



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO  
FACULTAD DE QUÍMICA**

**DETERMINACIÓN DEL POTENCIAL ANTIDIARREICO DE  
LOS PRODUCTOS DERIVADOS DE OCHO ESPECIES  
VEGETALES DE LA HERBOLARIA MEXICANA. USANDO  
UN MODELO DE DIARREA OSMÓTICA INDUCIDA CON  
UN BOLO DE LACTOSA - AZUL DE METILENO EN RATA.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:**

**TONATIUH HERNÁNDEZ ESPINOSA**

**MÉXICO, D.F. 2009**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**                   **PROFESOR:DR. ROGELIO GREGORIO PEREDA MIRANDA**

**VOCAL:**                           **PROFESOR:DR. JOSÉ FAUSTO RIVERO CRUZ**

**SECRETARIO:**               **PROFESOR:DR. FERNANDO CALZADA BERMEJO**

**1<sup>er</sup> SUPLENTE:**               **PROFESOR:DRA. ISABEL DEL CARMEN RIVERO CRUZ**

**2<sup>do</sup> SUPLENTE:**               **PROFESOR:DR. MARIO ALBERTO FIGUEROA SALDIVAR**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN MÉDICA (UIM) EN FARMACOLOGIA DE PRODUCTOS NATURALES.

2<sup>DO</sup> PISO CORCE / HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO SIGLO XXI.

**ASESOR DEL TEMA:**

DR. FERNANDO CALZADA BERMEJO

**SUSTENTANTE:**

TONATIUH HERNÁNDEZ ESPINOSA

## DEDICATORIA

**A mis padres,** por todo el gran apoyo que me han brindado y por ser un gran pilar en mi vida.

Sabiendo que no existirá forma alguna de agradecer sus sacrificios y desvelos. Pero en espera de que sientan que este gran logro también es de ustedes, pues sin su cariño, comprensión y apoyo este no hubiera sido posible.

**A mis hermanos,** por su cariño y comprensión. Se que en ultimas fechas las cosas no han marchado bien, sin embargo no debemos quitar el dedo del renglón y continuar esforzándonos para lograr que nuestros objetivos y aspiraciones que cada uno tenemos, puedan ser cumplidas; sin importar las adversidades, pues estas en lugar de derribarnos deben dotarnos de habilidades y fortalezas.

**A mis sobrinas,** por su cariño y en espera de que en algún momento pueda ser su ejemplo académicamente hablando a seguir.

**A mis tíos y primos,** por todos sus consejos y el apoyo que me han brindado, pues en muchos casos estos me han funcionado de aliento y ánimo para continuar.

**A mis amigos,** en las diferentes etapas de mi vida me he caminado con gente a la cual hoy en día les tengo mucho aprecio, pues juntos hemos compartido muchas situaciones y momentos que han marcado nuestras vidas, algunas buenas y otras malas pero al final hemos aprendido juntos. Estoy seguro que al enlistarlos omitiría a muchos, pero también estoy seguro que no hace falta hacerlo pues todos ustedes saben cuanto les estimo y aprecio.

## AGRADECIMIENTOS

A la UIM en farmacología de productos naturales, del Hospital de pediatría del Centro Médico Siglo XXI del IMSS, a la Dra. Mariana Meckes exjefa de la unidad, por permitirme participar y contribuir en el trabajo habitual de la unidad de investigación. Así como a los investigadores y compañeros tesisistas que colaboran en esta unidad de investigación, por su amistad y compañerismo demostrado.

A mi tutor el Dr. Fernando Calzada, por haber depositado su confianza en mí para la realización del presente trabajo, el cual es una parte del macroproyecto que él conduce.

Al bioterio del Centro Médico Siglo XXI del IMSS, así como a las autoridades y al personal que labora en este, en particular al Dr. Tena, Dr. Herrera, Dr. Enrique, Dra. Inés y Dr. Salvador, por todas las facilidades y recomendaciones brindadas para la realización de este trabajo.

Al Dr. Fausto Rivero y al Dr. Rogelio Pereda, por su tiempo invertido en la revisión y corrección del presente trabajo escrito.

Al Departamento de Asuntos Regulatorios de ALCON Laboratorios, por todas las facilidades brindadas para poder concluir este trabajo, durante mi estancia como practicante y no solo por esto si no también por su gran amistad y sus conocimientos transmitidos, los cuales hasta este momento me han ayudado exitosamente a mi desarrollo profesional.

Y en general agradezco a todos mis profesores que han contribuido en mi desarrollo académico desde mi educación básica hasta superior, pues en mi andar académico todos ellos han transmitido, sus: conocimientos, experiencias y vivencias, los cuales he requerido no solo en mi desarrollo profesional o académico, sino también personal.

# ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	vii
LISTA DE ESTRUCTURAS.....	ix
LISTA DE GRAFICAS.....	x
LISTA DE TABLAS.....	xi
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE CUADROS.....	xii

<b>I.- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>2</b>
<b>II.- METODOLOGÍA</b>	
II.1.- Planteamiento del problema.....	4
II.2.- Hipótesis.....	4
II.3.- Objetivos	
3.1.- Objetivo general.....	5
3.2.- Objetivos particulares.....	5
<b>III.- MARCO TEÓRICO</b>	
III.1.- La medicina tradicional en México.....	7
III.1.1.- De la medicina tradicional a los fitomedicamentos.....	8
III.2.- Generalidades de la diarrea.....	10
III.2.1.- Tipos de diarrea.....	11
III.3.- Generalidades en el tratamiento de la diarrea.....	12
III.3.1.- Tratamiento farmacológico de la diarrea.....	13
III.4.- Intolerancia a la lactosa.....	19
III.5.- Generalidades de las especies estudiadas.....	19
III.5.1.- <i>Brickellia paniculata</i> Mill. Rob. ....	19
III.5.2.- <i>Chiranthodendron pentadactylon</i> Larreat .....	21
III.5.3.- <i>Decachaeta incompta</i> R.M. King y H. Rob. ....	25

III.5.4.- <i>Geranium mexicanum</i> H. B. K. ....	26
III.5.5.- <i>Helianthemun glomeratum</i> Lag. ....	28
III.5.6.- <i>Punica granatum</i> L. ....	30
III.5.7.- <i>Rubus coriifolius</i> Focke ....	33
III.5.8.- <i>Teloxys graveolens</i> Willd ....	35
<b>IV.- MATERIALES Y MÉTODOS</b>	
IV.1.– Material Vegetal .....	39
IV.1.1.- Preparación de los extractos .....	39
IV.1.2.- Compuestos puros .....	40
IV.2 – Ensayo Biológico. ....	41
IV.2.1.- Descripción del modelo utilizado .....	41
IV.2.2.- Dosificación de los extractos, compuestos puros y fármacos control	41
IV.2.3.- Preparación del bolo inductor.....	41
IV.2.4.- Determinación del porciento de inhibición de la motilidad intestinal ...	41
<b>V.- RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	
V.1. – Extractos .....	44
V.2. – Compuestos puros. ....	49
<b>VI.- CONCLUSIONES</b> .....	57
<b>VII.- PERSPECTIVAS</b> .....	59
<b>VIII.- BIBLIOGRAFÍA</b> .....	61

## LISTA DE ABREVIATURAS

- G	Glucurónido
- glu	Glucosa
%	Por ciento
% IM	Por ciento máximo de inhibición
≤	Menor o igual
°C	Grados celsius
a	Ordenada al origen
AAHDD	Ácido 3 $\alpha$ -Angeloiloxi-2 $\alpha$ -hidroxi-13,14Z-dehidrocátivico
b	Pendiente
<i>B. paniculata</i>	<i>Brickellia paniculata</i>
<i>Ch. pentadactylon</i>	<i>Chiranthodendron pentadactylon</i>
cm	Centímetros
<i>D. incompta</i>	<i>Decachaeta incompta</i>
DE <sub>50</sub>	Dosis efectiva 50
DI <sub>50</sub>	Dosis inhibitoria 50
DL <sub>50</sub>	Dosis letal 50
DMSO	Dimetil sulfóxido
DS	Desviación estándar
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. histolytica</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
ed.	Edición
et al.	Y otros
g	Gramo
<i>G. lamblia</i>	<i>Giardia lamblia</i>
<i>G. mexicanum</i>	<i>Geranium mexicanum</i>
GH	Hormona del crecimiento
h	Hora
<i>H. glomeratum</i>	<i>Helianthemun glomeratum</i>
hrs	Horas



<b>IMSS</b>	Instituto Mexicano del Seguro Social
<b>KCl</b>	Cloruro de potasio
<b>Kg</b>	Kilogramo
<b>Log</b>	Logaritmo base 10
<b>LPH</b>	Lactasa florina hidrolasa
<b>m</b>	Metro
<b>m snm</b>	Metros sobre el nivel del mar
<b>mg</b>	Miligramo
<b>mg</b>	Microgramo
<b>mg/Kg</b>	Miligramos por cada kilogramo
<b>min</b>	Minuto
<b>mL</b>	Mililitro
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>p.</b>	Pagina
<b><i>P. granatum</i></b>	<i>Punica granatum</i>
<b>pp.</b>	Paginas
<b><i>R. coriifolius</i></b>	<i>Rubus coriifolius</i>
<b>R<sup>2</sup></b>	Coeficiente de correlación
<b><i>S. aureus</i></b>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<b>t.</b>	Tomo
<b><i>T. graveolens</i></b>	<i>Teloxys graveolens</i>
<b>THS</b>	Hormona estimulante de la tiroides
<b>UIM</b>	Unidad de Investigación Medica
<b><i>V. cholerae</i></b>	<i>Vibrio cholerae</i>
<b>vs</b>	Versus

## LISTA DE ESTRUCTURAS

- |      |                         |      |  |
|------|-------------------------|------|--|
| [1]  | Vancomicina             | [28] | Leucocianidina                                       |
| [2]  | Furazolidona            | [29] | Luteolina-7-O-glucósido                              |
| [3]  | Sulfametoxazol          | [30] | Luteolina-7-O-glucurónido                            |
| [4]  | Trimetoprima            | [31] | Gosipetina   |
| [5]  | Amoxicilina             | [32] | Gosipetina-3-O-glucorónido                           |
| [6]  | Ampicilina              | [33] | Quercetina-3-O-glucósido (isoquercitrina)            |
| [7]  | Eritromicina            | [34] | (-)-Epicatequina                                     |
| [8]  | Tetraciclina            | [35] | Astragalina  |
| [9]  | Cloranfenicol           | [36] | Apigenidina 5,7,4'tri-O-glucósido                    |
| [10] | Morfina                 | [37] | Tilirosido   |
| [11] | Codeína                 | [38] | Incoptina A  |
| [12] | Loperamida              | [39] | Incoptina B  |
| [13] | Difenoxilato            | [40] | (+)-Catequina  |
| [14] | Atropina                | [41] | Tiramina   |
| [15] | Homatropina             | [42] | $\beta$ -sitoesterol 3-O- $\beta$ -D-glucopiranosido |
| [16] | Somatostatina           | [43] | Quercetina   |
| [17] | Octreótida              | [44] | Camperol   |
| [18] | Lanreótida              | [45] | (-)-epigalocatequina                                 |
| [19] | AAHDD                   | [46] | (-)-3-galoilepigalocatequina                         |
| [20] | Xantomicol              | [47] | Peletierina  |
| [21] | Glucosa                 | [48] | Metil-peletierina                                    |
| [22] | Sacarosa                | [49] | Pseudopeletierina                                    |
| [23] | Octosano                | [50] | Isopeletierina                                       |
| [24] | 1-docosanol             | [51] | Metil-isopeletierina                                 |
| [25] | Ácido gálico            | [52] | Cianidina  |
| [26] | $\beta$ -sitoesterol    | [53] | Apigenina  |
| [27] | Cianidina-3-O-glucósido | [54] | Ácido elágico  |

[55]	Luteolina	[63]	Acetato de geraniol
[56]	Genisteina	[64]	Crisina
[57]	Genistina	[65]	Pinocembrina
[58]	Diadzeina	[66]	Pinostrobina
[59]	Diadzina	[67]	Narcisina
[60]	Hiperina	[68]	Rutina
[61]	Nigaichigósido F1	[69]	Estigmasterol
[62]	Criptomeridiol	[70]	Daucosterol

### LISTA DE GRAFICAS

Grafica 1.	Grafica de barras del % de inhibición de la motilidad intestinal, de los extractos a una dosis de 300 mg/kg.....	45
Grafica 2.1.	Actividad antipropulsiva de los extractos derivados de cuatro especies selectas de la herbolaria mexicana, evaluados a diferentes dosis.....	46
Grafica 2.2.	Actividad antipropulsiva de los extractos derivados de cuatro especies selectas de la herbolaria mexicana, evaluados a diferentes dosis.....	46
Grafica 3.	Grafica de barras de la actividad inhibitoria máxima de la motilidad intestinal inducida, de los extractos con comportamiento de hormesis.....	47
Grafica 4.	Curva dosis respuesta para <i>Decachaeta incompta</i> .....	48
Grafica 5.	Grafica de barras del % de inhibición de la motilidad intestinal de los compuestos puros, evaluados a una dosis de 10 mg/kg.....	50
Grafica 6.1.	Actividad antipropulsiva de cinco de los compuestos aislados, de las especies selectas de la herbolaria mexicana.....	51
Grafica 6.2.	Actividad antipropulsiva de cuatro de los compuestos aislados, de las especies selectas de la herbolaria mexicana.....	51
Grafica 7.	Grafica de barras de la actividad inhibitoria máxima de la motilidad intestinal inducida, para los compuestos puros con comportamiento de hormesis.....	52
Grafica 8.	Grafica de barras de las dosis inhibitoria 50 de la motilidad intestinal inducida, para los compuestos puros con comportamiento de dosis- respuesta.....	53

