



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

Análisis de plantas medicinales y
compuestos con actividad
anti-Helicobacter pylori.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

B I Ó L O G O

P R E S E N T A :

ISRAEL CASTILLO JUÁREZ

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. IRMA ROMERO ÁLVAREZ



FACULTAD DE CIENCIAS
UNAM

2005



FACULTAD DE CIENCIAS
SECCION ESCOLAR

m349233



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

ACT. MAURICIO AGUILAR GONZÁLEZ
Jefe de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo escrito:

" Análisis de plantas medicinales y compuestos con actividad anti- Helicobacter pylori."

realizado por el P. en B. Israel Castillo Juárez

con número de cuenta 09534003-2 , quien cubrió los créditos de la carrera de: Biología

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis
Propietario

Dra. Irma Romero Alvarez

Propietario

Dr. Heliodoro Celis Sandoval

Propietario

Dr. Rodolfo García Contreras

Rodolfo García Contreras

Suplente

M. en C. Silvia Escobedo Martínez

Silvia Escobedo M.

Suplente

M. en C. Carlos Lozano Flores

Consejo Departamental de Biología

FACULTAD DE CIENCIAS



UNIDAD DE ENSEÑANZA
DE BIOLOGÍA

M. en C. Juan Manuel Rodríguez Chávez

El presente trabajo se realizó bajo la dirección de la Dra. Irma Romero Álvarez en el laboratorio 2 del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M., con el apoyo y facilidades otorgadas por el Dr. Heliodoro Celis Sandoval del Instituto de Fisiología Celular de la U.N.A.M.

AGRADECIMIENTOS

“Al azar, a la insatisfacción del
hombre, a la necesidad y la
costumbre”.

Profeta del Nopal

A **María** (mi madre), quien es la razón de todo “lo bueno” que pueda hacer en esta vida.

A mis hermanos “que tanto me aguantan” y siempre saben perdonar mis errores.

A la Universidad Nacional Autónoma de México

A mis sinodales: Dra. Irma Romero Alvarez, Dr. Heliodoro Celis Sandoval, Dr. Rodolfo García Contreras, M. en C. Silvia Escobedo Martínez y al M. en C. Carlos Lozano Flores, por sus recomendaciones y aportaciones a este trabajo.

A mis amigos (ellos saben quienes).

A la M. en C. Silvia Escobedo Martínez por su valiosas recomendaciones y al Químico Carlos Huerta por su ayuda en cuestiones de etnobotánica, así como a la Sra. Ma. del Socorro Vega Montes y al Sr. Juan Rangel Gaspar por el material bibliográfico proporcionado.

A Saramago, Sabina y Sabines, así como a nuestros gloriosos Pumas por darnos ese bicampeonato tan anhelado.

INDICE

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
<u>CAPÍTULO 1:</u> <u><i>Helicobacter pylori</i></u>	8
1.1. GENERALIDADES.....	8
1.2. TAXONOMÍA.....	8
1.3. MORFOLOGÍA.....	9
1.4. HÁBITAT.....	10
1.5. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN.....	11
1.6. MODO DE TRANSMISIÓN Y RESERVORIOS.....	12
1.7. PATOLOGÍA.....	12
1.7.1. Mecanismo patógeno de <i>H. pylori</i>	12
1.7.2. Gastritis y úlceras.....	14
1.7.3. Cáncer gástrico.....	15
1.8. TRATAMIENTO.....	16
1.9. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS.....	16
1.10. MODELOS ANIMALES.....	20
1.11. <i>H. pylori</i> : ¿patógena o biota natural del humano?.....	21
<u>CAPÍTULO 2:</u> <u>PLANTAS CON ACTIVIDAD ANTI-<i>H. pylori</i></u>	23
2.1. GENERALIDADES	23
2.2. EXTRACTOS DE PLANTAS CON ACTIVIDAD ANTI- <i>H. pylori</i> A NIVEL MUNDIAL.....	24
2.2.1. Concentración mínima inhibitoria (MIC).....	24
2.2.2. Mecanismos de inhibición.....	28
2.2.3. Actividad de los extractos <i>in vivo</i>	29
2.3. COMPUESTOS AISLADOS DE PLANTAS CON ACTIVIDAD ANTI- <i>H. pylori</i> A NIVEL MUNDIAL.....	29
2.3.1. Mecanismo de inhibición.....	45
2.3.2. Actividad de los compuestos <i>in vivo</i>	45
2.4. PLANTAS CON ACTIVIDAD ANTI- <i>H. pylori</i> QUE SE EMPLEAN EN LA MEDICINA TRADICIONAL MEXICANA....	46
<u>CAPÍTULO 3.</u> <u>PLANTAS MEXICANAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO CONTRA GASTRITIS Y ENFERMEDADES RELACIONADAS</u>	48
3.1. GENERALIDADES.....	48
3.2. PLANTAS MÁS UTILIZADAS CONTRA LA GASTRITIS Y PADECIMIENTOS RELACIONADOS CON EL “DOLOR DE ESTÓMAGO”.....	48
3.2.1. Cuachalalate.....	52
3.2.1.1. Taxonomía.....	52
3.2.1.2. Nombres comunes.....	52
3.2.1.3. Descripción.....	52

3.2.1.4. Distribución.....	53
3.2.1.5. Uso etnobotánico.....	53
3.2.1.6. Uso comercial.....	54
3.2.1.7. Modo de empleo.....	55
3.2.1.8. Compuestos aislados.....	55
3.2.1.9. Actividad biológica y efectos sinérgicos.....	61
3.2.1.9.1. Anticancerígeno.....	61
3.2.1.9.2. Antiulceroso-gastroprotector.....	61
3.2.1.9.3. Hipocolesterolemia.....	62
3.2.1.9.4. Anti-inflamatorio.....	62
3.2.1.9.5. Antifúngico.....	63
3.2.1.9.6. Antimicrobiano.....	63
3.2.1.9.7. Cicatrizante.....	63
3.2.1.9.8. Efecto anti-Tripanozoma.....	63
3.2.2. Cancerina.....	64
3.2.2.1. Taxonomía.....	64
3.2.2.2. Nombres comunes.....	64
3.2.2.3. Descripción.....	64
3.2.2.4. Distribución.....	64
3.2.2.5. Uso etnobotánico.....	65
3.2.2.6. Uso comercial.....	65
3.2.2.7. Compuestos aislados.....	65
3.2.2.8. Actividad biológica.....	65
3.2.2.8.1. Antiulceroso-gastroprotector.....	65
3.2.2.8.2. Anti-inflamatorio.....	65
3.2.3. Otras plantas utilizadas contra la gastritis y padecimientos relacionados.....	69
<u>CAPÍTULO 4.</u> <u>DISCUSIÓN</u>	70
<u>CAPÍTULO 5.</u> <u>CONCLUSIÓN</u>	74
<u>CAPÍTULO 6.</u> <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	76
<u>CAPÍTULO 7.</u> <u>ANEXO</u>	99
7.1. CLASIFICACIÓN DE LA GASTRITIS: SISTEMA SYDNEY	99
7.1.1. Vertiente histológica.....	99
7.1.2. Vertiente endoscópica.....	100

RESUMEN

La bacteria *Helicobacter pylori* es el principal agente etiológico de la gastritis crónica, así como de otros padecimientos relacionados como las úlceras y el cáncer. Este descubrimiento les hizo acreedores al premio Nobel de Medicina y Fisiología 2005 a los investigadores Barry Marshall y Robin Warren quienes la aislaron y la asociaron con dichas enfermedades en los años ochenta.

En los últimos años se han tratado estas patologías de una manera efectiva con el uso de antibióticos que actúan sobre la bacteria. Sin embargo, el problema radica en el aumento en la resistencia de la bacteria a los antibióticos, lo que ha llevado a una búsqueda constante de nuevos compuestos que garanticen el control de esta bacteria y sobre todo, a la búsqueda de nuevos blancos. Por otra parte, también se busca que estos nuevos compuestos no tengan o disminuyan los efectos secundarios que se presentan en el actual tratamiento.

La fuente original de muchos fármacos ha sido los productos naturales, en particular las plantas medicinales. México es un país en el cual el uso de plantas medicinales es común en una buena parte de la población para tratar diferentes enfermedades. Nuestro país es privilegiado por tener una gran riqueza florística con un elevado número de especies endémicas.

Este trabajo tuvo como objetivo compilar y discutir la información existente, respecto a los estudios realizados a nivel mundial, de plantas con actividad anti-*H. pylori*, hasta el 2005. Los resultados de la investigación mostraron que existen muchos reportes de plantas que se utilizan en la medicina tradicional de otros países con actividad anti-*H. pylori*, de estas plantas se han aislado algunos compuestos, pero hasta la fecha son contados los trabajos en los que se demuestre su efectividad, usando modelos in vivo. Por otra parte, se encontró que hay casi un ciento de trabajos de plantas con actividad anti-*H. pylori*, pero que hasta el 2005 no hay un solo trabajo realizado por grupos mexicanos, que relacione el uso de plantas utilizadas en la medicina tradicional mexicana con la bacteria. Algunas de las plantas con actividad anti-*H. pylori* reportadas a nivel mundial, se utilizan también en México pero ninguna de ellas es nativa y mucho menos endémica de nuestro país.

Este trabajo, además de presentar el panorama actual sobre este tema, sirve de consulta y como base para realizar estudios que permitan identificar o diseñar nuevos compuestos para el control de las enfermedades relacionadas con *H. pylori*. Además, llama la atención para iniciar investigaciones mexicanas sobre nuestras plantas con potencial anti-*H. pylori*, principalmente de las nativas o endémicas de México para aprovechar mejor nuestra riqueza.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La bacteria patógena *Helicobacter pylori* ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud como el principal agente causante de la gastritis aguda, de la úlcera péptica y duodenal, así como un factor de predisposición del carcinoma gástrico. Se calcula que el 50% de la población mundial está colonizada por esta bacteria, sin embargo, no todos los individuos desarrollan las patologías asociadas a ella.

A partir del establecimiento de *H. pylori* como el agente infeccioso causante de la gastritis, ésta bacteria ha sido sujeta a una intensa investigación en diversos campos (baste una mirada al número de artículos publicados al respecto en la literatura científica en 2004, más de 1700). Muchas de estas investigaciones están encaminadas a la búsqueda de la terapia más adecuada y actualmente se tienen buenos resultados con el uso de dos antibióticos y antiácidos. No obstante, esta combinación no siempre es exitosa, principalmente porque las bacterias han desarrollado resistencia a los antibióticos ya existentes, además que, frecuentemente, estas terapias producen efectos secundarios perjudiciales para el organismo, tales como diarreas, náuseas, dolor abdominal, dispepsia, etc. Así pues, es cada vez más demandante la obtención de nuevos compuestos antibacterianos y alternativas con efectos secundarios menores.

La fuente original de muchos fármacos ha sido los productos naturales, en particular las plantas medicinales. El uso de plantas medicinales en muchas regiones del mundo y en particular en México es común, se reporta que alrededor de 3,000 especies de la flora mexicana poseen atributos medicinales, sin embargo, solamente el 5% de ellas se les ha realizado una valoración farmacológica y biomédica.

Para el caso concreto de las enfermedades producidas por *H. pylori*, existen considerables estudios de la medicina tradicional china, hindú, africana y brasileña, entre otras, acerca de plantas utilizadas para el tratamiento de la gastritis y úlcera y se han aislado compuestos de ellas, sin embargo, toda esta información no se encuentra clasificada. En el caso de México, aunque se conocen alrededor de 50 especies utilizadas para el tratamiento de estas enfermedades, se han realizado relativamente pocos estudios al respecto y ninguno relacionado con actividad anti-*H. pylori*.

Considerando la gran riqueza y diversidad florística de nuestro país es necesario estudiar nuestras plantas medicinales, usadas tradicionalmente en el tratamiento de este tipo de enfermedades para aislar compuestos y averiguar el sitio de acción de ellos en el metabolismo de las bacterias, de tal manera que se puedan desarrollar nuevos fármacos selectivos para su erradicación.

Por lo que el objetivo de la presente Tesis es realizar una revisión exhaustiva de los trabajos relacionados con extractos y compuestos aislados de plantas con actividad anti-*H. pylori* a nivel mundial.

CAPÍTULO 1: *Helicobacter pylori*

1.1. GENERALIDADES

Helicobacter pylori es un microorganismo que se ha adaptado perfectamente a las condiciones hostiles del estómago humano. Esta bacteria ya había sido observada por patólogos en cortes histológicos de estómagos animales y humanos con padecimientos gastrointestinales (Bizzozero, 1893; Salomón, 1896; Krienitz, 1906; Palmer, 1954) pero no fue, sino hasta los inicios de los años ochentas, cuando es aislada por primera vez y asociada directamente con la gastritis crónica por Barry J. Marshall y J. Robin Warren, a quienes este descubrimiento les valió el premio Nobel de Medicina y Fisiología del 2005 (Marshall y Warren, 1984).

En 1994 la Organización Mundial de la Salud la declara como la causante principal de la úlcera péptica y duodenal, así como de ciertos tipos de cánceres (IARC, 1994). Se calcula que el 50% de la población mundial esta colonizada con esta bacteria, aunque esta cifra puede aumentar considerablemente dependiendo de la región o país (Taylor y Parsonnet, 1995). Un aspecto interesante es que el número de individuos colonizados que desarrolla alguna de las patologías relacionadas con *H. pylori* es relativamente bajo, por lo cual éstos padecimientos se han asociado solo a cierto tipo de cepas que se señalan como altamente virulentas (Ogura *et al*, 2000). En los últimos años se ha complicado el panorama, ya que se ha propuesto que la relación de *H. pylori* con su huésped no es necesariamente la de un patógeno, sino la de un comensal o la de una biota natural del humano (Blaser, 1999a). Existen cada vez mas evidencias que apoyan ésta teoría, por lo que actualmente se esta en un dilema clínico sobre si realmente se debe o no eliminar a esta bacteria (Blaser, 1999b; Torres, 2000).

1.2. TAXONOMÍA

A partir de que Marshall y Warren aíslan y describen por primera vez a *H. pylori*, se empiezan a realizar estudios taxonómicos formales sobre esta bacteria (Marshall y Warren, 1984).

En un principio, se incluyó dentro del género *Campylobacter* debido a que compartía con este grupo algunas características como su morfología curveada, el crecimiento en medios ricos y condiciones microaerofilicas, su incapacidad para fermentar glucosa, la sensibilidad a metronidazol y el contenido de G-C de su DNA (34%), por lo que en 1985 se validó el nombre de *Campylobacter pyloridis* y el epíteto fue revisado y corregido en 1987, quedando como *Campylobacter pylori* (Marshall y Goodwin, 1987).

Posteriormente, estudios de microscopía electrónica mostraron que tenía múltiples flagelos unipolares, en contraste con los bipolares de *Campylobacter*. Los estudios bioquímicos indicaron diferencias en el tipo de proteínas y ácidos grasos; y el análisis de la secuencia del RNAr 16s, mostró una distancia suficiente para excluir a la bacteria de este género y crear el nuevo género *Helicobacter*, cuyo primer miembro fue *H. pylori* (Pearson *et al*, 1984; Goodwin *et al.*, 1985 y 1989a y b; Romaniuk *et al.*, 1987).

Actualmente el género *Helicobacter* cuenta con 18 especies validadas y otras dos candidatas, las cuales fueron designadas por el Comité Internacional de Sistemática Bacteriológica (Murray y Stackebrandt, 1995).

1.3. MORFOLOGÍA

La bacteria puede tener una forma curvada, espiral o fusiforme, pero en condiciones optimas presenta una típica forma de “S” (Fig. 1a), mide de 0.2-1.2 μm de diámetro y de 1.5- 5 μm de largo. Presenta de 5 a 7 flagelos unipolares, los cuales tienen 30 nm de diámetro, con un filamento de alrededor de 3 μm y suelen presentar bulbos terminales (Solnick y Schauer, 2001) (Fig 1b).

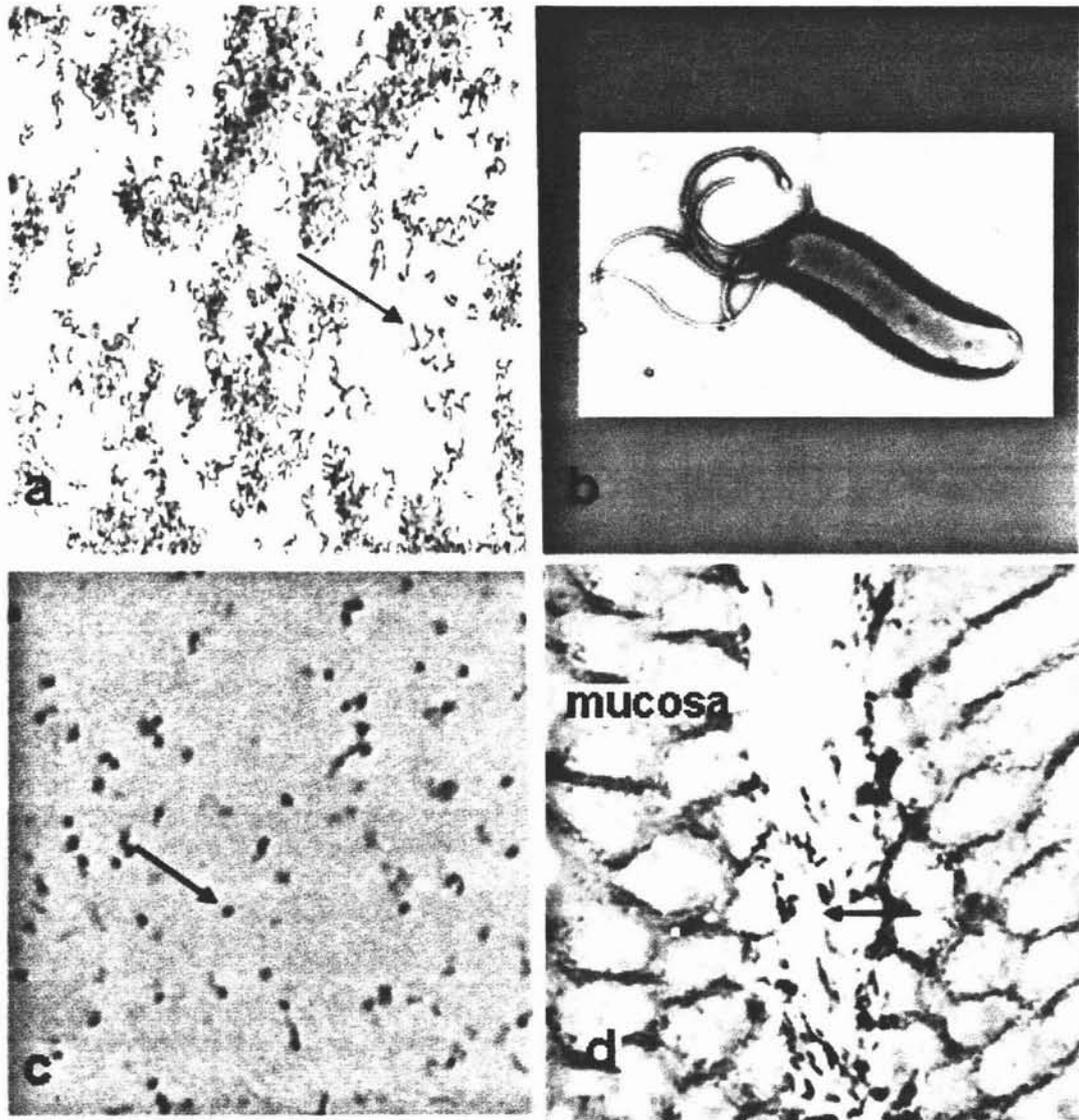


Fig. 1. Morfología de *H. pylori*. a) Bacilos polimórficos teñidos con Gram. b) Micrografía electrónica c) Formas cocoides de un cultivo “viejo” de más de 7 días. d) Corte histológico de estómago humano utilizando la tinción Warthin-Starry en la que se muestra la mucosa glandular.

En cultivos viejos (mas de tres días), o en condiciones desfavorables, la forma predominante es la coccoide (Fig. 1c). Aunque aun está en discusión la viabilidad de estas formas, se plantea que puede ser un mecanismo de resistencia, así como de transmisión de la bacteria (O'Rourke y Bode, 2001).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En cortes histológicos de estómago la bacteria presenta una forma bacilar y se localiza muy cercana al epitelio gástrico (dentro de la capa de moco) (Fig 1d), principalmente en las regiones del antro y píloro. La adhesión de la bacteria al epitelio gástrico, produce la formación de un pedestal, el cual esta asociado con un rearrreglo del citoesqueleto.

En condiciones de laboratorio requiere de medios artificiales ricos en nutrientes como peptona, triptona, extracto de levadura, glucosa, suplementados con sangre y suero fetal bovino. También necesita de condiciones microaerofílicas con una concentración de 10% de CO₂ y alrededor de 5% O₂. Es de lento crecimiento (de 3-7 días) y en medios sólidos las colonias son pequeñas y translúcidas (Fig. 2) (Dehesa, 1993).

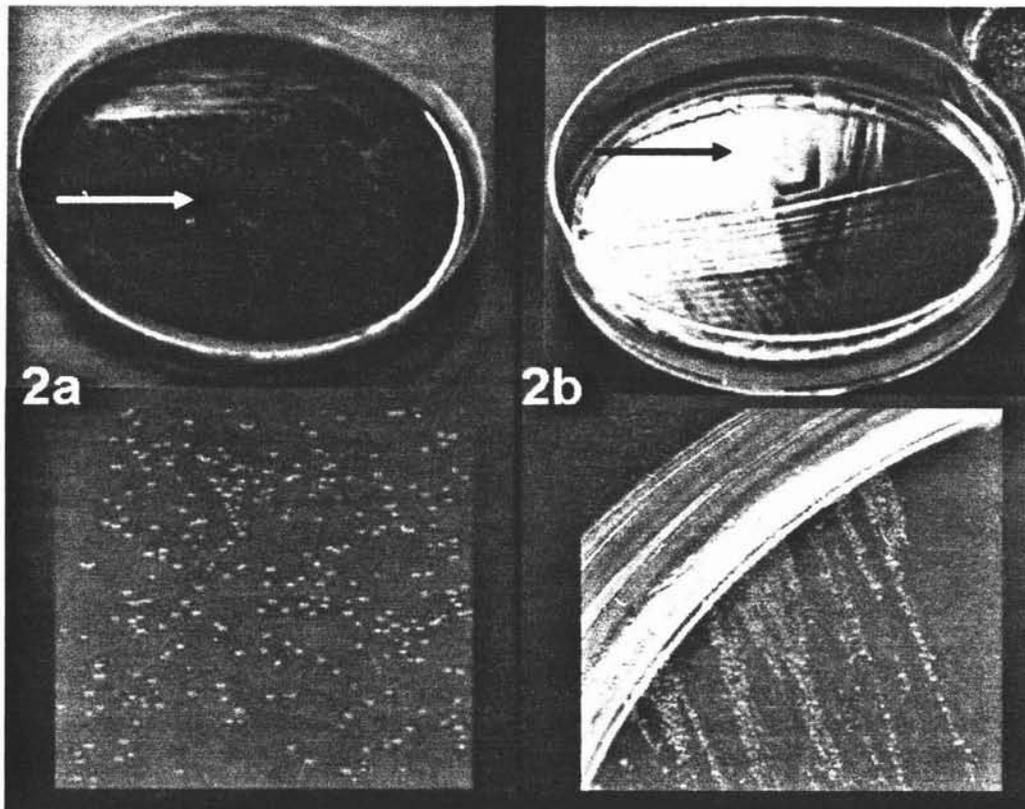


Fig. 2. Cultivo de *H. pylori*. Colonias translúcidas de *H. pylori* crecidas en medio sólido. a) En un medio con sangre de caballo b) en un medio con ciclodextrinas.

1.4. HÁBITAT

La bacteria habita en la superficie del epitelio del estómago específicamente en la región del píloro y antro. Aunque el hospedero natural es el humano, se ha visto que habita en otros animales, en los que se encuentran ciertos grupos de monos, así como en perros y gatos (Fox y Lee, 1997). También existe una gran cantidad de publicaciones en las que se ha reportado que la bacteria es capaz de colonizar y producir gastritis, úlcera y cáncer gástrico en modelos animales utilizando ratones, cerdos, monos, jerbos, gatos y cobayos (Ferrero y Fox, 2001).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Existen otras especies del género *Helicobacter* que ocupan de hospedero natural al humano, como son *H. heilmannii*, *H. pullorum*, *H. rappini*, *H. fennelliae*, *H. cinaedi* y otras especies del género que causan enfermedades diferentes a las relacionadas con *H. pylori* como son hepatitis, hepatocarcinomas, proctitis, colitis y necrosis hepática. (Tabla 1) (Fox y Lee, 1997).

Tabla 1. Principales especies patógenas del género *Helicobacter*.

<i>Helicobacter</i> sp.	Hospedero natural	Hospedero experimentales	Hábitat	Enfermedades
<i>H. pylori</i>	Humano, algunos primates, gato*	Ratón, cobayo, chango, gato, gerbo	Estómago	Gastritis/úlcera
<i>H. acinonychis</i>	Chita	Ratón	Estómago	Gastritis
<i>H. felis(x)</i>	Perro, gato	Ratón, perro, rata	Estómago	Gastritis
<i>H. heilmannii</i>	Puerco, gato, perro, hurón*, changos, humano*	Ratón	Estómago	Gastritis/úlcera
<i>H. mustelae</i>	Hurón	Hurón	Estómago	Gastritis/úlcera
<i>H. pullorum</i>	Gallina, humano*	----	Intestino/hígado	Hepatitis
<i>H. canis</i>	Perro, gato	----	Intestino (hígado)	Gastroenteritis, hepatitis
<i>H. bilis</i>	Ratón, rata	Ratón	Intestino (hígado)	Hepatitis
<i>H. hepaticus</i>	Ratón	Ratón	Intestino (hígado)	Hepatitis, hepatocarcinoma
<i>H. rappini</i>	Oveja, perro*, ratón*, humano*	cobayo	Intestino (estómago)	Aborto, necrosis hepática
<i>H. fennelliae</i>	Humano	chango	Intestino	Proctitis, colitis
<i>H. cinaedi</i>	Humano, hámster	chango	Intestino (sangre)	Proctitis, colitis

---- Infección experimental no reportada. () Sitios secundarios de infección. * Baja frecuencia de la bacteria en estos animales. Tomado y modificado de Ferrero y Fox, 2001.

1.5. PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN

Se ha observado que los niveles de prevalencia de la infección por *H. pylori* van disminuyendo conforme aumenta la edad de los hospederos y esto es más evidente en países desarrollados, en los que la sanidad, los servicios médicos y las condiciones de vida son mejores. La colonización por *H. pylori* es de alrededor del 30 al 50% de las personas en los países desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo puede exceder al 80% (Taylor y Parsonnet, 1995).

Existen diferencias en la prevalencia de la infección en individuos adultos por región o país, lo cual se ha visto que es debido a las tasas de adquisición de la bacteria en los primeros años de vida del hospedero. En países en los que la tasa de adquisición en la niñez (primeros 10 años de vida) es baja, da como resultado una población adulta con un predominio bajo de infectados; pero en países con una tasa de adquisición en la niñez elevada, la población adulta tiene un predominio de infección alto. Lo importante de esto es que después de los 10 años de edad, la tasa de adquisición se estabiliza al 1% por año, independientemente de la región (Mitchell *et al*, 1992).

En México la infección también se ha visto que se adquiere a edades tempranas, alcanzando un 80% en adultos jóvenes entre 18 y 20 años de edad, con una tasa de



incremento del 5% anual durante los primeros 10 años de vida (Torres *et al*, 1998). En cambio en países como Estados Unidos, la incidencia anual de infección es del 0.5% al 1% en individuos menores de 10 años y la infección aumenta hasta en un 50% en los adultos (Everhart *et al*, 2000).

1.6. MODO DE TRANSMISIÓN Y RESERVORIOS

Como ya se mencionó, la infección se realiza principalmente en la niñez y es la madre la que infecta al hijo en los primeros años de vida, aunque también se puede dar por el contacto con otras personas. Se plantea que en estas primeras etapas de la infección es cuando la bacteria puede ser eliminada por el hospedero ya que apenas comienza a establecerse en la mucosa gástrica (Malaty *et al*, 2000).

En cuanto a la forma de transmisión de la bacteria se han encontrado evidencias de varias vías:

- gastro-oral: el reflujo gastroesofágico, así como los vómitos en los niños, pueden ser vehículos de transmisión para la bacteria (Varoli *et al*, 1991; Leung *et al*, 1999).
- oral-oral: ya que se ha detectado la bacteria en placas dentales y saliva (Cellini *et al*, 1995; Ferguson *et al*, 1993).
- fecal-oral: se ha aislado *H. pylori* en heces fecales (Thomas *et al*, 1992).

Actualmente hay un gran número de estudios que proponen que la adquisición de *H. pylori* puede ocurrir por la vía ambiental, principalmente por animales y agua que son reservorios de la bacteria (Goodman *et al*, 1996). La principal evidencia que existe para plantear estos reservorios, es el alto grado de infección en gente involucrada con el manejo ó contacto con animales. Se ha propuesto incluso, un ciclo de *H. pylori* que incluye al perro como intermediario, basándose en un estudio hecho en familias que se dedican al pastoreo, actividad en la que el contacto con los perros es elevado (Dore *et al.*, 1999a). La infección también se puede dar por el contacto con cierto grupo de changos, como el macaco de la India, así como con animales domésticos como el gato y el perro, de los que se ha aislado *H. pylori* de sus estómagos (Handt *et al.*, 1994). También se ha visto, que las heces de las moscas caseras contienen *H. pylori* por lo que estos insectos además de ser reservorios, pueden ser vectores importantes para la transmisión (Argyros *et al*, 2000). Finalmente, se considera al agua (de beber, de ríos, arroyos y piscinas), como uno de los principales reservorios, así como una fuente importante de transmisión de la bacteria, debido a que se ha detectado la presencia de la bacteria y de su DNA en el agua, sin embargo, no se han podido cultivar los organismos. (Mitchell, 2001).

1.7. PATOLOGÍA

1.7.1. Mecanismo patógeno de *H. pylori*

Son varios los factores de virulencia de *H. pylori* involucrados en la colonización gástrica, daño al tejido y sobrevivencia. De los principales factores de colonización se encuentran: el flagelo, que le permite tener movimiento en la capa de moco; la ureasa, de vital importancia para la neutralización el ácido gástrico y de esta manera mantener un microambiente de pH neutro alrededor de la bacteria; las adhesinas,

que le permiten anclarse al epitelio gástrico y las proteínas de choque calórico, que están involucradas en la reparación en condiciones de estrés (Evans *et al.*, 1992; Lee, 1994; Perez-Perez *et al.*, 1992).

Sobre los factores de la bacteria involucrados en la **inflamación y daño al tejido gástrico**, podemos mencionar a la citotoxina vacuolizante (Vac A), la cual produce vacuolas en el epitelio gástrico conduciendo a la destrucción de la mucosa y la cual esta fuertemente asociada con el cáncer gástrico (Xiang *et al.*, 1995). Se han propuestos tres mecanismos de acción de esta citotoxina: 1) la formación de grandes vacuolas en el citoplasma de las células epiteliales que se originan a nivel perinuclear y que terminan llenando completamente el citosol, 2) aumento en la permeabilidad de las células polarizadas aumentando la salida de nutrientes y 3) inducción de la formación de canales a través de la bicapa lipídica (Ogura *et al.*, 2000 y Morales, 2000).

Otro factor involucrado en la inflamación, son los lipopolisacáridos que juegan un papel importante en la inducción de una respuesta inmune, vía CD 4 leucocítica. Así mismo, la presencia de fosfolipasa A y la alcohol deshidrogenasa que son responsables directas del daño a la mucosa gástrica. También, se han encontrado proteínas preinflamatorias, las cuales están asociadas a superficie y son capaces de activar células inflamatorias, incluyendo macrófagos y neutrófilos. Se ha visto que la ureasa induce fuertemente la aparición de macrófagos al producir intermediarios de oxígeno reactivos y citocinas preinflamatorias como son IL-1beta, IL-6, IL-8 y TNF-alfa (Sawai *et al.*, 1999; Ogura *et al.*, 2000).

Todos los factores mencionados son importantes en el daño, pero se plantea que el factor determinante en la patogenicidad de la bacteria, esta dado por un conjunto de genes que reciben el nombre de Pai-Cag, que es una isla de patogenicidad que presenta un elevado polimorfismo. Se sabe que el 60% de las cepas de *H. pylori*, producen proteínas codificadas por esta isla, como son Cag A (proteína asociada al gen A) que codifica para una proteína de membrana externa, de la cual no se sabe bien su función, pero es la mejor caracterizada hasta ahora de todos los factores de la isla. Los demás genes de la isla están involucrados en la fosforilación de tirosinas para la internalización de Cag A en las células epiteliales gástricas, así como en la inducción del proceso de inflamación (Ogura *et al.*, 2000 y Morales, 2000).

Dentro de los **factores de sobrevivencia**, la bacteria posee una superóxido dismutasa y una catalasa, que previene la fagocitosis (Hazell *et al.*, 1991; Spigelhalter *et al.*, 1993). También, se encuentran las formas cocoides, las cuales se presentan en cultivos viejos o cuando las condiciones del medio son desfavorables para la bacteria. Aunque se discute mucho acerca de su viabilidad, estas estructuras podrían darle una ventaja para permanecer en un estado de latencia, del cual podría salir cuando las condiciones vuelven a ser favorables. Además, se ha visto que la forma cocoide es capaz de reinfectar ratones, por lo que se propone como un medio de transmisión ya que se mantienen viables por muchos años (Wang *et al.*, 1997).

El daño que produce la bacteria en humanos es principalmente a nivel de la región antral y pilórica del estómago y en pocas ocasiones se localiza en el cuerpo; contrario a esto, se ha observado que en modelos animales con ratones y gerbos la colonización puede extenderse de una manera más cosmopolita (Sawada *et al.*, 1999; Lee *et al.*, 1997; Wang *et al.*, 1997; Watanabe *et al.*, 1998; Sawada *et al.*, 1998; Ikeno *et al.*, 1999).

Las principales enfermedades asociadas a *H. pylori* son la Gastritis crónica activa, la úlcera gástrica y duodenal y ciertos tipos de cáncer. A continuación se describe la participación de la bacteria en la patología y sus características.

1.7.2. Gastritis y úlceras

La gastritis se puede clasificar de acuerdo a varios criterios y por la combinación de los mismos según el Sistema Sydney (Price, 1991), pero para el caso de la patología desarrollada por *H. pylori*, solo consideraremos las gastritis agudas y crónicas que es donde la bacteria esta involucrada (ver Anexo 1).

La gastritis aguda incluye procesos inflamatorios en la mucosa y submucosa, que pueden desaparecer en días si se encuentra en una fase aguda y es retirado el factor causal. Existen una serie de factores ligados etiopatogénicamente a las gastritis como el alcohol, los fármacos, el estrés y *H. pylori*. Y aunque se sabe que las gastritis de tipo crónica no dependen de una sola causa, se describe a *H. pylori* como el principal agente causal (Valle *et al*, 1996, NIH, 1994).

Cuando la bacteria empieza colonizar, el huésped presenta en general dos mecanismos de defensa, uno **inflamatorio en la fase aguda** y uno **inmune (folicular) en la crónica**.

En la fase aguda, el organismo penetra a la capa mucosa del estómago, principalmente en las faveolas y muy cerca de la superficie del epitelio. El epitelio responde a la infección con depleción de mucinas, exfoliación celular y con cambios regenerativos compensatorios, además, comienzan a presentarse **células del sistema inmune como polimorfonucleares** dentro de las faveolas y lámina propia (ver figura 3a y 3b). Esta fase es acompañada por hipocloridia, así como de una disminución del ácido ascórbico en el jugo gástrico. Se ha visto que esta fase esta mediada por la liberación de lipopolisacáridos bacterianos que penetran por el epitelio dañado, induciendo la migración de los polimorfos. Esto va acompañado de otros productos bacterianos que liberan otros mediadores inflamatorios que incrementan la permeabilidad vascular. La bacteria estimula al epitelio provocando la liberación de la interleucina 8 (IL8) (Dixon, 2001).

Esta fase es de vida corta y en una pequeña parte de la población, particularmente en los niños, la bacteria puede ser controlada espontáneamente y la morfología del estómago retornar a su normalidad. Sin embargo, en la mayor parte de las personas, la respuesta inmune del hospedero es incapaz de eliminar la infección y en tres o cuatro semanas se manifiesta la acumulación de células inflamatorias, para dar origen a una gastritis crónica activa (Dixon, 2001).

La **gastritis crónica activa** se caracteriza por el arribo de **linfocitos y células plasmáticas a la mucosa** en respuesta a la gran producción de citocinas. La proliferación de células B y su subsiguiente diferenciación en células plasmáticas, producen la síntesis de IgM y anticuerpos que amplifican la reacción inflamatoria. La consistente presencia de *H. pylori*, hace que aparezca una segunda línea de defensa de las células B, las cuales se presentan en forma de **folículos linfoides** (Fig. 3c) con la producción de células plasmáticas y la síntesis de IgA. Cuando llega a este nivel la respuesta inmune es insuficiente para erradicar a la bacteria en la mayoría de los casos y si la aparición **de los folículos linfoides continua, ya se habla de una gastritis crónica activa**. La adquisición de tejido linfoide organizado en la mucosa gástrica constituye lo que se denomina MALT (del inglés mucosa-associated lymphoid tissue) (Dixon, 2001).

Si continúa la infección, el tejido gástrico sufre otro nivel más de daño, que es la **atrofia** y que consiste en la alteración de la estructura y pérdida de tejido glandular. La pérdida de glándulas provoca que se deje de secretar moco y sustancias elementales para mantener la funcionalidad de la mucosa, por lo que se empiezan a formar **úlceras** (Fig. 3d). Las úlceras consisten en una rotura de la mucosa que sobrepasa la *muscularis mucosae* y pueden presentarse tanto en el estómago como en el duodeno.

H. pylori esta relacionada con las **úlceras gástricas** en un 70 a 80% y estas pueden traer complicaciones como la perforación, que consiste en la apertura de la pared gástrica o duodenal a través del nicho ulceroso hacia la cavidad abdominal y la penetración, que se produce cuando la perforación de una úlcera entra en contacto con algún órgano vecino como puede ser el páncreas, la vía biliar, el hígado o el colon transversal (López, 1992, O'Connor, 1994).

La colonización de la mucosa duodenal por la bacteria produce duodenitis crónica, que la vuelve vulnerable al ataque por ácido pepsina o bilis, produciendo la úlcera duodenal. Para el caso de las **úlceras duodenales** la relación con la bacteria es mucho mayor y es del 90 al 100% de los casos. Y aunque el duodeno no es el nicho ecológico óptimo para *H. pylori*, ésta puede colonizar solo en aquellas zonas donde se encuentren **metaplasias gástricas**, en las que se sustituyen las células típicas del intestino por células características del estómago (Cover, 1995).

Si alguna o algunas de las patologías anteriores persisten por varios años, empieza a ver cambios de fibras y pérdida de funcionalidad celular, así como un cambio de células oxínticas a células mucosas (**metaplasia mucosa**). Un punto interesante es que la prevalencia de *H. pylori* disminuye con el incremento de la atrofia glandular, ya que el organismo solo coloniza el epitelio gástrico y esta totalmente ausente en las zonas con metaplasia intestinal. La atrofia en la gastritis producida por *H. pylori* esta asociada con cepas que presentan la citotoxina vacuolizante (Vac A) y la proteína CagA. (Dixon, 2001).

Ya en un estado de infección muy avanzado, aparece la **metaplasia intestinal** (Fig. 4a y 4b) que consiste en el cambio de células propias del estómago (epitelio cúbico simple) por células presentes en el intestino (epitelio cilíndrico simple con células caliciformes y microvellosidades). Este tipo de metaplasia es muy común en la gastritis crónica y esta relacionada con la edad del huésped, la cual se presenta principalmente en el antro aunque también se ha visto en el cuerpo y esta asociada con úlceras gástricas y duodenales. Se plantea la posibilidad de que las metaplasias intestinales sean otro "mecanismo de defensa" del hospedero, ya que la bacteria no se puede adherir al epitelio intestinal (Dixon, 2001).

1.7.3. Cáncer gástrico

El cáncer gástrico es uno de los principales males que afectan a la población a nivel mundial, de ahí que la asociación entre cáncer gástrico y *H. pylori* trajera gran interés cuando la Organización Mundial de la Salud, definió a esta bacteria como un carcinógeno grupo I (IARC, 1994).