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Comparación entre el uso tradicional y racional de las plantas medicinales.....	9
Tabla 2.	Especies vegetales objeto de estudio.....	39
Tabla 3.	Compuestos puros objeto de estudio, aislados de las especies selectas de la medicina tradicional mexicana.....	40
Tabla 4.	Metodología usada para determinar el % de inhibición de la motilidad intestinal.....	42
Tabla 5.	% de inhibición de la motilidad intestinal inducida de los extractos a una dosis de 300 mg/kg.....	44
Tabla 6.	Dosis inhibitoria máxima de la motilidad intestinal inducida, de los extractos con comportamiento de hormesis.....	48
Tabla 7.	% de inhibición de la motilidad intestinal inducida de los compuestos puros a una dosis de 10 mg/kg.....	49
Tabla 8.	Dosis inhibitoria máxima de la motilidad intestinal inducida, de los compuestos puros con comportamiento de hormesis.....	52
Tabla 9.	Dosis inhibitoria 50 de la motilidad intestinal inducida, para los compuestos puros con comportamiento de dosis- respuesta.....	53
Tabla 10.	Potencias relativas de los compuestos puros con comportamiento de dosis- respuesta, referidos a los controles atropina y loperamida.....	55

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	<i>B. paniculata</i> Mill. Rob. ....	20
Figura 2.	<i>Ch. pentadactylon</i> Larreat. ....	22
Figura 3.	<i>G. mexicanum</i> H.B.K. ....	26
Figura 4.	<i>H. glomeratum</i> Lag. ....	28
Figura 5.	<i>Punica granatum</i> L. ....	30
Figura 6.	<i>Rubus coriifolius</i> Focke. ....	34
Figura 7.	<i>Teloxys graveolens</i> Willd. ....	35

## LISTA DE CUADROS

Cuadro 1.	Principales antibióticos usados en la terapéutica de diarrea infecciosa.....	14
Cuadro 2.	Principales opioides inhibidores de la motilidad intestinal, usados en la terapéutica como antidiarreicos .....	16
Cuadro 3.	Principales anticolinérgicos inhibidores de la motilidad intestinal, usados en la terapéutica como antidiarreicos .....	17
Cuadro 4.	Principales inhibidores de liberación de hormonas prosecretoras, usados en la terapéutica de diarrea secretora .....	18
Cuadro 5.	Compuestos aislados de <i>B. paniculata</i> .....	20
Cuadro 6.	Compuestos Aislados de <i>Ch. pentadactylon</i> .....	22
Cuadro 7.	Compuestos Aislados de <i>D. incompta</i> .....	25
Cuadro 8.	Compuestos Aislados de <i>G. mexicanum</i> .....	27
Cuadro 9.	Compuestos Aislados de <i>H. glomeratum</i> .....	26
Cuadro 10.	Compuestos aislados de <i>P. granatum</i> .....	31
Cuadro 11.	Compuestos aislados de <i>R. coriifolius</i> .....	33
Cuadro 12.	Compuestos aislados de <i>T. graveolens</i> .....	36
Cuadro 13.	Estructura general de los flavonoides: flavanonas, flavan-3-oles y flavonas.....	54

# I – INTRODUCCIÓN

## I.- INTRODUCCIÓN

Alrededor del mundo, las plantas medicinales forman parte esencial de las estrategias generadas por la población para enfrentar sus enfermedades. En México esta presencia relevante, que no es nueva pero que sí se encuentra actualmente sujeta a condiciones inéditas de regulación, investigación y validación de sus usos, se da a lo largo y ancho del país, como resultado de su diversidad biológica, de la naturaleza pluriétnica de su población y de la necesidad de recursos accesibles frente a sus muy diversos padecimientos. El uso en ascenso de las plantas medicinales en México, y también su creciente promoción mercantil, no son privativas del país, sino comunes en diversas regiones del mundo, en un momento en el cual la población en sus diferentes estratos sociales expresa la necesidad de alternativas naturales de tratamiento médico (SSA, 2001).

La diarrea no es una enfermedad, sino un síntoma de la existencia de un problema gastrointestinal, que en ocasiones puede ir acompañado de otros síntomas como: sensación de urgencia, dolor abdominal, flatulencia, debilidad, malestar general, incontinencia, fiebre, vómitos y/o dolor perianal. Aunque en la mayoría de los casos la diarrea aparece a causa de un proceso infeccioso debido a intoxicación alimentaria, su aparición puede deberse a diversas razones, entre ellas esta incluida la intolerancia a la lactosa (Altit, 2003).

La lactosa es un disacárido compuesto por glucosa y galactosa que se encuentra fundamentalmente en la leche. Para que pueda ser asimilada por los mamíferos se precisa de su hidrólisis por la enzima lactasa-florina hidrolasa (LPH), que separa ambos monosacáridos. Este proceso se realiza en el borde ciliar de las células epiteliales del intestino. En los seres humanos y en prácticamente todos los mamíferos, la actividad lactasa intestinal decrece durante la infancia y adolescencia, hasta situarse entre un 5-10% de la actividad observada al nacimiento. La lactosa es una sustancia osmóticamente muy activa que ocasiona la secreción de líquidos y electrolitos a la luz intestinal hasta que se alcanza el equilibrio osmótico. Los efectos de la ingestión de leche entre los individuos con baja actividad lactasa incluyen náuseas, flatulencias, diarrea y dolores abdominales (Infante, 2008; Peña, 2002; Ferguson, 1981).

# **II – METODOLOGÍA**



## II.- METODOLOGÍA

### II.1.- Planteamiento del problema

Las especies vegetales *Brickellia paniculata* Mill. Rob., *Chiranthodendron pentadactylon* Larreat, *Decachaeta incompta* R. M. King y H. Rob., *Geranium mexicanum* H. B. K., *Helianthemum glomeratum* Lag., *Punica granatum* L., *Rubus coriifolius* Focke y *Teloxys graveolens* Willd son usadas en la medicina tradicional para el tratamiento de diversas afecciones del tracto digestivo.

Estudios realizados tanto a los extractos como a varios principios activos aislados de estas plantas, han demostrado tener efecto contra algunos de los principales agentes etiológicos causantes de la diarrea que incluyen: bacterias, protozoarios y toxinas.

Por lo cual es necesario continuar con estudios que generen información adicional, que permita dar más soporte a la validación del uso de estas plantas en la medicina tradicional mexicana. Bajo este contexto el presente trabajo está destinado a determinar el efecto de los extractos y de algunos principios activos aislados de las plantas ya mencionadas, frente a un modeló *in vivo* de diarrea osmótica, como la que induce la lactosa en personas que no la pueden asimilar, causándoles diarrea. Pues dicha información aún no se conoce.

### II.2.- Hipótesis

Las propiedades antibacterianas, antiprotozoarias y antisecretoras, descritas para los extractos y algunos compuestos aislados de las especies propuestas para la investigación, en conjunto con la información etnomédica existente sobre las ocho plantas selectas, en cuanto a su uso como antidiarreico. Permite esperar que los extractos y productos puros, derivados de éstas, muestren inhibición en algún porcentaje de la motilidad intestinal, inducida en rata. Empleando un modelo de diarrea no infecciosa y osmótica, como la que induce la lactosa.

### **II.3.- Objetivos:**

#### **II.3.1.- Objetivo General:**

✓ Evaluar el potencial antidiarreico, de los extractos de ocho plantas usadas en la herbolaria mexicana, así como de algunos compuestos aislados de éstas (incoptina A, incoptina B, tiramina, (+)-catequina, (-)-epicatequina, quercetina, pinostrobrina, tilirósido y xantomicrol).

#### **II.3.2.- Objetivos Particulares**

✓ Determinar el % de inhibición de la motilidad intestinal a una concentración de 300 mg/kg para los extractos.

✓ Determinar la dosis inhibitoria 50 (DI<sub>50</sub>) para extractos.

✓ Determinar el % de inhibición de la motilidad intestinal a una concentración de 10 mg/kg para los compuestos puros.

✓ Determinar la DI<sub>50</sub> para los compuestos puros.

✓ Mediante el análisis de los resultados, identificar los extractos y los compuestos más efectivos como antidiarreicos usando el modelo de diarrea osmótica inducida con un bolo lactosa – azul de metileno.

# **III – MARCO TEÓRICO**

### **III.- MARCO TEÓRICO**

#### **III.1.- La medicina tradicional en México.**

Desde los tiempos antiguos, el hombre y en general todas las especies han estado íntimamente ligado y en continua interacción con su entorno. En su afán por subsistir como especie, el hombre fue adaptándose poco a poco a las bondades y peligros de la naturaleza; de tal forma que aprendió: a confeccionar su vestimenta, a elaborar su vivienda, a escoger sus alimentos, etc. Desde los albores de la historia de la humanidad, la flora ha sido su acompañante vital y trascendental, la cual al conocerla y manipularla, ha ido descubriendo sus propiedades, entre ellas las curativas (Velasco, 1999, Evans, 1991).

La medicina tradicional es el resultado de un largo proceso histórico, la OMS define a la medicina tradicional, como: la suma total de conocimientos, técnicas y procedimientos basados en las teorías, las creencias y las experiencias de las distintas culturas, sean o no explicables, utilizados para el mantenimiento de la salud, la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades físicas y mentales (OMS, 2000a).

México cuenta con una extraordinaria riqueza vegetal de aproximadamente 26,500 especies, lo cual lo ubica en el cuarto lugar en biodiversidad a nivel mundial, de dichas especies cerca del 15 %, se les atribuyen propiedades medicinales, constituyendo el recurso más accesible para procurarse salud de diversos núcleos de la población mexicana. A nivel mundial se estima que sólo el 5% de estas especies se han analizado desde el punto de vista químico y/o farmacológico (Myers, 1998).

Las plantas medicinales forman parte importante de los recursos terapéuticos que emplea la medicina tradicional mexicana y han representado desde siempre una alternativa para la salud. La medicina tradicional mexicana es una importante manifestación cultural, característica de la vida del país. Sus prácticas y recursos, profundamente arraigados en la sociedad son un aporte más a la configuración pluricultural de México. Heredadas de una larga tradición prehispánica, las culturas indígenas de México han preservado y difundido formas y procedimientos eficaces para resolver importantes problemas de salud de la población (Aguilar *et al.*, 1994).

### III.1.2.- De la medicina tradicional a los fitomedicamentos.

La OMS define a los fitomedicamentos como productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos estén formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otros materiales vegetales (jugos, resina, aceites grasos, aceites esenciales o cualquier sustancias de origen vegetal) o combinaciones de ellos, en bruto o en forma de preparaciones de plantas (OMS, 2002).

Los fitomedicamentos tienen dos características especiales que los distingue de los medicamentos: el uso de hierbas sin elaborar y el uso prolongado. La experiencia señala que el uso de plantas medicinales enteras y sus extractos tienen beneficios reales a largo plazo, ya que los componentes de las mismas actúan conjuntamente unos con otros. Sin embargo, hay muy poca investigación sobre las plantas enteras porque el proceso de aprobación de medicamentos no da cabida a mezclas indiferenciadas de productos químicos naturales (OMS, 2000).

En África, el 80% de la población utiliza la medicina tradicional para satisfacer sus necesidades médicas. En Asia y América Latina, las poblaciones continúan usándola. Mientras tanto, en muchos países desarrollados, la medicina tradicional ha incrementado su popularidad. El porcentaje de la población que ha utilizado al menos una vez medicina alternativa es del 48% en Australia, 70% en Canadá, 42% en Estados Unidos, 38% en Bélgica y 75% en Francia. En muchas partes del mundo los gastos en medicina tradicional y/o alternativa, no sólo son importantes, sino que ha incrementado rápidamente. En Malasia, se calcula que 500 millones dólares se gasta anualmente en este tipo de cuidados de la salud, en comparación con cerca de 300 millones de dólares en la medicina alopática. En Estados Unidos, en 1997 el total gastado en medicina alternativa se estimó en 2.700 millones de dólares, mientras que en Australia, Canadá y Reino Unido, el gasto anual en medicina alternativa, se estima en 80 millones de dólares, 2.400 millones de dólares y 2.300 millones, respectivamente (OMS, 2002).

El uso de fitomedicamentos ha progresado ya que aparentemente carecen de efectos adversos y son considerados inocuos. Es verdad que muchos productos sintéticos pueden representar el riesgo de efectos colaterales, pero no lo es menos a partir de los productos naturales, en otras palabras, que lo natural no es, por supuesto, garantía de efectividad o inocuidad y que igual puede ser dañino (Lifshitz, 2003). Existen numerosos ejemplos de envenenamiento por productos naturales, ejemplos de ello serían: la cicuta (*Conium maculatum*) y el codo de fraile (*Thvetia peruviana*), entre otros.

Los fitomedicamentos, tienen muchos aspectos positivos, incluyendo: la diversidad, la flexibilidad, la accesibilidad, la amplia aceptación por la población de los países en desarrollo, el incremento de popularidad en los países desarrollados; comparativamente de bajo costo y su bajo nivel de insumos tecnológicos (WHO, 2002).

Existen otros aspectos que deben considerarse como retos y que los fitomedicamentos deben superar. Entre ellos se incluyen:

✓ Marcos de regulación y políticas nacionales: la situación jurídica en lo referente a los fitomedicamentos varía de un país a otro. En algunos, los fitomedicamentos están bien establecidos, mientras que en otros se las considera como suplementos alimenticios y no se permite sostener que poseen cualidades terapéuticas.

Algunos países hacen una distinción entre productos "oficialmente aprobados" y "oficialmente reconocidos", según lo cual éstos pueden comercializarse sin evaluación científica por parte de la autoridad pertinente (OMS, 2000).

✓ Seguridad, eficacia y calidad: la cantidad y la calidad de la información acerca de la seguridad y la eficacia de los fitomedicamentos está lejos de ser suficiente para satisfacer los criterios necesarios para apoyar su uso en todo el mundo, cabe señalar que existen datos, sobre la investigación en plantas medicinales en varios países, pero es necesaria una mayor investigación en seguridad y eficacia (OMS, 2000a).