Los posibles mecanismos por los cuales se asocia a *H. pylori* con el cáncer gástrico son dos, el primero es un efecto carcinogénico de la misma bacteria y el segundo, el establecimiento de un ambiente carcinogénico producto de una infección prolongada por *H. pylori*, ya que la bacteria puede causar inflamación de la mucosa gástrica, la infección crónica causa atrofia, que a su vez genera metaplasia intestinal y

estos cambios son considerados precursores del cáncer gástrico (Fig. 4c). (Asaka *et al*, 2001).

El tiempo para desarrollar cáncer gástrico en los individuos infectados con *H. pylori* es relativamente largo. El proceso de gastritis superficial a gastritis atrófica puede llevar 10 años o más, posteriormente se presenta una extensión de la atrofia de la región del píloro a las glándulas fúndicas y la metaplasia intestinal puede tardar otros 10 años (Kimura, 1972; Kuipers *et al*, 1997; Satoh *et al*, 1996); aunque en el caso de modelos animales se han reportado procesos cancerígenos que se presentan en solo semanas de infección (Sawada *et al*, 1998; Ikeno *et al*, 1999).

La infección de *H. pylori* esta involucrada en la progresión de gastritis atrófica y metaplasia intestinal (Sakaki *et al*, 1995), así como ésta última se relaciona fuertemente con el cáncer gástrico (Fig. 4c). El cáncer gástrico solo se presenta en una minoría de gente infectada con *H. pylori*, ya que la mayoría es asintomática a lo largo de su vida (Blaser, 1992; Craanen *et al*, 1992; Valle *et al*, 1996), pero se ha visto que se presenta mas en países desarrollados que en los no desarrollados (Gill y Desai, 1993; Glupczynski *et al*, 1992). Una explicación para este fenómeno se basa en las diferencias de toxicidad de las cepas y se ha llegado a sugerir que la infección por *H. pylori* siempre causa gastritis agudas y gastritis crónica no-atrónica, pero que las patologías siguientes, varían de acuerdo a las características de la cepa (Wyle y Chang, 1993). Aun queda mucho por investigar sobre la relación de la bacteria con el cáncer gástrico, pero se puede concluir que el desarrollo de este padecimiento depende de las diferencias entre las cepas, de las variaciones en la inmunidad del hospedero, así como del tiempo de infección (Kuipers, 1998).

1.8. TRATAMIENTO

El Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos, el *Maastricht Consensus* de Europa y el Consenso Canadiense recomiendan una terapia antibiótica en algunas de las patologías gastro-duodenales asociadas a la infección por *H. pylori* (NIH, 1994). Las terapias actuales comprenden tres o cuatro medicamentos, que comúnmente incluyen dos antibióticos (tales como amoxicilina, metronidazol, tetraciclina o claritromicina), inhibidores del ácido (tales como inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H₂) o sales de bismuto (Dehesa *et al*, 1998; Goodwin, 1997, Wu *et al*, 2000). Con el uso de tales regímenes combinados durante siete a diez días, es posible tener tasas de erradicación mayores del 90% (Torres, 2000).

1.9. RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

En los países industrializados los actuales tratamientos tienen del 85 al 90% de éxito en la erradicación de las cepas de *H. pylori*. Pero existen varios casos en los que la terapia falla y vuelve a reincidir la infección después del tratamiento. Es probable que esto se deba a la existencia de cepas resistentes, las cuales se han ido seleccionando de poblaciones en las que coexisten con cepas sensibles (Kim *et al*, 2003). Así mismo, el mal uso de los antibióticos esta contribuyendo al incremento en la velocidad de aparición y selección de estas cepas.

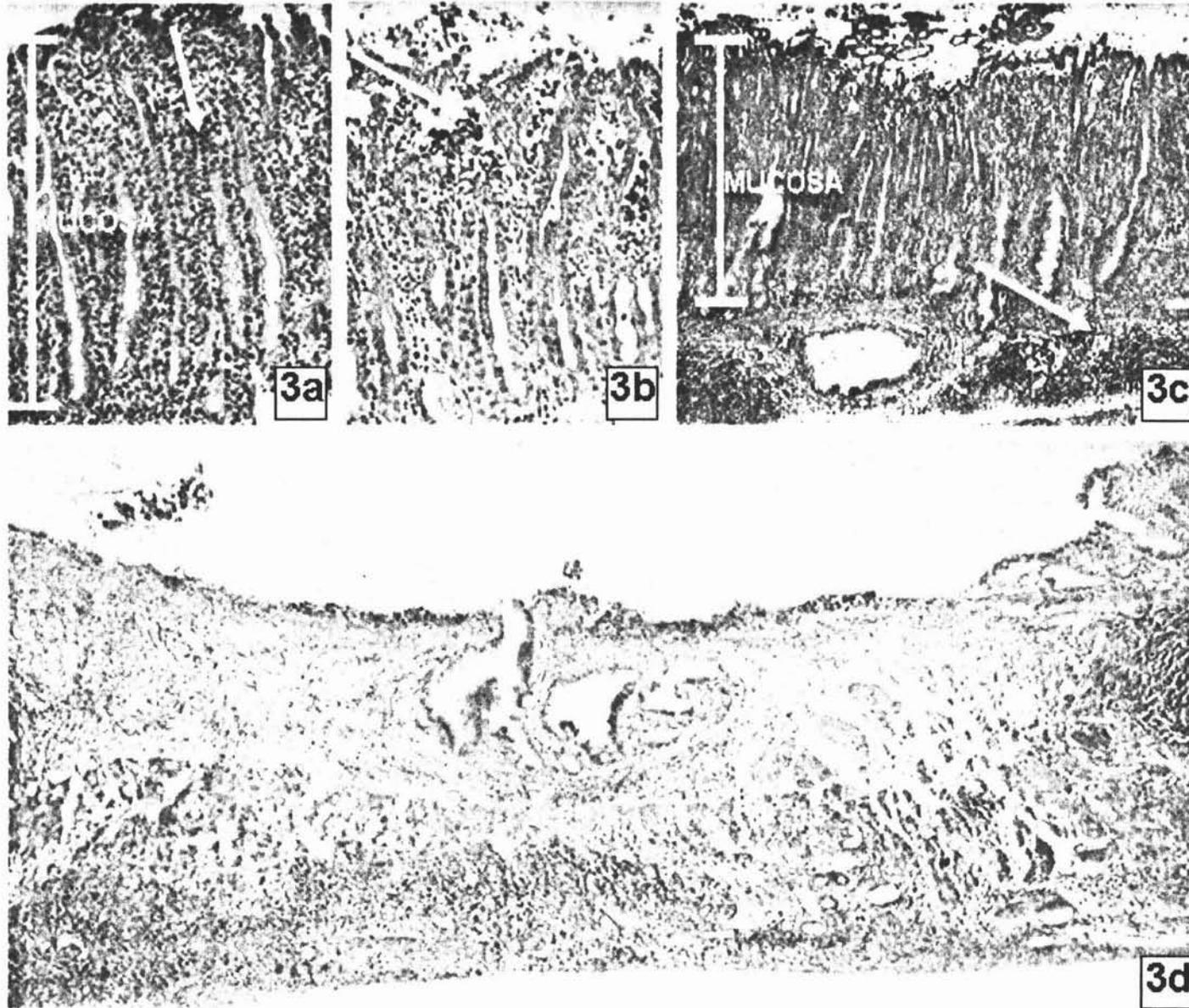
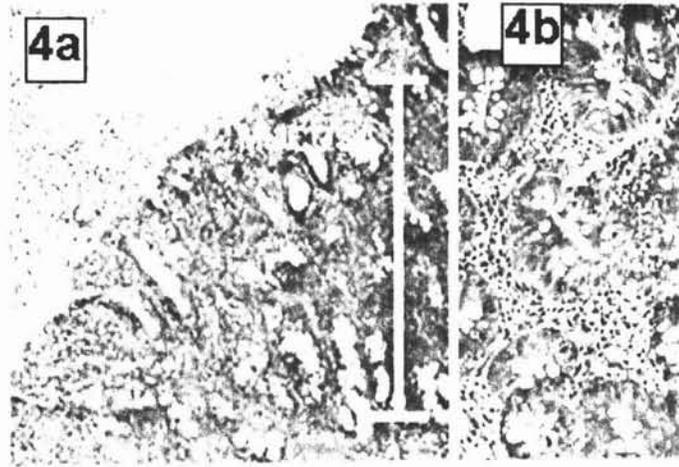


Fig. 3. Cambios histopatológicos observados durante la infección con *H. pylori* utilizando un modelo animal con gerbos. a y b) a 4 semanas de infección, se observa en el epitelio de la mucosa infiltrado de polimorfonucleares y microabscesos intrafaveolares. c. a 8 semanas de infección, se observa una gastritis crónica activa, que se caracteriza por una gran cantidad de infiltrado de células mononucleares y neutrófilos tanto en la mucosa como en la submucosa, así como la presencia de folículos atrofiados. d) 26 semanas de infección, se forman úlceras, en cuya base se presenta tejido granuloso con células inflamatorias y material necrótico (Imágenes tomadas de Ikeno *et al.*, 1999).



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fig. 4. Cambios histopatológicos observados durante la infección con *H. pylori* utilizando un modelo animal con gerbos. a y b) 39-52 semanas de infección, se observa metaplasia intestinal, que son glándulas compuestas por células columnares (epitelio parecido al intestino) y células "globo" productoras de sialomucinas y sulfomucinas. c) 52-60 semanas de infección, se observa un adenocarcinoma en la región pilórica, en el que se destacan glándulas atípicas que invaden la capa muscular destruyendo la arquitectura glandular (Imágenes tomadas de Watanabe *et al.*, 1998).

La claritromicina (macrólido) y el metronidazol (Fig. 5a y 5b), son los antibióticos más usados para el tratamiento contra *H. pylori*. Para el caso del metronidazol se ha reportado que la resistencia al antibiótico varía entre 10 y 50% en países desarrollados (Chiba *et al*, 1992, Graham *et al*, 1992). El metronidazol se activa reduciendo su grupo nitro al llegar a la célula blanco, dando como resultado la generación de un radical libre, el cual oxida el ADN bacteriano provocando la ruptura de la doble hélice (Edwards, 1993, Sisson *et al*, 2001). Se han encontrado varias enzimas en *H. pylori* involucradas en la activación del metronidazol como la piruvato-flavodoxina oxidoreductasa y la nitrorreductasa insensible a oxígeno (Goodwin *et al*, 1998). Mutaciones en el gen *rdrA* que codifica para el gen de la nitrorreductasa, produce proteínas inactivas y conducen por tanto a la resistencia. Sin embargo, se piensa que éste no es el único mecanismo involucrado, ya que existen cepas resistentes al metronidazol que no presentan mutaciones en el gen *rdxA* (Debets-Ossenkopp *et al*, 1999, Jeong *et al*, 2000) por tanto, debe haber otros mecanismos por determinar.

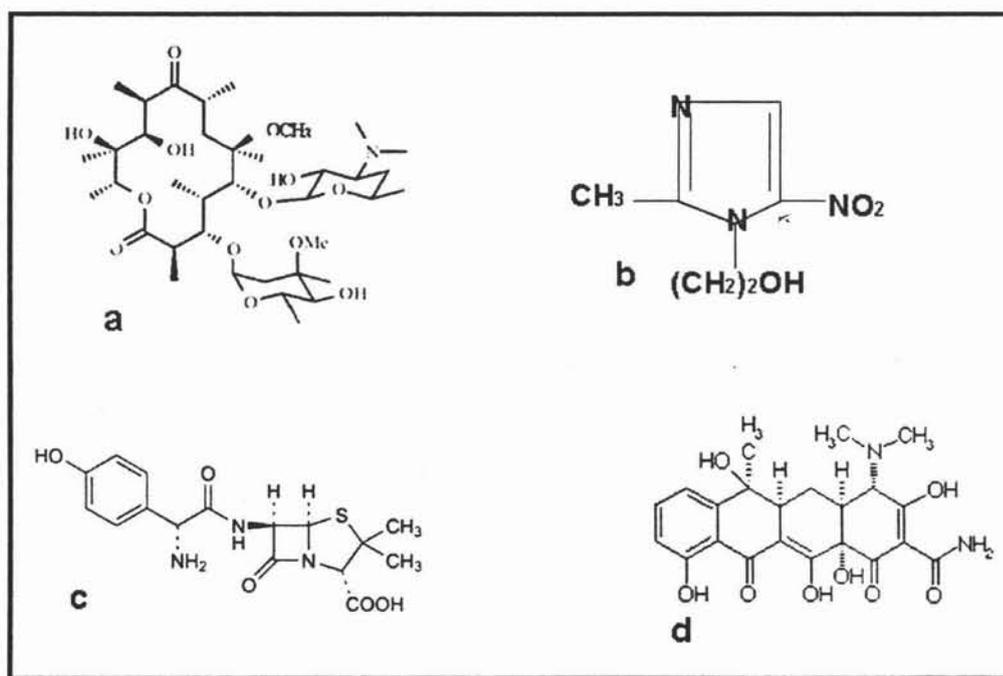


Fig. 5. Estructura química de los principales antibióticos utilizados contra *H. pylori*. a.-Claritromicina b.-"predroga" del metronidazol. c.- Amoxicilina. d.- Claritromicina.

En el caso de la claritromicina se reportan cepas resistentes entre el 14 y el 17% de los casos anuales en Estados Unidos (Graham, 1998). La forma de cómo actúa la claritromicina es inhibiendo la síntesis de proteínas al unirse directamente al RNAr 23S de la subunidad mayor del ribosoma. Se plantea que la resistencia es debida a mutaciones puntuales en el gen RNAr 23S, específicamente en la región de la actividad peptidil-transferasa en el dominio V (Vandoorn *et al*, 1999, Versalovic *et al*, 1996). Ésta mutación estaría provocando una disminución en la capacidad de unión del antibiótico

al ribosoma, de tal manera que ya no afectaría a la síntesis de proteínas (Occhialini *et al*, 1997).

La **amoxicilina** (Fig. 5c) es el único β -lactámico utilizado contra *H. pylori* y es el antibiótico al que menos resistencia se ha encontrado (Dore *et al*, 1999b, Han *et al*, 1999). Se sabe que las bacterias Gram-negativas frecuentemente se hacen resistentes a los β -lactámicos por la producción de la β lactamasa; sin embargo, no se ha reportado ninguna cepa de *H. pylori* que produzca esta enzima (Smith *et al*, 2001, Okamoto *et al*, 2002). Otros mecanismos propuestos para la resistencia a β -lactámicos son mutaciones en las proteínas de unión a penicilinas (PBPs), decremento en la permeabilidad de la droga a través de la pared celular y alteraciones en las bombas y porinas. Las PBPs son un grupo de enzimas involucradas en la biosíntesis del péptidoglicano de la pared celular y en *H. pylori* se han descrito tres (PBP1, PBP2 PBP3). Se ha demostrado que algunos cambios en PBP1 de *H. pylori*, están involucrados en la resistencia a amoxicilina y que además, éste fenotipo puede ser transmitido a otras cepas de *H. pylori* (Okamoto *et al*, 2002).

En cuanto a la tetraciclina (Fig. 5d) es una droga que se utiliza mucho para el tratamiento de otro tipo de infecciones y para la cual se ha reportado la aparición de cepas de *H. pylori* resistentes. La actividad del antibiótico es debida a su unión a la subunidad del 30s ribosomal, bloqueando la fijación del aminoacil tRNA al sitio del complejo RNA mensajero-ribosoma. La resistencia a este antibiótico se puede considerar baja y es menos del 2%, aunque la tasa más elevada reportada es de 5% en Japon y Korea (Kwon *et al*, 2000). El mecanismo de resistencia a tetraciclina aún no se ha determinado, sin embargo se ha visto que mutaciones en el RNAr 16S, impiden la unión del antibiótico al ribosoma (Trieber y Taylor, 2002).

Existen otros antibióticos contra *H. pylori* como es el caso de las fluoroquinolonas, sin embargo, son poco utilizadas por su bajo efecto en la erradicación de la bacteria. Se han encontrado cepas resistentes a este antibiótico, aunque la tasa se puede considerar baja ya que va de 4.75% a 11% (Debets *et al*, 1999; Cabrita *et al*, 2000). La actividad antibiótica de las fluoroquinolonas radica en que inhiben la subunidad A de la DNA girasa y la resistencia esta asociada a mutaciones en el gen *gyrA*, que codifica para las subunidades A de la enzima (Moore *et al*, 1995).

1.10. MODELOS ANIMALES

El desarrollo de modelos animales para la infección de *H. pylori*, ha tenido un enorme avance en los últimos 10 años y ha permitido conocer mas el papel de esta bacteria en el desarrollo de la gastritis y el cáncer.

Inicialmente se pensaba que la *H. pylori* infectaba estrictamente a humanos, es decir era especie-específica, pero investigaciones posteriores se encargaron de demostrar que podía infectar a otros animales no humanos.

En los primeros modelos se logró colonizar a changos, ratones genobióticos o inmunodeficientes con otros miembros del género como *H. felix* o *H. rappini*, sin embargo, no se hacia muy evidente la patología de la bacteria (Hazell *et al*, 1992; Lee, 1994).

En 1995 se consiguió infectar con *H. pylori* a ratones Balb c y C57 por algunas semanas, observando procesos inflamatorios en la submucosa así como erosión en la mucosa (Marchetti y Arico, 1995). Posteriormente, se probaron cepas muy virulentas para infectar ratones, como fue el caso de la cepa Sydney (Lee *et al*, 1997). Los reportes con el uso de ratones aumento y se observó que la bacteria era capaz de infectar un gran número de cepas de ratón, no obstante, solo se podían ver procesos inflamatorios, así

como daño ligero en la mucosa y la colonización llegaba a un máximo en algunas semanas y después decaía, hasta que ya no se registraban bacterias (Eaton *et al*, 2001).

En 1998, se reporta la infección de gerbos (*Meriones unguiculatus*) con *H. pylori* y se obtienen mejores resultados que en los trabajos anteriores con ratones, ya que en éstos, la cantidad de bacterias se mantiene constante por varias semanas y es más evidente el proceso de la gastritis (Watanabe *et al*, 1998). Para 1999 empiezan a aparecer trabajos enfocados al aspecto histológico, demostrando que se puede reproducir en gerbos la gastritis crónica activa, metaplasias intestinales y las úlceras gástricas y duodenales en tiempos relativamente cortos. Finalmente, la utilización del gerbo permitió demostrar la participación de *H. pylori* en la producción de ciertos tipos de cánceres (Sawada *et al*, 1998; Ikeno *et al*, 1999) y actualmente existen varios modelos animales que brindan resultados satisfactorios de acuerdo a las necesidades de las investigaciones (Smith *et al*, 1996; Wang *et al.*, 1997; Ferrero *et al*, 1997; Shomer *et al*, 1998; Osaki *et al*, 1998; Sawai *et al*, 1999; Eaton *et al*, 2001; Driessen *et al*, 2002; Koga *et al*, 2002; Nishi *et al*, 2003).

1.11. *H. pylori*: ¿patógena o biota natural del humano?

El haber demostrado que la bacteria *H. pylori* es un agente infeccioso relacionado con la úlcera péptica y el cáncer gástrico ha sido el descubrimiento más importante de los últimos 50 años en el campo de la gastroenterología, ya que ha cambiado el rumbo de las investigaciones así como la forma de tratar ciertos padecimientos. Desde un punto de vista médico y sobretodo de los intereses de las compañías farmacéuticas la bacteria ha sido considerada como un patógeno, por lo cual se ha buscado la forma de eliminarla (Torres, 2000); pero actualmente, existe una propuesta diferente sobre la relación de *H. pylori* con su huésped y que consiste en verla desde una perspectiva biológica, considerándola no como un patógeno sino como un comensal o una biota normal del estómago, la cual solo puede causar daño bajo ciertas circunstancias (Blaser, 1999a y b).

Los datos en los que se basa esta teoría son los siguientes:

- La colonización de *H. pylori* es elevada a nivel mundial (50% de la población), pero alrededor del 80% de los individuos viven infectados durante toda su vida sin desarrollar alguna enfermedad relacionada con la bacteria (Torres, 2000).
- La colonización de *H. pylori* en humanos ha ido desapareciendo debido al excesivo y vasto uso de antibióticos durante los últimos 50 años, así como por una disminución en la incidencia y prevalencia de *H. pylori* en los niños, que se sabe son el principal amplificador de la bacteria en las poblaciones humanas (Blaser, 1999a).
- *H. pylori* no es un microbio que haya colonizado recientemente al humano como lo son *Mycobacterium tuberculosis*, el virus del VIH o el del sarampión, se ha encontrado que ha sido parte de la microbiota normal de los humanos y de sus ancestros durante millones de años, tiempo en el cual pudieron desarrollarse importantes adaptaciones que trajeran beneficios mutuos (Blaser, 1997, Blaser, 1998).
- A medida que *H. pylori* ha ido desapareciendo, la úlcera péptica y el cáncer gástrico distal han disminuido considerablemente, sin embargo, padecimientos como el reflujo gastroesofágico, el síndrome de Barrett, el adenocarcinoma del esófago inferior y del cardias gástrico, han aumentado

de manera considerable y progresiva (Howson *et al*, 1986, Blot *et al*, 1991, Pera *et al*, 1993).

- Las cepas de *H. pylori* son muy diversas ya que presentan un polimorfismo elevado y varias de ellas pueden coexistir en un mismo hospedero (Logan y Berg, 1996, Taylor *et al*, 1995, Jorgensen *et al*, 1996).

- El desarrollo de algún padecimiento producido por la bacteria, esta relacionado con cepas específicas que se consideran altamente virulentas (Blaser *et al*, 1996, Kuipers *et al*, 1995).

-Se han reportado cepas de *H. pylori* que pueden proteger de las enfermedades gástricas superiores, especialmente las Cag A+ e incluso se ha llegado a plantear el uso de bacterias ingeridas oralmente para protección de éstas enfermedades. Sin embargo esto no es tan sencillo, ya que también existe evidencia de que las cepas Cag A+ son las principales responsables de las enfermedades gástricas inferiores (Blaser, 1998b y Blaser, 1999a).

Con estos datos la nueva teoría plantea que en esencia todas las personas colonizadas con *H. pylori* desarrollan una respuesta del huésped, una inflamación gástrica que generalmente es asintomática (Graham, 1993, Hentschel *et al*, 1993), pero que el grado de la respuesta, lo determinarán las interacciones entre las poblaciones de *H. pylori* y el huésped.

El hecho de que la bacteria exhiba propiedades simbióticas o patógenas dependerá de un equilibrio que debe existir entre las diversas poblaciones de *H. pylori* y el humano y el cual se ha estado rompiendo por el uso desmedido de antibióticos y por los cambios en la forma de vida humana (Blaser, 1999a y b).

Como se dijo anteriormente, la colonización con *H. pylori* incrementa el riesgo de desarrollar enfermedades gástricas inferiores (E.G.I.), pero su eliminación aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedades gástricas superiores (E.G.S.). Esto sugiere que existen cepas con genotipos específicos que colonizan regiones del estómago específicas y que cuando se elimina o selecciona alguna cepa en especial se presenta un desequilibrio y el desarrollo de una enfermedad. Por ejemplo, se ha visto que las cepas Cag+ están altamente relacionadas con el desarrollo de la úlcera duodenal y el cáncer gástrico, por lo que se propone que la cepa bacteriana se encuentra fuera de su nicho apropiado (región gástrica inferior), por lo cual es nociva (Tabla 2). Ahora, si la cepa Cag+ se encuentra en su nicho (región gástrica superior), la colonización resulta benéfica, ya que protege de las E.G.S.

Para el caso de las cepas Cag-, independientemente de la región que colonicen se mantienen en un estado neutral, esto es debido a la baja interacción con el huésped. Aunque aún se están estudiando las relaciones entre las poblaciones de cepas en un mismo nicho, es de suponer que son más complejas de lo que los modelos actuales plantean.

El estudio de *H. pylori* desde un punto de vista biológico (ecológico), ha permitido empezar a entender las interacciones, a corto y a largo plazo, entre las diversas cepas de bacteria y el huésped, por lo que antes de comenzar una campaña de erradicación de la bacteria a nivel mundial, hay que investigar los probables beneficios y los riesgos que pudiera traer eliminar una bacteria que ha estado con nosotros por millones de años (Torres, 2000). Actualmente se recomienda la eliminación de *H. pylori*, únicamente cuando el paciente tenga úlcera péptica y/o linfomas gástricos MALT (Blaser, 1999a, Torres, 2000).

Tabla 2. Relación de *H. pylori* y las enfermedades gastrointestinales.

	ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL	COLONIZACION		INTERACCION DE CEPAS CON EL HUÉSPED	
SUPERIORES (estómago superior y esófago)	Reflujo gastroesofágico	↓ SI SE ELIMINA <i>H. pylori</i>	↑ SI NO SE ELIMINA <i>H. pylori</i>	Cag+ ◀	Cag-
	Esofagitis por reflujo				
	Adenocarcinomas esofágicos y del cardias gástrico	↑ APARECEN LAS E.G.S	↓ PROTEGE DE LAS E.G.S	Benéfica	Neutral
	Síndrome de Barret				
INFERIORES (Estómago inferior y duodeno)	Úlcera duodenal	↓ SI SE ELIMINA <i>H. pylori</i>	↑ SI NO SE ELIMINA <i>H. pylori</i>	Cag+ 	Cag- 
	Cáncer gástrico	↓ DESAPARECEN LAS E.G.I	↑ APARECEN LAS E.G.I	Nociva	Neutral

CAPÍTULO 2: PLANTAS CON ACTIVIDAD ANTI-*H. PYLORI*

2.1. GENERALIDADES

Existe una gran cantidad de estudios en diversos países sobre plantas, o más correctamente, sobre extractos de plantas y compuestos aislados de ellas, con actividad anti-*H. pylori*. Sin embargo, no existe un registro que englobe dichos trabajos a nivel mundial, por lo que los datos que aquí se presentan, se han hecho con la intención de recopilar esta información y mostrar un panorama general sobre el tema. Es importante hacer énfasis que hasta donde los límites de nuestro análisis llegaron, no encontramos reportes de investigaciones mexicanas sobre plantas con actividad anti-*H. pylori*.

La manera en que se compiló la información fue en forma de dos Tablas, la primera incluye las plantas de las cuales se han obtenido extractos con actividad anti-*H. pylori* y la otra, los compuestos que han sido aislados de ellas con dicha actividad. De acuerdo a la información recabada hasta el año 2005, a nivel mundial se han encontrado 107 plantas, agrupadas en 45 familias y 92 géneros que presentan actividad anti-*H. pylori*. Las familias con más géneros reportados son Lamiaceae con diez, Asteraceae con ocho y Fabaceae con siete.

Para organizarlas se utilizaron algunos criterios que a continuación se describen, para una mejor comprensión de ellas:

Las plantas investigadas que presentan actividad anti-*H. pylori*, se utilizan en muchas regiones y culturas del mundo; por lo que en el análisis se ha localizado a la planta en la medicina tradicional que indica el artículo que se utilizó como fuente de la información, pero hay que estar conciente de que ésta puede ser utilizada en otras regiones.

Tabla 2. Relación de *H. pylori* y las enfermedades gastrointestinales.

	ENFERMEDAD GASTROINTESTINAL	COLONIZACION		INTERACCION DE CEPAS CON EL HUÉSPED	
SUPERIORES (estómago superior y esófago)	Reflujo gastroesofágico	↓ SI SE ELIMINA <i>H. pylori</i>	↑ SI NO SE ELIMINA <i>H. pylori</i>	Cag+	Cag-
	Esofagitis por reflujo				
	Adenocarcinomas esofágicos y del cardias gástrico	↑ APARECEN LAS E.G.S	↓ PROTEGE DE LAS E.G.S	Benéfica	Neutral
	Síndrome de Barret				
INFERIORES (Estómago inferior y duodeno)	Úlcera duodenal	↓ SI SE ELIMINA <i>H. pylori</i>	↑ SI NO SE ELIMINA <i>H. pylori</i>	Cag+	Cag-
	Cáncer gástrico	↓ DESAPARECEN LAS E.G.I	↑ APARECEN LAS E.G.I		

CAPÍTULO 2: PLANTAS CON ACTIVIDAD ANTI-*H. PYLORI*

2.1. GENERALIDADES

Existe una gran cantidad de estudios en diversos países sobre plantas, o más correctamente, sobre extractos de plantas y compuestos aislados de ellas, con actividad anti-*H. pylori*. Sin embargo, no existe un registro que englobe dichos trabajos a nivel mundial, por lo que los datos que aquí se presentan, se han hecho con la intención de recopilar esta información y mostrar un panorama general sobre el tema. Es importante hacer énfasis que hasta donde los límites de nuestro análisis llegaron, no encontramos reportes de investigaciones mexicanas sobre plantas con actividad anti-*H. pylori*.

La manera en que se compiló la información fue en forma de dos Tablas, la primera incluye las plantas de las cuales se han obtenido extractos con actividad anti-*H. pylori* y la otra, los compuestos que han sido aislados de ellas con dicha actividad. De acuerdo a la información recabada hasta el año 2005, a nivel mundial se han encontrado 107 plantas, agrupadas en 45 familias y 92 géneros que presentan actividad anti-*H. pylori*. Las familias con más géneros reportados son Lamiaceae con diez, Asteraceae con ocho y Fabaceae con siete.

Para organizarlas se utilizaron algunos criterios que a continuación se describen, para una mejor comprensión de ellas:

Las plantas investigadas que presentan actividad anti-*H. pylori*, se utilizan en muchas regiones y culturas del mundo; por lo que en el análisis se ha localizado a la planta en la medicina tradicional que indica el artículo que se utilizó como fuente de la información, pero hay que estar conciente de que ésta puede ser utilizada en otras regiones.

Otro punto a considerar en el análisis, son las variaciones que se llegan a presentar en algunas plantas en cuanto a la familia a la cual pertenecen. Las familias que aquí utilizamos son las que se obtienen de una fuente de datos confiable y actualizada (Jardín Botánico de Missouri) y en el caso de no encontrar registro se maneja la reportada en el artículo correspondiente.

Por otro lado existen varios métodos para calcular la sensibilidad de las bacterias a los extractos de plantas y compuestos aislados, pero en el caso de los trabajos reportados con *H. pylori* se han utilizado principalmente el método de dilución en agar, en segundo lugar, el de dilución en medio líquido y en pocos casos se utiliza la prueba de difusión en disco (para una mejor descripción de estas técnicas se puede consultar Thornsberry y Sherris, 1985). Para el **método de dilución en agar** el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) y el grupo Europeo de estudio de *H. pylori* (Glupczynski *et al*, 1998, NCCLS, 1999) han propuesto las siguientes recomendaciones con el fin de estandarizar el método: utilizar medios de crecimiento y tamaño de inóculos determinados, una atmósfera y un tiempo de incubación apropiado, así como el uso de ciertos tipos de cepas y antibióticos de referencia.

En el análisis comparativo que se realiza en la siguiente sección existe una gran variación en la forma y condiciones en las cuales se determinaron las actividades de los extractos y compuestos, por lo que para utilizar esta información en algún estudio posterior se deberá considerar esto.

Finalmente, existen otras sustancias con actividad anti-*H. pylori* obtenidas de fuentes distintas a la de las plantas superiores (como por ejemplo, compuestos aislados a partir de musgos, hongos, vinos, tes, mieles, etc.), así como también los hay sintéticos o modificados químicamente (Kawase y Motohashi, 2004); pero en este trabajo solo nos enfocamos a los obtenidos a partir de plantas superiores.

2.2. EXTRACTOS DE PLANTAS CON ACTIVIDAD ANTI-*H. pylori* A NIVEL MUNDIAL

La Tabla 3 muestra las plantas de las cuales se han obtenido diferentes extractos, con actividad cuantificable anti-*H. pylori*. La extracción, se ha realizado de diversas partes de las plantas como raíces, cortezas, hojas, frutos, resinas y la mayoría de ellas se utilizan en la medicina tradicional China, Brasileña, Africana, Marroqui, Griega, Iraní y Tailandesa pero también algunas se distribuyen en nuestro país utilizándose en la medicina tradicional para diversos padecimientos.

2.2.1. Concentración mínima inhibitoria (MIC)

Al analizar la eficacia de los extractos, podemos clasificarlos en cuatro grupos, el de mayor actividad, con una MIC de 4-60 $\mu\text{g/ml}$ y que incluyen a *Aristolochia paucinervis*, *Bupleurum chinense*, *Ligusticum chuanxiong*, *Saussurea lappa*, *Cleome viscosa*, *Terminalia chebula*, *Hypericum perforatum*, *Hippophae rhamnoides*, *Cassia obtusifolia*, *Cinnamomum cassia* (MIC 90), *Barringtonia acutangula*, *Fritillaria thunbergii*, *Eugenia caryophyllata*, *Syzygium aromaticum*, *Myristica fragans*, *Sanguinaria canadensis*, *Hydrastis canadensis*, *Citrus reticulata* y *Zingiber officinale*. Un segundo grupo con MIC calculados que van de 100-250 $\mu\text{g/ml}$ y que involucra al 15% de las especies; el tercero, en donde encontramos al 6% de los extractos, con MIC

Tabla 3. Extractos de plantas con actividad anti-*H. pylori* a nivel mundial

FAMILIA	PLANTA	MEDICINAL TRADICIONAL	PARTE UTILIZADA	EXTRACTO	MIC µg/ml	REFERENCIA
ANACARDIACEAE	<i>Anacardium occidentale</i>	Brasileña (Norteamérica, México (Campeche, Chiapas, Guerrero, Veracruz, Yucatán), Panamá, Perú, Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala Honduras, Nicaragua, Panamá, Brasil, Bolivia Ecuador Venezuela, islas del caribe y África, Asia y China (introducida)).	Fruto y falso fruto	Etanólico	-----	Kubo <i>et al.</i> , 1999
	<i>Pistacia lentiscus</i>	Zona mediterránea y Macronesia (Norteamérica, África y España).	Goma y resina	*****	500 ^{Δ Ω}	Marone <i>et al.</i> , 2001
	<i>Rhus javanica</i>	***** (China)	agallas	Acuoso*	<1000	Bae <i>et al.</i> , 1998
APIACEAE	<i>Angelica dahurica</i>	***** (Norteamérica, China y Japón)	Raíz	Acuoso	1000-2000	Bae <i>et al.</i> , 1998
	<i>Angelica gigas</i>	***** (Norteamérica, China y Japón)	Raíz	Acuoso	1000-2000	Bae <i>et al.</i> , 1998
	<i>Bupleurum chinense</i>	China	Partes aéreas	Etanólico	60	Li <i>et al.</i> , 2005
	<i>Ligusticum chuanxiong</i>	China	Raíz	Etanólico	60	Li <i>et al.</i> , 2005
ARISTOLOCHIACEAE	<i>Trachyspermum copticum</i>	Irani (China)	Partes aéreas	Metanólico	31.2-250	Nariman <i>et al.</i> , 2004
	<i>Aristolochia paucinervis</i>	Marroquí	Hojas secas y rizomas	Hexánico Metanólico	4 y 16 32 y 128	Gadhi <i>et al.</i> , 2001
ASTERACEAE	<i>Anthemis melanolepis</i>	Griega y región del mediterráneo	*****	Metanol 70%	625-2500	Stamatis <i>et al.</i> , 2003
	<i>Centaurea pelia</i>	Griega y región del mediterráneo	*****	Metanol 70%	625-5000	Stamatis <i>et al.</i> , 2003
	<i>Centaurea solstitialis</i>	Turca (Norteamérica, Argentina y Bolivia)	Partes herbáceas	Fracciones cloroformo	1.95-250	Yesilada <i>et al.</i> , 1999
	<i>Centaurea thessala</i>	Griega y región del mediterráneo	*****	Metanol 70%	625-5000	Stamatis <i>et al.</i> , 2003
	<i>Chamomilla recutita</i>	Griega y región del mediterráneo (Mesoamérica)	*****	Metanol 70%	625-2500	Stamatis <i>et al.</i> , 2003
	<i>Conyza albida</i>	Griega y región del mediterráneo (Mesoamérica: Belice, Panamá Sudamérica: Argentina, Ecuador y Perú)	*****	Metanol 70%	625-2500	Stamatis <i>et al.</i> , 2003
	<i>Conyza bonariensis</i>	Griega y región del mediterráneo (Norteamérica, Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México (Campeche, Chiapas, Oaxaca), Nicaragua, Panamá, Argentina, Bolivia, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú, Venezuela, Kenia, Tanzania y Madagascar)	*****	Metanol 70%	2500-5000	Stamatis <i>et al.</i> , 2003
	<i>Dittrichia viscosa</i>	Griega y región del mediterráneo (Francia, España)	*****	Metanol 70%	625-2500	Stamatis <i>et al.</i> , 2003
	<i>Inula viscosa</i>	*****	*****	Acuoso Alcohólico	5mm ^{II} 12mm ^{II}	Tabak <i>et al.</i> , 1996
	<i>Saussurea lappa</i> Clarke.	China (Norteamérica y Asia)	Raíz	Etanólico	40	Li <i>et al.</i> , 2005
COMBACACEAE	<i>Xanthium brasiliicum</i>	Irani	Partes aéreas	Mezcla de: metanol/ éter anhidro/ benceno de petróleo Metanólico	62.5-250 31.2-250	Nariman <i>et al.</i> , 2004
	<i>Bombax malabaricum</i> DC.	Taiwán (China, India, Filipinas, Sri Lanka)	Raíz	Etanol 95%	1280-5120	Wang <i>et al.</i> , 2005
APRIFOLIACEAE	<i>Sambucus ebulus</i>	Turca (Europa y Asia)	Partes herbáceas	Fracciones de cloroformo	31.2-250	Yesilada <i>et al.</i> , 1999
APPARACEAE	<i>Cleome viscosa</i>	Tailandesa (Mesoamérica, Sudamérica y China.)	Hojas	Metanólico	50	Bhamaraprevati <i>et al.</i> , 2003
ARYOPHYLLACEAE	<i>Cerastium candidissimum</i>	Griega y región del mediterráneo	*****	Metanol 70%	625-2,500	Stamatis <i>et al.</i> , 2003
ISTACEAE	<i>Cistius laurifolius</i>	Turca	Flor	Fracciones cloroformo	1.95-250	Yesilada <i>et al.</i> , 1999
YPERACEAE	<i>Cyperus rotundus</i>	***** (Endémica de China, Norteamérica, Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México (Chiapas, Colima, Guerrero, Jalisco, Michoacán, Nuevo León, Oaxaca, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora Tamaulipas, Veracruz, Yucatán), Nicaragua, Panamá, Argentina, Brasil, Chile, Ecuador, Paraguay, Uruguay, Venezuela, islas Caribeñas Africa, Asia)	Rizoma	Extracto acuoso	2000-5000	Bae <i>et al.</i> , 1998
YCADACEAE	<i>Cycas siamensis</i>	Tailandesa (China)	Hojas	Metanólico	100	Bhamaraprevati <i>et al.</i> , 2003
OMBRETACEAE	<i>Pteleopsis suberosa</i>	Mali	Corteza	Metanólico Acuoso	31.2-250 62.5-500	De Pasquale <i>et al.</i> , 1995 Germano <i>et al.</i> , 1998
	<i>Terminalia chebula</i>	Kenia (Mesoamérica, China, india, Tailandia)	Corteza	Acuoso*	12	Malekzadeh <i>et al.</i> , 2001
	<i>Terminalia spinosa</i>	Kenia (Somalia y Tanzania)	Corteza	*****	250 ^Δ	Fabry <i>et al.</i> , 1996 (2)
			Ramas tiernas	Metanólico	62.5-500	Fabry <i>et al.</i> , 1996 (1)