Se han notificado algunos acontecimientos adversos tras el uso de determinados fitomedicamentos, para los que se han propuesto diversas explicaciones posibles, como el uso inadvertido de especies vegetales equivocadas, la adulteración con otros vegetales y/o compuestos químicos, la contaminación con sustancias tóxicas, la sobredosificación, el uso inadecuado por el personal sanitario o los consumidores y el uso simultáneo con otros medicamentos con el resultado de interacciones farmacológicas adversas (OMS, 2003).

✓ Uso racional: El uso de la medicina tradicional tiene un valor histórico pero no siempre se comprueba científicamente un efecto terapéutico. Si en algún momento de la vida humana, era adecuado tratar algún malestar con un remedio, hoy en día, ya no es suficiente, por que la expectativa de vida, su nivel y sus retos (avances científicos y tecnológicos, etc.) exigen cada vez más servicios de calidad. El documentar la tradición medicinal de las plantas es sumamente deseado para conservarla y cultivarla, pero esa es una labor antropológica y no medicinal (Scior *et al.*, 2008).

Tabla 1. Comparación entre el uso tradicional y racional de las plantas medicinales.

<b>USO TRADICIONAL</b>	<b>USO RACIONAL</b>
Herencia cultural.	Aportación científica
Aceptación local, por difusión oral y libros o revistas populares.	Difusión en revistas científicas, en lenguaje objetivo y especializado.
Preparación casera o culto curativo, curanderos, etc.	Preparaciones galénicas: manuales o industriales, elaboradas utilizando material especializado, farmacopeas, buenas practicas de manufactura, etc.
Uso de plantas endémicas de la zona.	Cultivos controlados.
Identificación por costumbres.	Identificación mediante descripción histológica y estudios de composición fitoquímica.
Dosis empírica.	Dosificación documentada.
Indicaciones intuitivas.	Indicaciones de acuerdo con la composición fitoquímica.
Perfiles farmacodinámico y farmacocinético desconocidos o ignorados.	Perfiles farmacodinámico y farmacocinético conocidos y aplicados.
Identificación de la planta empírica, organoléptica.	Identificación de la planta por aspectos macro y microscópicos, análisis fitoquímicos según referencias de farmacopeas.
Presentación en el mercado herbolario a granel.	Presentaciones prefabricadas industriales o formulaciones magistrales.

Tomado de Scior *et al.*, 2008

### **III.2.- Generalidades de la diarrea.**

La palabra diarrea deriva del griego *día*: a través y del latín *rheein*: flujo o salida. En términos comunes, diarrea significa un tránsito de heces demasiado frecuente o demasiado rápido, que origina defecaciones con heces poco formadas y muy acuosas. Desde el punto de vista fisiopatológico la diarrea se define como heces que contienen demasiada agua, debido a que ésta es un proceso de secreción intestinal activa en la que se pierde la capacidad de absorción del agua y electrolitos, que determina un aumento de la motilidad intestinal. La alteración de la frecuencia y consistencia de las evacuaciones constituyen un mecanismo de respuesta del organismo ante un agente agresor, que puede ser: no infeccioso (tóxico, dietético, psicológico, inmunológico y

hormonal), o infeccioso (bacterias, virus, parásitos y hongos) (Pasricha, 2006; Florez *et al.*, 2004; Arce *et al.*, 2003; Martín, 2002; Kumate *et al.*, 1998).

Las enfermedades diarreicas son unas de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantiles en los países en desarrollo, y una causa importante de desnutrición. En el año 2003, se estima que 1,87 millones de niños menores de 5 años murieron de diarrea. Ocho de cada 10 de estas muertes ocurren en los dos primeros años de vida. La diarrea es pues la segunda causa de muerte a nivel mundial en niños de 5 años con 1.9 millones de muertes por año. En los países en desarrollo, los niños menores de 3 años de edad, en promedio sufren de por lo menos tres episodios de diarrea cada año. En muchos países, la diarrea, es también una causa importante de morbilidad entre los niños mayores y adultos. Según la OMS, 3 millones de personas mueren al año debido a las complicaciones de la diarrea, en el caso particular de los niños menores de 5 años que fallecen por diarrea, el 70% muere por deshidratación, 20% por diarrea persistente y 10% por complicaciones que son poco comunes como: septicemia, insuficiencia renal, íleo paralítico, neumatosis intestinal y complicaciones quirúrgicas (Gerlin, 2006; OMS, 2005; Martín, 2002).

### **III.2.1.- Tipos de diarrea.**

Según su etiología la diarrea se puede clasificar en:

a) Diarrea osmótica: causada por la ingestión de sustancias poco absorbibles, que retrasan la absorción de líquidos. Habitualmente suelen ser carbohidratos (dímeros y polímeros) o un ion divalente (magnesio, sulfato, etc.). Estas sustancias de gran poder osmótico, arrastran grandes cantidades de agua, con lo que dificultan su absorción y como consecuencia se genera diarrea (Flores *et al.*, 2004; Altit, 2003).

b) Diarrea secretoria: es la más habitual y surge por un aumento de la secreción de agua y electrolitos a la luz intestinal. Este tipo de diarrea no desaparece aunque se someta al paciente a ayuno. También aparece de forma secundaria como mecanismos ante la presencia de toxinas bacterianas o virales, al aumento de secreción de hormonas, péptidos y aminas biógenas o a un uso excesivo de laxantes (Altit, 2003).

c) Diarrea exudativa o por daño en la mucosa: se debe a defectos en la absorción por una alteración, daño o pérdida de la mucosa intestinal, como consecuencia a una inflamación o ulceración de esta, como sucede en la colitis ulcerosa, enfermedad de



Crohn y en las infecciones bacterianas de colon por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* o *E. coli* enteroinvasiva (Flores *et al.*, 2004; Altit, 2003).

d) Diarrea motora o por trastornos de la motilidad: debido al aumento del tránsito intestinal, lo que se traduce en una disminución de la absorción. Es frecuente en situaciones de estrés emocional, síndrome de colon irritable o patologías orgánicas (neuropatía diabética o hipotiroidismo) (Altit, 2003).

e) Diarrea aguda: las causas pueden ser: exposición a radiaciones, virus (rotavirus), bacterias (*E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *V. cholerae* y *Campylobacter yeyuni*) y/o parásitos (*E. histolytica*). La diarrea aguda puede tener repercusiones graves por la deshidratación y obliga a una reposición de líquidos y electrolitos, salvo que se conozca su etiología y de ser necesario se recomienda aplicar tratamientos específicos (antibióticos y constipantes) (Flores *et al.*, 2004).

f) Diarrea crónica: las causas son variadas, lo que dificulta su tratamiento. Puede ser secundaria a otros trastornos: colitis ulcerosa, diverticulitis, colon irritable, carcinoma gástrico, causas quirúrgicas (gastrectomías parciales, vagotomía, resección del íleo) y en presencia excesiva de hormonas, ácidos biliares y otras sustancias digestivas (Flores *et al.*, 2004).

### **III.3.-Generalidades en el tratamiento de la diarrea.**

Durante décadas, la terapéutica farmacológica de la diarrea ha estado dirigida a inhibir la motilidad intestinal; pero en la actualidad, el objetivo prioritario del tratamiento de la diarrea es restablecer la secreción y la absorción, y aliviar o tratar con una dieta adecuada las consecuencias hidroelectrolíticas y nutritivas que se derivan de la diarrea y sólo en segundo lugar, si la situación particular del paciente lo aconseja, se recurrirá a deprimir farmacológicamente la motilidad intestinal (Flores *et al.*, 2004).

En general, el tratamiento de la diarrea debe atenderse a los siguientes criterios:

✓ Régimen higiénico – dietético: la mejoría en la higiene y en el saneamiento del ambiente lleva consigo una disminución en la incidencia de infecciones entéricas, sobre todo en las que son transmitidas por agua o alimentos contaminados (Herrera *et al.*, 2002).

✓ Rehidratación oral o parental: en casos graves, la deshidratación y el desequilibrio de electrolitos son el principal riesgo, especialmente en los lactantes,

niños y ancianos. Esta terapia aprovecha el hecho de que los nutrientes relacionados con el cotransporte de agua y electrolitos se mantiene intacta en el intestino delgado en la mayoría de los casos de diarrea aguda, debido a que la absorción del cloruro y el sodio está relacionada con la captación de glucosa y otras moléculas orgánicas pequeñas por el enterocito, la cual es seguida por el movimiento del agua en la misma dirección. La administración de una equilibrada mezcla acuosa de glucosa y electrolitos en cantidades similares a las pérdidas, puede prevenir la deshidratación (Pasricha, 2006; OMS, 2005; Flores *et al.*, 2004).

✓ Tratamiento específico de determinados microorganismos: el tratamiento de la diarrea con agentes antifecciosos debe quedar limitado exclusivamente a las situaciones clínicas graves en las que se sospecha o fue reconocida por estudio de laboratorio preferentemente, la existencia de una infección sistémica. (Flores *et al.*, 2004; Arce *et al.*, 2003)

✓ Tratamiento sintomático de apoyo: el tratamiento farmacológico de la diarrea debe estar reservada para pacientes con síntomas persistentes o significativos. Los agentes antidiarreicos inespecíficos no suelen atacar la fisiopatología o agente etiológico causante de la diarrea, su principal utilidad es proporcionar alivio sintomático en casos leves de diarrea aguda. Muchos de estos agentes actúan disminuyendo la motilidad intestinal y su uso se debe evitar lo más posible, en las enfermedades diarreicas agudas, provocadas por microorganismos. En dichos casos, estos agentes pueden enmascarar el cuadro clínico, retardar la eliminación de los microorganismos y con ello aumentar el riesgo de generar complicaciones locales como dilatación tóxica del colon (megacolon tóxico) o una infección sistémica (Pasricha, 2006).

### **III.3.1- Tratamiento farmacológico de la diarrea**

Los fármacos antidiarreicos se clasifican de acuerdo a sus mecanismos de acción, en:

a) Fármacos de acción intraluminal: adsorbentes y protectores de la mucosa: compuestos de aluminio, bismuto y calcio, caolín, carbón, derivados de albúmina, taninos.

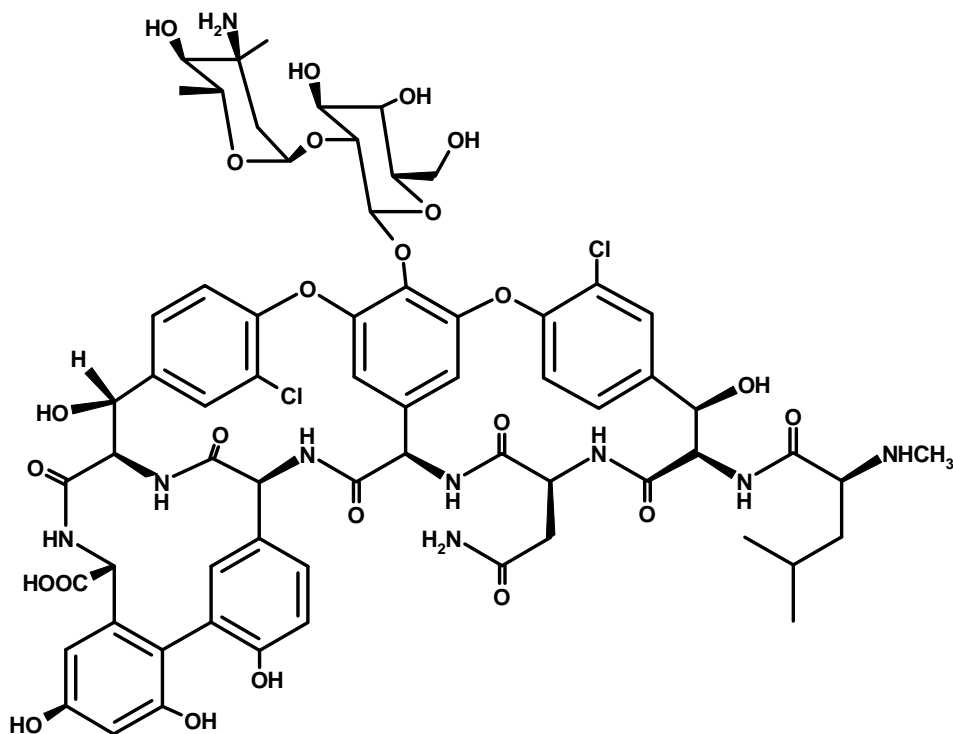
-*Adsorbentes:* compuestos que actúan inactivando toxinas y microorganismos mediante un proceso físico de adsorción a las micropartículas, con esto evitan la adsorción por el organismo y que actúen sobre las mucosas, estos compuestos tienen

una acción intraluminal y no se absorben ni se metabolizan; ejemplos de estos son el: caolín, pectina, yeso y el carbón activado (Flores *et al.*, 2004; Arce *et al.*, 2003).

-*Protectores de la mucosa*: compuestos que disminuyen la secreción intestinal al producir la precipitación proteica de la superficie expuesta, formando una capa protectora sobre la mucosa, por ejemplo: el subsalicilato de bismuto, la albumina, taninos y derivados de estos (Flores *et al.*, 2004; Arce *et al.*, 2003).

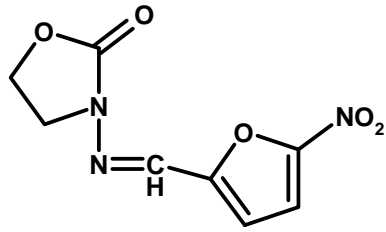
b) Antimicrobianos específicos: hoy en día es común el uso de un agente antibiótico en todos los casos de diarrea de origen infeccioso. Se sabe que determinados episodios diarreicos, aun siendo de etiología infecciosa, son autolimitantes y no requieren fármacos, sino una terapia dietética y sintomática. Cuando la diarrea tiene una etiología reconocida por el laboratorio y es de carácter necesario se usan fármacos más específicos contra los microorganismos (Flores *et al.*, 2004; Arce *et al.*, 2003).