ELUSIACEAE	<i>Hypericum perforatum</i>	Turca, Rusia, China, Australia, África, América (Norteamérica, Sudamérica y Asia)	Flores	Fraciones cloroformo	7.8-250	Yesilada <i>et al.</i> , 1999	
				Fraciones butanol	15.6-31.2	Reichling <i>et al.</i> , 2001	
UCURBITACEAE	<i>Momordica charantia</i>	Turca (Norteamérica, México (Baja California, Campeche, Chiapas, Guerrero, Jalisco, D.F., Michoacán, Nayarit, Oaxaca, San Luis Potosí, Sinaloa, Tabasco, Tamaulipas, Veracruz, Yucatán, Belice, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Nicaragua, Panamá, Perú, Ecuador, Honduras, Argentina, Bolivia, Colombia, Ecuador, Paraguay, Perú Venezuela y China).	Frutos	Fraciones cloroformo	31.2-250	Yesilada <i>et al.</i> , 1999	
ELAEAGNACEAE	<i>Hippophae rhamnoides</i>	China (Afganistán, Mongolia y Rusia).	Hoja	Etanólico	60	Li <i>et al.</i> , 2005	
ERICACEAE	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i>	Países que rodean al mar Báltico (Mesoamérica, Norteamérica).	Hojas	Acuoso	28-42 mm ^{II}	Annuk <i>et al.</i> , 1999	
	<i>Vaccinium vitis-idaea</i>	Países que rodean al mar Báltico	Hojas	Acuoso	12-17 mm ^{II}	Annuk <i>et al.</i> , 1999	
ABACEAE	<i>Abrus cantoniensis</i>	China (Asia y Norteamérica).	Partes aéreas	Etanólico	40	Li <i>et al.</i> , 2005	
	<i>Cassia grandis</i>	Tailandesa (Mesoamérica).	Hojas	Metanólico	50	Bhamarapravati <i>et al.</i> , 2003	
	<i>Cassia obtusifolia</i>	China (Norteamérica, Panamá, Perú, Ecuador, Puerto Rico, Etiopía, Madagascar, Ghana, Tanzania, Zambia y Australia).	Hojas	Acuoso	60	Li <i>et al.</i> , 2005	
	<i>Glycyrrhiza aspera</i>	Irán (Norteamérica, Sudamérica (Ecuador), Asia (China)).	Partes aéreas	Mezcla de metanol/ éter anhidro/ benceno de petróleo	54% †	Nariman <i>et al.</i> , 2004	
	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	***** (Norteamérica, Ecuador y China).	Partes aéreas	*****	>400	Krausse <i>et al.</i> , 2004	
UMARIACEAE	<i>Corydalis yanhusuo</i>	China (China y Norteamérica).	Tallo	Etanólico	60	Li <i>et al.</i> , 2005	
JGLANDACEAE	<i>Juglans regia</i>	Irán (Norteamérica, México (Hidalgo), Bolivia, Ecuador, Moroco y China).	Partes aéreas	Mezcla de metanol/ éter anhidro/ benceno de petróleo	45% †	Nariman <i>et al.</i> , 2004	
ABIATAE	<i>Perilla sikokiana</i>	***** (China)	Parte herbácea	Acuoso	1000-2000	Bae <i>et al.</i> , 1998	
UMIACEAE	<i>Anisomeles indica</i>	Taiwán (China e India)	Tallo	Etanol 95%	2560-5120	Yuan <i>et al.</i> , 2004	
	<i>Majorana syrica</i>	*****	*****	Acuoso	22mm ^{II}	Tabak <i>et al.</i> , 1996	
	<i>Melissa officinalis</i>	*****	*****	*****	Alcohólico	18mm ^{II}	Tabak <i>et al.</i> , 1996
					Acuoso	18mm ^{II}	
	<i>Melissa officinalis</i>	*****	*****	*****	Alcohólico	14mm ^{II}	Tabak <i>et al.</i> , 1996
					Alcohólico	14mm ^{II}	
	<i>Ocimum basilicum</i>	Griega y región del mediterráneo (El Salvador, Honduras, Nicaragua, Panamá, México (Yucatán, Oaxaca, Chiapas, Guerrero, Puebla, Veracruz), Nicaragua, Panamá, Perú, Ecuador, Islas Caribeñas y China).	*****	*****	Metanol 70%	625-5,000	Stamatis <i>et al.</i> , 2003
	<i>Origanum dictamnus</i>	Griega y región del mediterráneo (Norteamérica).	*****	*****	Metanol 70%	2,500-5,000	Stamatis <i>et al.</i> , 2003
	<i>Origanum majorana</i>	Griega y región del mediterráneo (Norteamérica, Sudamérica: Bolivia, Ecuador y Perú).	*****	*****	Metanol 70%	625-5,000	Stamatis <i>et al.</i> , 2003
	<i>Origanum vulgare</i>	Griega y región del mediterráneo (Norteamérica, México (Oaxaca), Ecuador, Colombia, Gran Bretaña y China).	*****	*****	Metanol 70%	625-2,500	Stamatis <i>et al.</i> , 2003
	<i>Rabdosia trichocarpa</i>	***** (China)	*****	*****	*****	*****	Kadota <i>et al.</i> , 1997
	<i>Rabdosia rosthornii</i>	***** (China)	*****	*****	*****	*****	Kubo <i>et al.</i> , 2003
	<i>Rosmarinus officinalis</i>	*****	*****	*****	Acuoso	10mm ^{II}	Tabak <i>et al.</i> , 1996
Alcohólico					8mm ^{II}		
<i>Scutellaria baicalensis</i>	***** (Norteamérica, China y Japón).	*****	*****	Acuoso	1000-2000	Bae <i>et al.</i> , 1998	
<i>Stachys alopecuroides</i>	Griega y región del mediterráneo	*****	*****	Metanol 70%	625-2,500	Stamatis <i>et al.</i> , 2003	
<i>Thymus kotschyanus</i>	Irán (Asia).	*****	*****	Mezcla de metanol/ éter anhidro/ benceno de petróleo	66% †	Nariman <i>et al.</i> , 2004	
<i>Thymus vulgaris</i>	*****	*****	*****	Acuoso	24mm ^{II}	Tabak <i>et al.</i> , 1996	
				Alcohólico	19mm ^{II}		

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

LAURACEAE	<i>Cinnamomum cassia</i>	China (Norteamérica)	Corteza	Cloruro de metileno*	50 y 15 ^Δ	Tabak <i>et al.</i> , 1999
			Ramas pequeñas ("Ramulus")	Acuoso	1000-2000	Bae <i>et al.</i> , 1998
	<i>Litsea elliptica</i>	Tailandesa	Hojas	Metanólico	100	Bhamarapravati <i>et al.</i> , 2003
LECYTHIDACEAE	<i>Barringtonia acutangula</i>	Tailandesa	Hojas	Metanólico	25	Bhamarapravati <i>et al.</i> , 2003
LILIACEAE	<i>Allium ascalonicum</i>	***** (China)	Hojas	Metanólico*	625-1,250	Adeniyi-Anyiam, 2004
	<i>Allium sativum</i>	***** (Norteamérica, Mesoamérica y Sudamérica)	Fruto	Acetónico y etanólico		Limuro <i>et al.</i> , 2002
	<i>Fritillaria thunbergii</i>	China (Japón)	Tallo	Etanólico y acuoso	60	Li <i>et al.</i> , 2005
MAGNOLIACEAE	<i>Magnolia officinalis</i>	***** (Norteamérica y China)	Corteza	Acuoso	<1000	Bae <i>et al.</i> , 1998
	<i>Magnolia sieboldii</i>	China	Corteza	Metanólico	*****	Park <i>et al.</i> , 1997
MALPIGHIACEAE	<i>Malpighia emarginata</i>	***** (Mesoamérica, Nicaragua, Panamá, Perú y Ecuador)	fruto	*****	*****	Motohashi <i>et al.</i> , 2003
MYRTACEAE	<i>Eugenia caryophyllata</i>	China (Norteamérica)	Flores	Acuoso	<1000	Bae <i>et al.</i> , 1998
				Etanólico	60	Li <i>et al.</i> , 2005
		<i>Melaleuca quinquenervia</i>	Tailandesa (Mesoamérica)	Hojas	Metanólico	100
	<i>Syzygium aromaticum</i>	Tailandesa	Hojas	Metanólico	50	Bhamarapravati <i>et al.</i> , 2003
MYRISTICACEAE	<i>Myristica fragrans</i>	Tailandesa (Mesoamérica)	Fruto "aril"	Metanólico	12.5	Bhamarapravati <i>et al.</i> , 2003
			Hojas	Metanólico	50	
OLEACEAE	<i>Ligustrum vulgare</i>	Irán (Costa Rica, México (Hidalgo, Veracruz), Colombia, Ecuador, Francia, Gran Bretaña, Colombia, Ecuador, África y Asia)	Partes aéreas	Mezcla de metanol/ éter anhidro/ benceno de petróleo	43% [†]	Nariman <i>et al.</i> , 2004
	<i>Ximenia caffra</i>	Africana (Comoros, Madagascar, Malawi, Tanzania y Zambia)	Raíz	Metanólico	62.5 a >4000	Fabry <i>et al.</i> , 1996 (a)
PAPAVERACEAE	<i>Sanguinaria canadensis</i>	*****	Rizoma	Metanólico	12.5-50	Mahady <i>et al.</i> , 2003
PINACEAE	<i>Cedrus libani</i>	Turca	Conos	Fraciones cloroformo	31.2-250	Yesilada <i>et al.</i> , 1999
POLYGONACEAE	<i>Rheum palmatum</i>	***** (China y Norteamérica)	Rizoma	Acuoso	<1000	Bae <i>et al.</i> , 1998
PLUMBAGINACEAE	<i>Plumbago zeylanica</i> L.	Taiwán (Norteamérica, Belice, Costa Rica, El Salvador y Guatemala, Honduras, México (Baja California, Campeche, Chiapas, Chihuahua, Colima, Durango, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, D.F., Michoacán, Morelos, Nayarit, Nuevo León, Oaxaca, Puebla, Quintana Roo, San Luis Potosí, Sinaloa, Sonora, Tamaulipas, Yucatán) Nicaragua, Panamá, Bolivia, Ecuador, Colombia, Paraguay, Perú, Cuba, República Dominicana, Haití, Jamaica, Puerto Rico, Madagascar, Burundi, Comoros, Namibia, Tanzania, Uganda y China)	Tallo	Etanol 95%	640-10240	Wang <i>et al.</i> , 2005
				Etanol	640-10,240	
				Acuoso	1280-10,240	Wang <i>et al.</i> , 2005
				Acetona	320-10,240	
				Acetato de etilo	320-1280	
RANUNCULACEAE	<i>Coptidis japonica</i>	*****	Rizoma	Acuoso*	<1000	Bae <i>et al.</i> , 1998
	<i>Hydrastis canadensis</i>	*****	Rizoma	Metanólico	12.5-50	Mahady <i>et al.</i> , 2003
RUBIACEAE	<i>Paederia scandens</i>	Taiwán (Norteamérica, China y Vietnam)	Planta completa	Etanol 95%	640-5120	Wang <i>et al.</i> , 2005
RUTACEAE	<i>Citrus reticulata</i> Blanco	China (Norteamérica, Costa Rica, Nicaragua, Panamá México (Yucatán), Bolivia, Ecuador, África, Madagascar y China)	Cáscara del fruto	Etanólico	60	Li <i>et al.</i> , 2005
	<i>Evodiae rutaecarpa</i>	China	Fruto	Butanólico	*****	Rho <i>et al.</i> , 1999
				Éter de petróleo	16-31	Hamasaki <i>et al.</i> , 2000
	<i>Phellodendron amurense</i>	***** (China, Japón, Rusia, Europa y Norteamérica)	corteza	Acuoso*	1000-2000	Bae <i>et al.</i> , 1998
SCROPHULARIACEAE	<i>Bacopa monnieri</i> (<i>Bacopa monnieri</i> (L.) Wettst.)	India (California, Florida, Texas, Belice, Costa Rica, Guatemala, Honduras, México (Baja California, Campeche, Chiapas, Coahuila, Colima, Guerrero, Hidalgo, Jalisco, Michoacán, Morelos, Nayarit, Puebla, Quintana Roo, Morelos, Sinaloa, Tabasco, Tamaulipas Veracruz y Yucatán), Nicaragua, Panamá, Argentina, Bolivia, Ecuador, Perú y Venezuela, Cuba, República Dominicana, Haití, Jamaica y Puerto Rico, África y Madagascar, Arabia Saudita y China)	Planta completa	Metanólico	1000 ^Φ	Goel <i>et al.</i> , 2003
IMAROUBACEAE	<i>Harrisonia abyssinica</i>	Africana (Burundi, Ghana, Malawi, Tanzania y Zambia)	Raíz	Metanólico	125 a >4,000	Fabry <i>et al.</i> , 1996 (a)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

URTICACEAE	<i>Pouzolzia pentandra</i>	Tailandesa (China)	Hoja	Metanólico	100	Bhamaraprevati <i>et al.</i> , 2003
VERBENACEAE	<i>Vitex rotundifolia</i>	***** (Asia, China, Norteamérica y Hawái)	fruto	Acuoso	1000-2000	Bae <i>et al.</i> , 1998
ZINGIBERACEAE	<i>Alpinia speciosa</i> (Wendl.) K. Schum.	Taiwán (Sudamérica (Argentina) y China)	Raíz	Etanol 95%	5210	Wang <i>et al.</i> , 2005
	<i>Curcuma longa</i>	Comida hindú (Norteamérica (San Luis, Missouri), Belice, Bolivia, Ecuador, Perú, Islas del Caribe, Comoros y China)	Rizoma	Metanólico	12.5-100	Mahady <i>et al.</i> , 2002
	<i>Kaempferia galanga</i>	Tailandesa (China)	Hojas	Metanólico	25	Bhamaraprevati <i>et al.</i> , 2003
	<i>Zingiber officinale</i>	***** (Mesoamérica y China)	Rizoma	Metanólico	6.25-50	Mahady <i>et al.</i> , 2003

Las familias en su mayoría son las que se reportan en la base de datos del Jardín Botánico de Missouri en el 2005.

() Zona de distribución de acuerdo a la base de datos del Jardín Botánico de Missouri.

* Inhiben la actividad de la ureasa (se reporta del 10% de inhibición en adelante).

† Porcentaje de actividad determinado por el método de disco con 70 cepas de aislado clínico.

Π Método de difusión en disco, zona de inhibición en mm. No se determina la concentración.

Φ 75% de inhibición.

***** No reportado o información no disponible .

Δ MIC 90.

Ω Induce formación de proyecciones esféricas inestables en las membranas "blebbing" y anomalías morfológicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de 500-2,500 µg/ml y el cuarto grupo que está en el intervalo de 2,500-10,000 µg/ml que incluye al 10% de las especies.

Al comparar las MIC de los extractos de las plantas con el reportado para los antibióticos de referencia (ver Tabla 4), se puede observar que su actividad esta por debajo de la eritromicina, claritromicina y amoxicilina; no así para el metronidazol que tiene un MIC que va de 25-100 µg/ml y hay extractos crudos con actividades similares a estas.

Pero ahora, que si comparamos las actividades de los extractos crudos con los antibióticos de referencia utilizados en los controles positivos de cada artículo, encontramos que en todos los casos siempre son menos efectivos; con excepción de los extractos de *X. brasiliicum*, *T. copticum*, *T. kotschyanus*, *G. aspera*, y *J. Regia*, los cuales fueron mas efectivos debido a que se probaron con cepas resistentes a los antibioticos de referencia (metronidazol, tinidazol, ampicilina, tetraciclina, eritromicina y claritromicina) (Nariman *et al*, 2004).

Antibiótico	MIC (µg/ml)
Amoxicilina	0.01-0.05
Claritromicina	0.05-10.5
Eritromicina	0.20-0.39
Metronidazol	25-100
Inhibidores de la bomba de protones	
Lanzoprazol	0.78-6.25
Omeoprazol	25-50

Tabla 4. Actividad antibacterial de compuestos contra *H. pylori*. Tomado y modificado de Kasawe y Motohashi., 2004).

2.2.2. Mecanismos de inhibición

Se han propuesto posibles mecanismos de inhibición de los extractos crudos de plantas. Algunos como los de *Rhus javanica*, *Terminalia chebula*, *Cinnamomum cassia*, *Allium ascalonicum*, *Coptidis japonica*, *Phellodendron amurense* inhiben a la ureasa por lo que se propone que la inhibición de la bacteria es por que actúan sobre esta enzima (Malekzadeh *et al*, 2001; Tabak *et al*, 1999; Adeniyi y Anyiam, 2004). Para el caso de *Arctostaphylos uva-ursi* (“bearberry”) y *Vaccinium vitis-ideae* (“cowberry”) se reporta que el extracto acuso de las hojas presenta una actividad bacteriostática, la cual se atribuye a la gran cantidad de taninos que contienen estas plantas (25-50% del extracto) y que se ha encontrado que modifican la hidrofobicidad de la superficie de las células, aumentando la agregación celular (Annuk *et al*, 1999). Por otra parte, se ha observado por microscopia electrónica de transmisión, que la goma de *Pistacia lentiscus* (lentisco) induce la formación de proyecciones esféricas en la membrana de las células (“blebbing”) así como anomalías morfológicas y fragmentación de la bacteria (Marone *et al.*, 2001).

Un punto muy importante es que muchos de estos extractos se probaron *in vitro* con cepas de aislados clínicos y resistentes a varios antibióticos y se observó que contienen compuestos que son capaces de inhibir su crecimiento.

2.2.3. Actividad de los extractos *in vivo*.

Hasta el momento, no se ha observado que los extractos que se han ensayado *in vivo* sean eficaces sobre la bacteria; tal es el caso del extracto alcohólico de *C. cassia*, que en pacientes infectados con *H. pylori*, y administrado en una dosis de 80 mg/día, resulta incapaz de erradicar a la bacteria (Nir *et al*, 2000). Lo mismo sucede con *Allium sativum* (ajo púrpura, variedad de "Las Pedroñeras") cuyos extractos acetónico y etanólico tienen una actividad anti-*H. pylori in vitro*, con una efectividad muy similar a otros antibióticos de referencia como la ciprofloxacina y eritromicina (Canizares *et al*, 2002), pero al probarlo en pacientes infectados con *H. pylori* tratados con rebanadas de ajo no se observó ningún efecto sobre la bacteria (Graham *et al*, 1999). Estos resultados se repiten al utilizar un modelo animal con jerbos, los cuales después de ser infectados con la bacteria y tratados con un extracto de ajo al 4% durante seis semanas, no presentan disminución en las CFU con respecto al control (Iimuro *et al*, 2002). En otro estudio con pacientes infectados con la bacteria y tratados con una cápsula de 4 mg de aceite de ajo, cuatro veces al día durante 14 días, tampoco se observó desaparición de la bacteria. Los autores proponen que la falta de efecto podría deberse al tiempo y a la dosis utilizada y que si se aumentan estos dos parámetros, además del uso de sales de bismuto o algún inhibidor de la bomba de protones, se podría lograr algún resultado positivo (McNulty *et al*, 2001).

También, se probó la eficacia del retoño tierno y fresco del brócoli (*Brassica oleracea*) en pacientes infectados con *H. pylori* a dosis de 14, 28, y 56 gm, dos veces al día por siete días. En este estudio se cuantificaron los resultados midiendo antígenos del suero de los pacientes a los 8 y 35 días después del tratamiento, por inmunohistoquímica de biopsias gástricas y realizando la prueba de la ureasa. El resultado final mostró una ligera ventaja en los pacientes que consumieron brócoli, respecto a los controles, por lo que los autores concluyen que el tratamiento debe prolongarse para eliminar a la bacteria (Galan *et al*, 2004); pero sin embargo en otro estudio hecho con 438 empleados de una fábrica japonesa, por medio de encuestas y por medición de los pepsinógenos I y II (dos indicadores de daño y atrofia de la mucosa gástrica), se observó que no existía una asociación entre el consumo de brócoli y la baja prevalencia de gastritis crónica atrófica, sino lo contrario, ya que era más frecuente en los que lo consumían (Sato *et al*, 2004). Un estudio posterior hecho con yogures que contenían brócoli (yogurt Tibetano con brócoli fresco) y brócoli fresco en voluntarios infectados con *H. pylori*, también resultó inefectivo para la erradicación de la bacteria (Opekun *et al*, 2005). En resumen, es evidente que se necesitan realizar más estudios para definir realmente el papel del brócoli en este tipo de patologías.

2.3. COMPUESTOS AISLADOS DE PLANTAS CON ACTIVIDAD ANTI-*H. pylori* A NIVEL MUNDIAL

Existen alrededor de 100 compuestos aislados e identificados de plantas con actividad anti-*H. pylori* (Tabla 5), con MIC que van de 0.005 a 85,000 µg/ml; de estos, aproximadamente un 46% tienen MIC de 0.05-20 µg/ml, el 21% de >20-50 µg/ml, el 20% >50-200 µg/ml y un 13% >200-85,000 µg/ml. En las Figuras 6 a 11, se encuentran

representadas las estructuras de los principales compuestos aislados y cuando se citen en el texto se acompañarán del número correspondiente de su estructura en las Tablas.

Los compuestos que presentan actividades similares a los antibióticos amoxicilina y eritromicina son los alcaloides **1-metil-2-[(Z)-8-tridecenil]-4-(1H)-quinolona (49)** y el **1-metil-2-[(Z)-7-tridecenil]-4-(1H)-quinolona (50)**, aislados del fruto de *Evodia rutaecarpa*, así como el **sulforafano** aislado del brócoli (*Brassica oleracea*).

Los compuestos que presentan actividad similar a la claritromicina son los alcaloides, **triptantrina (37)** aislada de *Poligonium tictorium*, la **N-benzoilmescalina (34)** aislada de *Pothomorphe umbellata*, la **verapatulina (35)** y la **veratramina (36)** aislados del rizoma del género *Veratrum*; al igual que los taninos **telimagrandina (27)**, **estrictinina (28)**, **corilagina (29)**, **enoteina B y A**, todos estos aislados de *Elaeagnus umbellata*, así como también los polifenoles 6-,8-,10-gingerol y 6-shogal aislado del rizoma de *Zingiber officinale*. También se han encontrado flavonoides como el **kaemferol 4'-metil eter (2)** aislado de las partes aéreas de *Anthemis altissima*, el **1-methoxifaseolidina**, **vestitol (15)**, **licoisoflavona B (11)**, **formononetina (5)**, **licoricidina (10)** y la **licoricona (16)** aisladas de la raíz de *Glycyrrhiza uralensis*, la **licochalcona A (19)** aislada de *Glycyrrhiza Inflata*, **glabridina (7)** y **glabreno(8)** aislados de *Glycyrrhiza gabra*; la flavona **wogonina (18)** aislada de *Pothomorphe umbellata*, la isoflavona **cabrevina** aislada de *Myroxylon peruiferum* y las cumarinas **decursina (31)** y **decursinol angelata (32)** aisladas del rizoma de *Angelica gigas*. Las lactonas sesquiterpénicas **sivasinolida (54)**, **tatridina-A (55)**, **1-epi-tatridina B (56)** aisladas de las partes aéreas de *Anthemis altissima* y el sesquiterpéno **(Z)β-santalol (70)** aislado de la parte interna del tronco de *Santalum album*.

Los compuestos que presentan actividades similares al metronidazol son los flavonoides **quercetina (1)**, **rhamnetina**, **isoquercitrina**, **taxifolina (3)** y **eriodictyol (4)**, aisladas de las partes aéreas de *Anthemis altissima*; la **liquiritigenina (6)**, **gancaonol B (13)**, **gancaonol C (14)**, aislados de la raíz de *Glycyrrhiza uralensis*. También las isoflavonas **tectorigenina**, **irisolidona**, **daidzeina** aisladas de flores y rizomas de *Pueraria thunbergiana*, la **poncirina** que es el producto metabolizado por bacterias intestinales a partir de la ponciretina, aislada del fruto de *Poncirus trifoliata*. Las lactonas sesquiterpénicas **altisina**, **desacetil-β-ciclopiretosina**, aisladas de *Anthemis altissima*, las **(Z) α-santol (69)** **(Z)lanceol (71)** aislado de la parte interna del tronco de *Santalum album*. Los tiosulfonatos **alicina (74)** y **fitoalexina** y estructuras similares, así como los **ajoenos** aislados de *Allium sativum*. Los alcaloides (quinolonas) aislados del fruto de *Evodia rutaecarpa* y el polifenol **curcumina (30)** aislado de *Cucurma longa*.

Los compuestos anteriores son los que presentan actividades similares o cercanas a los antibióticos que actualmente se usan en el tratamiento contra *H. pylori*; el resto de los compuestos que se presentan en la Tabla 5 tienen una MIC mayor (Kasawe y Motohashi, 2004).

Tabla 4. Compuestos aislados de plantas con actividad anti-*H. pylori* a nivel mundial

FAMILIA	PLANTA	PARTE UTILIZADA	COMPUESTO		MIC μ g/ml	REFERENCIA
ANACARDIACEAE	<i>Anacardium occidentale</i>	Fruto y achenio	Ácidos anacárdicos con cadenas de alquenos:	C15:3	200	Kubo <i>et al</i> , 1999 Toyomizu <i>et al</i> , 1999 Toyomizu <i>et al</i> , 2002
				C15:2	200	
				C15:1	400	
APIACEAE	<i>Angelica gigas</i>	Rizoma	Cumarinas	Decursina	6-20	Bae <i>et al</i> , 1998
				Decursinol angelata	6-20	
ARALIACEAE	<i>Panax ginseng</i>	Raíz	Azucres	Galactosa, arabinosa y ácido urónico	250	Belogortseva <i>et al</i> , 2000.
			Poliacetilacetilinos	Panaxitriol	50	
ASTERACEAE	<i>Anthemis altissima</i>	Partes aéreas	Flavonoides	Kaemferol 4'-metil eter	6.2	Beil <i>et al</i> , 1995 Konstantinopoulou <i>et al</i> , 2003
				Quercetina	50	
				Rhamnetina	50	
				Isoquercitrina	50	
				Taxifolina	50	
				Eriodictyol	50	
			Lactonas sesquiterpenicas	Sivasinolida	12.5	Konstantinopoulou <i>et al</i> , 2003
				Tatridina-A	12.5	
				1-epi-tatridina B	12.5	
				Altisina	50	
ácido fenolico	Desacetil- β -ciclopirethrosin	50	Konstantinopoulou <i>et al</i> , 2003			
	Ácido clorogenico	6.25				
BRASSICACEAE	<i>Brassica olearata (olearacea)</i>	Retoño		Sulforafano	4 (MIC ⁹⁰)	Fahey <i>et al</i> , 2002 Haristoy <i>et al</i> , 2003
ELAEAGNACEAE	<i>Elaeagnus umbellata</i>	*****	Taninos	Telimagrandina	3.13	Yoshida <i>et al.</i> , 2000
				Estrictinina	3.13	
				Corilagina	3.13	
				Enoteina B y A	6.25	
EUPHORBIACEAE	<i>Croton Sublyratus</i>		Terpenos	Plaunotol		Koga <i>et al</i> 1996 Koga <i>et al</i> 2000
FABACEAE	<i>Glycyrrhiza (genero)</i>	Raíz	Flavonoides	Formononetina	12.5	Fukai <i>et al.</i> , 2002
				Liquiritigenina (aglicon)	50	



LAURACEAE	<i>Cinnamomum cassia</i>	Corteza	*****	Cinamaldehido	200µg (90 mm)II	Tabak <i>et al</i> , 1999
				Eugenol	2000µg (68 mm)II	
				Carvacrol	2000µg (66mm)II	
LILACEAE	<i>Allium savitum</i>	Fruto	Tiosulfínatos	Allicina	40	Mahady <i>et al</i> , 2001 Mahady <i>et al</i> , 2000 Mahady <i>et al</i> , 2003 Gowsala y Siven, 2001 Chung <i>et al</i> , 1998 Cañizares <i>et al</i> , 2004
				Fitoalexina	40	
				diallyl sulfide y diallyl disulfide	*****	
				Ajoenos	Z-ajoeno E-Ajoeno Z-10-DA Iso-E-10-DA	
	<i>Veratrum: maeckii, nigrumvar, ussuriense, palutum</i>	Rizoma	Alcaloide	Verapatulina	10	Tazuka <i>et al</i> , 1999
Veratramina	10					
MAGNOLIACEAE	<i>Magnolia officinalis</i>	"Cortex"	*****	magnolol	10-40	Bae <i>et al</i> , 1998
	<i>Magnolia sieboldii</i>	Corteza		Costunolida	100-200	Park <i>et al</i> , 1997
PAPAVERACEAE	<i>Sanguinaria canadensis</i>	Rizoma	Alcaloides	Sanguinarina	50-100Δ	Mahady <i>et al</i> , 2000 Mahady <i>et al</i> , 2003 Gowsala 2001.
				Cheleritrina	50-100Δ	
				Protopina	100Δ	
PIPERACEAE	<i>Pothomorphe umbellata</i>	*****	Alcaloide	N-benzoilmescalina	2.5	Isobe <i>et al</i> , 2002
			Flavona	Wogonina	< 10	Isobe <i>et al</i> , 2002
POLYGONACEAE	<i>Polygonum tinctorium</i>	*****	Alcaloide	Triptantrina	2.5	Kataoka <i>et al</i> , 2001 Honda <i>et al</i> , 1980 Hashimoto <i>et al</i> , 1999
				Flavonoides	Kaempferol	
			6-metoxikaempferol		39-156	
			3,5,4-trihidroxi-6,7-metilenodioxiflavona		39-156	
RANUNCULACEAE	<i>Coptidis japonica</i>	Rizoma	Alcaloide	Berberina	8-200	Bae <i>et al</i> 1998
	<i>Hydrastis canadensis</i>	Raíz y rizomas	Alcaloides	Berberina	12.5-100Δ	Mahady <i>et al</i> , 2003
				β-hidrastina	12.5-100Δ	

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

FABACEAE	<i>Glycyrrhiza gabra</i>	Raíz	Saponinas	Ácido glicirretínico	100	Krause <i>et al</i> , 2004
				Ácido glicirrizico	>400	
				Ácido monoglucuronido	>400	
			Flavonoides	Formononetina	12.5- >100	Fukai <i>et al</i> , 2002
				Glabridina	12.5-25	
				Glabreno	12.5-25	
	<i>Glycyrrhiza Inflata</i>	Raíz	Flavonoides	licochalcona A	12.5-25	Fukai <i>et al</i> , 2002
	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	Raíz	Flavonoides	Licoricidina	6.5-12.5	Fukai <i>et al</i> , 2002
				Licoisoflavona B	3.13- 6.25	
				Gancaonol A	-----	
				Gancaonol B	16-32	
				Gancaonol C	8-32	
				Vestitol	6.25- 12.5	
				Licoricona	12.5-25	
				l-methoxifaseolidina	8-16	
	<i>Myroxylon peruiferun</i>	*****	Saponinas	Ácido glicirretico (aglicon)	25-50	Fukai <i>et al</i> , 2002 Kitagawa <i>et al</i> , 1991
			Isoflavona	Cabreuvina	7.8	Ohsaki <i>et al</i> , 1999
<i>Pueraria thunbergiana</i>	Flores y rizomas	Isoflavona	Irisolidona (aglicon)	12.5-25	Bae <i>et al</i> , 2001 (2)	
			Tectorigenina (aglicon)	50-100		
			Daidzeina	100		
<i>Derris malaccensis</i>	Raíz	Rotenoides	Rotenona	1.25-2.5 (ref 1) 1300 (ref 2)	(2) Takashima <i>et al</i> , 2002 (1) Isobe <i>et al</i> , 2002	
			Dehidrorotenona	9800		
			Deguelina	600		
			Teflosina	300		
			α-toxicarol	300		
			Dehidrodeguelina	4000		
			Eliptone	3000		
			Derrisina	85000		
Rotenolona	1300					
LAMIACEAE	<i>Rabdosia trichocarpa</i>	*****	Diterpeno	Tricorabdal A	*****	Kadota <i>et al</i> , 1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RUTACEAE	<i>Evodia rutaecarpa</i>	Fruto	Alcaloide (quinolonas)	1-metil-2-[(Z)-8-tridecenil]-4-(1H)-quinolona	0.05	Tomiga <i>et al</i> , 2002 Hamasaki <i>et al</i> , 2000
				1-metil-2-[(Z)-7-tridecenil]-4-(1H)-quinolona	0.05	
				Evocarpina	10-20	Rho <i>et al</i> , 1999
				1-metil-2-[(4Z,7Z)-4,7-tridecadienil]-4-(1H)-quinolona	10-20	
				1-metil-2-[(6Z,9Z)-6,9-pentadecadienil]-4(1H)-quinolona	10-20	
				1-metil-2-undecil-4(1H)-quinolona	10-20	
				Dihidroevocarpina	10-20	
				1-metil-2-pentadecil-4(1H)-quinolona	10-20	
<i>Poncirus trifoliata</i>	Fruto	Flavonoides	Poncirina	>100	Kim <i>et al</i> , 1999 Bae <i>et al</i> , 1999	
			Ponciretina (producto metabolizado por bacterias intestinales a partir del la Poncirina).	10-20		
SANTALACEAE	<i>Santalum album</i>	Parte interna del tronco.	Sesquiterpenos	(Z)- α -santalol	7.8-31.3	Ochi <i>et al</i> , 2005
				(Z)- β -santalol	7.8	
				(Z)-lanceol	31.3-125	
SOLANACEAE	<i>Capsicum</i> (genero)	Fruto		Capsaicina	10-100	Jones <i>et al</i> , 1997
ZINGIBERACEAE	<i>Curcuma longa</i>		Polifenol	Curcumina	6.25-50	Mahady <i>et al</i> , 2002
	<i>Zingiber officinale</i>	Rizoma	Polifenoles	6-,8-,10-gingerol y 6-shogal	0.78-12.5	Mahady <i>et al</i> , 2003

Las familias en su mayoría son las que se reportan en la base de datos del jardín botánico de Missouri en el 2005. En caso de no encontrarse su registro se reporta como en los artículos consultados.

***** Falta artículo, o no reportado.

II Método de difusión en disco, zona de inhibición en mm. No se determina la concentración

Δ = MIC 50

$\Delta \Delta$ = 90

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

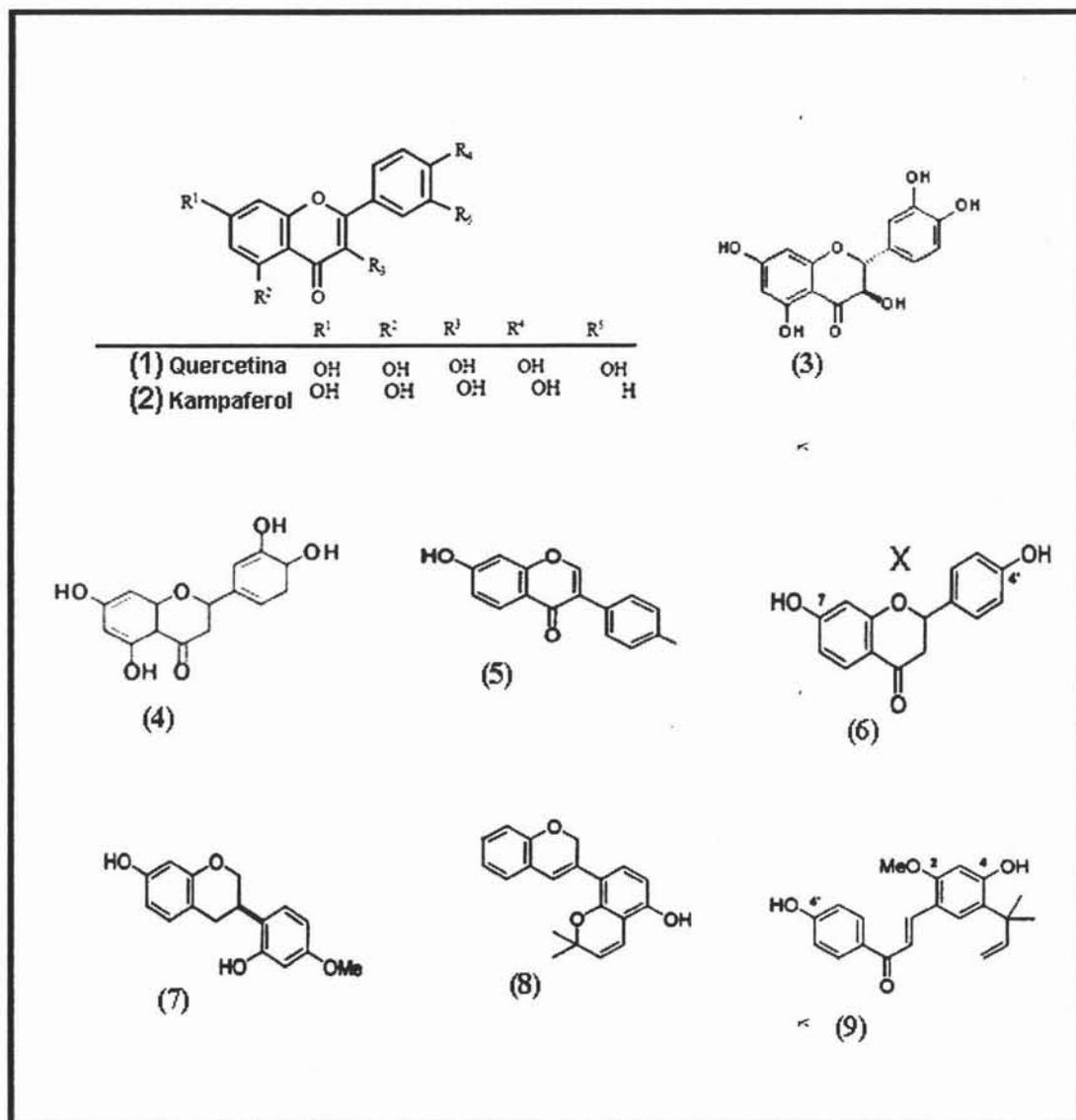


Fig. 6. Estructura química de flavonoides aislados de plantas con actividad anti-*H. pylori*. (1) Quercetina, (2) Kaempferol 4'-metil eter, (3) Taxifolina, (4) Eriodictyol, (5) Formononetina, (6) Liquiritigenina, (7) Glabridina, (8) Glabreno y (9) licochalcona A.

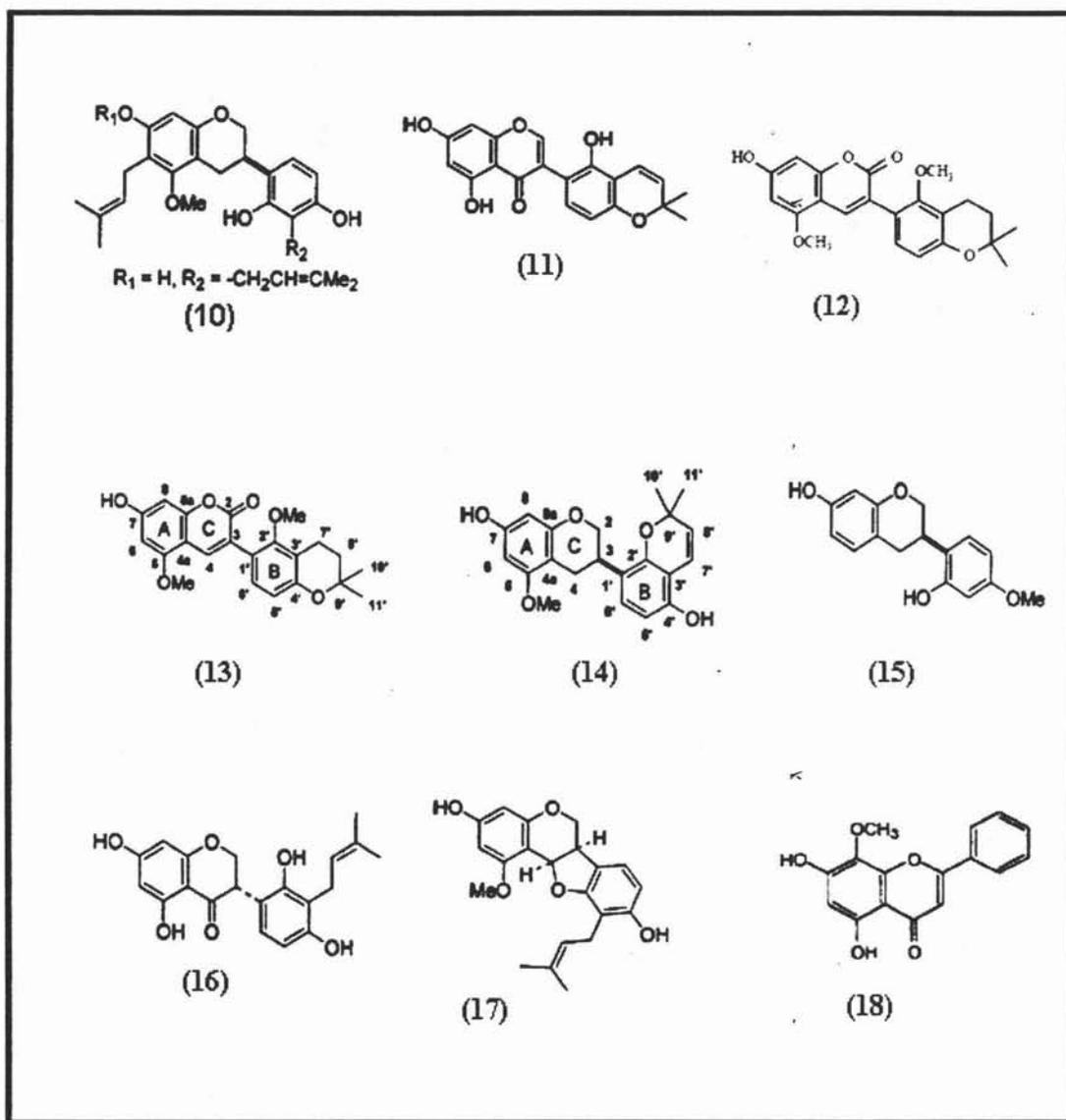


Fig. 6a. Estructura química de flavonoides aislados de plantas con actividad anti-*H. pylori* (continuación). (10) Licoricidina, (11) Licoisoflavona B, (12) Gancaonol A, (13) Gancaonol B, (14) Gancaonol C, (15) Vestitol, (16) Licoricona, (17) 1-methoxifaseolidina y (18) Wogonina.