En este grupo podemos encontrar fármacos, como: glucopéptidos (Vancomicina [1]), nitrofuranos (furazolidona [2]), sulfamidas (sulfametoxazol [3]), trimetoprima [4], penicilinas (amoxicilina [5], ampicilina [6]), macrólidos (eritromicina [7]), tetraciclinas (tetraciclina [8]), fenicoles (cloranfenicol [9]), etc.

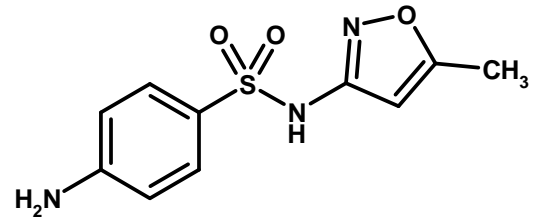


[1] Vancomicina

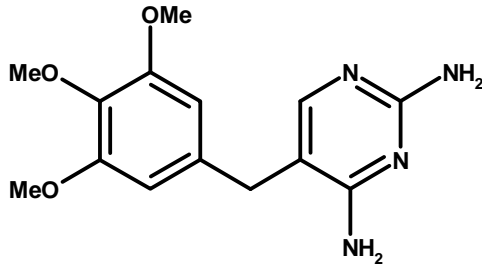
Cuadro 1. Principales antibióticos usados en la terapéutica de diarrea infecciosa.



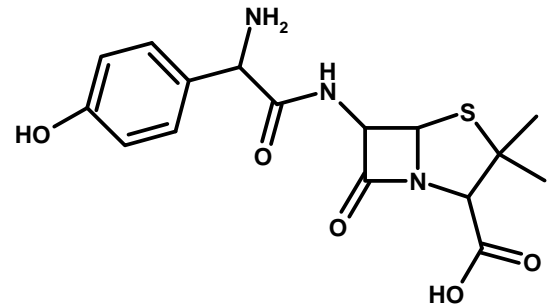
[2] Furazolidona



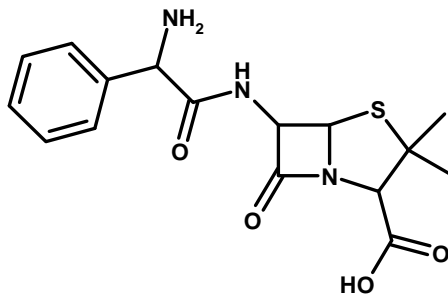
[3] Sulfametoxazol



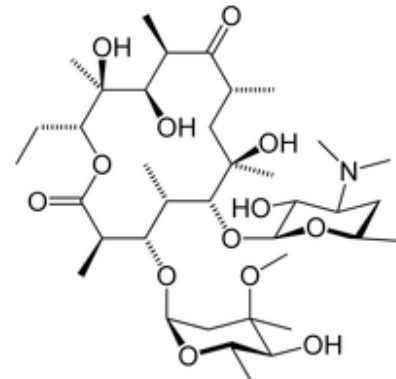
[4] Trimetoprima



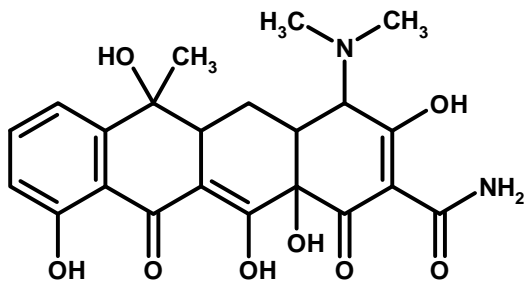
[5] Amoxicilina



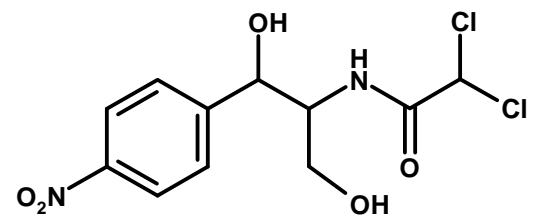
[6] Ampicilina



[7] Eritromicina



[8] Tetraciclina



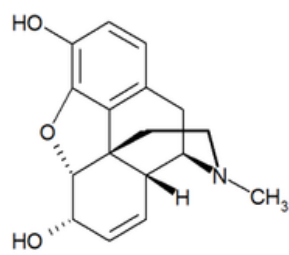
[9] Cloranfenicol

Cuadro 1. Principales antibióticos usados en la terapéutica de diarrea infecciosa.

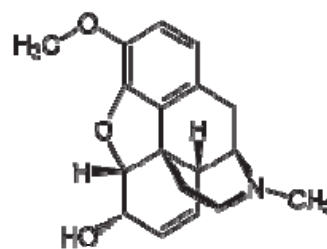
(Continuación)

c) Inhibidores de la motilidad gastrointestinal (opioides y anticolinérgicos): si se considera la diarrea un factor fisiológico protector para limpiar el intestino de los patógenos, los fármacos inhibidores de la motilidad deberían estar contraindicados en el tratamiento de la diarrea y en particular no se deben utilizar en niños, no sólo por que impiden la limpieza de la flora patógena sino por que pueden empeorar el cuadro tóxico y de deshidratación, con lo cual agravaría el cuadro diarreico. Hay situaciones, en que su empleo juicioso puede resultar beneficioso (Flórez *et al.*, 2004).

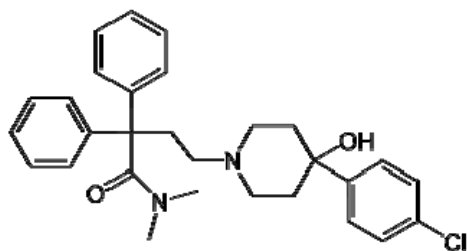
*Opioides*: constituyen una forma de tratamiento exclusivamente sintomático de la diarrea; son, por lo tanto, meros coadyuvantes que no deben suplantar el tratamiento de fondo de la enfermedad causal: infecciosa, inflamatoria, neoplásica, malabsorción, etc. En este grupo podemos encontrar a la morfina [10] (analgésico, depresor respiratorio y depresor intestinal), la codeína [11] (antitusivo), la loperamida [12] y el difenoxilato [13]. Siendo estos dos últimos los más usados para el tratamiento de los cuadros diarreicos. Su acción farmacológica se manifiesta a lo largo de todo el tubo intestinal, caracterizada por una inhibición del tránsito gastrointestinal y por estimulación del tono intestinal y las contracciones no propulsivas. Incrementando la consistencia de las heces, resultando en la disminución de las deposiciones (Flores *et al.*, 2004; Arce *et al.*, 2003).



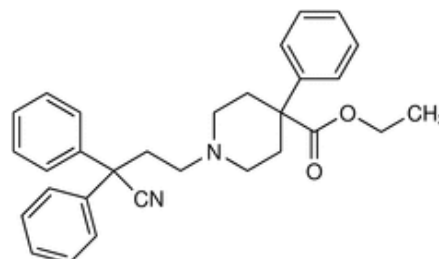
[10] Morfina



[11] Codeína



[12] Loperamida



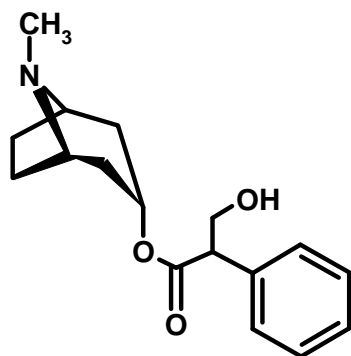
[13] Difenoxilato

Cuadro 2. Principales opioides inhibidores de la motilidad intestinal, usados en la terapéutica como antidiarreicos.

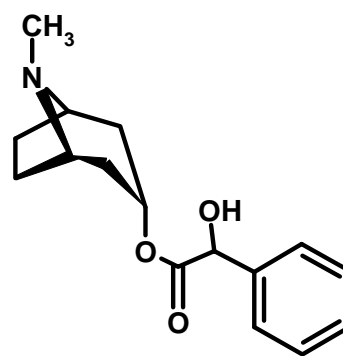
La acción antidiarreica de los opioides se consigue con dosis que no llegan a producir analgesia y es más intensa cuando se administran por vía oral. El uso de medicamentos que contienen estos opioides suelen generar efectos secundarios como: náuseas, mareos, dolor abdominal de origen difuso, estreñimiento marcado, signos atropínicos (sequedad de mucosas, rubor facial y midriasis, etc.), efectos sobre el sistema nervioso central, como: reacciones distónicas (contracción simultánea de músculos agonistas y antagonistas), desorientación, estereotipias (repetición constante y automática de palabras y movimientos, sin finalidad alguna), etc. (Flores *et al.*, 2004).

*Anticolinérgicos:* estos fármacos se emplean con menor frecuencia en comparación a los opiáceos, se les suelen usar cuando hay presencia de dolores espásticos. En este grupo podemos encontrar a la atropina [14] y sus derivados como la homatropina [15]. Los anticolinérgicos inhiben la actividad motora del estómago, duodeno, yeyuno, íleo y colon, reduciendo tanto el tono como la amplitud y la frecuencia de las contracciones peristálticas y también inhiben las secreciones, aunque este último efecto requiere dosis más altas y las secreciones de control hormonal no resultan afectadas (Flores *et al.*, 2004; Arce *et al.*, 2003; Serrano, 2003).

Los anticolinérgicos pueden producir efectos no deseados o efectos colaterales, se sabe que la atropina a baja dosis produce sedación y en algunos pacientes ocasiona excitación central con agitación, irritabilidad, alucinaciones, *delirium* e incluso psicosis (Serrano, 2003).



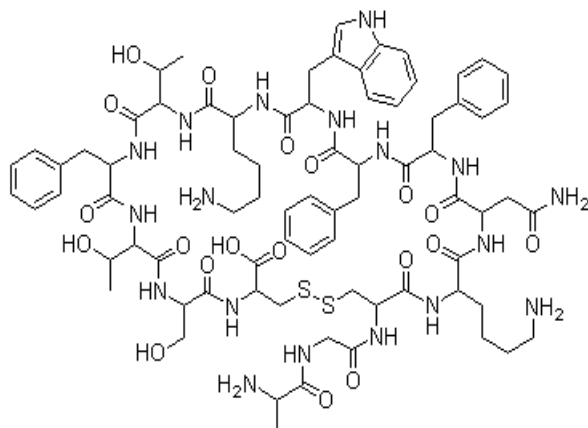
[14] Atropina



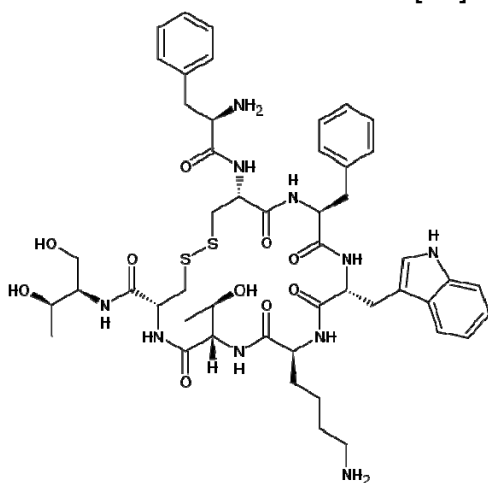
[15] Homatropina

Cuadro 3. Principales anticolinérgicos inhibidores de la motilidad intestinal, usados en la terapéutica como antidiarreicos.

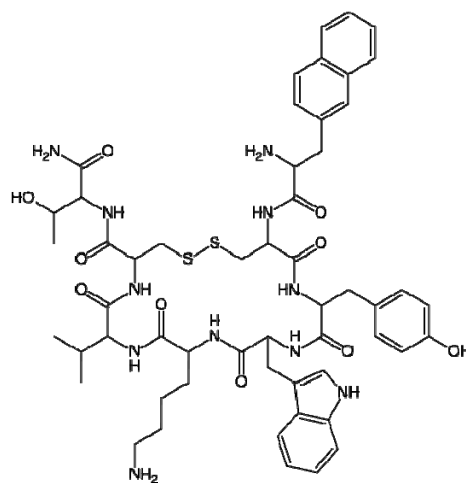
d) Inhibidores de la liberación de hormonas prosecretoras: la somatostatina [16] y sus análogos como: octreótida [17] y lanreótida [18], son polipéptidos que inhiben la liberación de la hormona del crecimiento (GH), la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y de péptidos del sistema endocrino gastroenteropancreático. Éstos son usados para el tratamiento sintomático de diversos pero específicos padecimientos, como: diarrea inducida por quimioterapia, diarrea asociada al virus de inmunodeficiencia humana, diarrea asociada a diabetes, fístulas gastrointestinales y pancreáticas que cursan con diarrea secretora. La administración de estos en periodos cortos genera náuseas, inflamación y/o dolor en el sitio de inyección, calambres abdominales, mientras que en periodos largos además de los anteriores síntomas también puede generar hipoglucemia o hiperglucemia (Pasricha, 2006; Arce *et al.*, 2003).



[16] Somatostatina



[17] Octreótida



[18] Lanreótida

Cuadro 4. Principales inhibidores de liberación de hormonas prosecretoras, usados en la terapéutica de diarrea secretora.

### **III.4.- Intolerancia a la Lactosa.**

Una asociación entre la diarrea y el consumo de leche de vaca se reporta desde el siglo pasado. Desde entonces, la investigación sobre la intolerancia y digestión de la lactosa se ha intensificado y ampliado (Vesa *et al.*, 2000; Rosado *et al.*, 1987; Auricchio *et al.*, 1963, Holzel *et al.*, 1959; Durand, 1958; Jacoby, 1901).

La lactosa es un disacárido formado por glucosa y galactosa se sintetiza en las glándulas mamarias por la lactosa sintetasa. La lactosa de la dieta se hidroliza a galactosa y glucosa por acción de la lactasa floricina hidrolasa (LPH) (Infante, 2008).

La deficiencia de LPH tiene una prevalencia que varía ampliamente entre los distintos países y sus razas, llegando al 70% en la población del mar Mediterráneo, en Sicilia alrededor del 70%, Australia y Nueva Zelanda tienen prevalencias del 6% y 9%, en América del Sur, África y Asia superior al 50% y en algunos países asiáticos llegando a casi el 100%. En los Estados Unidos, la prevalencia es del 15% entre los blancos, el 53% en los mexicano-americanos y el 80% en la población de color. En general, se puede afirmar que alrededor de dos terceras partes de la población adulta del mundo padece deficiencia de LPH (Segal *et al.*, 2003; Vesa *et al.*, 2000; Lovelace *et al.*, 2005).

La maldigestión de la lactosa se refiere simplemente a la hidrólisis incompleta de la lactosa, mientras que la intolerancia a la lactosa es un complejo sintomático que puede resultar de la malabsorción de la lactosa, después de la ingestión de lactosa o productos lácteos, considerando que la malabsorción no necesariamente conlleva a la intolerancia. Los efectos entre los individuos con baja actividad LPH incluyen: diarrea, dolores abdominales, náuseas y flatulencias (Rosado *et al.*, 1987; Ferguson, 1981).

### **III.5.- Generalidades de las especies estudiadas.**

#### **III.5.1.- *Brickellia paniculata* Mill. Rob.**

*B. paniculata* pertenece a la familia Asteraceae. Es una hierba de hasta 2 m de altura, con los tallos ásperos y rojizos. Las hojas son de color grisáceo con pequeños hilitos en los bordes; tiene un sabor muy amargo. Sus flores son amarillas. Los frutos son pequeños y cuando están secos se abren. Es originaria de México y habita en climas cálidos y semicálidos entre los 1130 y 1600 m sobre el nivel del mar (snm).



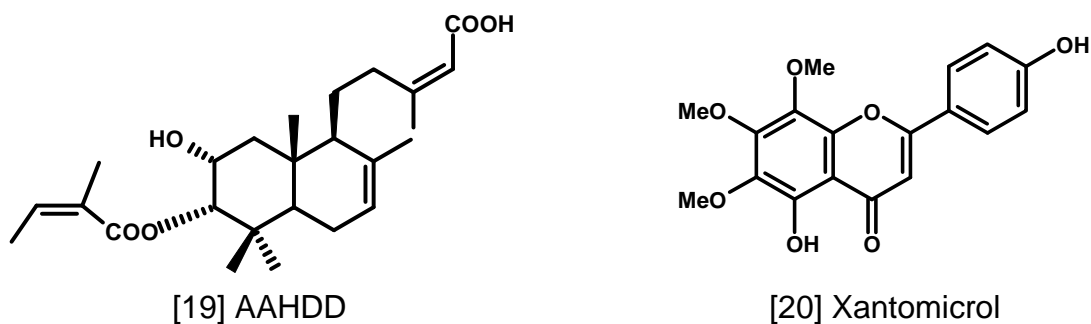
En la medicina tradicional es conocida con los nombres de: “prodigiosa”, *ch’ailpox*, “hierba amargosa”, “hierba del becerro” y “orégano de cerro” (Argueta *et al.*, 1994).

El tallo y las hojas en la medicina tradicional se utilizan para tratar problemas gastrointestinales que incluyen dolor de estómago, cólicos y diarrea, también son usados para la bilis, y en ocasiones para afecciones de las vías respiratorias (Meckes *et al.*, 2002; 2002a ; Argueta *et al.*, 1994).

Un análisis cualitativo de la planta menciona que las hojas contienen aceite esencial, resina ácida, el glucósido brikelina, materia colorante y tanino. En otros estudios se aislaron los diterpenos: 3 $\alpha$ -angeloiloxi-2 $\alpha$ -hidroxicatívico y ácido 3 $\alpha$ -angeloiloxi-2 $\alpha$ -hidroxi-13,14Z-dehidrocátívico (AAHDD) [19] y el flavonoide xantomicrol [20] (Meckes *et al.*, 2002; Argueta *et al.*, 1994; Gómez *et al.*, 1983).



Figura 1. *B. paniculata* Mill. Rob.



Cuadro 5. Compuestos aislados de *B. paniculata*

En cuanto a su actividad farmacológica del extracto, se describe actividad como tónico amargo, para combatir la atonía secretora y motriz del aparato gastrointestinal. En un estudio se demostró que el extracto metanólico de las hojas, posee efecto antiespasmódico en íleon de cobayo estimulado eléctricamente. El extracto de esta planta tiene actividad antibacteriana moderada contra *S. aureus* y es inactivo contra *E. coli* y *Candida albicans*, además de tener un efecto antiinflamatorio moderado, en el modelo del edema inducido con carragenina en rata (Meckes *et al.*, 2004; 1995; Tortoriello *et al.*, 1995; Argueta *et al.*, 1994).

Los compuestos AAHDD [19] y xantomicro [20], poseen efecto antiespasmódico, cuando el íleon es estimulado con KCl. Un último estudio, usando preparaciones de útero de rata, reporta que ambos compuestos ejercen un efecto inhibitorio de la contracción inducida por KCl y oxitocina (Ponce *et al.*, 2006; Meckes *et al.*, 2002; 2002a).

### **III.5.2.- *Chiranthodendron pentadactylon* Larreat.**

*Ch. pentadactylon* pertenece a la familia Sterculiaceae. Es un árbol de 12 a 15 m de altura. Las hojas tienen los bordes puntiagudos, son lisas en el anverso y vellosas en el reverso, la flor es roja verdosa, es solitaria y tiene aspecto de una mano (Fig. 2). Los frutos tienen forma de capsula leñosa, con 5 valvas, leñosos y espinosos por dentro, con numerosas semillas negras y brillantes.

Es una especie originaria de México, que habita en climas semiseco, seco y templado, entre los 1750 y los 3900m snm. Crece de forma silvestre en Chiapas y es cultivado en muchos lugares de clima templado de baja humedad como Oaxaca y Michoacán.

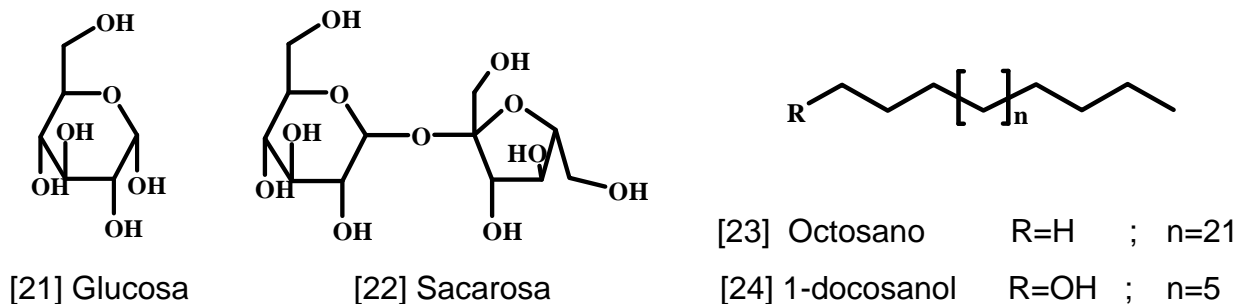
En la medicina tradicional mexicana, es conocida generalmente como: “árbol de las manitas”, “flor de manita”, “*canaco*”, “mano de dragón”, *Li-ma-ne-shmu* (lengua chontal) y *Macpalxochicuahuatl* (náhuatl) (Argueta *et al.*, 1994; Martínez, 1979).

En la herbolaria mexicana las flores tienen diversos usos en los que destacan: contra las afecciones del corazón, inflamación de los ojos, aliviar el dolor de las almorranas, antiepiléptico, astringente, catártico, emoliente y para el control de la diarrea y la disentería (Velázquez *et al.*, 2006; Argueta *et al.*, 1994; Martínez, 1979).

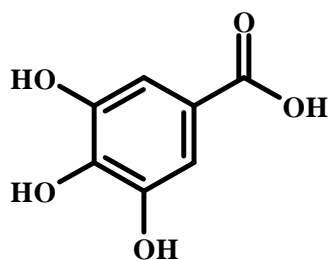


Figura 2. *Ch. pentadactylon* Larreat.

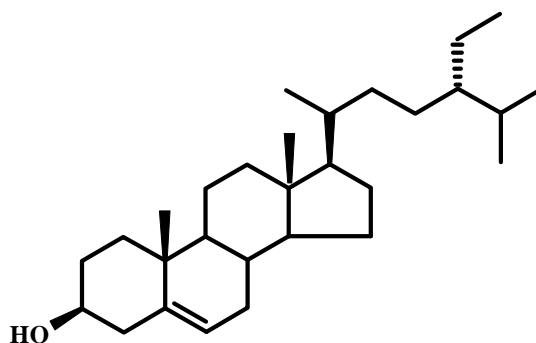
En estudios fitoquímicos de esta planta se han aislado e identificado dos azúcares (glucosa [21] y sacarosa [22]) dos compuestos del tipo hidrocarburo (octosano [23] y 1-docosanol [24]); un fenol simple (ácido gálico [25]); un estero (β-sitoestero [26]) y varios: cianidina-3-O-glucósido [27], leucocianidina [28], luteolina-7-O-glucósido [29], luteolina-7-O-glucurónido [30], gosipetina [31], gosipetina-3-O-glucurónido [32], quercetina-3-O-glucósido [33], (-)-epicatequina [34], astragalina [35], apigenidina 5,7,4´ tri-O-glucósido [36] y tilirósido [37] (Ávila, 2006; Velázquez *et al.*, 2006a; Lara *et al.*, 1996).



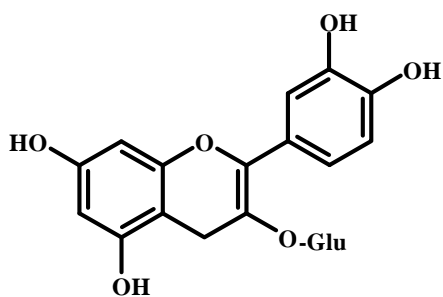
Cuadro 6. Compuestos aislados de *Ch. pentadactylon*



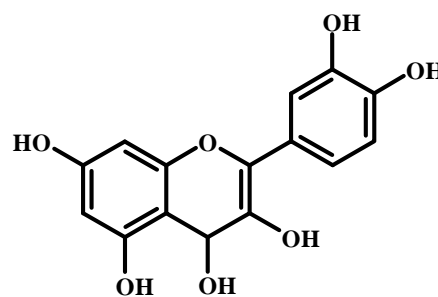
[25] Ácido gálico



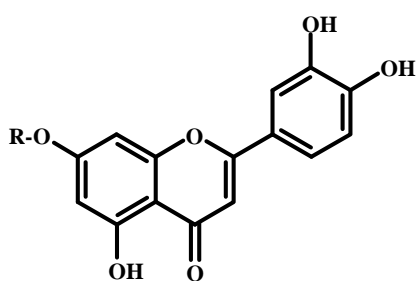
[26]  $\beta$ -sitoesterol



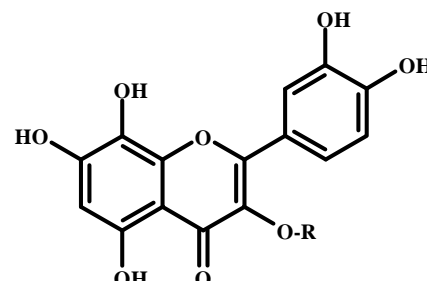
[27] Cianidina-3-O-glucósido



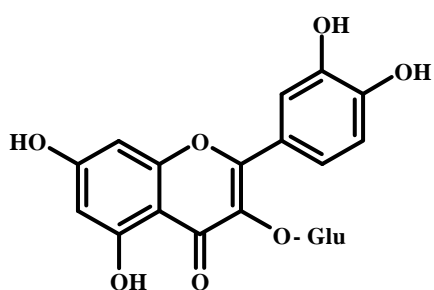
[28] Leucocianidina



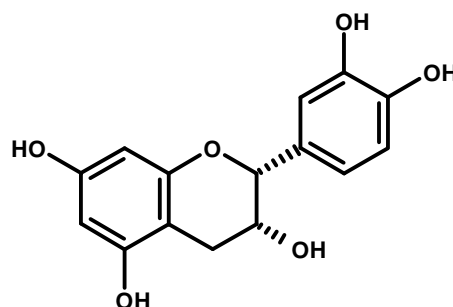
[29] Luteolina-7-O-glucósido; R = Glucosa  
[30] Luteolina-7-O-glucurónido; R= Glucurónido



[31] Gosipetina-3-O-glucurónido; R= Glucurónido  
[32] Gosipetina; R=OH

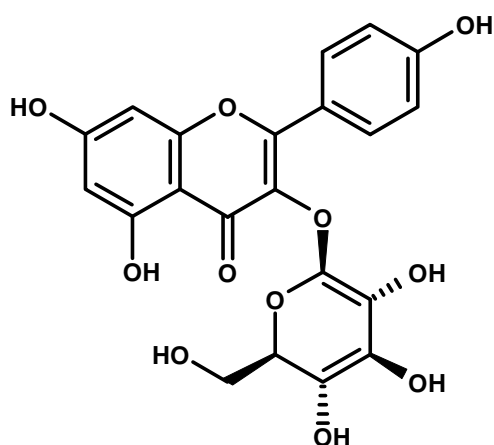


[33] Quercetina-3-O-glucósido  
(Isoquercitrina)

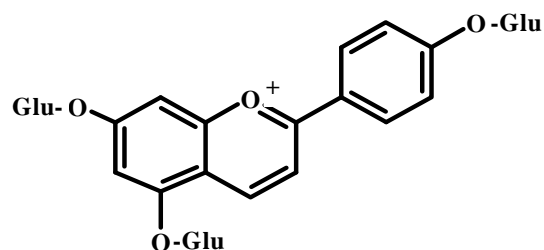


[34] (-)-Epicatequina

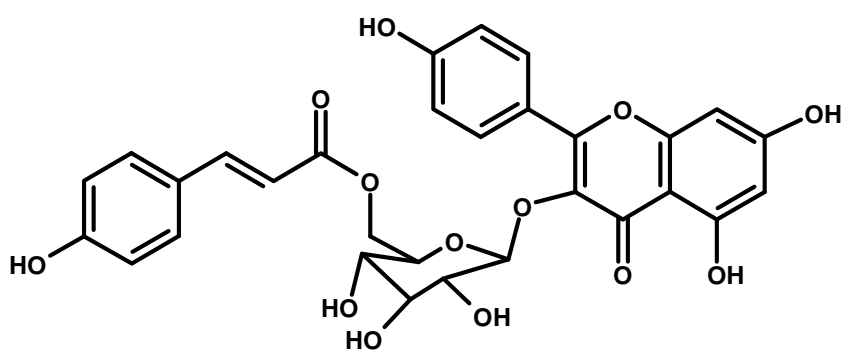
Cuadro 6. Compuestos aislados de *Ch. pentadactylon* (Continuación)



[35] Astragalina



[36] Apigenidina 5,7,4'-tri-O-glucósido



[37] Tilirósido

Cuadro 6. Compuestos aislados de *Ch. pentadactylon* (Continuación)

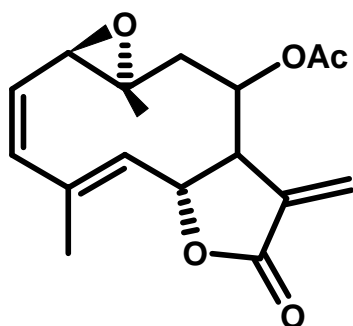
Desde el punto de vista farmacológico, un extracto polar de las flores, administrado por vía intraperitoneal en ratón a la dosis de 300 mg/kg, ejerció efecto anticolinérgico, además de piloerección, pérdida de tono muscular y midriasis (Argueta *et al.*, 1994).