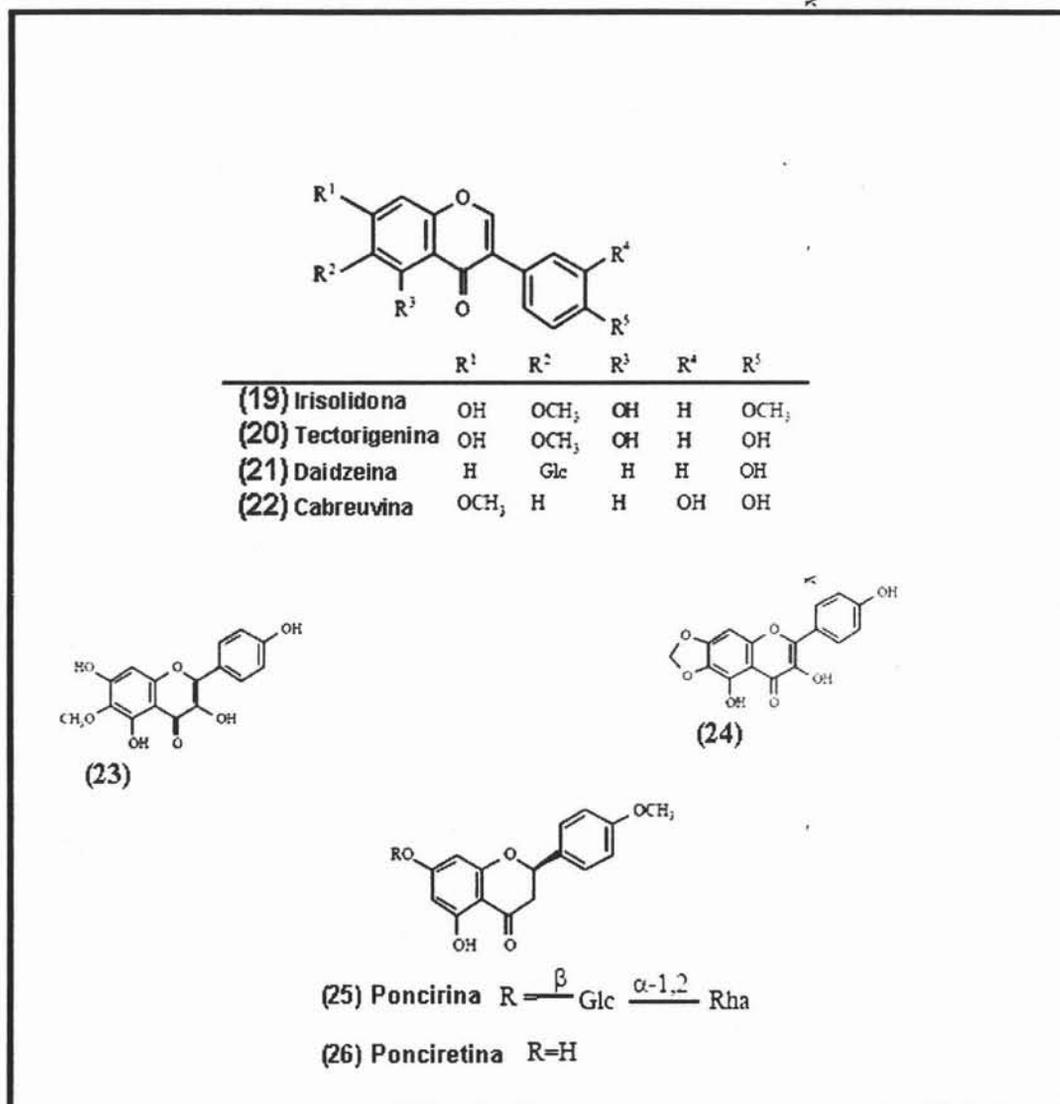


Fig. 6b. Estructura química de flavonoides aislados de plantas con actividad anti-*H. pylori* (continuación). (23) 6-metoxikaempferol, (24) 3,5,4-trihidroxi-6,7-metilenodioxiflavona.

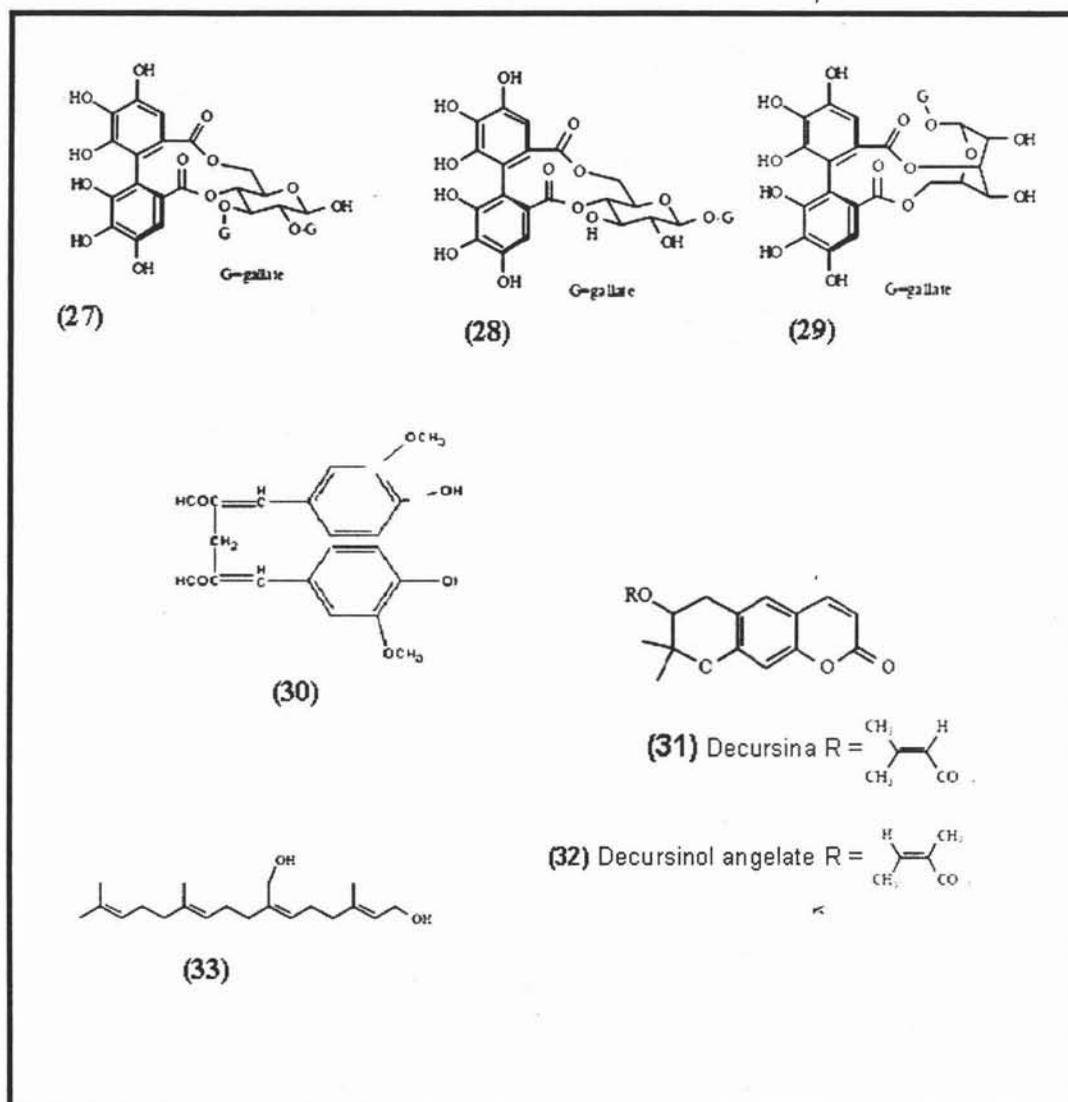


Fig. 7. Estructura química de Taninos: (27) Telimagrandina, (28) Estrictinina, (29) Corilagina; de un Polifenol: (30) Curcumina; de un Terpeno: (33) Plaunotol y de Cumarinas: (31) y (32), aislados de plantas con actividad anti-*H. pylori*.

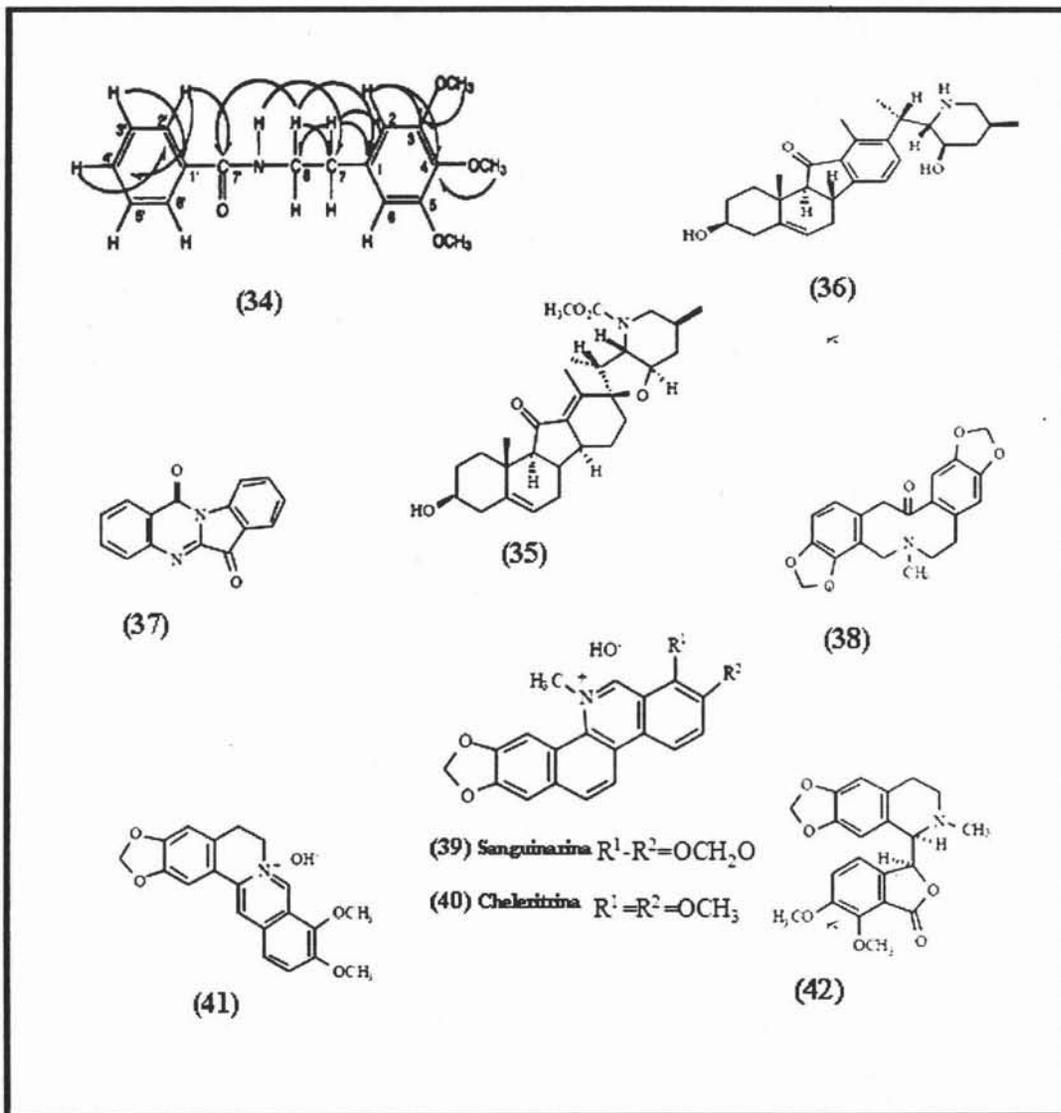


Fig. 8. Estructura química de alcaloides aislados de plantas con actividad anti-*H. pylori*. (34) *N*-benzoilmescalina, (35) Verapatulina, (36) Veratramina, (37) Triptantrina, (38) Protopina, (41) Berberina y (42) β -hidrastina.

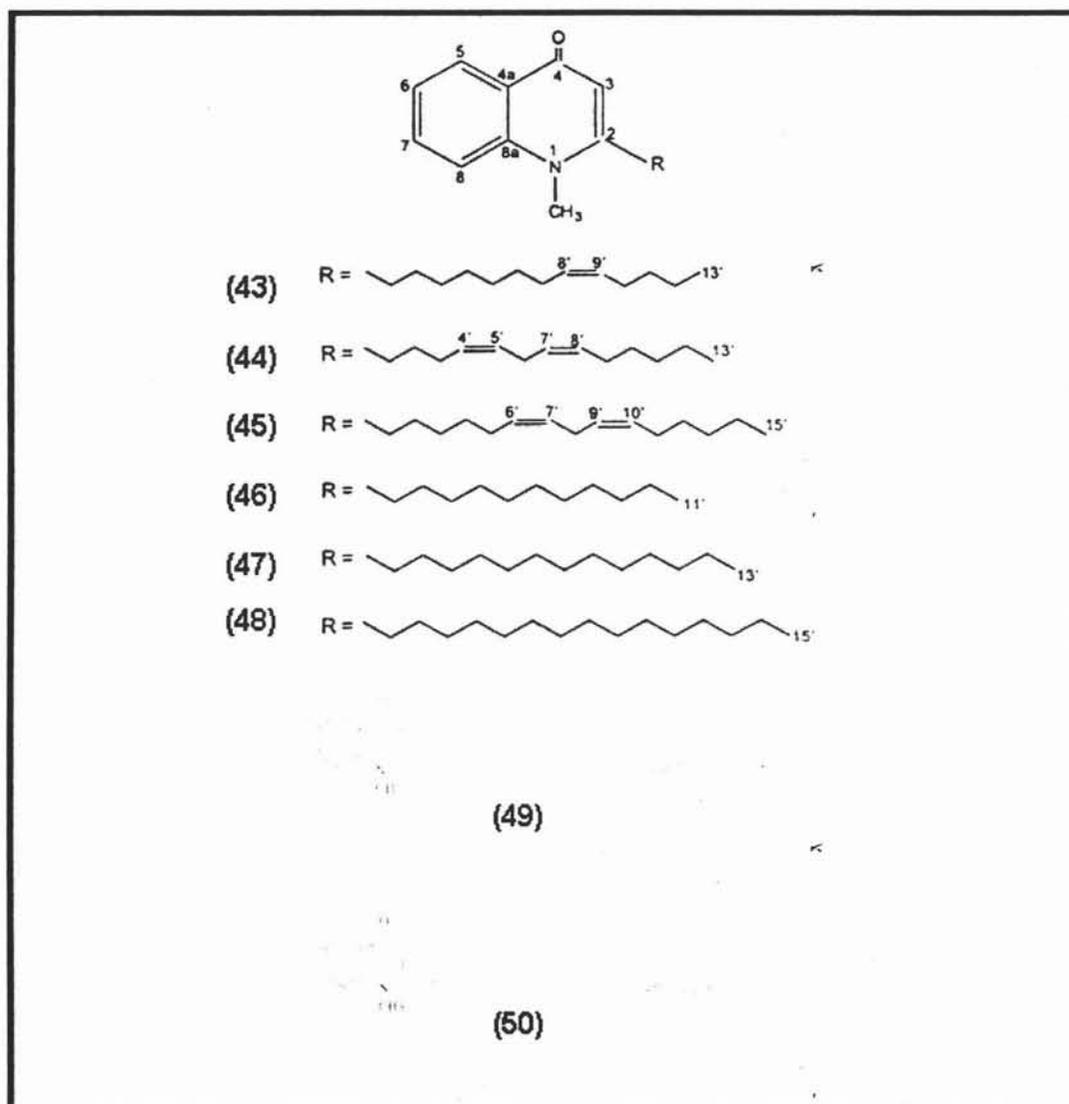


Fig. 8a. Estructura química de alcaloides (43) evocarpina, (44) 1-metil-2-[(4Z,7Z)-4,7-tridecadienil]-4-(1H)-quinolona, (45) 1-metil-2-[(6Z,9Z)-6,9-pentadecadienil]-4(1H)-quinolona, (46) 1-metil-2-undecil-4(1H)-quinolona, (47) dihidroevocarpina, (48) 1-metil-2-pentadecil-4(1H)-quinolona, (49) 1-metil-2-[(Z)-8-tridecenil]-4-(1H)-quinolona (50) 1-metil-2-[(Z)-7-tridecenil]-4-(1H)-quinolona aislados de plantas con actividad anti-*H. pylori*.

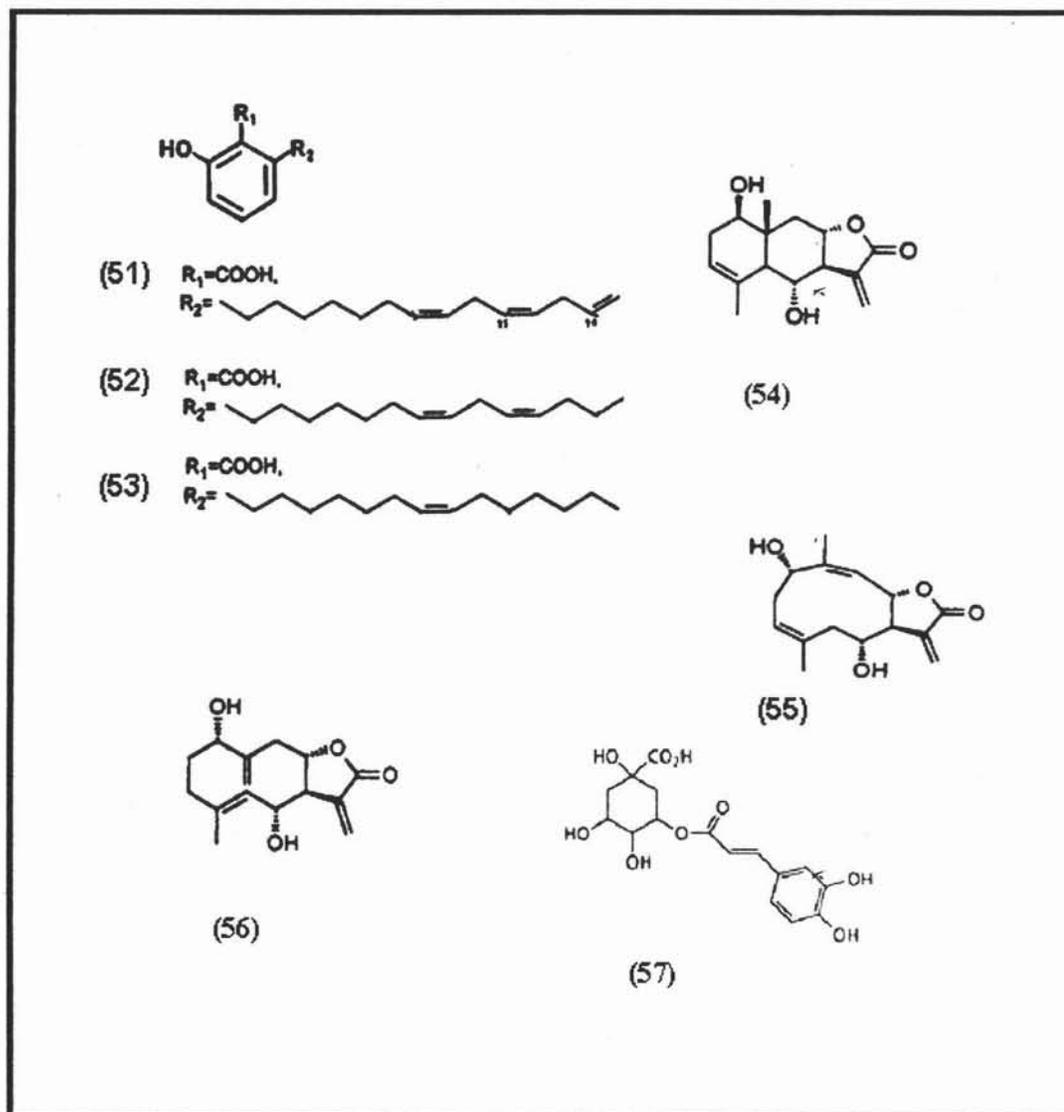


Fig. 9. Estructura química de ácidos anacárdicos (51) C15:3, (52) C15:2, (53) C15:1; lactonas sesquiterpénicas, (54) Sivasinólida, (55) Tatrídina-A, (56) 1-epi-tatrídina B y un ácido fenólico (57) ácido clorogénico aislados de plantas con actividad anti-*H. pylori*.

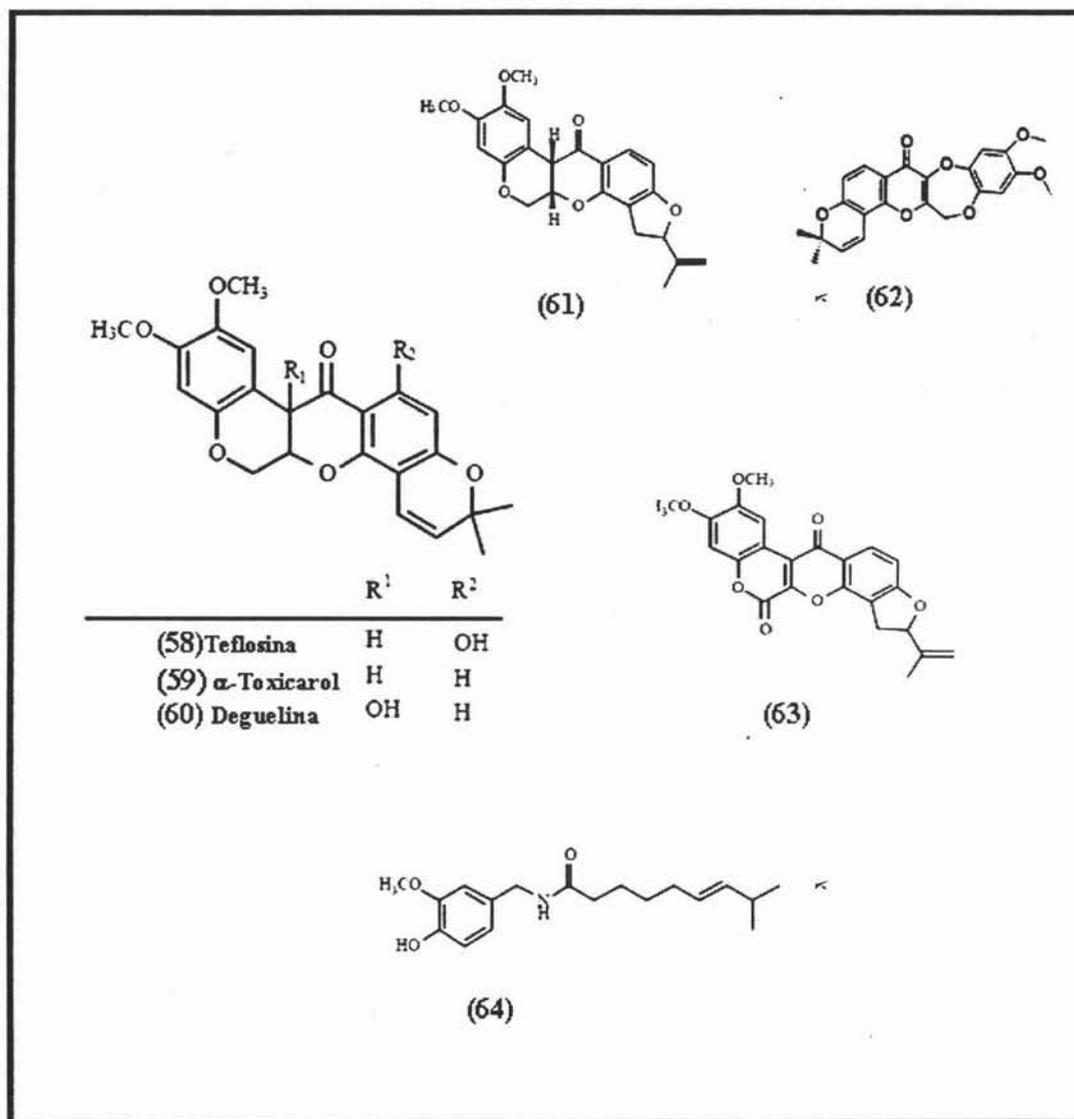


Fig. 10. Estructura química de rotenoides (58), (59) y (60); (61) rotenona; (62) derrisina; (63) rotenolona; (64) Capsaicina, aislados de plantas con actividad anti-*H. pylori*.

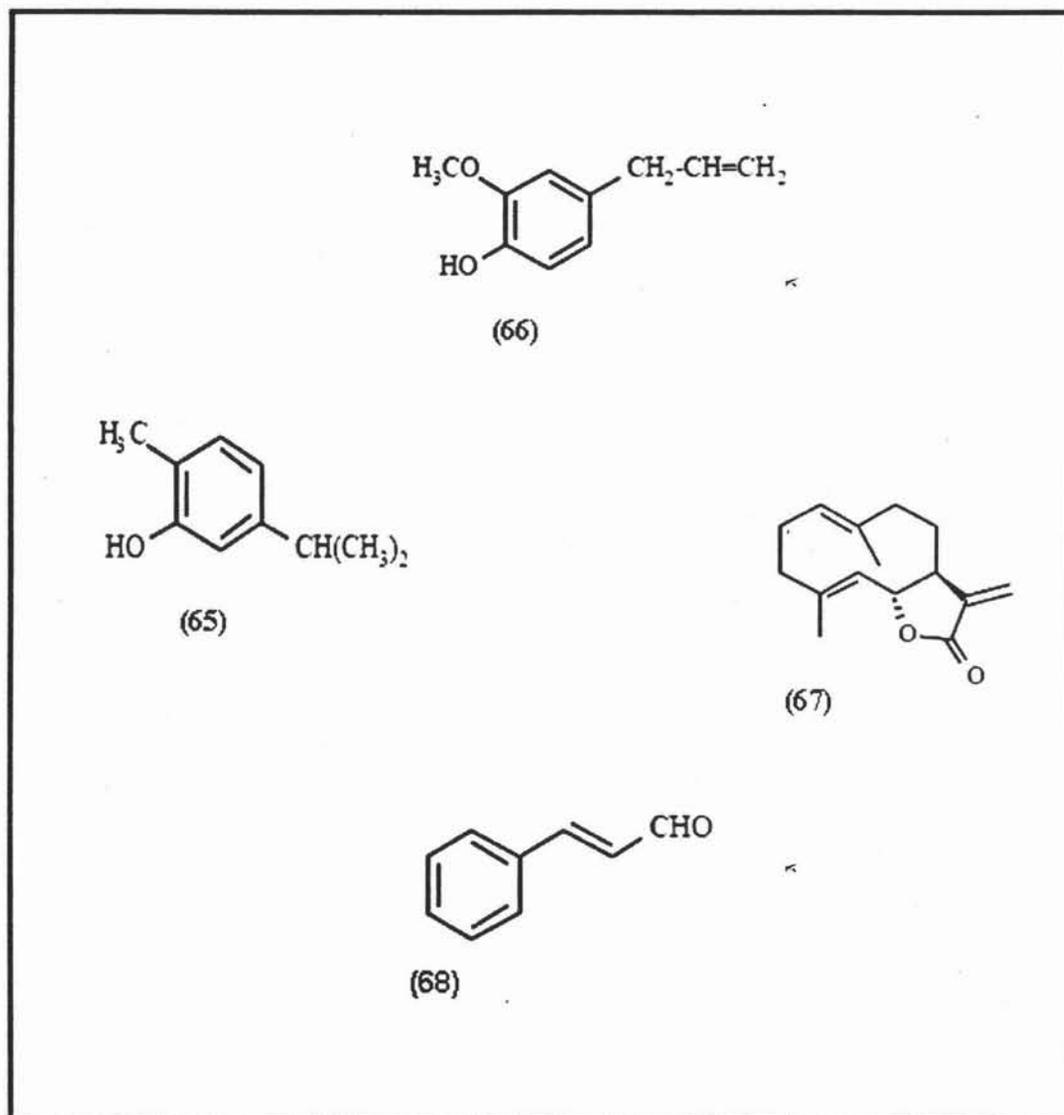


Fig. 11. Estructura química de otros compuestos aislados de plantas con actividad anti-*H. pylori*. (65) Carvacrol, (66) Eugenol, (67) Costunolida y (68) Cinnamaldehido.

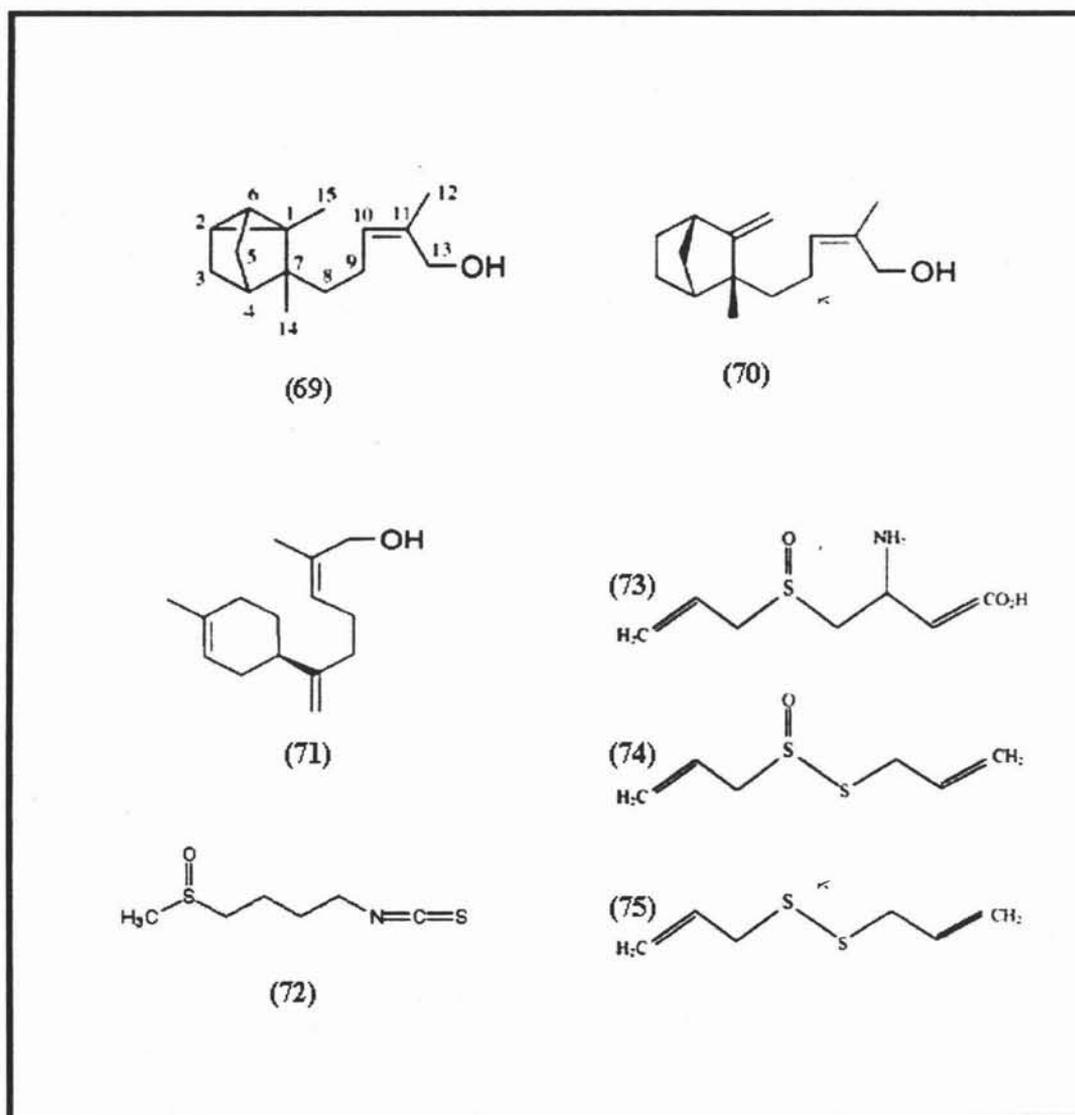


Fig. 11a. Estructura química de otros compuestos aislados de plantas con actividad anti-*H. pylori* (69) (Z)- α -santalol, (70) (Z)- β -santalol, (71) (Z)-lanceol, (72) sulforofano, (73) aliina, (74) alicina (dialil tiosulfinato) y (75) dialil disulfuro.

2.3.1. Mecanismo de inhibición

Se han sugerido varios mecanismos de acción de estos compuestos, el primero tiene que ver con la inhibición de la ureasa, enzima de vital importancia para *H. pylori* por que es la encargada de neutralizar el medio. Los **ácidos anacárdicos (51-53)**, la **tectorigenina (20)**, la **irisolidona (19)**, la **daidzeina (21)** y la **ponciretina (25)** inhiben a esta enzima (Kubo *et al*, 1999; Bae *et al*, 1999; Kim *et al*, 1999; Bae *et al*, 2001). Otro mecanismo involucrado con la inhibición de la oxidación del NADH en la cadena respiratoria, se ha propuesto para los **rotenoides** aislados de *Derris malacensis* (Isobe *et al*, 2002). En el caso de los ácidos anacárdicos se les ha encontrado un efecto desacoplante parecido al del 2,4-dinitrofenol en la fosforilación oxidativa (Kubo *et al*, 1999; Toyomizu *et al*, 1999; Toyomizu *et al*, 2002). Por otro lado, se ha observado que algunos azúcares como la **galactosa** y **arabinosa** inducen hemoaglutinación en las bacterias (Belogortseva *et al*, 2002). Para el caso de los azúcares aislados de la raíz del ginsen, que también producen hemoaglutinación, se plantea que afectan la adherencia de la bacteria a las células mucosas del hospedero (Belogortseva *et al*, 1999). Finalmente, los compuestos **dialil sulfuro** y **dialil disulfuro (75)** aislados del ajo (*Allium sativum*) inhiben a la arilamina N-acetiltransferasa, disminuyendo su K_m y su V_{max} , demostrando que es la forma por la cual inhiben el crecimiento de *H. pylori* (Chung *et al*, 1998).

Sobre el mecanismo de acción de los **alcaloides 1-metil-2-[(Z)-8-tridecenil]-4-(1H)-quinolona (49)** y el **1-metil-2-[(Z)-7-tridecenil]-4-(1H)-quinolona (50)** aislados del fruto de *Evodia rutaecarpa*, se ha reportado que inhiben la síntesis de DNA bacteriano al actuar sobre la DNA girasa y DNA topoisomerasa IV (Rho *et al*, 1999; Tomiga *et al*, 1999). También afecta el consumo de oxígeno (respiración) de las bacterias, por lo que los autores del estudio plantean que reducen la energía de la bacteria. Se cree que estos alcaloides actúan como inhibidor competitivo del transporte de electrones en la cadena respiratoria de la bacteria, de manera semejante a como actúa la familia de las quinolonas. Estos compuestos no inhiben la actividad de la ureasa. Es posible que falten más estudios para determinar los posibles blancos donde están actuando estos compuestos (Kataoka *et al*, 2001).

2.3.2. Actividad de los compuestos *in vivo*.

Se ha probado el efecto *in vivo* de la **triptantrina (37)** y el **kaempferol (2)** aislados de *Poligonum tictorium* utilizando como modelo a jerbos (Kataoka *et al*, 2001). Los animales fueron inoculados con *H. pylori* y tras un período de infección de cuatro semanas, se les administró 5 mg/kg de peso triptantrina, kaempferol, o la mezcla de ambos por 10 días. Los dos compuestos disminuyeron el número de CFUs de *H. pylori* de manera dosis dependiente (siendo más efectiva la triptantrina) y al utilizar los dos compuestos conjuntamente se potenció el efecto. Sin embargo, el tratamiento con amoxicilina, claritromicina y omeprazol, fue más efectivo que los experimentales; y hay que hacer notar que ni en el grupo control ni en los experimentales se logró eliminar a la bacteria. Un punto importante que se observó en el estudio es que los compuestos no causaron ningún efecto secundario en los animales, aspecto básico en la búsqueda de nuevos fármacos.

También se han hecho estudios *in vivo* con el **Sulforafano (72)**, que es un isotiocinato derivado del glucosinolato, compuesto muy abundante en el brócoli (*Brassica oleracea*) y aislado de él. Este compuesto se encontró que elimina a *H. pylori* en líneas de células epiteliales de estómago humano y que bloquea la formación

de tumores gástricos inducidos por benzo[a]pireno en ratones (Fahey *et al*, 2002). Así mismo, resultó efectivo en la erradicación de la bacteria en ratones desnudos con injertos de tejido gástrico humano (xenógrafos) infectados con *H. pylori*, a una dosis de 1.33 mg/día, administrados vía cateter durante cinco días (Fahey *et al* 2002).

Otros compuestos probados en un modelo con gerbos, son los alcaloides (quinolonas) **1-metil-2-[(Z)-8-tridecenil]-4-(1H)-quinolona (49)** y el **1-metil-2-[(Z)-7-tridecenil]-4-(1H)-quinolona (50)**, aislados del fruto de *Evodia rutaecarpa* (Tominaga *et al*, 1999); que después de una infección de cuatro semanas, se les administró a los animales los compuestos en dosis de 2, 10 y 20 mg/kg de peso durante siete días. Ambos compuestos disminuyeron el número de colonias bacterianas recuperadas, respecto a la concentración utilizada, a 46×10^4 , 17×10^4 y 8×10^4 CFU; mientras que los controles negativos se mantienen en 359×10^4 CFU. El efecto es mejor, al combinar los dos compuestos con omeoprazol (8×10^4 , 4×10^4 y 5×10^4 CFU respectivamente). También se observó que causan una disminución en el infiltrado de neutrofilos en las mucosas gástricas de los animales experimentales, determinando por la actividad de la mieloperoxidasa; y una cuestión importante es que los alcaloides no causan ningún efecto secundario en los animales utilizados. En este estudio, a diferencia del de la **triptantrina (37)** y el **kaempferol (2)**, no se usó un control positivo, por lo cual no se puede saber que tan efectivo es en comparación con la terapia que actualmente se utiliza contra *H. pylori*.

2.4. PLANTAS CON ACTIVIDAD ANTI-*H. pylori* QUE SE EMPLEAN EN LA MEDICINA TRADICIONAL MEXICANA

Algunas de las plantas, antes mencionadas, que se les ha encontrado actividad anti-*H. pylori* en varias regiones del mundo, también se ocupan en la medicina tradicional mexicana. Los estudios de estas plantas los han realizado investigadores extranjeros y de acuerdo a la información consultada, no hay trabajos al respecto realizados por grupos mexicanos. Además de que estas plantas no son endémicas sino introducidas a nuestro país y algunas de ellas, en México, se les da un uso diferente al de los padecimientos relacionados con la gastritis y la úlcera. A continuación haremos algunos comentarios respecto a ellas.

Anacardium occidentale es nativa de América tropical (del centro de Brasil), fue introducida a México y no obstante ser una planta con gran valor económico, en nuestro país no se cultiva intensamente. Los usos que se le dan son: aromatizante, adhesivo, colorante, cosmético, estimulante (en el caso de la bebida alcohólica llamada vino de marañón) e insecticida, entre otros. Como medicinal se emplea como antidisentérico, antiinflamatorio, astringente, vermífugo, así como para combatir lepra y úlceras. (Martínez, 1990, Niembro, 1986).

Momordica charantia mejor conocida como manzanilla, muy utilizada en México para trastornos digestivos, infecciones en los ojos y “descongestivo” nasal (Huerta, 1997).