Un segundo estudio demostró que el extracto metanólico obtenido de las flores inhibe el crecimiento de *E. histolytica* y *G. lamblia* con una  $CI_{50}$  de 2.5 y 44.2  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. En un tercer estudio se demostró que al inducir la secreción intestinal con toxina del cólera, tanto el extracto metanólico como acuoso de las flores, tienen efecto antisecretor de 87.6 % y 84.8% a una dosis de 300 mg/kg respectivamente. Los compuestos: (-)-epicatequina [34], astragalina [35] y tilirósido [37] resultaron ser los responsables del efecto antisecretor. Al evaluar su actividad antibacteriana, el tilirósido resultó ser el compuesto con mayor actividad inhibitoria del crecimiento de bacterias enteropatógenas (Ávila, 2006; Calzada *et al.*, 2006; Velázquez *et al.*, 2006; 2006a).

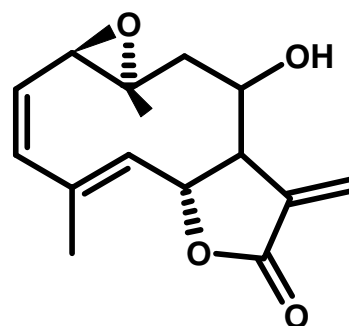
### III.5.3.- *Decachaeta incompta* R.M. King y H. Rob.

Las *Decachaetas* son arbustos o subarbustos, distribuidos en su mayoría desde México hasta América Central. *D. incompta* pertenece a la tribu *Eupaforieas*, subtribu *Hebecliniinae*, subgénero *Polydenia* (Guerrero *et al.*, 1994; Díaz, 1992).

En estudios fitoquímicos de plantas pertenecientes al mismo género se han aislado lactonas sesquiterpénicas y flavonoides. De extracto de diclorometano de las partes aéreas de la planta se aislaron las lactonas sesquiterpénicas incomptina A [38] e incomptina B [39] (Guerrero *et al.*, 1994).



[38] Incomptina A



[39] Incomptina B

Cuadro 7. Compuestos aislados de *D. incompta*.

En relación a su actividad biológica de la planta no ha sido objeto de algún estudio. Sin embargo la incomptina B ha demostrado efecto como inhibidor de la germinación sobre semillas de lechuga variedad Parris Island y también como inhibidor de la formación de raicillas en cebolla y ajo, siendo esta inhibición reversible. En cuanto a su toxicología en estudios preliminares, se demostró que en ratones que la dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) esta entre 100 y 150 mg/kg. En estudio de sensibilidad en piel de conejos, no mostró inflamación, ni edema hasta por 72 hrs permitiendo que el área se cubriese con pelo normal.

Se describe actividad espermaticida a una dosis de 5 µg/mL sobre espermatozoides de humano. También tiene actividad antiparasitaria contra los protozoarios: *Leishmania mexicana*, *Tripanosoma cruzi* y *E. histolytica* (Guerrero *et al.*, 1994; Díaz, 1992).

### III.5.4.- *Geranium mexicanum* H. B. K.

*G. mexicanum* pertenece a la familia *Geraniaceae*. Es una planta herbácea que mide 50 cm de altura, vellosa con tallos rojizos. Las hojas son casi triangulares, ligeramente pecioladas, anchas y lobulodentadas, de color verde claro y los bordes de color café. Sus flores son de color rosa pálido a lila, a veces con unas venitas púrpuras que hacen verse como si tuvieran rayitos. Los frutos son pequeños y se encuentran unidos al eje por medio de un filamento (Fig. 3). Es originaria de México. Crece en climas semiseco y templado entre los 2050 y los 3900 m snm. Es cultivada en huertos familiares, crece asociada a matorral xerófilo, bosque de encino, de pino y bosque mixto de pino – encino (Argueta *et al.*, 1994; Martínez, 1979).

En la medicina tradicional mexicana, es conocida generalmente como: “geranio de olor”, “pata o mano de león”, en el estado de México es conocida como: *tlacecehuatl*, mientras que en Michoacán como: *pupurhajkula*.

El uso más común de esta planta es para trastornos digestivos como vómito, dolor de estomago, diarrea y la disentería, también se le usa como purgante. En aplicaciones tópicas la infusión se utiliza contra el salpullido, la sarna, el paño y/o manchas de la cara. Cura las úlceras de la boca o cuales quiera otra, cura las hemorroides y tiene efecto analgésico lavando el lugar dolorido con el agua en la que se hirvió la planta. Otros usos que se le han atribuido es como: catártico, emoliente, antipirético, antitusígeno, astringente y antiinflamatorio (Argueta *et al.*, 1994).

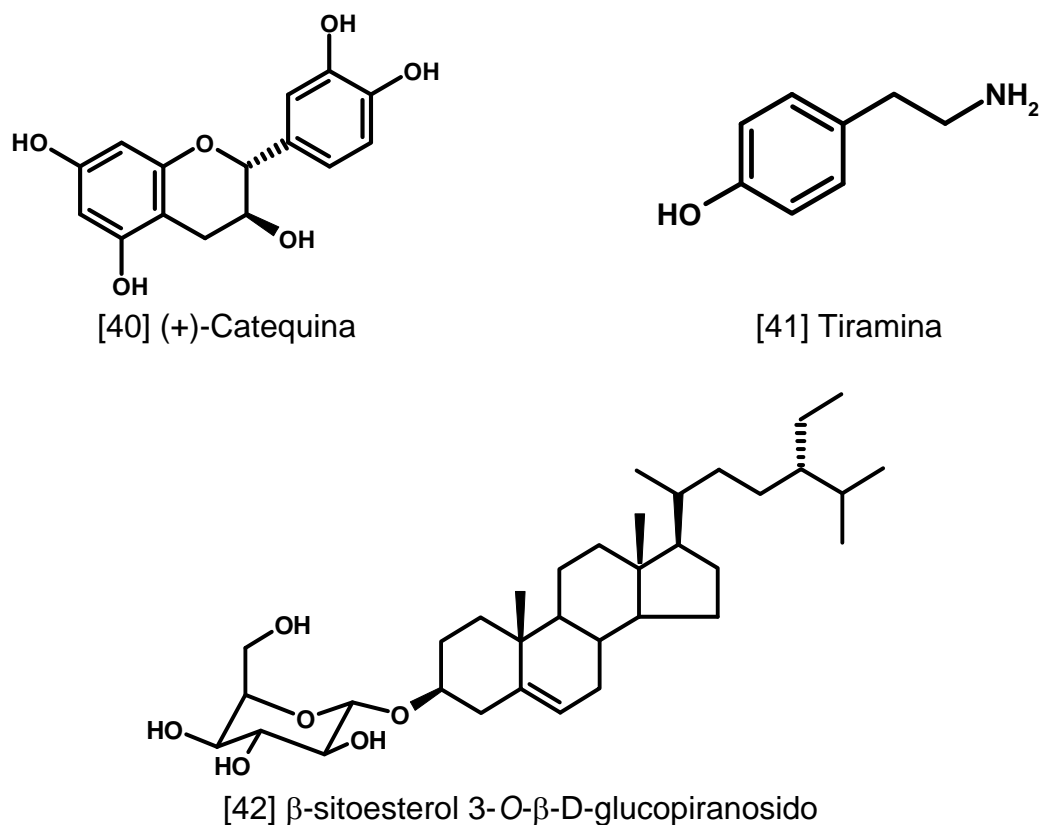


Figura 3. *G. mexicanum* H.B.K.

De los estudios fitoquímicos que se le han realizado a esta planta se ha aislado los compuestos: (-)-epicatequina [34], (+)-catequina [35], tiramina [45], β-sitoesterol-3-O-β-D-glucopiranosido [46] y sacarosa [22], además de taninos derivados del ácido gálico [25] y ácido tánico (Calzada *et al.*, 2005; Lara, 1996).

Al evaluar la actividad antisecretora, resultó que los extractos acuoso y metanólico de las partes aérea, inhiben la secreción causada por la toxina de *V. Cholerae*, en 93.4% para el metanólico y 42.1 % para el acuoso, mientras que los extractos de las raíces no poseen actividad (Velázquez *et al.*, 2006).

El extracto de las raíces, tienen actividad antiprotozoaria contra *E. histolytica*, *G. lamblia* y *Tricomonas vaginalis* con valores de  $CI_{50}$  79.2, 100.4 y 56.0  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. En el caso del extracto metanólico de las partes aéreas tiene actividad contra *E. histolytica* y *G. lamblia* con valores de  $CI_{50}$  139.9 y 267.1  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. En un estudio fitoquímico biodirigido del extracto metanólico de la raíz, la (-)-epicatequina [34], resulto ser la responsable de la actividad contra *E. histolytica* y *G. lamblia* (Calzada *et al.*, 2007; 2006; 2005).



Cuadro 8. Compuestos aislados de *G. mexicanum*.



### III.5.5.- *Helianthemum glomeratum* Lag.

*H. glomertum* pertenece a la familia *Cistacea*. Es un arbusto ceniciento que erecto mide de 20 a 60 cm de altura, con la parte superior ramosa y denso follaje. Las hojas tienen muchas vellosidades y son más largas que anchas. Sus flores tienen cinco sépalos y pétalos, con numerosos estambres, se les encuentra generalmente en conjuntos de 3 a 8 y son de color amarillo (Fig. 4). Sus frutos son lisos y redondos, en forma de capsula trilobada. Es una especie originaria de México, que habita en climas semiseco, seco y templado, entre los 1750 y los 3900 m snm. En zonas templadas de baja humedad o húmedas, se presenta asociada a bosques de encino, de pino y mixto de encino-pino (Argueta *et al.*, 1994; Martínez, 1979).

En la medicina tradicional mexicana, es conocida generalmente como: “cenicilla”, “hierba de la gallina”, “hierba del caballo”, “Juana-Juana”, *k’anal nich wamal* (tzeltal), *Cachanowa* (rarámuri) y *Nehnnexticxihuitl* (náhuatl) (Argueta *et al.*, 1994).

Los usos medicinales que se le atribuyen a esta planta son referidos a controlar o curar desórdenes del aparato digestivo como: disentería, dolor en la boca del estómago, diarrea, vómitos, para limpiar los intestinos, calmar dolor e inflamación del estomago y riñones. Otros usos que se le dan son para el dolor de cintura (después del parto), cólicos menstruales, golpes, lavar heridas y granos en la piel (Argueta *et al.*, 1994).

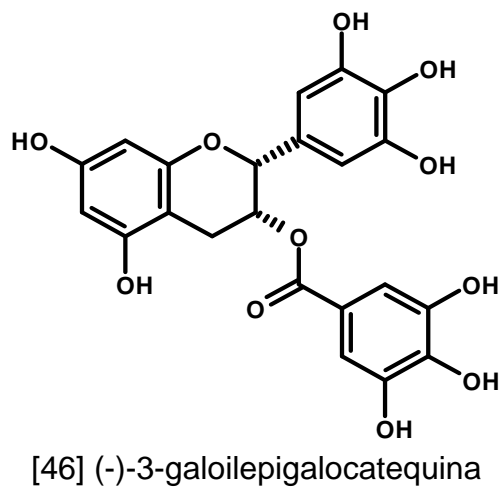
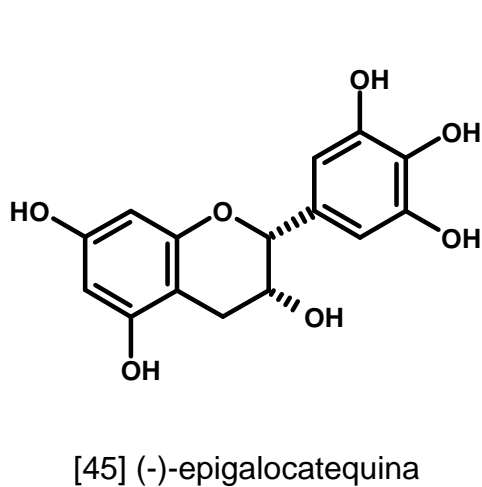
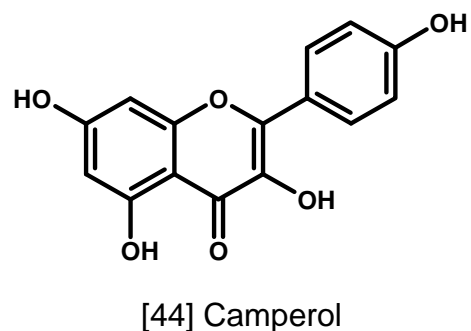
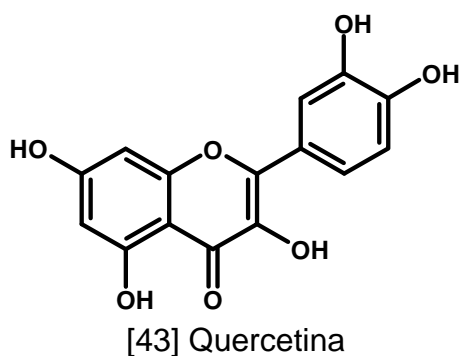


Figura 4. *H. glomeratum* Lag.