Juglans regia es un árbol conocido en México como Nogal o Noguera, su origen es europeo y asiático, específicamente de Persia; juega un importante papel en la economía agroforestal por su valor maderable y producción de fruto. Se realizan plantaciones con fines de producción de semilla y la madera se emplea para la fabricación de muebles finos. El aceite que contiene la semilla se utiliza como saborizante de productos alimenticios y para fabricar pinturas. Las hojas se utilizan para hacer infusiones para fines medicinales, así como laxante.

Ocimum basilicum se cultiva en nuestro país y se le conoce como albahaca, es ampliamente utilizada en nuestra medicina tradicional para trastornos digestivos y nerviosos (Huerta, 1997).

Origanum vulgare se conoce como orégano, el follaje se utiliza como condimento en la comida mexicana y la infusión se bebe en ayunas para la tos, también se utiliza para curar el “empacho” y para las infecciones intestinales y de parásitos; es originaria de Europa central, meridional y Asia central (INI(a), 1994, Vázquez *et al*, 1995, Lara, 1989).

Citrus reticulata, su nombre común es naranjo, es un árbol que se cultiva ampliamente en nuestro país. La especie *aurantium* se utiliza para trastornos digestivos y nerviosos (Huerta, 1997).

Mentha piperita o hierbabuena, esta planta se distribuye desde Norteamérica hasta Sudamérica, y se ocupa en la medicina tradicional para tratar infecciones estomacales o para eliminar parásitos. Se ha encontrado que el aceite esencial tiene actividad bactericida sobre cepas de *H. pylori* (Imai *et al*, 2001).

Rosmarinus officinalis arbusto conocido como romero, también es una planta muy cultivada en México y se utiliza en trastornos digestivos, desinfectante de la piel, protector del hígado (Huerta, 1997, INI (b), tomo III 1994, Vázquez *et al*, 1995).

Brassica olearata (olareaea) o brócoli es una planta de origen extranjero que se consume en nuestro país. En la década de los cincuenta se le realizaron varios estudios en los que se le atribuía una actividad anti-ulcerosa y gastroprotectora (Bonanomi *et al*, 1955; Portella, 1955; Grugni, 1955; Carli-Andreotti, 1956; Pitzus, 1956; Anntinazzo *et al*, 1957; Lacroix *et al*, 1957; Sigh *et al*, 1962). Pero por un tiempo la cantidad de reportes científicos sobre la planta disminuyó notablemente y apenas hace unos años han aparecido algunos estudios de actividad gastropotectora pero relacionada con la inhibición de la *H. pylori*. En Mexico se reporta su uso etnobotánico para tratar las úlceras (Del Amo, 1979).

Allium sativum nombre común ajo, es originario de la India y desde épocas remotas a sido considerado como un medicamento. Su introducción en América se remonta a la época de la conquista española, cuando fue introducido a Cuba y de ahí al resto de las colonias. En México se reportan superficies sembradas a principios del siglo XX, adquiriendo mayor importancia económica hasta mediados de ese siglo, en donde incluso se realizan exportaciones. Su uso principal es como condimento en los platillos de la comida asiática, latinoamericana, en algunos países de Europa y Estados Unidos.

En México se tiene un consumo aproximado de 500 g por persona al año y se emplea en la medicina tradicional mexicana como “exitante energético”, expectorante, febrífugo, antiescorbútico, vermífugo y para facilitar la digestión. En aplicación externa, se usa como rubefaciente y cáustico, contra los piquetes de abejas, alacránes y mosquitos. También contra algunas afecciones de la piel, principalmente la sarna y la tiña. Algunas personas comen ajo crudo como preventivo contra tuberculosis y otros lo recomiendan contra el paludismo. En Sudamérica lo utilizan como preventivo contra las fiebres, desinfectante y contra quemaduras. Se recomienda para eliminar algunos parásitos intestinales, alivia la bronquitis, es diurético y ayuda al control de la presión arterial (Huerta, 1997; Carsi, 2000).

Finalmente, dentro de las plantas con actividad anti-*H. pylori*, encontramos que *Conyza bonariensis* (rama negra, carnífera, hierba carnífera, matanegra, sanguinaria), *Cyperus rotundus* (cebollín, pasto bolita, coquillo) y *Ligustrum vulgare*, también se distribuyen en nuestro país, pero no se encontró su registro en la medicina tradicional mexicana.

CAPÍTULO 3. PLANTAS MEXICANAS UTILIZADAS EN EL TRATAMIENTO CONTRA GASTRITIS Y ENFERMEDADES RELACIONADAS

3.1. GENERALIDADES

El uso de plantas medicinales en muchas regiones del mundo y sobre todo en México, sigue siendo vigente, sobre todo en ciertos grupos de la población en el que el arraigo tradicional o la falta de accesibilidad a medicamentos farmacéuticos, hacen posible su uso y comercialización (Huerta, 1997).

México se ubica en el cuarto lugar a nivel mundial en riqueza florística, la cual en su mayoría es endémica. El Instituto Nacional Indigenista estimó en 1997, que existen cerca 30,000 especies de plantas en nuestro país, de las cuales aproximadamente 3,000 poseen atributos medicinales, pero solo se ha realizado la validación química, farmacológica y biomédica de apenas el 5% de ellas (Huerta, 1997).

En la actualidad están resurgiendo enfermedades que se creían erradicadas, están apareciendo nuevas (Huerta, 1997) y de otras se están encontrando sus causas, dentro de estas últimas se puede mencionar el descubrimiento de la bacteria *H. pylori*, como el principal agente causal de la gastritis, úlcera gástrica y de ciertos tipos de cánceres. Esta situación ha hecho necesaria la intensificación de la búsqueda de nuevas sustancias en plantas reportadas con atributos medicinales.

Se reporta que de manera cotidiana se comercializan en México cerca de 250 especies provenientes principalmente de las zonas centro y sur del país (Betancourt, 1999; Gutiérrez, 2001) y que actualmente ninguna de las grandes empresas mayoristas de plantas medicinales maneja el total de estas especies.

De acuerdo a Arrieta y colaboradores (2003), hay más de 56 plantas utilizadas para el tratamiento de las úlceras dentro de la cultura herbolaria en México, de las cuales se han realizado pocos estudios. En nuestra investigación bibliográfica encontramos que sí existe una gran cantidad de estudios sobre éstas plantas, pero son pocos los relacionados con gastritis o úlceras y son mas escasos los que las relacionan con *H. pylori*.

3.2. PLANTAS MÁS UTILIZADAS CONTRA LA GASTRITIS Y PADECIMIENTOS RELACIONADOS CON EL “DOLOR DE ESTÓMAGO”

Es difícil delimitar cuáles de las plantas utilizadas para la gastritis y enfermedades relacionadas que se reportan etnobotánicamente, realmente son empleadas para estas patologías, ya que en muchos lugares donde se utilizan, la gente desconoce los términos médicos: gastritis, úlcera, o *H. pylori*. El Instituto Nacional Indigenista hasta 1994, catalogó a nivel nacional, 1,024 plantas utilizadas para padecimientos del aparato digestivo, que incluyen enfermedades producidas por parásitos, “dolor de estómago” y diarrea (INI 1994).

Analizando el término “dolor de estómago”, encontramos que involucra un gran número de patologías como puede ser una infección por parásitos intestinales, cálculos, cólicos, indigestión, gastritis, úlceras, etc. Por tanto, escogimos para nuestro estudio, las mas representativas que se utilizan para “dolor de estómago”, además de las plantas que de acuerdo a otras fuentes bibliográficas se reportan como utilizadas contra las úlceras y la gastritis (Benítez, 1998; Huerta, 1997; Popoca *et al*, 1998; IMSS, 1998; Carsi, 2000; Arrieta *et al*, 2003; Canales *et al*, 2005; Hernández *et al*, 2003; Alanis *et al*, 2005; Yasunaka *et al*, 2005; Abe *et al*, 2005).

Estamos concientes de que se corre el riesgo de no incluir todas las plantas involucradas en el tratamiento de la gastritis y la úlcera, sin embargo, creemos que esta es la mejor manera de abordar el problema y que por lo menos incluiremos las más importantes.

Tabla 6. Principales plantas de uso medicinal en México contra la gastritis, úlcera y padecimientos relacionados con el “dolor de estómago”.

FAMILIA	NOMBRE COMÚN	NOMBRE CIENTIFICO	USO MEDICINAL
ANACARDIACEAE	Chupandilla	<i>Cyrtocarpa procera</i>	Molestias del riñon
	Cuachalalate ↔	<i>Amphipterygium adstringens</i>	Gastritis y úlceras
ANNONACEAE	Chirimoya	<i>Annona cherimola</i>	Antihelmintico
	Guanábana	<i>Annona muricata</i>	
APIACEAE	Apio	<i>Apium graveolens</i>	Indigestión
	Cilantro	<i>Coriandrum sativum</i>	Indigestión
ARISTOLOCHIACEAE	Guaco	<i>Aristolochia elegansa</i>	Úlceras
ASTERACEAE	Diente de león	<i>Taraxacum officinale</i>	Indigestión
	Alcachofa	<i>Cynara scolymus</i>	Cálculos
	Ajenjo	<i>Artemisia absinthium</i>	Indigestión, parásitos intestinales, dolor de estómago.
	Aceitilla	<i>Bidens odorata</i>	Trastornos digestivos
	Árnica	<i>Arnica montana</i>	Úlceras
	Árnica	<i>Heteroteca inuloides</i>	Úlceras
	Árnica	<i>Verbesina crocata</i>	Úlceras
	Estafiate	<i>Artemisia mexicana</i>	Elimina parásitos intestinales, males digestivos
	¿?	<i>Eupatorium aschembor</i>	Úlceras
	Mercadela ↔	<i>Calendula officinalis</i>	Úlceras
	Hierba de sapo	<i>Flaveria trinervia</i>	Gastritis
	Hierba maestra	<i>Artemisia absinthium</i>	Dolor de estómago
	Manzanilla	<i>Matricaria chamomilla</i>	infección estomacal e intestinal, indigestión
	Papaloquite	<i>Porophyllum tagetoides</i>	Cálculos
	Santa María	<i>Chrysanthemum parthenium</i>	Problemas digestivos
BETULACEAE	Abedul	<i>Alnus acuminata</i>	Cálculos, infección intestinal
BOMBACACEAE	Pochote	<i>Ceiba parvifolia</i>	Gastritis
BORAGINACEAE	Borraja	<i>Borago officinalis</i>	Úlceras
BRASSICACEAE	Brócoli ↕↔	<i>Brassica olearata (olareacea)</i>	Úlceras
	Chacucumba,	<i>Eruca sativa</i>	Úlceras
CACTACEAE	Nopal	<i>Opuntia vulgaris</i>	parásitos intestinales, Úlceras
	Nopal	<i>Nopalea detecta</i>	parásitos intestinales, Úlceras
	Organo, cardón	<i>Pachycereus webery</i>	Úlceras gastricas
	Papaya	<i>Carica papaya</i>	Indigestión, parásitos intestinales
	Papaya ↔	<i>Carica cauliflora</i>	Indigestión, parásitos intestinales Úlceras

CHENOPODIACEAE	Epazote de zorrillo	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	Transtornos digestivos
	Epazote de zorrillo	<i>Chenopodium graveolens</i>	parásitos intestinales, dolor de estómago
	Epazote morado	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	parásitos intestinales, dolor de estómago
CLUSIACEAE	Bari	<i>Calophyllum brasiliense</i>	"Gusanos intestinales"
CUCURBITACEAE	Calabaza	<i>Cucurbita pepo</i>	infección estomacal intestinal
CUPRESSACEAE	Ciprés	<i>Cupressus sempervirens</i>	infección intestinal
ELAEOCARPACEAE	Capulín rojo	<i>Muntingia calabura</i>	Dolor de estómago
EQUISETACEAE	Cola de caballo	<i>Equisetum robustum</i>	Úlceras
EUPHORBIACEAE	Croton	<i>Croton fragilis</i>	Úlceras
	Hierba de golondrina	<i>Euphorbia maculata</i>	Infección intestinal
	Hierba del pastor o del cáncer	<i>Acalypha phleoides</i>	Úlceras
FABACEAE	Alfalfa	<i>Medicago sativa</i>	Indigestión, parásitos intestinales
	Cola de perico	<i>Cassia alata</i>	Úlceras
	Huizache, huizache chino	<i>Acacia schaffneri</i>	Úlceras
	Mezquite	<i>Prosopis juliflora</i>	Infección estomacal
	Mimosa	<i>Mimosa tenuifolia</i>	Úlceras
	Taray	<i>Caesalpinia crista</i>	Cálculos
FUMARIACEAE	Fumaria	<i>Fumaria parviflora</i>	Cálculos
GESNERIACEAE	Tlanchichinole	<i>Kohleria deppeana</i>	Úlceras
HIPPOCRATEACEAE	Cancerina ↔	<i>Hippocratea excelsa</i>	Úlceras
LAMIACEAE	Albahaca ↓ ↔	<i>Ocimum basilicum</i>	Indigestión, parásitos, dolor de estómago
	Hierbabuena ↓	<i>Mentha piperita</i>	Infección estomacal, parásitos
	¿?	<i>Mentha arvensis</i>	Transtornos digestivos
	Menta	<i>Calamintha macrostoma</i>	Indigestión, parásitos intestinales
	Menta-poleo poleo	<i>Mentha pulegium</i>	Indigestión, parásitos intestinales, Úlceras
	Orégano ↓	<i>Origanum vulgare</i>	Infección intestinal, parásitos intestinales
	Romero ↓ ↔	<i>Rosmarinus officinalis</i>	Úlceras
	Toronjil morado	<i>Agastache mexicana</i>	Problemas digestivos
	Ajo ↓ ↔	<i>Allium sativum</i>	Infección intestinal, parásitos intestinales
	Aloe ↔	<i>Aloe vera</i>	Úlceras
MALVACEAE	Azocopacle, manzan	<i>Malvaviscos arboreus</i>	Dolor de estómago
MONNIMIACEAS	Boldo	<i>Pneumus boldo</i>	Cálculos
MORACEAE	Higo	<i>Ficus carica</i>	Indigestión, parásitos intestinales
MYRTACEAE	Clavo	<i>Eugenia aromatica</i>	Indigestión
	Guayabo	<i>Psidium guajava</i>	Parásitos intestinales
OXALIDACEAE	Acedera	<i>Oxalis corniculata</i>	Indigestión
PAPAVERACEAE	Chicalote, quiebra m	<i>Bocona arborea</i>	Úlceras
PASSIFLORACEAE	Pasiflora, pasionaria	<i>Pasiflora mexicana</i>	Indigestión
PLANTAGINACEAE	Llantén	<i>Plantago major</i>	Infecciones estomacales
POACEAE	Avena	<i>Avena sativa</i>	Infección estomacal

POLYPODIACEAE	Lengua de ciervo	<i>Phlebodium aureum</i>	Úlceras
PTERIDACEAE	Culantrillo	<i>Adiantum capillus-veneris</i>	Cálculos
PUNICACEAE	Granada ↔	<i>Punica granatum</i>	Parásitos intestinales
RHAMNACEAE	Árnica roja	<i>Colubrina macrocarpa</i>	Úlceras
ROSACEAE	Almendro	<i>Amygdalus communis</i>	Infección intestinal
	Ciruela	<i>Prunus domestica</i>	Indigestión
	Fresnal	<i>Fragaria vesca</i>	Cálculos
RUBIACEAE	Coloradillo, Coralillo	<i>Hamelia patens</i>	Úlceras
	Coralillo	<i>Hamelia erecta</i>	Úlceras
	Palo de camarón, palo calabaza	<i>Calycophyllum candidissim</i>	Úlceras
RUTACEAE	Itamo real	<i>Dictamnus albus</i>	Indigestión
	Naranja ↓	<i>Citrus aurantium</i>	Transtornos digestivos
	Ruda	<i>Ruta chalepensis</i>	Transtornos digestivos
SCROPHULARIACEAE	Castilleja	<i>Castilleja canescens</i>	Cálculos
SELAGINELLACEAE	Doradilla, Flor de pe piedra, Magóra	<i>Selaginella lepidophylla</i>	Úlceras
SIMAROUBACEAE	Cedron	<i>Simaba cedrón</i>	Parásitos intestinales
	Cuasía ↔	<i>Quassia amara</i>	Parásitos intestinales
TAXODIACEAE	Ahuehuate	<i>Taxodium mucronatum</i>	Infección intestinal
TROPAEOLACEAE	Mastuerzo	<i>Tropaeolum majus</i>	Úlceras
UMBELIFERACEAE	Anís verde	<i>Pimpinella anisum</i>	Indigestión
URTICACEAE	Chichicastle, ortiga, mala mujer	<i>Urtica chamaedryoides</i>	Úlceras
VERBENACEAE	Té cedron	<i>Aloysia triphylla</i>	Dolor de estómago
	Orégano	<i>Lippia graveolens</i>	Dolor de estómago

↓ Plantas que se ha demostrado que inhiben a *H. pylori* (todas investigaciones extranjeras)

↔ Plantas que se les ha demostrado científicamente actividad gastroprotectora y/o antiulcerosa (investigaciones mexicanas y extranjeras).

Utilizando la información de la Tabla 6, se realizó una búsqueda exhaustiva sobre investigaciones relacionadas con un efecto gastroprotector y antiulceroso de estas plantas y si tenían alguna actividad anti-*H. pylori*. Los resultados mostraron que existen varios reportes científicos de estas plantas sobre diversos temas, pero relacionadas con la gastritis y la úlceras muy pocos; las más estudiadas de todas ellas son el **cuachalalate** y la **cancerina**.

También se encontró que otras plantas como la **mercadela** (*Calendula officinalis*), la **granada** (*Punica granatum*), la **cuasía** (*Quassia amara*), el **aceite de ajo** (*Allium sativum*), la **albahaca** (*Ocimum basilicum*), el **romero** (*Rosmarinus officinalis*), la **papaya** (*Carica papaya*), la **hierbabuena** (*Mentha piperita*) y el **aloe** (*Aloe vera*), tienen efectos gastroprotector y antiulceroso, pero en menor grado. La mayoría de estas investigaciones han sido hechas por grupos extranjeros (Blitz *et al* 1963; Iatsyno *et al*, 1978; Chakurski *et al* 1981; Chen *et al*, 1981; Akhtar *et al*, 1989; Al-Sereiti *et al*, 1999; Gharzouli *et al*, 1999; Singh, 1999; Khenouf *et al*, 1999; Dias *et al*, 2000; Yoshikawa *et al*, 2001; Imai *et al*, 2001; Toma *et al*, 2002; Sadiq *et al.*, 2004; Khosla *et al*, 2004; Ajaikumar *et al*, 2005).

A continuación haremos una descripción más detallada de las dos plantas más estudiadas y una recopilación de los trabajos realizados con todas hasta el 2005.

3.2.1. Cuachalalate

3.2.1.1. Taxonomía

El género ha presentado varios cambios, en 1843 cambió de *Hypopterygium* a *Juliania* y posteriormente a *Amphipterygium*. También hay diferencias en la forma en que se ha escrito en algunas publicaciones, como son: *Amphyterygium* (Watson *et al*, 1987), *Amphypteryngium* (INI, 1994), *Amphiptherygiuim* (Ortega *et al*, 1999) y *Amphipterygium* (Pennington y Sarukhán, 1998).

La familia en la que inicialmente se ubicó hasta los años 1998-99, era en la Julianiaceae; pero actualmente se le sitúa dentro de la familia Anacardiaceae (Stevens *et al*, 2001; Pennington y Sarukhán, 1998). Esta familia comprende unas 600 especies de plantas que viven en climas templados y subtropicales. Son principalmente arbustos y árboles, que contienen en sus tallos cantidades muy grandes de látex y taninos utilizados en la industria de resinas y curtidos.

De acuerdo a la base de datos del jardín botánico de Missouri (Nomenclatural and Specimen Database of the Missouri Botanical Garden 2005 <http://mobot.mobot.org/W3T/Search/vast.html>) la nomenclatura científica del cuachalalate es:

Amphipterygium adstringens (Schltdl.) Schiede ex Schltdl., 1843,

Familia Anacardiaceae

Sinónimos: *Hipopterygium adstringens* (Schltdl., 1843) y *Juliania adstringens* (Schltdl) Schltdl., 1843 [1844],

Homonimia o nombre infraespecífico: *Amphipterygium adstringens* subsp. *Simplicifolium* standl, 1943.

3.2.1.2. Nombres comunes

Existen varios nombres que se le han dado a la planta, los cuales varían de acuerdo a la región y a los grupos étnicos que lo utilizan. Los más comunes son “cuachalalate”, “cuachalala”, “chalalate”; pero también se mencionan otros como:

- Cuachalalatl (náhuatl), en el Distrito Federal.
- Maceran, matixeran y pacheco, en Michoacán.
- Cuachinala, en Oaxaca (INI, 1994).
- Macerán, en Guerrero.
- Mapiceran, en Jalisco.
- Maticerán, (en lengua tarasca: matixerán) en Michoacán.
- Volador, en Puebla.
- Yala-guitu (lengua zapoteca), en la región del istmo, Oaxaca.
- Tepoztlan (lengua azteca) o muaxalaxtlitli, en Morelos (Martínez, 1987).

3.2.1.3. Descripción

Planta dioica; árbol de hasta de ocho metros de altura, con tronco torcido; tallos con corteza externa lisa, de color moreno grisáceo o gris plomizo, con grandes escamas engrosadas, suberizadas, con numerosos puntos (lenticelas) de color crema rosado o

rosado, fibrosa, con un exudado blanco cremoso, extremadamente astringente y de olor picante; grosor total de la corteza de 10 a 20 mm, sin incluir a las escamas; madera albura de color crema claro o crema rosado con olor picante y sabor astringente, vasos grandes, muy numerosos, dispuestos en líneas tangenciales, madera esponjosa (Fig. 12. c,d,e) (INI, 1994; Pennington-Sarukhán, 1998).

Hojas compuestas, alternas arreglo en espiral, aglomeradas en las puritas de las ramas, con pecíolo, folíolos 3 a 5, opuestos, de color verde opaco en la cara superior y verde grisáceo en la cara inferior, ovados o elípticos, de 6 a 13 cm. de largo, tomentosos en ambas caras, ápice agudo, margen aserrado o crenado arriba de la mitad de los folíolos, base aguda u obtusa, sésiles; pierden las hojas durante seis meses, desde noviembre hasta mayo y florecen de mayo a julio (INI, 1994; Pennington y Sarukhán, 1998).

Flores unisexuales, en diferentes individuos; las masculinas aglomeradas en panículas axilares de las hojas nuevas, perianto de 6 a 8 partes, de 3 a 5 mm de largo, las femeninas son flores solitarias, en las axilas de las hojas nuevas, perianto de 6 a 8 partes, un pistilo, ovario súpero, con pedúnculo aplanado, de 1 cm de largo (INI, 1994, Pennington y Sarukhán, 1998).

Frutos en forma de nuez abultada de 1 ó 2 semillas, con una ala de 3 a 4cm en su base, de color moreno amarillento o rojizo, superficie glabra (Fig. 12 a y b) (INI, 1994; Pennington y Sarukhán, 1998).

3.2.1.4. Distribución

Es una planta nativa de México, habita en clima cálido, semicálido y templado, desde los 100 y los 300m SNM (INI, 1994), con una temperatura media anual de 24.1°C, con lluvias de verano y una estación seca muy marcada de octubre a mayo. Se encuentra restringida a la vertiente del pacífico, desde Nayarit hasta Oaxaca incluyendo a la cuenca del Río Balsas. Se reporta principalmente en estados como Morelos, Puebla, Oaxaca, Guerrero y el Estado de México. Aunque también se dice que es un género americano y que se puede encontrar desde México hasta el Perú (Heywood, 1978; Stevens *et al*, 2001). Crece en zonas perturbadas y progresa muy bien en zonas sujetas a incendios periódicos (Pennington y Sarukhán, 1998).

Es una especie dominante de selvas bajas caducifolias, asociada generalmente con diversas especies de *Bursera* y *Pseudosmodium perniciosum* Engl (Pennington y Sarukhán 1998; Rzedowski, 1978), *Backebergia*, *Lysiloma* y *Cyrtocarpa procera* Kunth (Rosas *et al*, 2001, pagina semarnap). También se reporta su presencia en bosque tropical subcaducifolio, de matorral xerófilo, bosque espinoso, mesófilo de montaña y pino-encino (INI, 1994).

3.2.1.5. Uso etnobotánico

Se utiliza en tratamientos contra: cáncer, úlceras, gastritis, lesiones cutáneas, rozaduras de bebés, golpes, mordeduras o piquetes de animales venenosos, cicatrizante, para infecciones en la vagina, contra el “frío”, caída de la matriz y de ovarios, “ granos en genitales”, dolor de estómago, infección o inflamación intestinal, para el hígado, la vesícula, contra la tifoidea, dolor de muelas, endurecimiento de las encías, fuegos en la boca, varices, úlceras varicosas, analgésicos, contra fiebres intermitentes, paludismo, calentura, caída del cabello, manchas en la piel, gangrena, antidiabético (INI, 1994), a si como efecto antibiótico, hipocolesterolémico, para disolver cálculos renales (Ortega *et al*, 1999) y para bajar de peso.

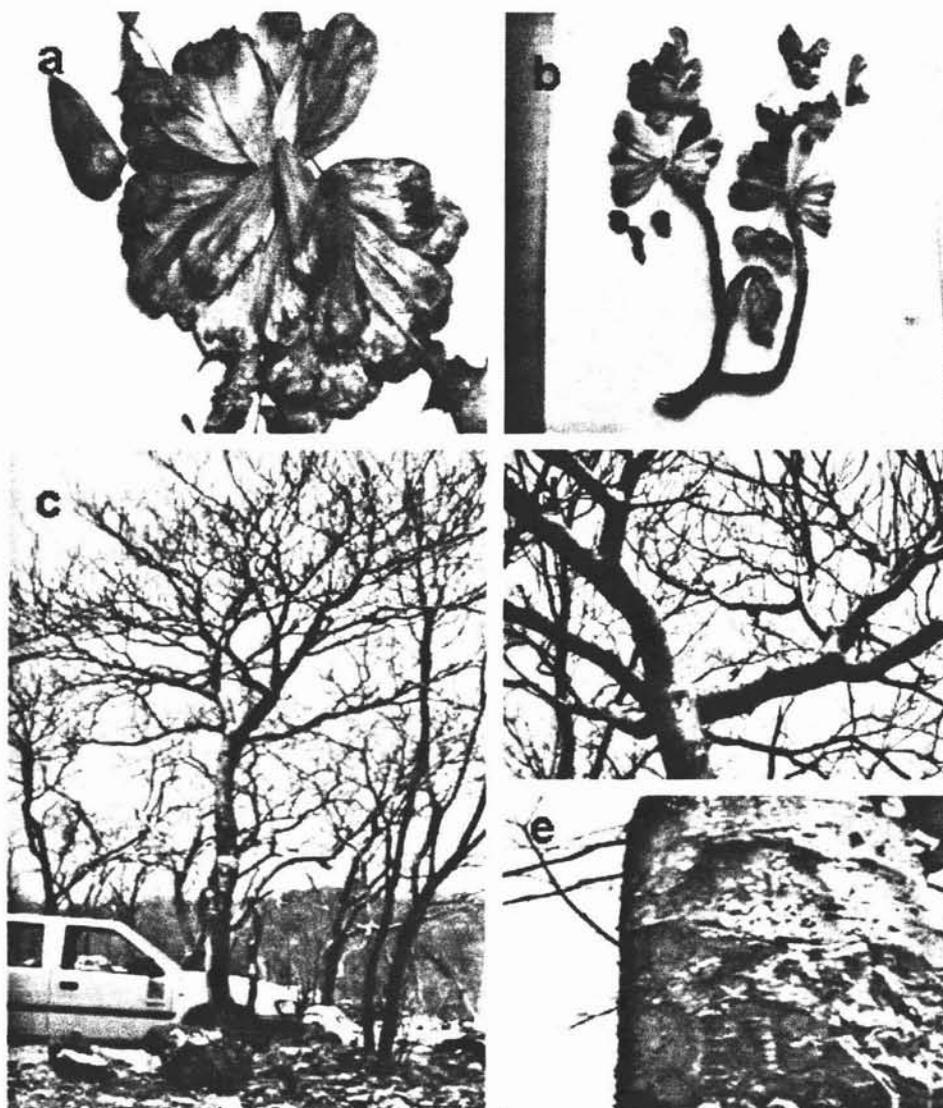


Fig. 12 a y b) Fotos del herbario de la Facultad de Ciencias de la UNAM en las que se muestran los frutos en forma de nuez abultada del cuachalalate. **c y d)** Árbol de cuachalalate en los meses de sequía. **e)** Muestra el tronco del cuachalalate, cuya característica sobresaliente en las anacardaceas es su corteza resinosa. (Fotografías c, d y e fueron tomadas en el mes de mayo en el rancho “El Campeón” ubicado en la zona limítrofe entre Morelos y Puebla.)

3.2.1.6. Uso comercial

Se reporta que su madera no recibe algún uso comercial (Pennington y Sarukhán, 1998). La SEMARNAT la sitúa como una especie con uso no maderable (http://www.semarnat.gob.mx/pfnm2/fichas/amphipterygium_adstringens.htm), aunque se menciona el uso de la corteza como medicinal y comestible, ya que el pedicelo alado del fruto se puede consumir. Las principales regiones que abastecen de esta corteza son el Estado de Morelos, la mixteca poblana y parte de la Cuenca del Balsas, las cuales se ven fuertemente afectadas por el descortezamiento tradicional, irregular y destructivo (Solares *et al*, 2001).

La corteza de la planta es comercializada en mercados regionales y locales, siendo el Mercado de Sonora en el D.F. el principal abastecedor. Ya que la planta se recolecta en las áreas de distribución natural de la especie, tanto para autoconsumo como para comercio local y regional, su aprovechamiento se encuentra regulado por las normas NOM-004-RECNAT-1996, NOM-005-RECNAT-1997 y NOM-007-RECNAT-1997 (http://www.semarnat.gob.mx/pfnm2/fichas/amphipterygium_adstringens.htm).

Comercialmente la corteza de cuachalalate (*Amphipterygium adstringens* (Schltdl.) Standl. Fam. Anacardiaceae) se llega a adulterar con ña con la corteza de la chupandia (*Cyrtocarpa procera* Kunth. familia Anacardiaceae). En un estudio fitoquímico comparativo de estas dos plantas, se encontraron diferencias en cuanto a sus constituyentes. En la corteza de cuachalalate se identificaron compuestos ya reportados con actividades biológicas (ácido masticadienónico, ácido α -hidroxi-masticadienónico (Benítez, 1998; Rosas *et al*, 2001) los cuales no se encontraron en la corteza de chupandia. Ambas cortezas presentan β -sistoterol y saponinas. Aunque el estudio no se ha terminado, se propone que la chupandia no ejercerá el mismo efecto fisiológico que el cuachalalate al carecer de los compuestos activos. Los usos reportados para la chupandia son el artesanal, el comestible, como forrajera y como sustituto del jabón por la presencia de saponinas.

3.2.1.7. Modo de empleo

El modo de empleo reportado varía de acuerdo a la zona geográfica, al tipo de padecimiento y la parte utilizada de la planta:

- El cocimiento de la corteza (extracto acuoso) ó el remojar la corteza hasta que el agua tome color. Se administra como agua de uso para tratar úlceras, cáncer de estómago, gastritis y ciertas lesiones cutáneas. También se aplica en forma de lavados vaginales cuando se presentan infecciones, caída de la matriz o de ovarios. En algunos casos se endulza como en padecimientos respiratorios, tos, “inflamación de las anginas”, resfriados, tuberculosis y enfermedades pulmonares.
- Para heridas, se pone en polvo sobre ellas. También se macera en agua y con este liquido se lavan las zonas dañadas (INI, 1994).
- La ingestión o aplicación de la goma blanca, o la resina de la corteza en la región dañada, se utiliza principalmente para tratar los granos, heridas y llagas.
- La tintura: se utiliza como sustituto del “mertiolate”; para lo cual se realiza una extracción con alcohol 96°, dejándose reposar por tres días para posteriormente filtrarlo (Magdaleno, 1987).

3.2.1.8. Compuestos aislados

Los compuestos que se han aislado son principalmente de la corteza aunque también se han encontrado algunos de ellos en hoja y resina (Tabla 7). Se han reportado hasta la fecha once terpenos, de los cuales ya se conoce su estructura química (Fig. 13 y 13a). De los estudios farmacológicos que se les han hecho, se les ha encontrado actividades gastropotectoras (antiulcerosos), hipocolesterolémicas, antiinflamatorias y cicatrizantes (Tabla 6). También, existen reportes de la presencia de esteroides que presentan actividad gastroprotectora, así como de saponosidos, a los que se les han

encontrado actividad antitumoral. Se han aislado tres aldehídos fenólicos y cinco ácidos fenólicos (Fig. 13a) de los cuales aún no queda clara alguna actividad biológica. Aunque a este grupo de compuestos se les atribuye una actividad antimicrobiana en aislados de otras plantas. (González *et al.*, 1962; Navarrete., 1986; Navarrete *et al.*, 1990; Mata *et al.*, 1991; Benítez, 1998; Luna *et al.*, 1994; Navarrete *et al.*, 1998; Ortega., 1999; Luna *et al.*, 2000; Arrieta *et at.*, 2003; Resenos, 2003, Chávez *et al.* 2004; Abe *et al.*, 2005).

El Instituto Nacional Indigenista (INI, 1994), reporta también los terpenos 3-epi-masticadienónico y el 3- α -masticadienonico, de los cuales no se encuentran referencias bibliográficas al respecto, por lo que posiblemente se traten del 3- α -hidroximasticadienónico y del ácido3-epi-hidroximasticadienónico respectivamente (Fig.13 c y b) y solo sea un error al momento de escribirlos.

Existen otros compuestos que se han reportado que contiene la corteza, pero que hasta la fecha no se han descrito estructuras, como son fitosteroles y taninos. Se reportan la presencia de azúcares como la D-glucosa, D-rhamnosa y sacarosa. También se visto que no contiene alcaloides (González y Delgado, 1962; Benítez, 1998).

TABLA 7.- Compuestos aislados del “cuachalalate” y actividades biológicas relacionadas

TIPO DE COMPUESTO	COMPUESTO IDENTIFICADO	PARTE DE LA PLANTA	ACTIVIDAD BIOLÓGICA COMPROBADA	ORGANISMO UTILIZADO	REFERENCIAS
TERPENO TRITERPENO TETRACICLICO	Ácido masticadienónico	Corteza del tallo y resina	Efecto hipocolesterolémico	Ratas vía subcutánea 17mg/gr. 24hrs después se registra un decremento de colesterol en la sangre de 45%	Navarrete, 1982 Navarrete <i>et al</i> , 1986 Soriano <i>et al</i> , 1987
			actividad gastroprotectora (antiulceroso)	Ratas wistar 0.3mg/Kg. 53.77% de gastroprotección. 30mg/Kg. es 29.34%.	Benitez 1998
TERPENO TRITERPENO TETRACICLICO	Ácido 3-epi-hidroximasticadienónico	Corteza	*****	*****	Navarrete <i>et al</i> , 1986
TERPENO TRITERPENO TETRACICLICO	Ácido 3- α -hidroximasticadienónico	Corteza del tallo	Efecto hipocolesterolémico	Ratas vía subcutánea 17mg/gr. 24 hrs. después se registra un decremento de colesterol en la sangre de 27%	Navarrete, 1982 Navarrete <i>et al</i> , 1986
			actividad gastroprotectora (antiulceroso)	Ratas wistar 300mg/Kg. 21.6% de gastroprotección	Navarrete <i>et al</i> , 1998
				Ratas wistar 30mg/Kg. 71.97% de gastroprotección	Navarrete <i>et al</i> , 1998
TERPENO	α -hidroximasticadienónico	Corteza y resina	Efecto antiinflamatorio	Ratas wistar a 3 hrs. con 10mg/Kg. 93% de actividad	Navarrete <i>et al</i> , 1982 Ortega <i>et al</i> , 1999
TERPENO TRITERPENO TETRACICLICO	isomasticadienónico (Isomasticadienónico)	Corteza del tallo	*****	*****	Navarrete <i>et al</i> , 1986
TERPENO TRITERPENO	Ácido oleanólico	Corteza del tallo	Se piensa que puede tener actividad antiulcerosa por que promueve la producción de prostaglandinas.	*****	Snycker, 1983 Navarrete <i>et al</i> , 1986
TERPENO TRITERPENO PENTACICLICO	Ácido epi-oleanólico (3-epi-oleanólico)	Corteza	*****	*****	Navarrete <i>et al</i> , 1986
			Actividad gastroprotectora (antiulceroso) epímero del ácido oleanólico	Ratas wistar 30mg/Kg. 88.78% de gastroprotección	Benitez, 1998

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TERPENO	ácido instipolinácico (Sustancia cristalina extraída con éter/ petróleo y después con dietil éter (punto de fusión 165°-166°), (ácido orgánico) y que en 1981 es identificado como "posible" ácido instipolinácico)	Corteza	Isómero geométrico E del ácido dihidroisomasticadienónico.	*****	Edward <i>et al</i> , 1962 Dominguez <i>et al</i> , 1981
TERPENO	Ácido deshidroinstipolinácico	Corteza	Isomero geométrico del ácido isomasticadienónico	*****	Dominguez <i>et al</i> , 1981
TERPENO TRITERPENO (DAMMARANO)	27-acetoxi-3 α , 15 α -dihidroxi-dammara-12,24-dieno	Corteza	*****	*****	Pérez G. <i>et al</i> , 1993
TERPENO	Ácido cuachalalálico	Hoja / corteza	*****	*****	Watson <i>et al</i> , 1987
AZUCARES	D-glucosa D-rhamnosa sacarosa	Corteza	*****	*****	Edward <i>et al</i> , 1962 Benitez 1998
ESTEROL	β -sitosterol	Corteza del tallo	actividad gastroprotectora (antiulcerosa)	Ratas wistar 30mg/Kg. 42.50 % de gastroprotección	González y Delgado 1962 Navarrete <i>et al</i> 1986 Benitez 1998
TANINOS	Taninos condensados (miembros de grupos no hidrolizables, conteniendo un grupo catecol)	Corteza	Aislados de otras plantas se les ha demostrado actividad antimicrobiana contra la bacteria <i>Helicobacter pylori</i>		González y Delgado 1962
SAPONOSIDOS	Saponinas esteroideas	Corteza	Se le atribuye actividad antitumoral	Ratones con adenocarcinoma mamario a dosis de 750 mcg./ml en un tiempo de 7 días se tiene una disminución promedio de las fracciones que presentan actividad de 48% +- 4.6 % en la disminución del tumor con respecto al control.	González y Delgado 1962
	Sapogenina Fig. (la fracción aglycon de la Sarsasapogenina)	Corteza	No presenta actividad antitumoral		
ALQUIL-FENOLES Aldehidos fenólicos de cadena larga.	6-Octadecyl-salicylaldehyde	Corteza	No muestran efecto hipocolesterolémico, incluso incrementan el colesterol en sangre por arriba de lo basal.	Sin efecto a una dosis 1.5mg/Kg.	Mata <i>et al</i> . 1991
	6-Eicosyl-salicylaldehyde				
	6-Docosyl-salicylaldehyde				
ALQUIL-FENOLES Ácidos fenólicos de cadena larga	6-Pentadecyl-ácido salicílico	Corteza	Los ácidos anacardicos aislados de otras plantas se les ha demostrado actividad antimicrobiana contra la bacteria <i>Helicobacter pylori</i> Causa una ligera baja en niveles de colesterol en sangre (6%) no significativa)	Sin efecto a una dosis 1.5mg/Kg.	Navarrete <i>et al</i> 1989 Mata <i>et al</i> . 1991
	6-Heptadecyl-ácido salicílico				
	6-Nonadecyl-ácido salicílico				
	6-Hexadecyl-ácido salicílico				
	6-[15 (Z)-Nonadecenyl]-ácido salicílico				

***** no determinado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

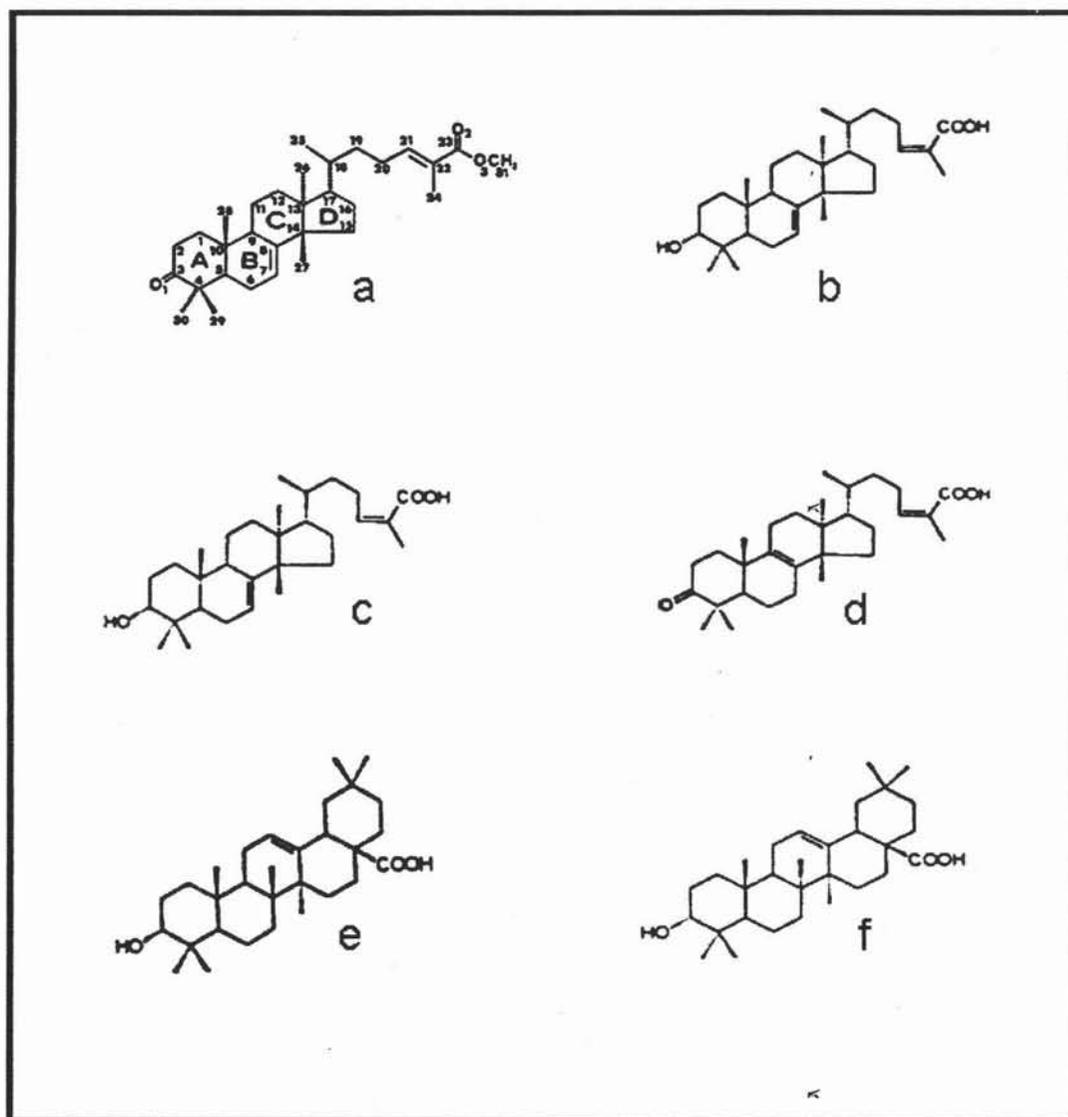


Fig 13. Estructuras de los compuestos aislados del “cuachalalate” (*Amphipterygium adstringens*): a) Ácido masticadienónico, b) Ácido 3-epi-hidroximasticadienónico, c) Ácido 3 α -hidroximasticadienónico, d) Ácido isomasticadienónico, e) Ácido oleanónico y f) Ácido 3-epi-oleanónico. Tomado y modificado de Navarrete, 1986, Soriano *et al*, 1987 y Benítez, 1998.

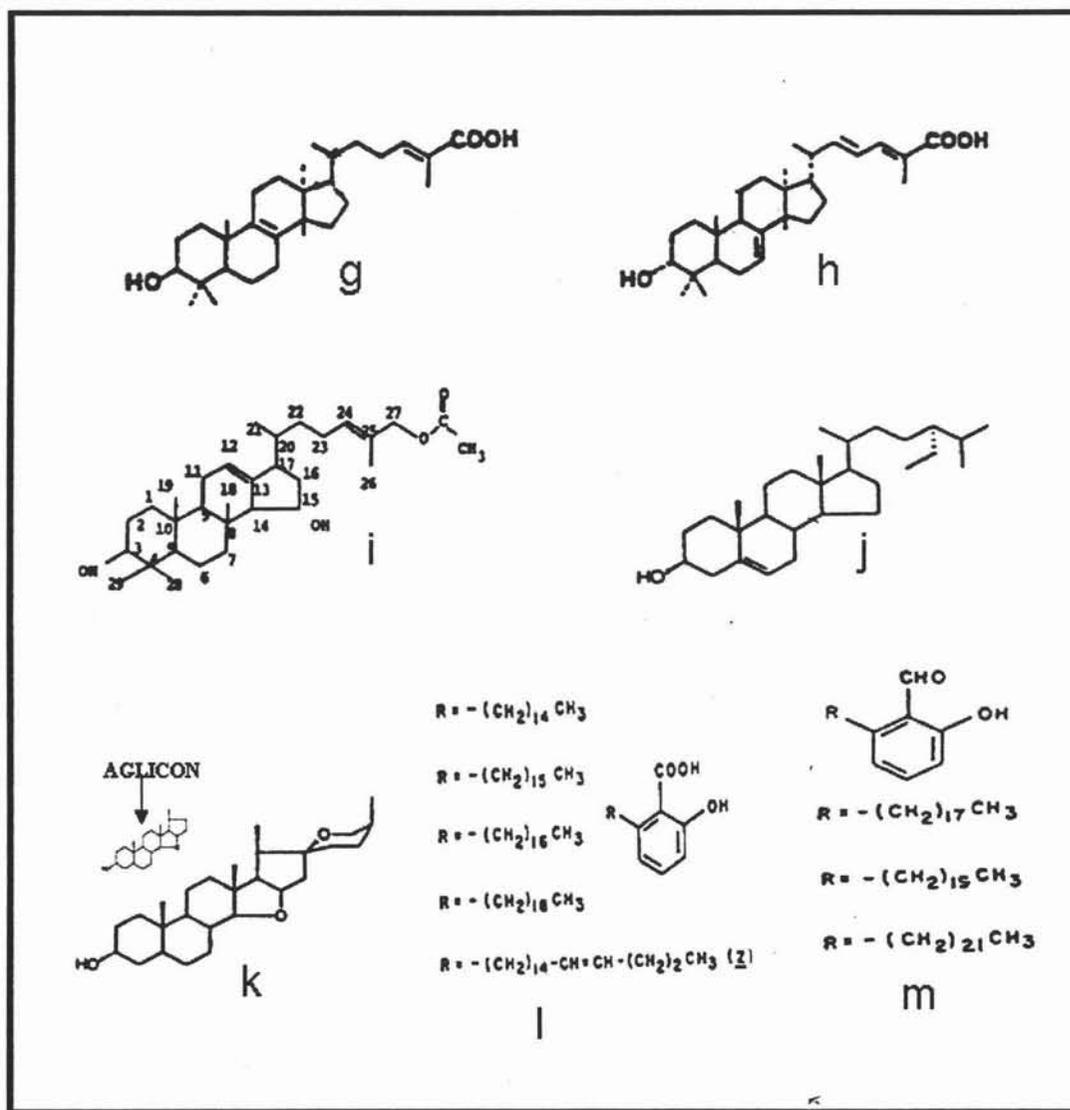


Fig 13a. Estructuras de los compuestos aislados del “cuachalalate” (*Amphipterygium adstringens*): **g**) Ácido instipolinácico, **h**) Ácido cuachalácico, **i**) 27-acetoxi-3 α , 15 α -dihidroxidammara-12,24-dieno, **j**) β -sitosterol, **k**) sarsasapogenina, **l**) ácidos alquifenólicos y **m**) aldehidos alquifenólicos. Tomado y modificado de Domínguez *et al*, 1981, Navarrete, 1986, Watson *et al*, 1987, Pérez *et al*, 1993, Navarrete *et al*, 1989, Benítez, 1998 y Mata *et al* 1991).

3.2.1.9. Actividad biológica y efectos sinérgico

Se les ha asignado varias actividades biológicas a los compuestos aislados del "cuachalalate", pero se ha visto que en ocasiones el extracto crudo presenta mayor actividad que los compuestos puros, por lo que es posible que exista un efecto sinérgico entre ellos (Tabla 7).

De las actividades biológicas comprobadas experimentalmente para la corteza tenemos:

3.2.1.9.1. Anticancerígeno

Ratones transplantados con adenocarcinomas mamarios, fueron tratados por siete días, inyectando extractos o fracciones aisladas de la corteza de cuachalalate. El estudio reveló que los extractos acuosos presentan una actividad antitumoral del 48%, mientras que los extractos metanólicos tienen una actividad del 54%. Al analizar ambos extractos, se identificaron una gran cantidad de saponinas esteroidales, por lo que se les atribuyó el efecto antitumoral. Sin embargo, las saponinas aisladas tuvieron una actividad antitumoral menor que el extracto completo, indicando que la actividad antitumoral de los extractos probablemente se debía a un efecto sinérgico, en el que estarían actuando más de un tipo de saponinas u otros compuestos aún no identificados (González y Delgado, 1962; González *et al*, 1962).

Por otra parte, del extracto acuoso también se aisló una saponina (saponina sin residuo de carbohidrato) identificada como sarsapogenina por su espectro en infrarrojo (Fig 13a, k). Esta molécula no presentó actividad antitumoral, por lo que los autores atribuyen la falta de actividad al hecho de perder el carbohidrato (González y Delgado 1962, González *et al*, 1962). Las saponinas están constituidas por grandes moléculas orgánicas, como esteroides o terpenos, unidas a una o varias azúcares, por lo que contienen los elementos necesarios para emulsionar la grasa: una parte lipofílica, que es el esteroide o terpeno por medio del cual se unirá a la grasa y una parte hidrofílica, que es el azúcar, por medio de la cual se unirá al agua. Los residuos de carbohidratos de las saponinas juegan un papel importante en la actividad biológica, ya que su presencia ayuda a la absorción y distribución de la molécula en el organismo (González *et al*, 1962). Las características de las saponinas para emulsionar la grasa posiblemente ayuden a la destrucción de membranas de las células tumorales.

Otra posible explicación sobre la pérdida del efecto antitumoral de la sarsapogenina aislada, es que en realidad el efecto encontrado en el extracto sea producto de varias saponinas o incluso de otros compuestos no identificados aún de la planta, funcionando sinérgicamente (González y Delgado, 1962, González *et al*, 1962).

3.2.1.9.2. Antiulceroso-gastroprotector

En un estudio utilizando un modelo en ratas Wistar, en las que se les provocaron **úlceras duodenales** por la acción simultánea de indometacina e histamina, se demostró que un extracto acuoso a una concentración 4 y 8% p/v tiene una actividad protectora (11.1%-25%) igual o mejor que el control tratado con cimetidina, un inhibidor de la secreción gástrica (Navarrete *et al*, 1990). En este trabajo se reporta que la forma como puede estar actuando el extracto es a través de un efecto cicatrizante y/o adstringente y no por la inhibición de la secreción gástrica, ya que se ha comprobado experimentalmente que ésta no se ve afectada.

En cuanto a la actividad gastroprotectora de la corteza de cuachalalate, se demostró en ratas Wistar con **úlceras gástricas** inducidas por administración de etanol absoluto, que un extracto metanólico de la corteza brinda una actividad protectora del 74.5% a una dosis de 300 mg/kg. De la fracción triterpénica de este extracto, se obtuvo una actividad gastroprotectora del 95% (Navarrete *et al.*, 1998). Posteriormente se aislaron los compuestos activos de esta fracción y se identificaron como: β -sistoterol con una actividad gastroprotectora del 75.3%, a una dosis 3 mg/kg; ácido masticadienónico con una actividad de 59.1% a una dosis de 1.0 mg/kg. y 46.2% a una de 3 mg/kg, 3- α -hidroximasticadienónico con una actividad de 77.5% a una dosis de 3 mg/kg y el ácido 3-epioleanólico con la máxima actividad registrada en el estudio que fue de 65.5% a una dosis de 0.1 mg/kg y 86% a una de 0.3 mg/kg. Todas estas actividades fueron mayores a la que presenta el control tratado con el fármaco de referencia, "Pepto Bismol" (Benítez, 1998). Recientemente se estudio el papel de las prostaglandinas, los sulfhidrilos, el oxido nítrico y de las neuronas sensibles a capsaicina, en la actividad gastroprotectora de los compuestos activos aislados y del extracto metanólico de la corteza de cuachalalate. Se encontró que la actividad gastroprotectora del extracto metanólico, esta relacionada con el incremento en la síntesis de prostaglandinas, así como por la participación del oxido nítrico y los sulfhidrilos endógenos (Arrieta *et al.*, 2003). Un dato interesante es la comparación entre los resultados obtenidos con los compuestos puros y el extracto metanólico en este estudio. Se observa que el ácido masticadienónico no presenta actividad, no así el ácido 3- α -hidroximasticadienónico, lo que sugiere que el grupo hidroxilo y en menor grado el carbonilo son importantes para la gastroprotección. Así mismo, el extracto metanólico y el 3- α -hidroximasticadienónico no actúan en las neuronas sensibles a capsaicina, mientras la actividad del primero se relaciona con la síntesis de prostaglandinas, con el oxido nítrico y sulfidrilos endógenos la actividad del 3- α -hidroximasticadienónico solo se relaciona con los sulfidrilos endógenos, lo que plantea la posibilidad de que existan otros compuestos en el extracto metanólico responsables de la gastroprotección, que aún no han sido identificados y que puedan estar actuando sinérgicamente (Arrieta *et al.*, 2003).

3.2.1.9.3. Hipocolesterolemia

Se ha observado que un extracto hexánico de la corteza, a una dosis de 100 mg/kg, disminuye los niveles de colesterol en sangre en un 31% con respecto al control (Mata *et al.*, 1991). Aunque no se reporta el aislamiento de algún compuesto activo en la literatura se menciona al ácido masticadienónico como el compuesto responsable (INI, 1994).

3.2.1.9.4. Anti-inflamatorio

La actividad anti-inflamatoria se le atribuye al terpeno α -hidroximasticadienónico que presentó una actividad del 93% en la inhibición del edema en ratones, después de tres horas de haberse administrado el tratamiento a una dosis de 10 mg/kg (Ortúa *et al.*, 1999). En otro estudio se encontró que el extracto acuoso y el hexánico del cuachalalate presentaron actividad anti-inflamatoria tanto en ratas Wistar con edema en la oreja inducido por TPA (12-O-tetradecanoilforbol-13acetato) como en ratones CD1 con edema en la pata inducido con el reactivo carragenan. Los resultados mostraron que el extracto hexánico presentaba una actividad anti-inflamatoria del 49.1%, dosis

dependiente, utilizando el modelo con TPA; sin embargo, el extracto acuoso en este modelo no presenta actividad alguna. Contrario a esto, utilizando el modelo de inducción con el reactivo carragenan, es el extracto acuoso el que presenta la mayor actividad anti-inflamatoria con un 73.5 % a una dosis de 100 mg/kg y la del hexánico es de solo el 14.4% a la misma dosis. Los autores argumentan que esto se debe a que los dos extractos utilizados en el estudio, poseen diferentes mecanismos de acción anti-inflamatoria. Se probó también los terpenos ácido masticadienónico y el 3 α -hidroximasticadienónico, los cuales muestra un efecto dosis dependiente en el modelo con carragenan y con una actividad anti-inflamatoria de 44% a 100 mg/kg. Esto es menor que los extractos crudos, por lo cual deben de existir mas compuestos aún no identificados en el extracto que en conjunto actúen sinérgicamente. Se observó también que tanto los extractos como los compuestos puros están involucrados en la alteración de la actividad inducible de la óxido nítrico sintasa, evaluada por la generación de óxido nítrico en lipopolisacáridos de macrófagos activados peritonealmente. El ácido masticadienónico presentó una actividad del 93.3% el 3 α -hidroximasticadienónico 86.5%, EA 57 y el HE 33.6% (Chávez *et al.* 2004)

3.2.1.9.5. Antifúngico

Se ha comprobado el efecto que tiene en medios preparados con la corteza molida (polvo), en la inhibición del desarrollo del micelio y la esporulación del hongo *Fusarium moniliforme*, con una actividad del 60% en la reducción del crecimiento micelial y un 40% en la reducción de la esporulación (Luna *et al.*, 2000). Se ha probado contra *Aspergillus flavus*, *Alternaria sp* y *Fusarium sp.*, en forma de extractos acuosos sin éxito (Luna *et al.*, 1994; Díaz *et al.*, 1994), por lo que se plantea que los principios activos no sean solubles en agua.

3.2.1.9.6. Antimicrobiano

El extracto metanólico es activo sobre varias especies de *Staphylococcus*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Enterobacter aerogenes* y *Enterobacter agglomerans* con MIC que van de 0.125 a mas de 2.0 mg/ml (Canales *et al.*, 2005). Navarrete (1986) y Mata y col (1991) identificaron una serie de ácidos anacárdicos (Tabla 7) del cuachalalte de los cuales no ha sido probada su actividad antibacteriana. Estos compuestos, aislados de otras plantas, son responsables de actividad antimicrobiana incluyendo a *H. pylori* (Kubo *et al.*, 1999), por tal razón es posible que a ellos se deba la inhibición encontrada en el experimento anterior.

3.2.1.9.7. Cicatrizante

En un estudio en ratas Wistar y utilizando un extracto metanólico a diferentes dosis (3, 10, 30 y 100 mg), se midió el porcentaje de contracción de heridas, así como el contenido de colágeno de lesiones cutáneas producidas en las ratas. Los resultados no mostraron algún aumento en la velocidad de contracción, ni en la cantidad de colágeno, pero si permite una mejor epitelización y remodelación de la cicatriz, que según los autores favorece la calidad de la herida evitando que en el tejido queden marcas antiestéticas (Resenos, 2003).

3.2.1.9.8. Efecto anti-Tripanozoma

El extracto metanólico de la corteza presenta actividad *in vitro* contra los tripomastigotes que es la forma infectiva del protozoario *Trypanosoma cruzi* en la

sangre del mamífero. La MIC obtenida con el extracto está en el intervalo de 125-250 µg/ml, actividad que se puede considerar como media si la comparamos con la máxima obtenida con otras plantas que fue de menos de 125 µg/ml (Abe *et al*, 2005).

3.2.2. Cancerina

3.2.2.1. Taxonomía

De acuerdo a la base de datos del Jardín botánico de Missouri (Nomenclatural and Specimen Database of the Missouri Botanical Garden 2005 <http://mobot.mobot.org/W3T/Search/vast.html>) la nomenclatura científica de la "cancerina" es:

Familia: Hippocrateaceae

Nombre científico: *Hippocratea excelsa* Kunth

Sinónimos: *Hemiangium excelsum* (Kunth) AC. Sm.

Hippocratea chiapensis Standl.

Hippocratea subintegra S.F Blake

Hippocratea uniflora D.C.

Hippocratea yucatanensis Standl

Prionostemma setulifera Miers

3.2.2.2. Nombres comunes

Medicina para lo piojos, mata piojos, en Oaxaca: mi sueig mbat. (INI (a), 1994; Huerta, 1997)

3.2.2.3. Descripción

Bejuco leñoso, delgado, de hasta de 17 m de altura. Su tallo es de 10 cm de diámetro con ramas pecioladas. La corteza es de color café rojizo, sus hojas miden de 6 a 12 cm, son oblongoelípticas, pecioladas, redondeadas en el ápice (Fig. 14). Sus inflorescencias miden de 1.5 a 6 cm de largo. Sus frutos son elípticos capsulares de unos 6 cm (INI (a), 1994).

3.2.2.4. Distribución

Originario de México, habita en clima cálido a los 650 m snm. Asociado a vegetación perturbada derivada de bosque tropical caducifolio. Se ha registrado principalmente en la región del centro y sur del país (Veracruz, México, Campeche, Jalisco, Nayarit, Durango, Guerrero y Puebla), pero también existen reportes de distribución en mesoamérica (Costa Rica, El Salvador y Honduras). (INI (a), 1994; <http://mobot.mobot.org/W3T/Search/vast.html>).

3.2.2.5. Uso etnobotánico

Se aprovecha la raíz preparada en cocimiento, administrado por vía oral para tratar las úlceras y por vía local para lavar heridas, afecciones de la piel y padecimientos

renales. Se usa también para combatir el mal olor de los pies, para matar piojos y otros ectoparásitos del hombre (INI (a), 1994).

3.2.2.6. Uso comercial

No se encontró un uso comercial, distinto al de su venta para fines curativos.

3.2.2.7. Compuestos aislados

Existen varios compuestos aislados de la planta principalmente de la corteza y de la raíz. De un extracto etanólico al 70% se han aislado 19 **alcaloides sesquiterpénicos piridínicos**, 17 de ellos compuestos nuevos, aunque de ellos no hay estudios de su actividad biológica (Figura 15 y 15a) (Furukawa *et al*, 2002).

De la raíz se han aislado el **sistoterol-3-O-β-glucósido**, el **β-sistoterol** y una (-) **epicatequina**, **α-amirina** y **β-amirina**, **friedelina**, **triterpenoides-quinonas**, **canofilol** y **canofilal** (Calzada *et al*, 1991, Navarrete *et al* 2002) (Tabla 15a). Los alcaloides **evonoinato**, sesquiterpenos: **hipocrateína I**, **hipocrateína II** y **emarginatina A** (Mata *et al*, 1990) y **polisoprenoides trans** (Palacios *et al*, 1989).

3.2.2.8. Actividad biológica

3.2.2.8.1. Antiulceroso-gastroprotector

El extracto acuoso (EA) y el metanólico (EM) de la raíz de cancerina a dosis de 300 mg/kg mostraron un importante efecto gastroprotector en úlceras inducidas por etanol absoluto (EA 58% y EM 41%), por ácido acetilsalicílico-clorhídrico (EA 2.4% y EM 6.4%) y por indometacina-histamina (EA 27.8 y EM 30%). Ninguno de los dos extractos inhibieron la secreción de ácido en un modelo de rata con ligación del píloro. En este estudio se aislaron e identificaron varios compuestos activos, el **sistoterol-3-O-β-glucósido**, el **β-sistoterol** y una (-) **epicatequina**, los cuales mostraron actividades gastroprotectoras del 93, 85 y 72% respectivamente, mejorando la eficacia que su fármaco de referencia (subsulfato de bismuto con 42% de eficacia). También se identificó una mezcla de **α-amirina** y **β-amirina**, los cuales mostraron un 50% de gastroprotección. Los compuestos **friedelina**, **canofilol** y **canofilal** también fueron aislados pero no mostraron actividad. (Navarrete *et al*, 2002).

3.2.2.8.2. Anti-inflamatorio

En un trabajo realizado en ratas inyectadas en la región subpatelar con caolin 1% para inducirles un proceso inflamatorio, se observó que una solución acuosa obtenida de la raíz y aplicada intramuscularmente cada 12 h, desinflamó la zona totalmente (INI (a), 1994). Otro estudio, también mostró disminución del edema producido en la pata de los animales por el reactivo de Carrageenan (Perez *et al*, 1995).

a



"U MAJIL TINIM XIW"
HERBARIO-FIBROTECA CICY

Hippocratea excelsa Kunth
Hippocrateaceae
Calica, 7.5 km al S de Playa del Carmen.
Cozumel, Quintana Roo, Mexico.
203425 S 876300 W
Selva baja subcaducifolia, suelo
litosol, delgado, muy pedregoso, café.
Arbol.
Col.: R. Durán, P. Simá, J. Granados y
J.C. Trejo No.2284 Fecha:25/06/1994.
Det.: R. Durán.

b

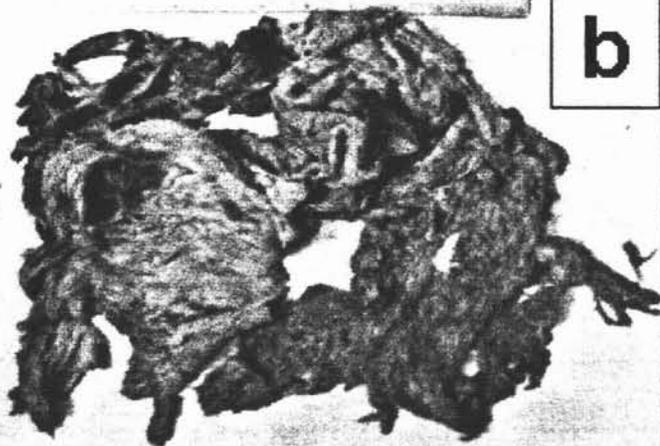


Fig. 14. a) Foto de herbario en la que se muestra la planta de "cancerina" (*Hippocratea excelsa* Kunth), b) Corteza de la raíz de cancerina obtenida de un centro de acopio de plantas medicinales en el estado de Morelos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

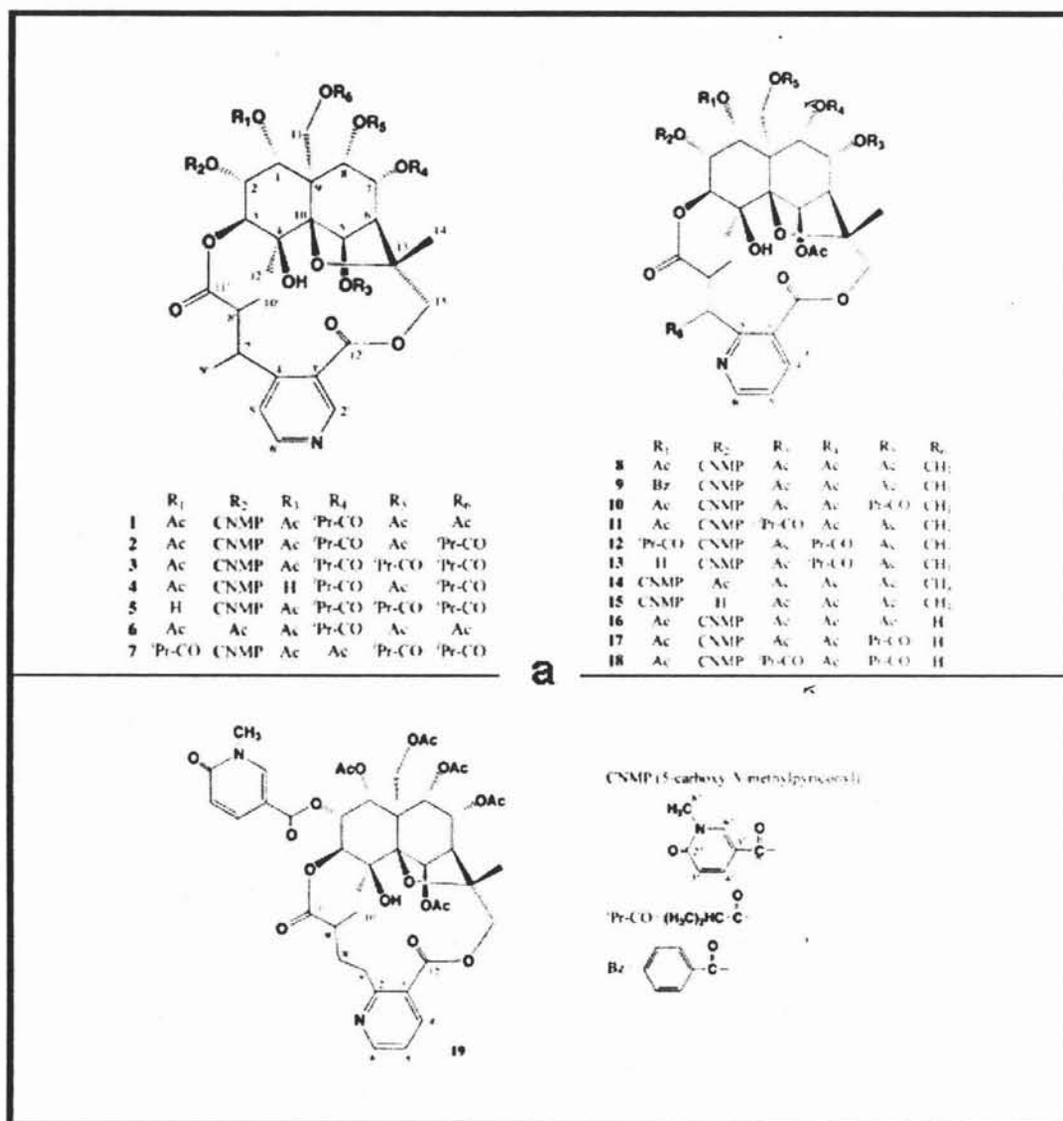


Fig. 15. Estructuras de los compuestos aislados de la "cancerina" (*Hippocratea excelsa* Kunth): a) Alcaloides sesquiterpénicos piridinos. Tomados y modificados de Furukawa *et al*, 2002.

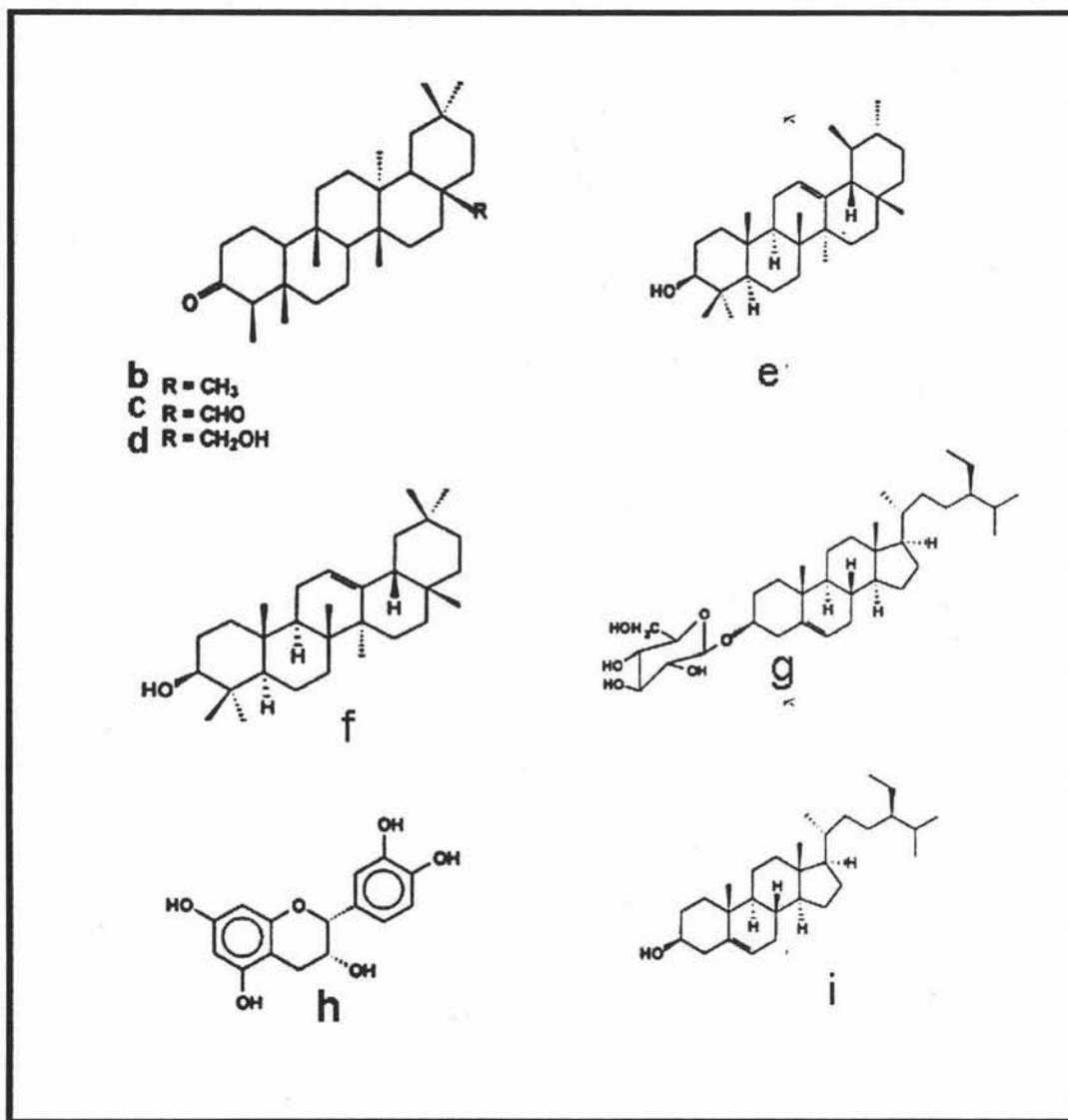


Fig. 15a. Estructuras de los compuestos aislados de la “cancerina” (*Hippocratea excelsa* Kunth): **b)** Friedelina, **c)** canofilal I, **d)** Canofilal II, **e)** α -amirinas, **f)** β -amirinas **g)** sistoterol-3-*O*- β -glucosido, **h)** epicatequina y **i)** β sistoterol. Tomados y modificados de Calzada *et al*, 1991; Navarrete *et al*, 2002.

3.2.3. Otras Plantas utilizadas contra la gastritis y padecimientos relacionados

Como ya mencionamos, existen otras plantas en las que se han hecho algunos estudios sobre su efecto gastroprotector y que a continuación mencionaremos.

Mercadela (*Calendula officinalis*). El extracto metanólico de las flores y una fracción soluble con 1-butanol, mostraron efecto gastroprotector en ratas con lesiones gástricas inducidas por indometacina, identificándose a las **saponinas** cuyos principales componentes son los glucósidos A, B, C, D y F, como los responsables de las disminuciones en las lesiones gástricas (Yoshikawa *et al*, 2001). Otro compuesto aislado del rizoma es el **Calendulozido-B** (triosido del ácido oleanólico), el cual mostró una acción antiulcerosa a dosis de 5, 10, 20 y 50 mg/kg en tres modelos de lesión gástrica (cafeína-arsénico, butadión, y por ligación del píloro) (Iatsyno *et al*, 1978). Por otra parte, se tiene el reporte de pacientes con úlcera duodenal y con gastroduodenitis que tras el tratamiento con la planta disminuyeron notablemente estas patologías (Chakurski *et al* 1981).

Granado (*Punica granatum*). En un estudio realizado utilizando como modelo lesiones gástricas inducidas con etanol, el extracto acuoso de la corteza de la raíz, administrado oralmente disminuyó en un 47.7-76%, las lesiones gástricas. En ese trabajo se le adjudicó el efecto a un grupo de **polifenoles** (Gharzouli *et al*, 1999; Khennouf *et al*, 1999). También se ha reportado que el extracto acuoso del fruto (250 mg/kg y 500 mg/kg) muestra inhibición en la producción de úlcera por aspirina y etanol (22%, 74% y 21%, 63 % respectivamente); los autores proponen que la actividad gastroprotectora es a través de un mecanismo antioxidante (Ajaikumar *et al*, 2005).

Cuasía (*Quassia amara*). Se han probado extractos etanólicos al 70% y 100%, en diclorometano y en hexano a dosis de 5,000 y 1,000 mg/kg. Estos extractos fueron administrados por vía oral en tres modelos diferentes de inducción de daño (úlceras inducidas por indometacina/betanecol, por hipotermia y por etanol) y en todos los casos presentaron actividad gastroprotectora en los tres modelos en intervalos de 22- 100%. Se observó que los extractos son capaces de incrementar el pH, la cantidad de moco en los estómagos de los animales e inducen la síntesis de prostaglandina en un 52%. Todos estos mecanismos acompañados de la actividad antisecretora se proponen como el mecanismo antiulcerogénico (Toma *et al*, 2002).

Ajo (*Allium sativum*). El aceite del ajo en dosis de 0.25 y 0.5 mg/kg, administrado 30 min antes de la toma de 1ml de etanol 100%, muestra una actividad gastroprotectora, causando una reducción importante en el índice de las úlceras. Así mismo participa en detener el proceso oxidativo producido en el tejido gástrico (Khosla *et al*, 2004).

Albahaca (*Ocimum basilicum*). Se ha encontrado que los extractos acuosos y metanólicos de las partes aéreas de la planta disminuyen la acidez, las úlceras y el daño de úlceras gástricas inducidas por aspirina (Akhtar *et al*, 1989). También se ha reportado que una mezcla de aceites de la planta presenta actividad antiulcerosa en varios modelos animales (Singh, 1999).

Romero (*Rosmarinus officinalis*). El extracto hidroalcohólico del romero disminuye las lesiones producidas por indometacina, etanol y reserpina en ratas. Los extractos no presentan actividad antisecretora de ácido y se plantea que la actividad no tiene que ver con la producción de prostaglandinas sino a través de la actividad de compuestos antioxidantes (Días *et al*, 2000; Al-Sereiti *et al*, 1999).

Papaya (*Carica papaya*). Se ha visto que la papaína (cristalizada) y el latex del fruto inmaduro disminuyen la secreción de ácido y protegen de las úlceras inducidas por

histamina en ratas, por lo que se cree que la papaína es el principio activo (Chen *et al*, 1981).

Aloe (*Aloe vera*) El gel de la planta también muestra actividad antiulcerosa (Blitz *et al* 1963) y un extracto etanólico inhibe la secreción de ácido gástrico de una manera dosis dependiente y tiene actividad gastroprotectora en un modelo en ratas con inducción de daño gástrico producido por 0.6 M de HCl. (Sadiq *et al*, 2004).

Para el resto de las plantas que se enlistan en la Tabla 7, no existen reportes en los que se haya demostrado un efecto gastroprotector, antiulceroso o actividad anti-*H. pylori*.

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

En México el uso de plantas para tratar problemas de salud es común, sin embargo, la comprobación científica de sus propiedades curativas es hasta la fecha escasa, hay que recordar que sólo el 5% de las plantas mexicanas registradas como medicinales han sido validadas experimentalmente.

Para el caso específico de las plantas mexicanas que se utilizan para tratar problemas relacionados con la gastritis y la úlcera, los estudios farmacológicos son contados y hay que hacer notar la falta de trabajos realizados en nuestro país relacionados con la actividad de plantas anti-*H. pylori*. Esto es muy preocupante ya que si consideramos que México ocupa el cuarto lugar en cuanto a riqueza florística y que además la mayor parte es endémica, el potencial que se puede obtener de estas plantas se está desperdiciando.

Se ha reportado que existen alrededor de 56 plantas de la medicina tradicional mexicana utilizadas para el tratamiento de úlceras, pero encontramos que de acuerdo a la información etnobotánica se podrían incluir muchas más especies. En este trabajo se utilizaron para el análisis las más representativas, estando concientes de que podríamos estar excluyendo algunas.

Las plantas más utilizadas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con gastritis y úlcera y además las más estudiadas son el “cuachalalate” (*Amphipterygium adstringens*) y la cancerina (*Hippocratea excelsa*), ambas muy utilizadas en nuestra medicina tradicional para tratar una gran cantidad de padecimientos y de las cuales ya se han identificado varios compuestos activos con diversas propiedades terapéuticas. Por otra parte, la importancia de estos estudios es que estas dos plantas son nativas de México (aunque también hay reportes de que se distribuyen en Centroamérica) y han sido estudiadas principalmente por grupos mexicanos, pero hasta la fecha no hay estudios que las relacionen con una posible actividad contra *H. pylori*.

Existe un grupo de plantas que se les ha demostrado actividad gastroprotectora y/o antiulcerosa (e incluso contra *H. pylori*), que han sido estudiadas principalmente por investigadores extranjeros. Estas plantas se usan en nuestra medicina tradicional, la mayoría de ellas son de origen extranjero, que se cultivan en nuestro país y no siempre se utilizan para tratamiento de gastritis o úlceras.

En general encontramos que existe una gran cantidad de publicaciones relacionadas con extractos y compuestos aislados de plantas con actividad inhibitoria sobre *H. pylori*, pero en su mayoría están registradas en la medicina tradicional originaria del país del grupo de trabajo que realizó la investigación, a pesar de que la planta se distribuya en otros lugares o se utilice en otras medicinas tradicionales.

histamina en ratas, por lo que se cree que la papaína es el principio activo (Chen *et al*, 1981).

Aloe (*Aloe vera*) El gel de la planta también muestra actividad antiulcerosa (Blitz *et al* 1963) y un extracto etanólico inhibe la secreción de ácido gástrico de una manera dosis dependiente y tiene actividad gastroprotectora en un modelo en ratas con inducción de daño gástrico producido por 0.6 M de HCl. (Sadiq *et al*, 2004).