Estudios fitoquímicos de las partes aéreas de la planta han permitido aislar: un esteroide ( $\beta$ -sitosterol [30]), los flavonoles: astragalina [39], quercetina [47], isoquercitrina [35], camperol [48], tilirosido [41], (-)-epigallocatequina [49] y (-)-3-galoilepigallocatequina [50] (Meckes *et al.*, 1999; Calzada *et al.*, 1995).

En relación a su actividad biológica, el extracto obtenido a partir de las hojas y tallos es muy activo frente a *Shigella spp.* y *V. cholerae*, mientras que la actividad contra la *Salmonella spp* y *E. coli* fue moderada. El extracto de las raíces, también resultó ser muy activo frente a cepas de *Shigella* y *V. cholerae* (Meckes *et al.*, 1997). El extracto metanólico, resultó con actividad anti-giardia *in vivo*, comparable al metronidazol y emetina, con una  $DE_{50}$  de 0.125 mg/kg (Barbosa *et al.*, 2006).

En un estudio biodirigido se determinó, que los compuestos: (-)-epigallocatequina [49], camperol[49] , (-)-3-galoilepigallocatequina [50] y tilirósido [41], tienen actividad *in vitro* contra *E. histolytica* y *G. lamblia* (Calzada *et al.*, 2007a; Meckes *et al.*, 1999).



Cuadro 9. Compuestos aislados de *H. glomeratum*

### III.5.6.- *Punica granatum* L.

*P. granatum* pertenece a la familia *Punicaceae*. Es un arbusto grande o árbol pequeño y alcanza de 3 a 6 m de altura, con su tallo semileñoso. Las hojas son brillantes y más largas que anchas, de color verde-rojizo. Tiene flores vistosas rojas o naranjas con numeroso estambres que asemejan hilos. Los frutos son globosos y rojos con una especie de corona en un extremo. El fruto tiene muchas semillas carnosas, que están rodeadas de un jugo rojo, estas son comestibles (Fig. 5).

La granada es originaria del sureste de Europa y sur de Asia, pero es muy cultivada en México. Habita en climas cálido, semicálido, semiseco y templado, desde el nivel del mar hasta los 2200 m smn. Planta muy cultivada en huertos familiares, crece asociada a bosques tropicales caducifolio, subcaducifolio, y perennifolio, matorral xerófilo y bosque espinoso, mesófilo de montaña, de encino y de pino.

En la medicina tradicional mexicana, es conocida generalmente como: “granada”, *lab bek* (tenek), *yah-u-ko* (maya), *tsapyan* y *tsapyon* (mixe), *yatnudidsi* (mixteca), *héhes-quixic* (seri) (Argueta *et al.*, 1994; Martínez, 1979).

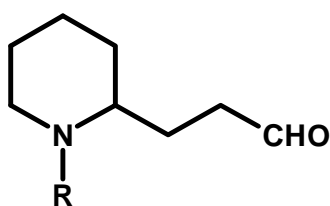
Sus principales usos en la medicina tradicional mexicana, son: para el tratamiento de la diarrea, empacho, vómito y parásitos intestinales o lombrices como: tenias y *Ascaris lumbricoides*. Otros malestares para los cuales se hace uso del cocimiento de la granada, son: lesiones en la cavidad bucal y “fuegos” o granos en la boca, para los



Figura 5. *Punica granatum* L.

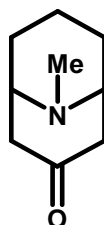
cuales se usa en forma de “buches”. Se recomienda un té de la cascara del fruto, para trastornos respiratorios como: tos, afecciones bronquiales, para la gripe e inflamación de la garganta. En tratamientos para las mujeres se recomienda para combatir la leucorrea y hemorragia vaginal posparto, se le atribuyen actividad estrogénica. En problemas de la piel como sarampión, sarna y rubeola (Argueta *et al.*, 1994).

La corteza del tallo, es la parte de la planta que más se ha estudiado. En ella se han identificado los alcaloides peletierina [47], isopeletierina [50], pseudopeletierina [49], metil-peletierina [48], metil-isopeletierina [51], los compuestos fenólicos: casuarína, casuarincína, puniacorteína A, B, C y D, punicalagína, punicalína; ácido elágico [54]. Las semillas contienen los flavonoides: genisteína [56], genistina [57], diadzeína [58] y diadzína [59]. En la cáscara del fruto se han identificado los flavonoides calistefína, crisantemina, y cianina, los compuestos benzílicos gramatina A y B. En las hojas y flores se encuentran los flavonoides: cianidina [52], luteolina [55], apigenina [53], camperol [44], (-)-epicatequina [34] y quercetina [43], así como taninos derivados de los ácidos elágico [54] y gálico [25] (Lansky *et al.*, 2007; Alanis, 2006; Argueta *et al.*, 1994).

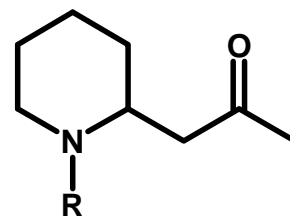


[47] Peletierina; R=H

[48] Metil-peletierina; R=CH<sub>3</sub>

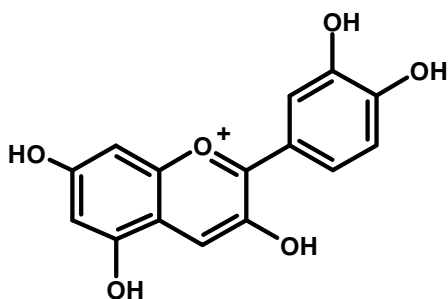


[49] pseudopeletierina

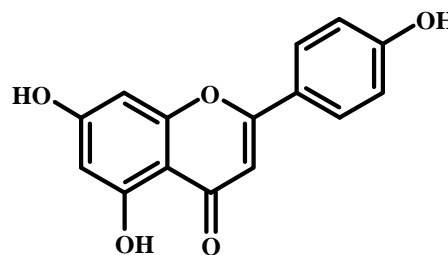


[50] Isopeletierina; R=H

[51] Metil-isopeletierina; R=CH<sub>3</sub>

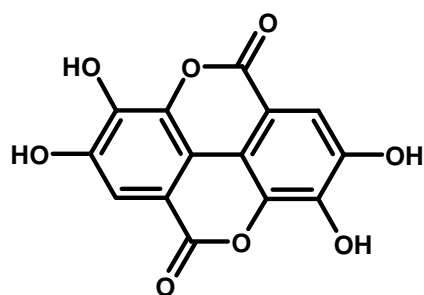


[52] Cianidina

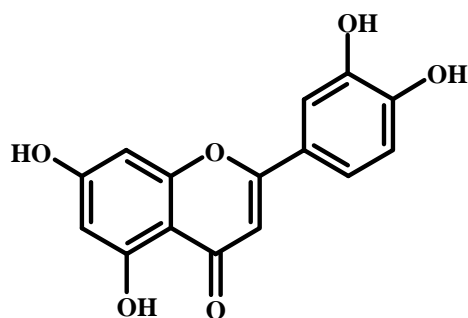


[53] Apigenina

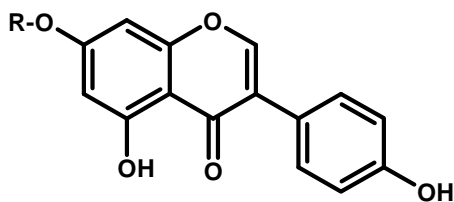
Cuadro 10. Compuestos aislados de *P. granatum*



[54] Ácido elágico



[55] Luteolina

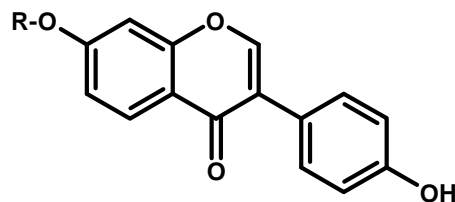


[56] Genisteína

R = H

[57] Genistina

R = glucosa



[58] Diadzeína

R = H

[59] Diadzina

R = glucosa

Cuadro 10. Compuestos aislados de *P. granatum* (Continuación)

Los extractos de diferentes partes de la planta son activos frente a diversos microorganismos. El extracto etanólico de las partes aéreas presentó actividad frente a *Bacillus anthracis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella paratyphi* A. El extracto etanólico de la cascara de la fruta, tiene actividad frente a *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhosa*, *Salmonella sp.*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella sonnei*, *Shigella flexneri*, *E. coli*, *Candida albicans* y *S. aureus* (Alanis, 2006, Alanis *et al.*, 2005; Argueta *et al.*, 1994).

El extracto del pericarpio demostró actividad *in vitro* contra *E. histolytica*, *G. lamblia* y lombrices de tierra. *In vivo* se demostró actividad antihelmitica en ratones infectados con *Hymenolepis diminuta* con un 87% de eliminación a los dos días de tratamiento con el extracto. Un extracto etanólico-acuoso evaluado en ratas macho, presentó actividad antidiurética a una dosis de 0.063 mg/kg y al ser evaluado en ratón a una dosis de 0.125 mg/kg mostró actividad hipotérmica (Calzada *et al.*, 2006; Argueta *et al.*, 1994).

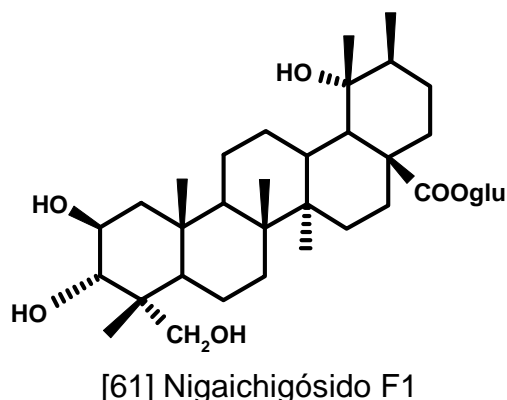
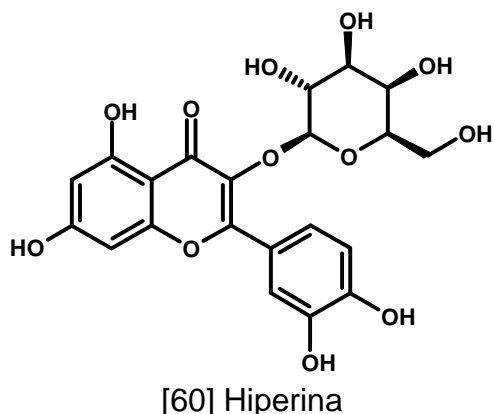
El extracto acuoso obtenido del pericarpio del fruto, así como los compuestos aislados de la planta: ácido púnico, ácido gálico [25] y ácido elágico [54], inhiben la biosíntesis de prostaglandinas, bloqueando la expresión de las ciclooxygenasas y las lipoxigenasas, promotores de la inflamación (Lansky *et al.*, 2007; Argueta *et al.*, 1994).

### III.5.7.- *Rubus coriifolius* Focke.

*R. coriifolius* pertenece a la familia *Rosaceae*, las plantas de esta familia pueden ser hierbas, arbustos o árboles, a las que en México se les conoce con los nombres de “zarzamoras”, “frambuesas”, *situni*, *coatlamiti* y *makum*. La planta es una enredadera con tallos de 10 m de largo, sus ramas están llenas de espinas, sus hojas son alternadas de cinco hojuelas que se extienden a lo largo y ancho del tallo, sus flores son usualmente perfectas racemosas, de color blanco o rosa, el fruto esta constituido por numerosas esferas que nacen de un receptáculo y su color va del rojo al negro. Se encuentra distribuido desde México hasta Guatemala, en México se le localiza en los estados de Michoacán, Veracruz, Morelos y Chiapas. En este último estado la especie crece en las cañadas, en las montañas con clima lluvioso y en los bosques de pino en zonas de clima templados a 1500 – 2400 m snm (Alanís, 2000).

En la medicina tradicional la raíz es comúnmente utilizada para tratar la disentería, la planta entera contra la diarrea y las hojas contra la tos. La planta se utiliza con menor frecuencia para el tratar el vómito, las infección en garganta y/o dientes (Barbosa *et al.*, 2007; Trujillo *et al.*, 2001; Alanís, 2000; Berlín *et al.*, 1995).

En un estudio fitoquímico biodirigido, del extracto diclorometano y metanol de las partes aéreas de esta planta, se logró aislar los siguientes compuestos: los flavonoides hiperina [60], (-)-epicatequina [34] y (+)-catequina [40]; los ácidos polifenólicos gálico [25] y elágico [54]); el triterpeno nigaichigósido F1 [61], el esterol:  $\beta$ -sitoesterol 3-O- $\beta$ -D-glucopiranosido [42] y glucosa [21] (Alanís *et al.*, 2003; Alanís, 2000) .