Para el resto de las plantas que se enlistan en la Tabla 7, no existen reportes en los que se haya demostrado un efecto gastroprotector, antiulceroso o actividad anti-*H. pylori*.

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN

En México el uso de plantas para tratar problemas de salud es común, sin embargo, la comprobación científica de sus propiedades curativas es hasta la fecha escasa, hay que recordar que sólo el 5% de las plantas mexicanas registradas como medicinales han sido validadas experimentalmente.

Para el caso específico de las plantas mexicanas que se utilizan para tratar problemas relacionados con la gastritis y la úlcera, los estudios farmacológicos son contados y hay que hacer notar la falta de trabajos realizados en nuestro país relacionados con la actividad de plantas anti-*H. pylori*. Esto es muy preocupante ya que si consideramos que México ocupa el cuarto lugar en cuanto a riqueza florística y que además la mayor parte es endémica, el potencial que se puede obtener de estas plantas se está desperdiciando.

Se ha reportado que existen alrededor de 56 plantas de la medicina tradicional mexicana utilizadas para el tratamiento de úlceras, pero encontramos que de acuerdo a la información etnobotánica se podrían incluir muchas más especies. En este trabajo se utilizaron para el análisis las más representativas, estando concientes de que podríamos estar excluyendo algunas.

Las plantas más utilizadas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con gastritis y úlcera y además las más estudiadas son el “cuachalalate” (*Amphipterygium adstringens*) y la cancerina (*Hippocratea excelsa*), ambas muy utilizadas en nuestra medicina tradicional para tratar una gran cantidad de padecimientos y de las cuales ya se han identificado varios compuestos activos con diversas propiedades terapéuticas. Por otra parte, la importancia de estos estudios es que estas dos plantas son nativas de México (aunque también hay reportes de que se distribuyen en Centroamérica) y han sido estudiadas principalmente por grupos mexicanos, pero hasta la fecha no hay estudios que las relacionen con una posible actividad contra *H. pylori*.

Existe un grupo de plantas que se les ha demostrado actividad gastroprotectora y/o antiulcerosa (e incluso contra *H. pylori*), que han sido estudiadas principalmente por investigadores extranjeros. Estas plantas se usan en nuestra medicina tradicional, la mayoría de ellas son de origen extranjero, que se cultivan en nuestro país y no siempre se utilizan para tratamiento de gastritis o úlceras.

En general encontramos que existe una gran cantidad de publicaciones relacionadas con extractos y compuestos aislados de plantas con actividad inhibitoria sobre *H. pylori*, pero en su mayoría están registradas en la medicina tradicional originaria del país del grupo de trabajo que realizó la investigación, a pesar de que la planta se distribuya en otros lugares o se utilice en otras medicinas tradicionales.

En cuanto al análisis de la efectividad de los extractos y compuestos existe una gran variación en las condiciones y los métodos que se utilizan en los diferentes trabajos para evaluar su actividad inhibitoria. Por lo que hay que tomar en cuenta esto al utilizar la información que se compiló en este trabajo. Para nuestro análisis de efectividad de los extractos y compuestos utilizamos mas del 90% de los estudios de plantas, pero existe un cierto grupo de los cuales solo mencionamos su actividad contra *H. pylori*, ya que es muy difícil compararlos con el resto por que en ellos no se cuantificó una MIC, o el método utilizado para determinar la actividad no es comparable con el de la mayoría de los estudios (por ejemplo, cuando se reportan halos de inhibición). También, dentro de este grupo minoritario, existen reportes de los cuales no se pudo obtener el artículo completo.

Las actividades que presentan los extractos de plantas (46% probados *in vitro*) y compuestos aislados son similares a las de algunos antibióticos utilizados actualmente en la erradicación de la bacteria. Esto podría hacer pensar que los compuestos aislados de plantas que hasta hoy se han descubierto, son tan efectivos como dichos antibióticos actualmente usados contra *H. pylori*, sin embargo, en la mayoría de los estudios, la efectividad de los compuestos siempre es menor que los antibióticos que usan de referencia en el estudio. Por otra parte, la sensibilidad al antibiótico depende del tipo de cepa que se utilice y en el caso de *H. pylori* el problema se complica debido al elevado polimorfismo que presenta. Estas consideraciones refuerzan la idea de estandarizar los tipos de cepas y las condiciones experimentales para cuantificar la actividad inhibitoria de los extractos y compuestos.

Otro punto que detectamos es que existen pocos estudios realizados *in vivo*, tanto para extractos como para compuestos puros y que hasta la fecha no hay extractos que claramente eliminen a la bacteria *in vivo*.

Lo mismo sucede con los compuestos aislados, los cuales *in vitro* eliminan a la bacteria pero al momento de someterlos a estudios *in vivo* no se observan los mismos resultados en la mayor parte de los casos.

Algunas causas por la cual los extractos y los compuestos aislados no muestran actividad inhibitoria *in vivo* pueden ser, por una parte que las condiciones a las que se someten los compuestos dentro del estómago puedan inactivarlos; también es posible que dentro del estómago, la bacteria se desplace dentro de la capa de moco que lo recubre y de esta manera se proteja de los compuestos; e incluso, para el caso de los extractos, la baja eficiencia se deba al tiempo en que se da el tratamiento, ya que es bien sabido que en el caso de los fitomedicamentos se requieren de períodos mas prolongados para que sean efectivos.

Tampoco hay que olvidar que se ha demostrado que muchos de los extractos de plantas tienen su actividad debido a efectos sinérgicos y que al aislar un compuesto puro y probarlo este disminuye su actividad, de aquí que la utilización las plantas medicinales en el tratamiento de las enfermedades siga siendo vigente.

Tomando en cuenta todas las consideraciones que hemos mencionado en los párrafos anteriores, podemos decir que de todos los estudios reportados, solamente dos obtienen resultados positivos por las siguientes razones: se cuantifica el efecto *in vitro* e *in vivo* y en este último caso se encuentra una disminución considerable en las CFU del modelo animal infectado con *H. pylori* con respecto al control y finalmente evalúan que no hay efectos secundarios. Estos trabajos son los realizados con los alcaloides aislados del fruto de *Evodiae rutaecarpa* (Tomiga *et al*, 2002) y el trabajo con la lactona sesquiterpénica, triptantrina y el flavonoide kaempferol aislados de *Poligonum tictorium* (Kataoka *et al*, 2001).

En resumen, hasta la fecha no hay un estudio en el que se demuestre un tratamiento con nuevos compuestos aislados de plantas que mejore al que actualmente se utiliza. Sin embargo, hay algunas ventajas entre ellos que son muy importantes: los blancos de los nuevos compuestos son diferentes a los antibióticos comerciales contra *H. pylori*, incluso algunos de ellos inhiben cepas resistentes. Por otro lado las estructuras son muy variadas, e incluyen a los tres grupos principales de metabolitos secundarios: isoprenoides, polifenoles y alcaloides, algunos son estructuras nuevas completamente y de otros que ya existían fármacos semejantes, ahora se tienen más estudios, por lo que se puede aprender de ellos y ser la base para el diseño de nuevos fármacos más efectivos.

De las plantas con actividad anti-*H. pylori* en otros países, se encontró que también se distribuyen en México y que en algunos casos se utilizan en la medicina tradicional mexicana. Ninguna de ellas es endémica.

Analizando las 95 plantas que seleccionamos y que se han reportado en trabajos etnobotánicos que se usan en nuestra medicina tradicional para gastritis, úlcera y “dolor de estómago” encontramos que:

- a) Solo se les ha demostrado científicamente la actividad gastroprotectora y/o antiulcerosa a 11 de ellas (grupos principalmente mexicanos),
- b) Actividad anti-*H. pylori* solo se ha demostrado para 3 de ellas (grupos extranjeros).
- c) Solo a cuatro plantas se les ha encontrado ambas actividades, (los estudios anti-*H. pylori* lo realizaron grupos extranjeros).

Otro resultado interesante es que algunas plantas que se ocupan para “dolor de estómago” y que de acuerdo a la información consultada no se les tienen registradas para gastritis o úlceras en nuestra medicina tradicional, se les ha encontrado actividad anti-*H. pylori*.

En otro caso esta el brócoli (*B. olearata*), que es una planta extranjera que se utiliza en México y en otras regiones del mundo para tratar las úlceras. Esta planta en los años 50 se estudió ampliamente y se le demostró una actividad anti-ulcerosa y gastroprotectora, posteriormente fue olvidada y hace apenas unos años reaparecieron estudios de su actividad gastroprotectora relacionada con la inhibición de *H. pylori*. Esto nos indica la importancia del conocimiento de la etiología de la gastritis ya que el extracto de esta planta posiblemente estaba involucrada en la curación de la enfermedad, por que actuaba sobre la bacteria mucho tiempo atrás de haberse descubierto que era la causante principal de esas patologías.

Siendo un poco aventurados, podríamos inferir que muchas de las plantas que se utilizan en México para padecimientos contra gastritis y úlceras o reportadas como “dolores de estomago”, actúan sobre la bacteria desde épocas ancestrales y que ésta ha sido la causa de su éxito en la medicina tradicional para aliviar a las personas con estas enfermedades.

Otro resultado que arroja el análisis realizado en esta Tesis es que de las 14 plantas que se utilizan en México y que se les ha comprobado actividades gastroprotectoras y/o anti-*H. pylori*, 6 pertenecen a la familia Lamiaceae. Esto está relacionado con la importancia de actualizar y clasificar correctamente a las plantas, de tal manera que se pueda inferir donde se pueden encontrar compuestos con actividades similares. Un ejemplo de esto, es el “cuachalalate”, el cual se ha ubicado dentro de la familia de las Julianaceae, incluso en artículos publicados en el 2005, pero que de acuerdo a nuestra investigación encontramos que a partir de los 90, se ha clasificado, de

acuerdo a sus constituyentes químicos, dentro de la familia de las Anacardaceas. Este grupo de plantas contienen ácidos anacárdicos, los cuales está demostrado que presentan actividad anti-*H. pylori*. Para el caso de la "cancerina" se ha identificado que contiene un compuesto llamado (-) epicatequina, esta sustancia también ha sido aislada del "te de catequinas" y se ha demostrado que es activo sobre la bacteria (Mabe *et al*, 1999), por lo que es muy probable que el compuesto aislado de la cancerina tenga el mismo mecanismo de acción, además del gastroprotector que ya se ha reportado.

Para finalizar, queremos hacer unas consideraciones acerca de los cambios en la concepción sobre *H. pylori* que se han manejado en el campo científico en los últimos años. El grupo de Blaser y sus colaboradores (1999 a y b) han planteado que la bacteria en realidad tiene una relación simbiótica o comensal con el humano y que las patologías asociadas a ella son producto del desequilibrio creado por la forma de vida actual del hombre, esto es el uso excesivo y desmedido de antibióticos que ha modificado la micro-ecología del estómago, lo que ha permitido la selección de cepas que colonizan nuevas regiones causando el daño. Esta teoría cada vez está adquiriendo mayor relevancia al irse obteniendo evidencias a su favor, de tal manera que se empieza a recomendar que solo se elimine a la *H. pylori* en los casos en los que se presente una patología muy avanzada. Este desequilibrio causado por el propio ser humano, se tendrá que corregir en el futuro y quizá sea por la eliminación selectiva de algunas cepas de *H. pylori*.

CAPÍTULO 5. CONCLUSIÓN

*Existen alrededor de cien plantas de la medicina tradicional de muchos países, de las cuales se han obtenido extractos y/o aislado compuestos con actividad anti-*H. pylori*.

*Los compuestos aislados con la actividad anti-*H. pylori* más potente (MIC =0.05 µg/ml) y que además fueron eficaces en modelos *in vivo*, son los alcaloides 1-metil-2-[(Z)-8-tridecenil]-4-(1H)-quinolona y el 1-metil-2-[(Z)-7-tridecenil]-4-(1H)-quinolona, aislados del fruto de *Evodia rutaecarpa*. Estas actividades son similares a los antibióticos de referencia utilizados contra la bacteria.

*Dentro de las plantas usadas en México para gastritis, úlcera y “dolor de estómago” solamente se ha demostrado científicamente la actividad gastroprotectora y/o anti-ulcerosa de 11 de ellas, actividad anti-*H. pylori*, de 3 de ellas y 4 presentan ambas actividades biológicas.

*La mayor parte de los estudios se han realizado por investigadores extranjeros y sólo una pequeña parte por grupos mexicanos, que en ningún caso involucra la actividad anti- *H. pylori*.

*En la medicina tradicional mexicana, existen por lo menos 100 plantas que están relacionadas con enfermedades gastrointestinales, sin embargo, solo de el “cuachalalate” y de la “cancerina” se han hecho estudios enfocados a relacionarlas con la gastritis, pero no sobre su actividad anti-*H. pylori*, por lo tanto es urgente esta valoración.

*México es un país que ocupa el 4º lugar a nivel mundial en riqueza florística, de la cual su mayoría es endémica. Aproximadamente 4,000 de estas especies poseen atributos medicinales, pero solo se ha realizado la validación química farmacológica y biomédica de apenas el 5%, es preocupante que no se hayan realizado aun estudios para utilizar el potencial de nuestro país para el descubrimiento de compuestos de plantas, en el tratamiento de la gastritis y enfermedades relacionadas, así como de cualquier otra enfermedad.

Este trabajo, recopiló toda la información disponible acerca de las plantas y compuestos aislados con actividad anti-*H. pylori* y su intención es presentar el panorama actual de este tema y servir de consulta y como base para realizar estudios que permitan identificar o diseñar nuevos compuestos para el control de las enfermedades relacionadas con *H. pylori*.

COLOFON.

El panorama en el que se encuentra *H. pylori* nos refleja algo sobre nuestra forma de vida actual, en la cual estamos cambiando nuestro entorno en un tiempo muy corto, afectando la interacción no solo entre nosotros mismos sino también con la de organismos que han convivido con nosotros durante millones de años; y posiblemente el problema del desequilibrio de *H. pylori* y nuestra especie, sea solo una de las causas del “Zoo humano” en que vivimos, como dice el libro del zoólogo, antropólogo y escritor británico Desmond Morris (Morris, 1969):

“La expresión "esto es una jungla" es básicamente incorrecta, ya que los animales en estado salvaje no se matan unos a otros, ni tienen alteraciones psicológicas, ni **sufren úlceras**, ni se masturban ni matan a sus propias crías. Eso, los animales lo hacen cuando se les encierra en zoológicos” [] “el ser humano es tan violento e impredecible porque olvido su parte animal, porque la sociedad en la que vive es la verdadera jungla y las ciudades son sus jaulas”

CAPÍTULO 6. BIBLIOGRAFÍA

- Abe F., Nagafuji S., Okawa M., Kinjo J., Akahane H., Ogura T., Alfaro-Martinez M.A., Chilpa-Reyes R. (2005). Trypanocidal constituents in plant 5.¹⁾ Evaluation of some Mexican plants for their trypanocidal activity and active constituents in the seeds of *Persea americana*. Biol. Pharm. Bull. 28(7):1314-1317.
- Adeniyi B.A., Anyiam F.M. (2004). In vivo anti-*Helicobacter pylori* potential of methanol extract of *Allium ascalonicum* Linn. (Liliaceae) leaf: susceptibility and effect on urease activity. Phytother Res. Mayo; vol 18(5), pag: 358-61.
- Ajaikumar KB, Asheef M, Babu BH, Padikkala J. (2005). The inhibition of gastric mucosal injury by *Punica granatum* L. (pomegranate) methanolic extract. J Ethnopharmacol 4;96(1-2):171-6.
- Akhtar M., Munir M. (1989). Evaluation of the gastric antiulcerogenic effects of *Solanum nigrum*, *Brassica oleracea* and *Ocimum basilicum* in rats. J Ethnopharmacol. (1-2):163-76.
- Alanis A., Calzada F., Cervantes J., Torres J., Ceballos G. (2005). Antibacterial properties of some plants used in Mexican traditional medicine for treatment of gastrointestinal disorders. Journal of Ethnopharmacology. 100: 153-157.
- Alonso, C y Ochoa, F. (1997). Plantas medicinales de México. UNAM. Pág. 43.
- Al-Sereiti M., Abu-Amer K., Sen P. (1999). Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. Indian J Exp Biol. 37(2):124-30.
- Anntinazzo P. (1957). *Brassica oleracea* L. in the treatment of gastroduodenal ulcer. Gazz Med Ital. 116(5):226-31
- Annuk Heidi, Hirno Siiri, Turi Endel, Mikelsaar Marika, Arak Elmar. (1999). Effect on cell surface hydrophobicity and susceptibility of *Helicobacter pylori* to medicinal plant extracts. FEMS, Microbiology Letters vol 172, pag: 41-45.
- Annuk H., Hirno S., Turi E., Mikelsaar M., Elmar A., Torkel W. (1999). Effect on cell surface hydrophobicity and susceptibility of *Helicobacter pylori* to medicinal plant extracts.
- Argyros, F., Ghosh, M., Huang, L., Masubuchi, N., David R. Cave, D. y Grübel, P. (2000). Evaluation of a PCR Primer Based on the Isocitrate Dehydrogenase Gene for Detection of *Helicobacter pylori* in Feces. J. Clin. Microbiol.38:3755-3758.
- Arrieta J., Benítez J., Flores E., Castillo C., Navarrete A. (2003). Purification of gastroprotective triterpenoids from the stem bark of *Amphipterygium adstringens*; role of prostaglandins, sulfhydryls, nitric oxide and capsaicin-sensitive neurons. Planta med. Oct; 69 (10): 905-9.

- Asaka, M., Sepulveda, A.R., Sugiyama, T y Graham, D.Y. (2001) Gastric Cancer. En: *Helicobacter pylori*. Physiology and Genetics. (Eds. Mobley, H.L.T., Mendz, G.L. y Hazell, S.L.) ASM Press Washington. pp 481-498.
- Bae E.A., Han M.J., Kim D.H. (1999). In vitro anti-*Helicobacter pylori* of flavonoides and their metabolitos. *Planta Med.* Junio; 65(5): 442-3.
- Bae E., Han M., Kim D. (2001). In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of irisolidone isolated from the flowers and rhizomes of *Pueraria thunbergiana*. *Planta Med.* Marzo; 67(2):161-3. (2).
- Bae E., Han M., Kim D. (1998). Anti-*Helicobacter pylori* activity of herbal medicines. *Biol Pharm Bull.* Sep; 21(9):990-2.
- Bae E., Han M., Baek N., Kim D. (2001). In vitro anti-*Helicobacter pylori* of panaxytriol isolated from ginseng. *Arch. Pharm. Res.* Vol; 24 (4), pag: 297-9. (1)
- Beil W., Birkholz C., Sewing K. (1995). Effects of flavonoids on parietal cell acid secretion, gastric mucosal prostaglandin production and *Helicobacter pylori* growth. *Arzneimittelforschung.* Jun; 45(6):697-700.
- Belogortseva N., Yoon J., Kim K, (2000). Inhibition of *Helicobacter pylori* hemagglutination by polysaccharide fractions from roots of *Panax ginseng*. *Planta Med*, vol: 66 (3): 217-20.
- Benítez, J. (1998). Evaluación farmacológica del efecto gastroprotector de los triterpenoides de la corteza de cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) en ratas wistar. Tesis de Licenciatura Químico Farmacéutico Biólogo. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. UNAM.
- Betancourt, A. y Gutiérrez, D. (1999). Proyecto Mercados Verdes Herbolarios. Informe técnico final. Fondo de América del Norte para la Cooperación Ambiental (FANCA), Ecología y Desarrollo de Tlaxcala y Puebla A.C. México, D.F. 250 págs.
- Bhamarapavati S., Pendland S., Mahady G. (2003). Extracts of spice and food plants from Thai tradicional medicine inhibit the growth of the humans carcinogen *Helicobacter pylori*. In vivo. Nov-Dec; 17(6):541-4.
- Bizzozero G. (1893). Ueber die schlauchformigen drusen des magendarmkanals und die beziehungungen ihres epithels zu dem oberflachenepithel der schleimhaut. *Arch. Mikr Anat.* 42:82.
- Blaser M. J. (1991). *Helicobacter pylori*. *Princ. and Pract. Inf. Dis.* 9:3-9
- Blaser M. J. (1996). The bacteria behind ulcers. *Sci. Am.* 274:104-107.
- Blaser M. J. (1997). Not all *Helicobacter pylori* strains are created equal: should all be eliminated? *Lancet* 349:1020-1022.

- Blaser M. J. (1998a). *Helicobacters* are indigenous to the human stomach: duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. *Gut*; 43:721-727.
- Blaser M. J. (1998b). The interaction of *cagA Helicobacter pylori* strain with their hosts. En: *Helicobacter pylori*, basic mechanisms to clinical care. Eds. Hunt, R.H. y Tytgat, GNJ. Kluwer Academic. Dordrecht, Holanda. 27-32.
- Blaser M. J. (1999a). Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease. *J. Infect. Dis.* 179:1523-1530.
- Blaser M. J. (1999b). In de World of black and white, *Helicobacter pylori* is gray. *Ann. Inter. Med.* 130:695-697.
- Blaser M. J. Pérez- Pérez G., Kleanthous H. *et al.* (1995). Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res.* 55:2111-2115.
- Blaser, M.J. (1992). Hypothesis on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*- induced inflammation. *Gastroenterology* 102:720-727.
- Blitz JJ, Smith JW, Gerard JR. (1963). Aloe vera gel in peptic ulcer therapy: preliminary report. *J Am Osteopath Assoc* 62:731-5.
- Blot W.J., Devesa, S.S., Kneller, R.W. y Fraumeni, J.F. Jr. (1991). Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA.* 265:1287-1289.
- Bonanomi L, Bonomi G, Piotti Le. (1955). Results of dehydrated juice of *Brassica Oleracea* L. in therapy of gastroduodenal ulcerous disease.] *Minerva Med* 31;46(9):253-7
- Bruneton J. (2001). Pharmacognosie. Phytochimic. Plantas Medicinales. 3era edición, Technique et Documentation-Lavoisier.
- Cabrita J., Oleastro M., Matos R., Manhente A., Cabral J., Barros R., López A, Ármalo P., Neves B. y Guerreiro A. (2000). Features and trends in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon area Portugal (1990-1999). *J. Antimicrob. Chemother.* 46:1029-1031.
- Calzada F., Mata R, Lopez R, Linares E, Bye R, Barreto V., Del Rio F. (1991). Friedelanes and triterpenoid quinone methides from *Hippocratea excelsa*. *Planta Med.* 57(2):194-5
- Canales M., Hernández T., Caballero J., Romo de vivar A., Avila G., Duran A., Lira R. (2005). Informant consensus factor and antibacterial activity of the medicinal plants used by people of San Rafael Coxcatlán, Puebla, México. *Journal of Ethnopharmacology.* 97: 429-439.

- Cañizares P., Gracia., Gómez L., De Argila M. (2002). Optimization of *Allium sativum* solvent extraction for the inhibition of in vitro growth of *Helicobacter pylori*. *Biotechnol. Prog.* vol 18:1227-1232.
- Canizares P, Gracia I, Gomez L., De Argila M. Boixeda D, Garcia A, De Rafael L. (2004). Allyl-thiosulfinates, the bacteriostatic compounds of garlic against *Helicobacter pylori*. *Biotechnol Prog.* 20(1):397-401.
- Carli A y Andreotti S. (1956). First results of therapy of ulcerous diseases with dried *Brassica oleracea* extract (cabagin). *Rass Giuliana Med.* 12 (9):280-1.
- Casi T. (2000). *Herbolaria mexicana: enciclopedia medicinal*. Segunda edición. Grupo editorial tomo. Pag: 297.
- Cellini L., Allocati N., Piattelli A., Petrelli I., Fanci, P. y Danielli, B. (1995). Microbial evidence of *Helicobacter pylori* from dental plaque in dyspeptic patients. *Microbiologica* 18:187-192.
- Cellini L, Di Campli E, Masulli M, Di Bartolomeo S, Allocati N. (1996). Inhibition of *Helicobacter pylori* by garlic extracts (*Allium sativum*). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 13(4):273-7.
- Chakurski I, Matev M, Stefanov G, Koichev A, Angelova I.(1981). Treatment of duodenal ulcers and gastroduodenitis with a herbal combination of *Symphitum officinalis* and *Calendula officinalis* with and without antacids. *Vutr Boles* 20(6):44-7.
- Chávez I., Apan T., Hernández M. y Vázquez M. (2004). Principles of the bark *Amphipterygium adstringens* (Julianaceae) with anti-inflammatory activity. *Phytomedicine* 11:436-445.
- Chen C., Chen S., Chow S., Han P. (1981). Protective effects of *Carica papaya* Linn on the exogenous gastric ulcer in rats. *Am J Chin Med.* 9(3):205-12
- Chiba N., Rao B.V., Rademaker J. y Hunt R. (1992). Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol.* 87: 1716-26.
- Chung J., Chen G., Wu L., Chang H., Lin J., Yeh C., Wang T. (1998). Effects of garlic compounds diallyl sulfide and diallyl disulfide on arylamine N-acetyltransferase activity in strains of *Helicobacter pylori* from peptic ulcer patients. *Am J Chin Med.* 26(3-4):353-64.
- Cover T. y Blaser M. (1995) *Helicobacter pylori*: A bacteria cause of gastritis, peptic ulcer disease and gastric cancer. *Asm. News* 61:21-26.
- Craanen M., Dekker W., Block P., Ferwerda J. y Tytgat G.N.J. (1992). Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 33:16-20.

- Daroch F., Hoeneisen M., Gonzalez C., Kawaguchi F., Salgado F., Solar H., Garcia A. (2001). In vitro antibacterial activity of Chilean red wines against *Helicobacter pylori*. *Microbios* 2001; 104(408):79-85.
- Del Amo R. (1979). Plantas medicinales del estado de Veracruz. Inst. Nac. De Inv. Sobre recursos bióticos. Jalapa Ver.
- De Pasquale R, Germano M., Keita A., Sanogo R., Iauk L. (1995). Antiulcer activity of *Pteleopsis suberosa*. *J Ethnopharmacol.* Jun 23; 47(1):55-8.
- Debets-Ossenkopp Y., Van Westerloo A., Goodwin C., Vandenbrouvke-Grauls J., Berg D., Hoffman P., Kurters J. (1999). Insertion of mini-IS605 and deletion of adjacent sequences in the nitroreductase (*rdxA*) gene cause metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* NCTC11637. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43:2657-2662.
- Dehesa, V. (1993). Métodos de diagnóstico en infección para *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol. Méx.* 2: 87-95.
- Dehesa, V., Larisch J., Dibildox M., Vega B., Di Silvio M., Rodríguez L., Camorlinga M. (1998). Comparación de dos esquemas basados en pantoprazol para la erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal activa. *Rev. Gastroenterol Mex.* 63(2): 66-71.
- Dekker K., Inagaki T., Gootz T., Kaneda K, Nomura E., Sakakibara T., Sakemi S., Sugie Y., Yamauchi Y., Yoshikawa N., Kojima N. (1997). CJ-12,954 and its congeners, new anti-*Helicobacter pylori* compounds produced by *Phanerochaete velutina*: fermentation, isolation, structural elucidation and biological activities. *J Antibiot (Tokyo)*. 1997 Oct;50(10):833-9
- Días P., Foglio M., Possenti A., De Carvalho J. (2000). Antiulcerogenic activity of crude hydroalcoholic extracts of *Rosmarinus officinalis* L. *J Ethnopharmacol.* 69(1):57-62.
- Díaz B. (1994). Evaluación del efecto fungicida y bactericida de extractos del árbol de cuachalalate (*Amphyterigium adstringens*) mediante antibiogramas y bioensayos in vitro. In Congreso Nacional de fitopatología. (21, Cuernavaca, México. Universidad Autónoma del Estado de Morelos. p.45.
- Dick-Hegedus E y Lee A (1991). Use of a mouse model to examine anti-*Helicobacter pylori* agents. *Scand J Gastroenterol.* 26:909-915.
- Dixon M. (2001). Pathology of Gastritis and Peptic Úlceration. in: *Helicobacter pylori*. Physiology and Genetics. (Eds. Mobley, H.L.T., Mendz, G.L. y Hazell, S.L.) ASM Press Washington. pp 459-469.
- Domínguez X., Franco R., García S., Porras M. E., Vázquez G. y Amescua B. (1981). Plantas medicinales Mexicanas XLVIII: Estructura del ácido instipolinácico

separado de la corteza de cuachalalate (*Amphyterygium adstringens*). Rev. Latinoam. Quim. 14, 99-100.

- Dore M.P., Bilotta M., Vaira D., Manca A., Massarelli G., Leandro G., Atzei A., Pisanu G., Graham D.Y., Realdi G. (1999). High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in shepherds. Digs. Digs. Sci. 44:1161-1164.
- Dore M.P., Osato M.S., Realdi G., Mura I., Graham D.Y. y Sepúlveda A.R. (1999). Amoxicillin tolerance in *Helicobacter pylori*. J. Antimicrob. Chemother. 43: 47-54.
- Driessen A., Van Ginneken C., Creemers J., Lambrichts I., Weyns A., Geboes K., Ectors N. (2002). Histological and immunohistochemical study of the lymphoid tissue in the normal stomach of the gnotobiotic pig. Virchows Arch. 441:589-598.
- Eaton K.A. (2001). Cure of *Helicobacter pylori* infection and resolution of gastritis by transfer of splenocytes in mice. Infec. Immun. 69:1025-1031.
- Eaton K.A., Kersulyte D., Mefford M., Danon S.J., Krakowka S y Berg D.E. (2001). Role of *Helicobacter pylori* cag region genes in colonization and gastritis in two animal models. Infect Immun. 6:2902-2908.
- Edwards D.I., (1993). Nitroimidazole drugs-action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action. J. Antimicrob. Chemother. 31: 9-20.
- Evans Jr D., Evans, D., Moulds, J, Engstrand L. y Graham, D.Y. (1992). Urease – associated heat shock protein of *Helicobacter pylori*. Infect. Immun. 60: 2125-2127.
- Everhart J., Kruszon-Moran D., Perez-Perez G., Tralka T. y McQuillan G. (2000). Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the Unites States. J Infect Disc. 181:1359-1363.
- Fabry W, Okemo P, Ansorg R., (1996 a). Activity of east African medicinal plants against *Helicobacter pylori*. Chemotherapy. 42(5):315-7.
- Fabry W, Okemo P, Mawatha W., Chabra SC. (1996 b). Susceptibility of *Helicobacter pylori* and *Candida spp.* to the east African plant *Terminalia spinosa*. Arzneimittelforschung May; 46(5):539-40.
- Fahey J., Haristoy X., Dolan P., Kensler T., Scholtus I., Stephenson K, Talalay P., Lozniewski A. (2002). Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 28; 99 (11):7610-5.
- Ferguson D., Li C., Patel N.R., Mayberry W., Chi D., Thomas E. (1993). Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. J. Clin. Microbiol. 31:2802-2804
- Ferrero R. y Fox J. (2001). In vivo modeling of *Helicobacter*-associated gastrointestinal diseases in: *Helicobacter pylori*. Physiology and Genetics. (Eds. Mobley, H.L.T., Mendz, G.L. y Hazell, S.L.) ASM Press Washington. pp 565-582.

- Ferrero R., Thiberge J-M. y Labigne A. (1997). Local immunoglobulin G antibodies in the stomach may contribute to immunity against *Helicobacter pylori* infection in mice. *Gastroenterology* 113: 185-194.
- Fox J. y Lee A. (1997). The role of *Helicobacter* species in newly recognized gastrointestinal tract diseases of animals. *Lab. Anim. Sci.* 47:222-255.
- Fukai T., Marumo A., Kaitou K., Kanda T., Terada S., Nomura T. (2002). Anti-*Helicobacter* from licorice extract. *Life Sciences* 71: 1449-1463.
- Furukawa M., Makino M., Uchiyama T., Ishimi K., Ichinohe Y., Fujimoto Y. (2002). Sesquiterpene pyridine alkaloids from *Hippocratea excelsa*. *Phytochemistry*. 59(7):767-77.
- Gaceta UNAM, número 3449 ISSN 0188-5138. Cd. Universitaria, 23 de abril del 2001.
- Gadhi C., Benharref A., Jana M., Lozniewski A., (2001). Anti-*Helicobacter pylori* activity of *Aristolochia paucinervis* Pomel extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 75, 203-205.
- Galan M., Kishan A., Silverman A. (2004). Oral broccoli sprouts for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a preliminary report. *Dig Dis Sci.* 49(7-8):1088-90.
- Germano M., Sanogo R., Guglielmo M., De Pasquale R., Crisafi G., Bisignano G., (1998). Effects of *Pteleopsis suberosa* extracts on experimental gastric ulcers and *Helicobacter pylori* growth. *J Ethnopharmacol.* 1998 Jan;59(3):167-72.
- Gharzouli K., Khennouf S., Amira S. (1999). A Effects of aqueous extracts from *Quercus ilex* L. root bark, *Punica granatum* L. fruit peel and *Artemisia herba-alba* Asso leaves on ethanol-induced gastric damage in rats. *Phytother Res.* 13(1):42-5.
- Gill H., y Desai H.G. (1993). *Helicobacter pylori* and gastroduodenal disorders in India-lesson from epidemiology. *J. Clin. Gastroenterol.* 16:6-9.
- Glupczynski Y., Bourdeaux L., Verhas M., DePrez C., DeVos D. y Devreker T. (1992). Use of urea breath test versus invasive methods to determine the prevalence of *Helicobacter pylori* in Zaire. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 11:322-327.
- Glupczynski Y., Andersen L., López-Brea M. y Mégraud F. (1998). Towards standardisation of antimicrobial susceptibility of *H. pylori*: preliminary results by a European Multicentre Study Group. *Gut* 43 (suppl. 2): A47.
- Goel R., Sairam K., Babu M., Tavares I., Raman A. (2003). In vitro evaluation of *Bacopa monniera* on anti-*Helicobacter pylori* activity accumulation of prostaglandins. *Phytomedicine*; 10(6-7):523-7.
- González E., McKenna G. y Delgado J. (1962). Anticancer Evaluation of *Amphipterygium adstringens*. *J. Pharm. Sci.* 51: 901-903.

- González E. y Delgado J. (1962). Phytochemical investigation of *Amphipterygium adstringens*. J. Pharm. Sci. 51: 786-790.
- Goodman K., Correa P., Aux H., Ramirez H., Delany J., Pepinosa, O., Quiñónez M. y Parra T. (1996). *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes -a population based study of transmission pathways. Am.J. Epidemiol. 144:290-299.
- Goodwin A., Kersulyte D., Sisson G., Veldhuyzen Van Zanten S., Berg D., Hoffman P. (1998). Metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* is due to null mutations in a gene (rdxA) that encodes an oxygen-insensitive NADPH nitroreductase. Mol. Microbiol. 28: 383-93.
- Goodwin C., McCulloch R., Armstrong J. y Wee H.S. (1985). Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. J. Med. Microbiol. 19:257-267.
- Goodwin C. (1997). Antimicrobial treatment of *Helicobacter pylori* infection. Clin Infect Dis. 25:1023-26.
- Goodwin C., Armstrong J., Chilvers T., Peters M., Collins M., Sly L., McConnell W. y Harper W.E.S. (1989 a). Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. Nov. as *Helicobacter pylori* comb. Nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. Int. J. Syst. Bacteriol. 39: 397-405.
- Goodwin C., McConnell W., McCulloch R., McCullough C., Hill R., Bronsdon M., y Kasper G. (1989 b). Cellular fatty acid composition of *Campylobacter pylori* from primates and ferrets compared with those of other campylobacters. J. Clin. Microbiol. 19: 257-267.
- Gottlieb O., Magalhaes M. (1959). Isolation of 3', 4',7-trimethoxyisoflavone (cabreuvin) from *Myroxylon balsamun* and *Myrocarpus fastigiatus*. Anais da Associacao Brasileira de Quimica. 18:89-97. (the chemistry of Brazilian Leguminosae).
- Gowsala P. Sivam. (2001). Protection against *Helicobacter pylori* and other bacterial infections by garlic. Recent advances on the nutritional effects associated with the use of garlic as a supplement. American Society Nutritional Sciences.
- Graham D., Anderson S., Lang T. (1999). Garlic or jalapeno peppers for treatment of *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol. May; 4(5):1200-2.
- Graham DY. (1993). Treatment of peptic ulcers caused by *Helicobacter pylori*. N Engl J Med 328: 349-350.
- Graham, D.Y. (1998) Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implication for therapy. Gastroenterology 115: 1272-7.

- Graham D.Y., Lew G.M., Klein P.D., Alpert L-C y Genta R.M. (1992). Factors affecting the eradication of *Helicobacter pylori* infection with triple therapy. *Gastroenterology* 102: 163-7.
- Grugni C. (1955). Results of total extract of *Brassica oleracea* L. in therapy of gastroduodenal ulcer 10(6):242-7.
- Gutiérrez D.M.A. (2001). Red Iberoamericana de Plantas Medicinales y sus derivados. Memorias del Primer Congreso Internacional FITO 2000 Perú. Instituto de Fitoterapia Americano. Lima, Perú.
- Hamasaki N, Ishii E, Tominaga K, Tezuka Y, Nagaoka T, Kadota S, Kuroki T, Yano I. (2000). Highly selective antibacterial activity of novel alkyl quinolone alkaloids from a Chinese herbal medicine, Gosyuyu (Wu-Chu-Yu), against *Helicobacter pylori* in vitro. *Microbiol Immunol*; 44(1):9-15.
- Han S.R., Bhakdi S., Maeurer M.J., Schneider T., Gehring S. (1999). Stable and unstable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*: should antibiotic resistance testing be performed prior to eradication therapy? *J. Clin. Microbiol.* 37: 2740-2741.
- Handt L., Fox J., Dewhirst F., Fraser G., Paster B., Yan L., Rozmiarek H., Rufo R. y Stalis H. (1994). *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. *Infect. Immun.* 62:2367-2374.
- Haristoy X, Angioi-Duprez K, Duprez A, Lozniewski A. (2003). Efficacy of sulforaphane in eradicating *Helicobacter pylori* in human gastric xenografts implanted in nude mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 47(12):3982-4.
- Hashimoto T., Aga H., Chaen H., Fukuda S., Kurimoto M. (1999). Isolation and identification of anti-*Helicobacter pylori* compounds from *Poligonum tinctorium* Lour. *Natural Medicines.* 53:27-31.
- Hazell S., Evans Jr D. y Graham D. (1991). *Helicobacter pylori* catalase. *J Gen Microbiol.* 137:57-61.
- Hazell S., Eichberg J., Lee D., Alpert L., Evans D., Evans Jr D. y Graham, D.Y. (1992). Selection of the chimpanzee over the baboon as a model for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 103:848-854.
- Hentschel E., Brandstatter G., Dragosics B., Hirschl Am., Nemeč H., Schutze K. (1993). Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med.* 328: 308-12.
- Hernández T., Canales M., Avila J.G., Duran A., Caballero J., Romo de vivar A., Lira R. (2003). Ethnobotany and antibacterial activity of some plants used in traditional medicine of Zapotitlán de las Salinas, Puebla (México). *Journal of Ethnopharmacology.* 88: 181-188.

- Heywood V.H. (1978). Flowering plants of the world. Oxford University Press. Oxfor.
- Honda G, Tosirisuk V, Tabata M. (1980). Isolation of an antidermatophytic, tryptanthrin, from indigo plants, *Polygonum tinctorium* and *Isatis tinctoria*. *Planta Med.* 38(3):275-6.
- Howson C., Hiyama T. y Wynder E. (1986). The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol. Rev.* 8:1-27.
- Huerta C. (1997). La herbolaria: mito o realidad. *Biodiversitas*, boletín bimestral para el conocimiento y uso de la biodiversidad, año3 num12, abril: 1-7.
- IARC (International Agency for Research on Cancer). (1994). Live flukes and *Helicobacter pylori*. IARC. Working group on the evaluation of Carcinogenic Risks to Human, Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks. Hum. 61:1-241.
- Iatsyno AI, Belova LF, Lipkina GS, Sokolov SI, Trutneva EA (1978). Pharmacology of calendulose B, a new triterpene glycoside from the roots of *Calendula officinalis*. *Farmakol Toksikol.* (5):556-60.
- Imuro M, Shibata H, Kawamori T, Matsumoto T, Arakawa T, Sugimura T, Wakabayashi K.,(2002). Suppressive effects of garlic extract on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Cancer Lett.* Dec 10;187(1-2):61-8.
- Ikeno T., Ota H., Sugiyama A., Ishida K., Katsuyama T., Genta R., Kawasaki S. (1999). *Helicobacter pylori* -induced chronic active gastritis, intestinal metaplasia, and ulcer gastric in Mongolian Gerbils. *Am. J. Pathol.* 154, 951-959.
- Imai H., Osawa K., Yasuda H., Hamashima H., Arai T., Sasatsu M. (2001). Inhibition by the essential oils of peppermint and spearmint of the growth of pathogenic bacteria. *Microbios.* 106 Suppl 1:31-9.
- IMSS. Plantas medicinales del herbario IMSS. Su distribución por enfermedades. Primera edición. México 1998.
- Ingolfsdottir K., Hjalmarsdottir M., Sigurdsson A., Gudjonsdottir G., Brynjolfsdottir A., Steingrimsson O. (1997). In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to protolicheterinic acid from the lichen *Cetraria islandica*. *Antimicrob Agents Chemother.* Jan; 41(1):215-7.
- INI, Instituto Nacional Indigenista. (1994). Cuachalalate. Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana. Tomo I, México D.F.
- INI(a), Instituto Nacional Indigenista. (1994). Atlas de las plantas medicinales tradicionales mexicanas. Tomo II. INI. México, D.F.
- INI(b), Instituto Nacional Indigenista. (1994). Atlas de las plantas medicinales tradicionales mexicanas. Tomo III. INI. México. D.F.

- Isobe T, Ohsaki A, Nagata K., (2002). [Antibacterial constituents against *Helicobacter pylori* of Brazilian medicinal plant, Pariparoba] *Yakugaku Zasshi*. Apr; 122(4):291-4.
- Jeong J-Y., Mukhopadhyay A.K., Dailidienė D., Wang Y., Velapatino B., Gilman R. (2000). Sequential inactivation of *rdxA* (HP0954) and *frxA* (HP0642) nitroreductase genes causes moderate and high level metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *J. Bacteriol.* 182: 5082-90.
- Jones L., Shabib S., Sherman M. (1997). Capsaicin as an inhibitor of the growth of the pathogen *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiology Letters* 146:223-227.
- Jorgensen M., Daskalopoulos G., Warburton V., Mitchell H.M. y Hazell S.H. (1996). Multiple strain colonization and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*-infected patients: identification from sequential and multiple biopsies specimens. *J. Infec Disc.* 174:631-5.
- Kadota S., Basnet P., Ishii E., Tamura T., Namba T. (1997). Antibacterial activity of trichorabdol A from *Rabdosia trichocarpa* against *Helicobacter pylori*. *Zentralbl Bakteriologie*. Jun 286 (1):63-67.
- Kataoka M., Hirata K., Kunikata T., Ushio S., Iwaki K., Ohashi K., Ikeda M., Kurimoto M. (2001). Antibacterial action of tryptanthrin and Kaempferol, isolated from the indigo plant (*Poligonum tinctorium* Lour), against *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils. *J. gastroenterology* 36:5-9.
- Kawase M., Motohashi N. (2004). Plant-derived leading compounds for eradication of *Helicobacter pylori*. *Curr. Med. Chem.-Anti-Infective Agents.* 3:89-100.
- Khennouf S, Gharzouli K, Amira S, Gharzouli A. (1999). Effects of *Quercus ilex* L. and *Punica granatum* L. polyphenols against ethanol-induced gastric damage in rats. *Pharmazie* 54(1):75-6.
- Kim D., Bae E, Han M. (1999). Anti-*Helicobacter pylori* of the metabolites of poncirin from *Poncirus trifoliata* by human intestinal bacteria. *Biol Pharm Bull.* Abril; 22(4): 422-4.
- Kim J., Kim J. y Kwon D. (2003). Mixed-infection of antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* isolated in a single patient and underestimation of antimicrobial susceptibility testing. *Helicobacter* 8: 202-206.
- Kimura K. (1972). Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 63:584-592.
- Kitagawa I. Zhou J, Sakagami M., Uchida E., Yoshikawa M. (1991). Licorice-saponins F3, G2,H2,J2 and K2, five new oleanene-triterpene oligoglycosides from

the room of *Glycyrrhiza uralensis*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin; vol 39 (1), pag: 244-246.

- Koga T, Kawada H, Utsui Y, Domon H, Ishii C, Yasuda H. (1996). Bactericidal effect of plaunotol, a cytoprotective antiulcer agent, against *Helicobacter pylori*. J Antimicrob Chemother 38(3):387-97.
- Koga T, Inoue H, Ishii C, Okazaki Y, Domon H, Utsui Y. (2002). Effect of plaunotol in combination with clarithromycin or amoxicillin on *Helicobacter pylori* in vitro and in vivo. J Antimicrob Chemother 50(1):133-6.
- Koga T., Takahashi K., Sato K., Kikuchi I., Okazaki Y., Miura T., Katsua M. y Narita T. (2002). The effect of colonisation by *Helicobacter pylori* in *Praomys* (*Mastomys*) natalensis on the incidence of carcinoids. J. Med. Microbiol. 51:777-785.
- Konstantinopoulou M., Karioti A., Skaltsas S., Skaltsa H.(2003). Sesquiterpene lactones from *Anthemis altissima* and their anti-*Helicobacter pylori* activity. J. Nat. Prod. Vol 66:699-702.
- Khosla P, Karan R, Bhargava V. (2004). Effect of garlic oil on ethanol induced gastric ulcers in rats. Phytother Res. 18(1):87-91.
- Krause R., Bielenberg J., Blaschek W., Ullmann U. (2004). In vitro anti-*Helicobacter pylori* of Extractum liquiritiae, glycyrrhizin and its metabolites. 54. 243-246.
- Krienitz W. (1906). Ueber das Auftreten von spirochaeten verschiedener form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. Dtsch. Med. Wochenschr. 32: 872.
- Kubo Isao, Xu Yunlog, Shimizu Kuniyoshi. (2003). Antibacterial activity of entkaurene diterpenoids from *Rabdosia rosthornii*. Vol.18 issue 2:180-183.
- Kubo J., Lee R. y Kubo I. (1999). Anti-*Helicobacter pylori* Agents from the Cashew apple. J. Agric. Food Chem. 47, 533-537.
- Kuipers E. (1998). Relationship between *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis and gastric cancer. Aliment. Pharmacol. Ther. 12 (Suppl. 1): 25-26.
- Kuipers E., Klinkenberg-Knol E., Vandenbroucke-Grauls C., Appelmelk B., Schenk B. y Meuwissen S. (1997). Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of atrophic gastritis. Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 223:28-34.
- Kuipers E., Pérez-Pérez G., Meuwissen S. y Blaser M. (1995). *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. J. Natl Cancer Inst. 87:1777-80.
- Kuklinski C. (2000). Farmacognosia. Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural. Omega.

- Kwon D., Kim M., Lee Y., Yamaoka M., Kato M. S., Osato F., El-Zaatari M. y Graham, D. (2000). Isolation and characterization of tetracycline-resistant clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44:3203-3205.
- Lacroix L. (1957). Clinical indications for *Brassica oleracea*; clinical studies of the anti-ulcer factor. *Gazz Med Ital.* 116(9):385-403.
- Lara D. (1989). Contribución al conocimiento de las plantas medicinales de la sierra de Manatlán, Jalisco. Tesis Licenciatura. Facultad de Ciencias. Universidad de Guadalajara. 103 p.
- Lee A. (1994). The microbiology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 201:2-6.
- Lee A., O'Rourke J., De Ungria M.C., Robertson B., Daskalopoulos G. y Dixon, MF. (1997). A standardized mouse model of *Helicobacter pylori* infection: introducing the Sydney strain. *Gastroenterology*, 112: 1386-1397.
- Leung W., Siu K., Kwok C., Chan S., Sung R. y Sung, J. (1999). Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implication in gastro-oral transmission. *Am. J. Gastroenterol.* 94: 2881-2884.
- Li Y., Xu C., Zhang Q., Liu Y., Jun T., Xiang R. (2005). In vitro anti-*Helicobacter* action of 30 Chinese herbal medicines used to treat ulcer diseases. *Journal of Ethnopharmacology.* 98, 329-333.
- Logan R. y Berg D. (1996). Genetic diversity of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 348: 1462-3.
- López A. (1992). Gastritis. *Medicine*, 6: 73-85.
- Luna B., Torres B., Belmont M. (2000). Inhibición de *Fusarium moniliforme* mediante polvos vegetales y algunos de sus componentes químicos. *Manejo integrado de plagas sep.* Numero 57.
- Magdaleno R. (1987). *La farmacia del campo.* De Balsas editores S.A. Morelia Mich. México. 125pag.
- Mahady G., Pendland S., Yun G., Lu Z., Stoia A. (2003). Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and the gingerols inhibit the growth of Cag A+ strains of *Helicobacter pylori*. *Anticancer Res.* 23(5A):3699-702.
- Mahady G., Matsuura H., Pendland S. (2001). Allixin, a phytoalexin from garlic, inhibits the growth of *Helicobacter pylori* in vitro. *Am J Gastroenterol.* Dec; 96 (12):3454-5.
- Mahady G., Pendland S., Yun G., Lu Z., (2002). Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer Res.* Nov-Dec 22(6C):4179-81.

- Mahady G., Pendland S. (2000). Garlic and *Helicobacter pylori*. Am. J. Gastroenterol. 95(1):309.
- Mahady G., Pendland S., Stoia A., Chadwick L. (2003). In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to isoquinoline alkaloids from *Sanguinaria canadensis* and *Hydrastis canadensis*. Phytother Res. Mar: 17(3)217-21.
- Malaty H., Kugamagai T., Tanaka E., Ota H., Kiyosawa K., Graham D., Katsuyama T. (2000). Evidence from a nine-year birth cohort study in Japan transmission pathways of *Helicobacter pylori* infection. J. Clin. Microbiol. 38:1971-1973.
- Malekzadeh F., Ehsanifar H., Shahamat M., Levin M., Colwell RR. (2001). Antibacterial activity of black myrobalan (*Terminalia chebula* Retz) against *Helicobacter pylori*. Int. J. Antimicrob Agents. Jul; 18 (1):85-8.
- Marchetti M. y Arico B. (1995). Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. Science, 267: 1655-1658.
- Marone P., Bono L., Leone E., Bona S., Carretto E., Perversi L., (2001). Bactericidal activity of *Pistacia lentiscus* mastic gum against *Helicobacter pylori*. J Chemother. Dec; 13(6):611-4.
- Marshall B. y Goodwin C. (1987). Revised nomenclature of *C. pyloridis*. Int. J. Syst. Bacteriol. 37:68.
- Marshall B. y Warren J. (1984). Unidentified curved bacilli in stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet I:1.11-1315
- Martínez L. (1994). Evaluación de la actividad citoprotectora del extracto metanólico del *Amphipterygium adstringens* sobre úlcera gástrica en rata Wistar. Tesis profesional químico farmacéutico biólogo. FES Zaragoza UNAM.
- Martínez M. (1987). Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. Fondo de cultura económica. México. 1247 pag.
- Martínez. M. (1959). Plantas medicinales de México 4ª ed., editorial botas, México. pp. 404.
- Martínez. M. (1990). Plantas medicinales de México, editorial botas, México D.F. pp. 656(2)
- Mata R, Calzada F, Díaz E, Toscano RA (1990). Chemical studies on Mexican plants used in traditional medicine, XV. Sesquiterpene evoninoate alkaloids from *Hippocratea excelsa* J Nat Prod. 53(5):1212-9.
- Mata, R. (1993). Chemical studies and biological aspects of some Mexican plants used in traditional medicine. In, phytochemical potential of tropical plants, Ed. By K.R. Downum, J.T. Romero and H.A. Stanfford, pp. 41-64 plenum press, New york.

- Mata T., Calzada F., Navarrete A., Del Río F. y Delgado G. (1991). Long-chain phenols from the bark of *Amphipterygium adstringens*. *J. Ethnopharmacol.* 34, 147-154.
- Mabe K, Yamada M, Oguni I, Takahashi T. (1999). *In vitro* and *in vivo* activities of tea catechins against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* 43(7):1788-91.
- McNulty C., Wilson M., Havinga W., Johnston B., O'Gara E., Maslin D. (2001). A pilot study to determine the effectiveness of garlic oil capsules in the treatment of dyspeptic patients with *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 6(3):249-53.
- Mitchell H., Li Y., Hu P., Liu Q., Chen M., Du G., Wang Z., Lee A. y Hazell S. (1992). Epidemiology of *Helicobacter pylori* in Southern China-identification of early childhood as the critical period for acquisition. *J. Infect. Dis.* 166:149-153.
- Mitchell H. (2001) Epidemiology of Infection. En: *Helicobacter pylori*. Physiology and Genetics. (Eds. Mobley, H.L.T., Mendz, G.L. y Hazell, S.L.) ASM Press Washington. pp 7-18.
- Moore R., Beckthold B., Wong S., Kureishi A. y Bryan L. (1995). Nucleotide sequence of the *gyr A* gene and characterization of ciprofloxacin-resistant mutants of *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 107-111.
- Morales M. R. (2000). Diversidad genética de *vacA* en cepas de *Helicobacter pylori* y su asociación con la vacuolización en las células HeLa. Tesis de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Fac. de Medicina UNAM. 85 p.
- Morís D. (1969). The human zoo , Jonatan Cape, Londres.
- Murray R. y Stackebrandt E. (1995). Taxonomic note: implementation of the provisional status Candidatus for incompletely described prokaryotes. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 45:186-187.
- Motohashi N, Wakabayashi H, Kurihara T, Takada Y, Maruyama S, Sakagami H, Nakashima H, Tani S, Shirataki Y, Kawase M, Wolfard K, Molnar J. (2003). Cytotoxic and multidrug resistance reversal activity of a vegetable, 'Anastasia Red', a variety of sweet pepper. *Phytother Res.* 17(4):348-52.
- Nariman F., Eftekhari F., Habibi Z., Falsafi T. (2004). Anti-*Helicobacter pylori* activities of six Iranian plants. *Helicobacter*, Abril; 9(2):146-51.
- NLCCS. National Committee for Clinical Laboratory Standards (1999). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. V1th Informational Supplement M100 S9, 19,1. National Committee for Clinical Laboratory Standard, Villanova.
- Navarrete A., Martínez-Urbe and B. Reyes. (1998). Gastroprotective activity of the stem Bark *Amphipterygium adstringens* in rats. *Phytotherapy Research.* 12, 1-14.

- Navarrete A. (1982). Estudio químico y pruebas farmacológicas preliminares de la corteza de *Julianea adstringens* (cuachalalate). Tesis profesional. Químico Farmacéutico Biólogo. ENEP Zaragoza.
- Navarrete A. (1986). Estudio químico de plantas mexicanas usadas en medicina tradicional: constituyentes de *Chenopodium graveolens* Willd, *Chenopodium ambrosioides* L. y *Amphipterygium adstringens* Schiede ex Schlecht. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas (Química Farmacéutica). Facultad de Química UNAM.
- Navarrete A., Mata R., and Delgado G. (1989). Alkylaracardic acids from *Amphipterygium adstringens*, planta Med. 55, 579.
- Navarrete A., Reyes B., Silvia A., Sixtos C., Islas P., and Estrada, E. (1990). Evaluación Farmacológica de la actividad antiulcerosa *Amphipterygium adstringens* (cuachalalate), Rev. Mex, cienc. Farm. 21, 28-32.
- Navarrete A, Trejo-Miranda JL, Reyes-Trejo L. (2002). Principles of root bark of *Hippocratea excelsa* (Hippocrataceae) with gastroprotective activity. J Ethnopharmacol. 79(3):383-8.
- Niembro Rocas, A. 1986. Arboles y arbustos útiles de México. Limusa. México, D. F. 206 pp.
- NIH (1994) Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Pannel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA ; 272: 65-69.
- Nir Y, Potasman I, Stermer E, Tabak M, Neeman I., (2000). Controlled trial of the effect of cinnamon extract on *Helicobacter pylori*. Helicobacter. Jun; 5(2):94-7.
- Nishi T., Okazaki K., Kawasaki K., Fukui T., Tamaki H., Matsuura M., Asada M., Watanabe T., Uchida K., Watanabe N., Nakase H., Ohana M., Hiai H. y Tsutomu Chiba T. (2003). Involvement of Myeloid Dendritic Cells in the Development of Gastric Secondary Lymphoid Follicles in *Helicobacter pylori*-Infected Neonatally Thymectomized BALB/c Mice. Infec Immun. 71: 2153-2162.
- Nomura T., Fukai T. (1998). Phenolic constituents of licorice (*Glycyrrhiza* species). Progress in the chemistry of organic natural products, vol.73.
- O'Connor H. (1994). The role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. Scand. J. Gastroenterol. Suppl. 201:11-15.
- O'Gara E., Hill D., Maslin D. (2000). Activities of garlic oil, garlic powder, and their diallyl constituents against *Helicobacter pylori*. Appl Environ Microbiol. 66(5):2269-73.

- O'Rourke J. y Bode G. (2001). Morphology and Ultrastructure. En: *Helicobacter pylori*. Physiology and Genetics. (Eds. Mobley, H.L.T., Mendz, G.L. y Hazell, S.L.) ASM Press Washington. pp 53-67.
- Occhialini A., Urdaci M., Doucet-Populaire F., Bebear CM., Lamouliatte H., Megraud F. (1997). Macrolide resistance in *Helicobacter pylori*: rapid detection of point mutation and assays of macrolide binding to ribosomes. J. Antimicrob. Chemother. 41: 2724-2728.
- Ochi T., Shibata H., Higuti T., Kodama K., Kusumi T., Takaishi Y. (2005). Anti-*Helicobacter pylori* compounds from *Santalum album*. J. Nat. Prod. Jun; 68(6):819-24.
- Ogura K., Maeda S., Nakao M., Watanabe T., Tada M., Kyutoku T., Yoshida H. Shiratori Y., Omata M. (2000). Virulence factors of *Helicobacter pylori* responsible for gastric diseases in Mongolian Gerbil. J. Exp. Med. 192,: 1601-1609.
- Ohsaki A, Takashima J, Chiba N, Kawamura M. (1999). Microanalysis of a selective potent anti-*Helicobacter pylori* compound in a Brazilian medicinal plant, *Myroxylon peruiferum* and the activity of analogues. Bioorg Med Chem Lett. 19;9 (8):1109-12.
- Ohta R., Yamada N., Kaneko H., Ishikawa K, Fukuda H., Fujino T., Suzuki A. (1999). In vitro inhibition of the growth of *Helicobacter pylori* by oil-macerated garlic constituents. Antimicrob Agents Chemother. 43(7):1811-2.
- Okamoto T., Yoshiyama H., Nakazawa T., Park ID., Chang M.W., Yanai H. (2002). A change in PBP1 is involved in amoxicillin resistance of clinical isolates of *Helicobacter pylori*. J. Antimicrob. Chemother. 50: 849-56.
- Opekun A., Yeh C., Opekun J., Graham D. (2005). In vivo tests of natural therapy, Tibetan yogurt or fresh broccoli, for *Helicobacter pylori* infection. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 27(5):327-9.
- Ortega, A., Hernández M. y Vázquez M. (1999). Phytochemical study of cuachalalate (*Amphipherygium adstringens*, Schiede ex Schlecht). Journal of ethnopharmacology. 68,109-113.
- Osaki T., Taguchi H., Yamaguchi H. y Kamiya S. (1998). Detection of *Helicobacter pylori* in fecal samples of gnotobiotic mice infected with *H. pylori* by an immunomagnetic-bead separation technique. J. Clin. Microbiol.36:321-323.
- Palacios J., Mata R., López R., Linares E., Bye R. (1989). *Hippocratea excelsa* (Hippocrateaceae), a new source of trans polyisopren. Economic Botany 43, 508-509.
- Palmer E. (1954). Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. Gastroenterology. 27: 218-220.
- Park J-B., Lee C-K., Park H. (1997). Archives Pharm Res. 20: 275-279.

- Pearson A. D., Bamforth J., Booth L., Holdstock G., Ireland A., Walker C., Hawtin P., Millward-Sadler H. (1984). Polyacrylamide gel electrophoresis of spiral bacteria from the gastric antrum. *Lancet* ii: 1349-1350.
- Pennington T. y Sarukhán J. (1998). Manual para la identificación de campo de los principales árboles tropicales de México, 2nd edn. INIF-SAG, FAO, pag 413.
- Pera M., Cameron, A., Trastek, V., (1993). Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology* 104: 510-513.
- Perez R., Perez S., Zavala M., Salazar M. (1995). Anti-inflammatory activity of the bark of *Hippocratea excelsa*. *J Ethnopharmacol.* 7;47(2):85-90.
- Pérez R., Pérez C. y Pérez (1993). A new triterpenoid from the bark of *Juliana adstringens*. *Int. J. Pharmacog.* 31, 185-188.
- Perez-Perez, G., Olivares A., Cover T., Blaser M. (1992). Characteristics of *Helicobacter pylori* variants selected for urease deficiency . *Infect. Immun.* 60:3658-3663.
- Pitzus F. (1956). Treatment of gastroduodenal ulcer and gastroduodenitis with dehydrated extract from *Brassica oleracea* L.; clinical aspects *Riforma Med* 20; 70(42):1205-9.
- Popoca J., Aguilar A., Alonso D., Villareal L. (1998). Citotoxic activity of selected plants used as antitumorals in Mexican tradicional medicine. *Journal of Ethnopharmacology.* 59, 173-177.
- Portella A. (1955). The treatment of gastroduodenal ulcer with dehydrated juice of *Brassica cleracea* L *Riforma Med.* 69(28):773-8
- Price A.B. (1991). The Sydney sistem: histological division. *J. Gastroenterol Hepatol.* 6:209-222.
- Reichling J, Weseler A, Saller R. (2001). A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry* Jul; 34 Suppl 1:S116-8.
- Resenos F. (2003). Valoración del efecto cicatrizante del cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*). Subprograma 127 "Formación Básica en Investigación" de la Facultad de Química U.N.A.M., durante el periodo 2002-2003.
- Rho T., Bae E., Kim D., Oh W., Kim B., Ahn J., Lee H. (1999). Anti-*Helicobacter pylori* activity of quinolone alkaloids from *Evodiae fructus*. *Biol Pharm Bull.* 22 (10):1141-3.
- Romaniuk P.J., Zoltowska B., Trus T.J., Lane D.J., Olsen G.J., Pace N.R., Stahl D.A.(1987). *Campylobacter pylori*, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true *Campylobacter* sp. *J. Bacteriol.* 169:2137-2141.

- Rosas, H., Soto, M., Martínez, M., Terrazas, T. (2001) Fitoquímica de *Amphipterygium adstringens* Schiede ex Schlecht y *Cyrtocarpa procera* H.B.K. XV Congreso Mexicano de Botánica.
- Rzedowski, J., (1978). Vegetación de México. Limusa, México. (1).
- Rzedowski, J., (1996). Vegetación de México. Limusa, México. (2).
- Sadiq Y., Abdulkarim A., Mshelia D. (2004). The effect Aloe vera A. Berger (Liliaceae) on gastric acid secretion and acute gastric mucosal injury in rats. Journal of Ethnopharmacology 93: 33-37.
- Sakaki N., Momma K., Egawa N., Yamada Y., Kan T., Ishiwata J (1995). The influence of *Helicobacter pylori* infection on the progression of gastric mucosal atrophy and occurrence of gastric cancer. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 7 (suppl. 1): S59-S62.
- Salomón, H. (1896). Ueber das spirillum saugtiermagens und sien verhalten zu den belegzellen (abstrae 1) Zentralbl. Bakteriol. 19:433-442.
- Satoh K, Kawakami N, Ohtsu T, Tsutsumi A, Miyazaki S, Masumoto T, Horie S, Haratani T, Kobayashi F, Araki S. (2004). Broccoli consumption and chronic atrophic gastritis among Japanese males: an epidemiological investigation. Acta Med Okayama 58(3):127-33.
- Satoh K., Kimura, K., Taniguchi, Y., Yoshida, Y., Kihira, K., Takimoto, T., Kawata, H., Saifuku, K., Ido, K., Takemoto, T., Ota, Y., Tada, M., Karita, M., Sakaki, N., y Hoshihara, Y. (1996). Distribution of inflammation and atrophy in the stomach of *Helicobacter pylori*-positive and -negative patients with chronic gastritis. Am. J. Gastroenterol. 91:963-969.
- Sawada Y, Kuroda Y, Sashio H, Yamamoto N, Tonokatsu Y, Sakagami T, Fukuda Y, Shimoyama T, Nishigami T, Uematsu K. (1998). Pathological changes in glandular stomach of *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbil model. J Gastroenterol. 33 Suppl 10:22-5.
- Sawada Y, Sashio H, Yamamoto N, Hida N, Akashi H, Tonokatsu Y, Sakagami T, Fukuda Y, Shimoyama T, Nishigami T, Uematsu K. (1998). Pathologic changes in the glandular stomach and duodenum in an *H. pylori*-infected Mongolian gerbil model. J Clin Gastroenterol. 27 Suppl 1:S141-3.
- Sawada, Y., Yamamoto, N., Sakagami, T., Fukuda, Y., Shimoyama, T., Nishigami, T., Uematsu, K., Nakagawa, K. (1999). Comparison of pathologic changes in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils and humans. J. Gastroenterol; 34 [Suppl XL]: 56-60.
- Sawai N., Kita M., Kodama T., Tanahashi T., Yamaoka Y., Tagawa Y., Iwakura Y. y Imanishi J. (1999). Role of gamma interferon in *Helicobacter pylori* induced gastric inflammatory responses in a mouse model. Infec. Immun. 67:279:285.

- Senanayake U., Edwards R.A., Lee T., (1976). Cinnamon. Food Technol. Australia 28, 333-338.
- Shomer N., Dangler Ch., Whary M. y. Fox J. (1998). Experimental *Helicobacter pylori* Infection Induces Antral Gastritis and Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue in Guinea Pigs. Infect Immun. 66: 2614–2618.
- Singh G., Zaidi S., Bajpai (1962). Effect of *Brassica oleracea* var. Capitata in the prevention and healing of experimental peptic ulceration. Indian J Med Res. 50:741-9.
- Singh S. (1999). Evaluation of gastric anti-ulcer activity of fixed oil of *Ocimum basilicum* Linn. and its possible mechanism of action. Indian J Exp Biol. 37(3):253-7.
- Sisson G., Jeong J-Y., Goodwin A., Bryden L., Rossler N., Lim-Morrison S. (2001). Metronidazole activation is mutagenic and causes DNA fragmentation in *Helicobacter pylori* and in *Escherichia coli* containing a cloned *H. pylori* rdxA+ (nitroreductase) gene. J.Bacteriol.182: 5091-6.
- Smith J., Kong L., Abruzzo G., Gill C., Flattery A., Scott P., Bramhill D., Cioffe C., Thompson C. y Bartizal K. (1996). PCR detection of colonization by *Helicobacter pylori* in conventional, euthymic mice based on the 16S ribosomal gene sequence. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 3: 66–72.
- Smith S., Oyedeji K., Arigbabu A., Atimomo C., Coker A. (2001) High amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori* isolated from gastritis and peptic ulcer patients in western Nigeria. J. Gastroenterology. 36: 67-68.
- Solares A., Gálvez F., Cortés M.C. (2001). Cuachalalate: Un recurso forestal sustentable de la selva baja caducifolia de México. XV Congreso Mexicano de Botánica, conservación y manejo de recursos.Queretaro del 14 al 19 de Noviembre del 2001.
- Solnick y Schauer (2001). Emergence of diverse *Helicobacter pylori* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. Clin. Microbiol. Rev. 14:59-57.
- Soriano-García, M., Toscano, R. A., Ortiz, B. et al. (1987). Structure and stereochemistry of the methyl ester of (masticadenoico acid).Acta cryst. C 43: 990-992.
- Spigelhalter C., Gerstenecker B., Kersten A., Schiltz, E. y Kist, M. (1993). Purification of *Helicobacter pylori* superoxide dismutase and cloning and sequencing of the gene. Infect. Immun. 61:5315-5325.
- Stamatis G., Kyriazopoulos P., Golegou S., Basayiannis A., Skaltsas S., Skaltsa H. (2003). In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of Greek herbal medicines. Journal of Ethnopharmacology. Vol 88:175-179.

- Stevens W., Ulloa C., Pool U. y Montiel O. (2001). 'Flora de Nicaragua. Monographs in Systematic Botany from the Missouri Botanical Garden. 85: i--xlili, 1--2666
- Tabak M, Armon R, Potasman I, Neeman I. (1996). In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* by extracts of thyme. *Appl Bacteriol.* 80(6):667-72.
- Tabak M., Armon R., Neeman I. (1999). Cinnamon extracts' inhibitory effect on *Helicobacter pylori*. *Journal of Ethnopharmacology* 67, 269-2677.
- Takashima J., Chiba N., Yoneda K., Ohsaki A. (2002). Derrisin, a new rotenoid from *Derris malaccensis* plain and Anti-*Helicobacter pylori* Activity of Related constituents. *J. Nat. Prod.*, 65, 611-613.
- Taylor D. y Parsonnet J. (1995) Epidemiology and natural history of *H pylori* infections of the gastrointestinal tract. En: Blaser MJ, Smith PF, Ravdin J, Greenberg H. y Guerrant RL. New York: Raven Press, 551-564.
- Taylor N., Fox, J., Akopyants N. (1995). Long-term colonization with single and multiple strains of *Helicobacter pylori* assessed by DNA fingerprinting. *J. Clin Microbiol.* 33:918-23.
- Tazuka Y., Zhao W., Ishii E., Kadota S. (1999). *J. Traditional Méd.* 16, 196-200.
- Thomas J., Gibson G., Darboe M., Dale A., Weaver L. (1992). Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 340:1194-1195.
- Thornsberry C y Sherris J.C. (1985) Laboratory Test in Chemotherapy. General Considerations (Chapater 99). En: Manual of Clinical Microbiology (Eds. Lennette, E.H., Balows, A., Hausler, W.J. y Shadomy, H.J. American Society of Microbiology, Washington D.C. 959-966.
- Toma W, Gracioso J de S, de Andrade FD, Hiruma-Lima CA, Vilegas W, Souza Brito AR (2002). Antiulcerogenic activity of four extracts obtained from the bark wood of *Quassia amara L.* (Simaroubaceae). *Biol Pharm Bull* 25(9):1151-5.
- Tominaga K., Higuchi K., Hamasaki N., Hamaguchi M., Takashima T., Tanigawa T., Watanabe T., Fujiwara Y., Tezuka Y., Nagaoka T., Kadota S., Ishii E., Kazuo K., Arakawa T. (2002). *In vivo* action of novel alkyl methyl quinolone alkaloids against *Helicobacter pylori*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 50, 547-552.
- Torres J., Leal Y., Perez G., Gomez A., Camorlinga M., Cedillo R., Tapia R., Muñoz O. (1998). A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in México. *J. Infect. Dis.* 178:1089-1094.
- Torres J. (2000). *Helicobacter pylori*: ¿comensal, o patógeno o todo lo contrario?. *Enf. Infec. Microbiol.* 20:1-2.
- Fukai T., Marumo A., Kaitou K., Kanda T., Terada S, Nomura T. (2002). Anti-*Helicobacter pylori* flavonoids from licorice extract. *Life Science* 71, 1449-1463.

- Toyomizu M, Okamoto K, Akiba Y, Nakatsu Konishi T. (2002). Anacardic acid-mediated changes in membrane potential and pH gradient across liposomal membranes. *Biochim Biophys Acta*. 2; 1558(1):54-62.
- Toyomizu M., Okamoto K., Ishibashi T., Chen Z., Nakatsu T. (1999). Uncoupling effect of anacardic acids from cashew nut shell oil on oxidative phosphorylation of rat liver mitochondria. *Life Sciences*, vol 66 (39): 229-234.
- Trieber C. y Taylor D. (2002) Mutations in the 16S rRNA genes of *Helicobacter pylori* mediate resistance to Tetracycline. *J. Bacteriol.* 184: 2131-40.
- Valle J., Kekki M., Sipponen P., Ihamaki T. y Siurala M. (1996). Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand. J. Gastroenterol.* 31:546-550.
- Vandoorn, L-J., Debets-Ossenkopp, Y.J., Marais, A., Sanna, R., Megraud, F., Kusters, J.G. *et al.* (1999) Rapid detection, by PCR and Reverse Hybridization, of Mutations in the *Helicobacter pylori* 23S rRNA gene, associated with macrolide resistance. *Antimicrob. Agents Chemother* 43: 1779-82.
- Varoli O., Landini, M.P., La Placa, M., Tucci, A., Corinaldesi, R., Paparo G., Stanghellini V. y Barbara L. (1991). Presence of *Helicobacter pylori* in gastric juice. *Am. J. Gastroenterol.* 86:249.
- Vázquez G., J. A., R. Cuevas, G., S. Cochrane, T., H. Iltis, H., F. J. Santana, M. y L. Guzmán, H. (1995). Flora de Manantlán. UdeG-IMECBIO/University of Wisconsin-Madison, BRIT. Forth Worth, TX, USA. 315 p.
- Vázquez L. (1997). Plantas medicinales de huertos familiares del municipio de Morelia, Mich, México. Tesis Licenciatura. Facultad de Biología. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
- Versalovic J., Shortridge D., Kibler K., Griffy M., Beyer J., Flamm R. (1996). Mutations in 23S rRNA are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 477-80.
- Wang X., Sturegard E., Rupar R., Nilsson H., Aleljung P., Carlén B., Willen R., Wadstrom T. (1997). Infection of BALB/c A mice by spiral and coccoid forms of *Helicobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* 46:657-683.
- Wang YC, Huang TL. (2005). Anti-*Helicobacter pylori* activity of *Plumbago zeylanica* L. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1;43(3):407-12.
- Wang YC, Huang TL. (2005). Screening of anti-*Helicobacter pylori* herbs deriving from Taiwanese folk medicinal plants. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1;43(2):295-300.

- Watanabe T., Tada M., Nagai H., Sasaki S., Nakao M.(1998). *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology*, 115,: 642-648.
- Watson,W., Dominguez X., Vázquez G., y García S. (1987). Cuachalalic acid, a new triterpene from *Amphyterygium adstringens*. *Rev. Latinoam. Quim*, 18, 89-90.
- Wu H., Shi X., Wang H., Liu J. (2000). Resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole, tetracycline and amoxicillin. *J. Antimicrob. Chemother.* 46: 121-123.
- Wyle F. y Chang K. (1993). Do strains of *Helicobacter pylori* differ from one another. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 5 (Suppl. 1): S 9-S15.
- Xiang Z., Censini S., Bayeli P., Telford J., Figura N., Rappuoli R. y Covacci A. (1995). Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating toxin. *Infect. Immun.* 63:94-98.
- Yasunaka K., Abe F., Nagayama A., Okabe H., Lozada-Pérez L., López-Villafranco Edith., Muniz E., Aguilar A., Reyes-Chilpa R. (2005). Antibacterial activity of crude extracts from Mexican medicinal plants and purified coumarins and xanthenes. *Journal of Ethnopharmacology* 97: 293-299.
- Yoshida T, Hatano T, Ito H. (2000). Chemistry and function of vegetable polyphenols with high molecular weights. *Biofactors.* 13(1-4):121-5.
- Yesilada E, Gurbuz I, Shibata H. (1999). Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity. *Ethnopharmacol.* 66(3):289-93.
- Yoshikawa M, Murakami T, Kishi A, Kageura T, Matsuda H. (2001). Medicinal flowers. III. Marigold. (1): hypoglycemic, gastric emptying inhibitory, and gastroprotective principles and new oleanane-type triterpene oligoglycosides, calendasaponins A, B, C, and D, from Egyptian *Calendula officinalis*. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 49 (7):863-70.

CAPÍTULO 7. ANEXO

7.1. CLASIFICACIÓN DE LA GASTRITIS: SISTEMA SYDNEY

En los últimos décadas el interés por la gastritis ha ido en aumento debido al descubrimiento de que la bacteria *H. pylori* es el principal factor etiológico de la gastritis. Esto ha traído un cierto grado de desconcierto, por una parte conceptual y por otra semántica, provocando también la aparición de múltiples clasificaciones y la falta de una que integre los datos que se obtienen en las investigaciones de los últimos años (López, 1992).

En el marco teórico del Congreso Mundial de Gastroenterología de 1990 en Sydney Australia, se presentó una nueva clasificación denominada sistema Sydney (Price, 1991) la cual mantiene los conceptos clásicos y permite incluir todo tipo de avances en el tema ver Tabla 8 (López, 1992). Ésta clasificación ha sido poco a poco aceptada en los últimos años ya que ve a la gastritis como un fenómeno de causas multifactoriales. El sistema Sydney tiene dos vertientes, una histológica y otra endoscópica (Tabla X).

Tabla 8. Sistema Sydney.
CLASIFICACION DE LAS GASTRITIS. SISTEMA SIDNEY

VERTIENTE HISTOLÓGICA				
CRONOLOGÍA	TOPOGRAFÍA	LESIONES MORFOLÓGICAS CUANTIFICABLES (I, II, III y IV)*	LESIONES MORFOLÓGICAS NO CUANTIFICABLES	FACTORES ETIOLÓGICOS Y/O PATOGENICOS ASOCIADOS
G. AGUDA	PANGASTRITIS	Inflamación	ESPECÍFICAS	<i>H. pylori</i>
		Actividad	Granulomas	Autoinmunidad
G. CRÓNICA	ANTRO	Atrofia	<i>Gastrospillum</i>	Reflujo biliar
		Metaplasia intestinal	Citomegalovirus	Fármacos
FORMAS ESPECIALES	CUERPO	<i>Helicobacter pylori</i>	NO ESPECÍFICAS	Tóxicos
			Contenido mucoso	Idiopática
			Degeneración epitelial	
			Hiperplasia foveolar	
			Edema	
			Fibrosis	
			Etc.	
VERTIENTE ENDOSCÓPICA				
TOPOGRAFÍA		TERMINOS DESCRIPTIVOS**	TIPOS ENDOSCÓPICOS DE GASTRITIS	
PANGASTRITIS		Edema	Eritematosa-exudativa	
		Eritema	Erosiva plana	
		Friabilidad	Erosiva elevada	
GASTRITIS DE ANTRO		Exudados	Atrófica	
		Erosión plana	Hemorrágica	
		Erosión elevada	Por flujo biliar	
GASTRITIS DE CUERPO		Nodularidad	Hipertrófica	
		Plegues engrosados		
		Atrofia de plegues		
		Patrón vascular visible		
		Manchas de sangre		

*Grados: I: sin lesiones; II: Leve; III: Moderado; IV: Severo

**Grados: I: no existentes; II: Leve; III: Moderado; IV: Severo

Tomado de López, 1992.

7.1.1. Vertiente histológica

Cada una de las formas de gastritis adquiere una denominación según tres componentes (Price, 1991).

- El nucleador (core): es aportado por las características cronológicas que van a dar el nombre a cada una de las gastritis aguda o crónica y las topográficas la localización, que puede ser antral, corporal o total (pangástrica).

- El segundo componente está determinado por los caracteres histomorfológicos que engloban series de **lesiones cuantificables** como: inflamación, atrofia, actividad, metaplasia intestinal, *H. pylori*, con cuatro grados o niveles: I = sin lesiones, II = leve, III = moderado, IV = severo y **lesiones no cuantificables** tanto específicas (granulomas, citomegalovirus etc.) como inespecíficas (contenido mucoso, degeneración epitelial, hiperplasia foveolar, edema etc.).
- Un tercer componente viene determinado por el o los elementos etiopatogénicos.

Por ejemplo, se habla de una gastritis crónica antral (core o núcleo) activa (primer apellido) asociada a *H. pylori* (segundo apellido) o de una gastritis crónica de cuerpo con atrofia asociada a autoinmunidad (López, 1992).

Gastritis crónicas: En el sistema Sydney para la clasificación de la gastritis crónica se introducen cinco variables histológicas, que se cuantifican en cuatro grados de intensidad (Price, 1991):

- **Inflamación:** que cuantifica el mayor o menor grado de infiltración celular a nivel de la lámina propia.
- **Atrofia:** relacionada con la mayor o menor pérdida de glándulas gástricas.
- **Actividad:** cuando existe infiltrado de neutrófilos a nivel de la lámina propia y/o intraepitelial.
- **Metaplasia intestinal:** que cuantifica la mayor o menor sustitución de epitelio gástrico por células de tipo intestinal.
- ***Helicobacter pylori*:** relativa a la presencia de esta bacteria en las biopsias obtenidas.

7.1.2. Vertiente endoscópica

Se ocupa de obtener la denominación de cada una de las lesiones observadas por los endoscopistas, basándose en dos variables: topografía y tipo de alteración (López 1992). Con esta vertiente es imposible determinar cual de las patologías observadas son producidas por *H. pylori*, por lo que resulta limitante para los estudios, detección o tratamientos contra la bacteria.