Cuadro 11. Compuestos aislados de *R. coriifolius*



Figura 6. *Rubus coriifolius* Focke.

A los productos derivados de esta planta se le han realizados diversos estudios farmacológicos, en un primer estudio se determinó que el extracto metanólico a una dosis de 400 mg/kg, posee efecto antiinflamatorio, al inhibir con un 32.5% el edema inducido con carragenina en rata (Meckes *et al.*, 2004).

El extracto metanólico tiene actividad antiprotozoaria contra los trofozoitos de *E. histolytica* y *G. lamblia*, obteniéndose valores de  $CI_{50}$  de 72.42 y 77.82  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. El extracto metanol:cloroformó es más activo contra las especies ya mencionadas obteniéndose una  $CI_{50}$  de 11.6 y 55.6  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente. El extracto metanólico mostró actividad anti giardia *in vivo* con una  $DE_{50}$  de 0.506 mg/kg. Al evaluar algunos de los compuestos aislados del extracto, todos los compuestos mostraron actividad antiprotozoaria, siendo la epicatequina [38], el compuesto más activo con una  $CI_{50}$  de 1.9 y 1.6  $\mu\text{g/mL}$  para *E. histolytica* y *G. lamblia*, respectivamente. Al evaluar su actividad anti giardia *in vivo* la epicatequina [38] mostró una  $DE_{50}$  de 0.072  $\mu\text{mol/kg}$ . (Barbosa *et al.*, 2007; 2006; Alanís *et al.*, 2003; Calzada *et al.*, 1998)

### III.5.8.- *Teloxys graveolens* Willd.

*T. graveolens* (sinonimia *Chenopodium graveolens*) pertenece a la familia *Chenopodiaceae*. Es una hierba anual erecta, a veces muy ramificada, tiene un olor característico a zorrillo, mide 20 cm aproximadamente de altura, usualmente rojiza o verde. Sus hojas son más largas que anchas, de color verde y colorado cuando están maduras, el borde de las hojas tiene hendiduras. Las flores son numerosas en las ramas. Los frutos son pequeños, numerosos, de color café o negro (Fig. N°6). Es originaria de México, habita en climas cálido, semicálido, seco, semiseco, y templado, entre los 20 y los 2900 m snm.

En la medicina tradicional mexicana, es conocido generalmente como: “epazote de zorrillo”, “epazote de perro”, *shimiyou* (mazahua), *xan´ai* (otomí), *yapaclina* (náhuatl).

Sus principales usos, son para trastornos estomacales, como: dolor de estomago, retorcijones, inflamación estomacal, indigestión, diarrea, disentería, vómito y como desparasitante (áscaris, oncocercosis y amiba). Además es recomendada en enfermedades respiratorias, como: tos, pulmonía, resfrío, gripa, dolor de pecho y de espalda. Se menciona que también es útil para tratar: calambres, cólicos menstruales y acelerar el parto (Argueta *et al.*, 1994).

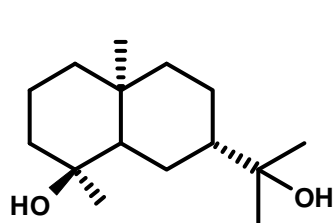


Figura 7. *Teloxys graveolens* Willd.

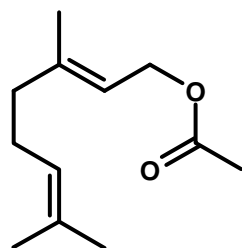
Estudios fitoquímicos de la planta han permitido aislar diversos compuestos, que incluyen a los sesquiterpenos: criptomeridiol [68] y el hidroxí-elemol; los flavonoides: crisina [70], pinocembrina [71], pinostrobinina [72], narcisina [73] y rutina [74]; el fenol



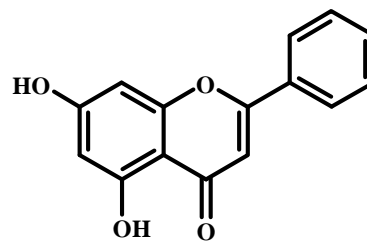
melilotósido; los esteroides: estigmasterol [75], daucosterol [76] y estigmas-2-en-3- $\beta$ -ol; el monoterpeno acetato de geraniol [69] (Calzada *et al.*, 2003; Argueta *et al.*, 1994).



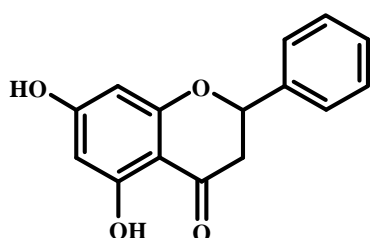
[62] Criptomeridiol



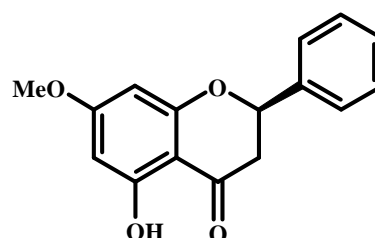
[63] Acetato de geraniol



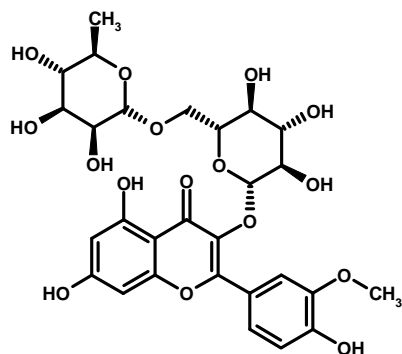
[64] Crisina



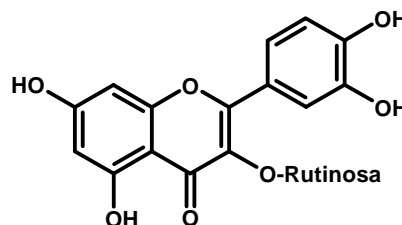
[65] Pinocembrina



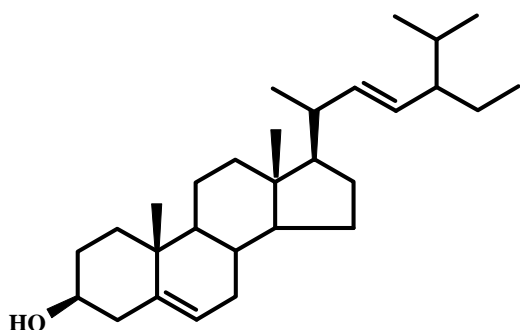
[66] Pinostrobrina



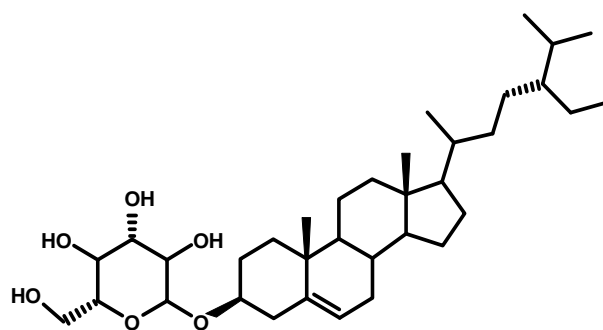
[67] Narcisina



[68] Rutina



[69] Estigmasterol



[70] Daucosterol

Cuadro 12. Compuestos aislados de *T. graveolens*

En cuanto a su actividad biológica, se determinó la actividad antihelmíntica *in vitro* de los extractos preparados a partir de las hojas, el tallo, las flores y semillas contra *Fasciola hepatica*, los cuales demostraron acción letal en el intervalo de concentraciones de 2.5 - 5.0 mg planta/mL. El extracto metanólico de las partes aéreas mostró actividad *in vitro* contra *E. histolytica* y *G. lamblia*, con valores de  $CI_{50}$  de 142.0 y 392.1  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente (Calzada *et al.*, 2003; Argueta *et al.*, 1994).

En un estudio fitoquímico biodirigido del extracto de las partes aéreas, se aisló e identificó el compuesto pinocembrina [72], el cual mostró actividad antihelmíntica frente a *Fasciola hepatica*, *Ascaridia galli* y larvas de *Stomoxys calcitrans* (Argueta *et al.*, 1994). En un segundo estudio fitoquímico biodirigido, a los compuestos aislados se les evaluó su actividad antiprotozoaria contra *E. histolytica* y *G. lamblia*, resultando el melilotósido, el compuesto con mayor actividad contra *E. histolytica* y *G. lamblia* con valores de  $CI_{50}$  de 12.5 y 16.8  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente (Calzada *et al.*, 2003).

# **IV – MATERIALES Y MÉTODOS**

## IV.- MATERIALES Y MÉTODOS

### IV.1. – Material Vegetal.

Las plantas utilizadas para la preparación de los extracto objeto de esta investigación están enlistadas en la tabla 2. La recolección de los vegetales se hizo en diferentes partes de la República Mexicana. En todos los casos la parte vegetal recolectada corresponde a la utilizada en las prácticas médicas populares. Los ejemplares de referencia fueron depositados en el herbario IMSSM del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tabla 2. Especies vegetales objeto de estudio.

Nombre Científico	Nombre común	Referencias bibliográfica
<i>Brickellia paniculata</i> (Mill) Rob.	Prodigiosa	Meckes <i>et al.</i> , 2002.
<i>Chiranthodendron pentadactylon</i> Larreat	Árbol de manita	Velázquez, 2006.
<i>Decachaeta incompta</i> R.M. King y H. Rob.	---	Guerrero <i>et al.</i> , 1994.
<i>Geranium mexicanum</i> H.B.K.	Pata de león	Calzada <i>et al.</i> , 2005.
<i>Helianthemun glomeratum</i> Lag.	Rosa de piedra o hierba del caballo	Barbosa <i>et al.</i> , 2006.
<i>Punica granatum</i> L.	Granada	Alanís, 2006.
<i>Rubus coriifolius</i> Focke	Mora	Alanís, 2000.
<i>Teloxys graveolens</i> Willd	Hierba o epazote de Zorrillo	Calzada <i>et al.</i> , 2003.

#### IV.1.1.- Preparación de los extractos.

Los diferentes extractos de las plantas en estudios fueron obtenidos por maceración a temperatura ambiente en la UIM en farmacología de productos naturales, CORCE, centro médico siglo XXI. Los extractos fueron obtenidos en estudios previos y se encuentran en frascos que han sido identificados, sellados y puestos en refrigeración a -10 °C.

#### IV.1.2.- Compuestos puros.

Los nueve compuestos objeto de la evaluación del potencial antidiarreico fueron obtenidos previamente, en diversos estudios fitoquímicos biodirigidos de las ocho plantas (tabla 2) y resultaron ser los responsables de los diferentes efectos farmacológicos evaluados. Los compuestos se encuentran, en frascos: identificados, sellados y en refrigeración.

Tabla 3. Compuestos puros objeto de estudio, aislados de las especies selectas de la medicina tradicional mexicana.

Nomenclatura Química	Tipo de compuesto	Fórmula condensada	Peso molecular (g/mol)
Incomptina A	Lactona sesquiterpenica Heliangólida	$C_{17}H_{20}O_5$	304.35
Incomptina B	Lactona sesquiterpenica Heliangólida	$C_{15}H_{18}O_4$	262.33
Guerrero <i>et al.</i> , 1994.			
(+)-Catequina	Flavonoide Flavan-3-ol	$C_{15}H_{14}O_6$	290.27
(-)-Epicatequina	Flavonoide Flavan-3-ol	$C_{15}H_{14}O_6$	290.27
Quercetina	Flavonoide Flavonol	$C_{15}H_{10}O_7$	302.24
Tilirosido	Flavonoide Flavonol-O-glicosilado	$C_{30}H_{26}O_{13}$	594.53
Xantomicrol	Flavonoide Flavona	$C_{18}H_{16}O_7$	344.20
Pinostrobina	Flavonoide Flavanona	$C_{16}H_{14}O_4$	270.29
Harborne y Baxter, 1999.			
Tiramina	Amina primaria Derivada de la tirosina	$C_8H_{11}NO$	137.18
Sulfato de atropina*	Alcaloide tropanico	$(C_{17}H_{23}NO_3)_2 \cdot H_2SO_4$ $C_{17}H_{23}NO_3$	676.84 289.37
Clorhidrato de loperamida*	Derivado sintético de la piperidina	$C_{29}H_{33}N_2ClO_2 \cdot HCl$ $C_{29}H_{33}N_2ClO_2$	513.51 477.04
*Compuestos control			Aldrich, 2003.

## **IV.2. – Ensayo Biológico**

### **IV.2.1.- Animales de Laboratorio**

Para la evaluación de la actividad antipropulsiva de los extractos y los compuestos puros de las plantas, se utilizaron ratas hembras de la cepa Sprague-Dawley con un peso corporal entre 150-200 g. Las cuales se mantuvieron en ayuno previo de por lo menos 12 horas, con libre acceso de agua hasta por lo menos 30 min antes de iniciar el ensayo. Todos los ensayos se llevaron a cabo usando un mínimo de seis ratas por ensayo.

### **IV.2.2.- Dosificación de los extractos, compuestos puros y fármacos control**

Para la determinación del porcentaje de inhibición de la motilidad intestinal los extractos y compuestos puros, se suspendieron en 1 mL de una disolución de dimetil sulfóxido (DMSO) al 10% en agua. La loperamida y la atropina (Sigma), se emplearon como fármacos control a una dosis de 10 mg/Kg, disueltos en 1mL de DMSO al 10% en agua.

### **IV.2.3.- Preparación del bolo inductor**

El bolo consto de una solución saturada de lactosa – azul de metileno al 0.5 % (300 mg de lactosa – 5 mg de azul de metileno por cada mL de agua).

### **IV.2.4- Determinación del porcentaje de inhibición de la motilidad intestinal.**

Se administraron vía intragástrica, los extractos, compuestos (controles y problemas) o el vehículo (1 mL, DMSO al 10%) ajustados según la dosis y el peso corporal; 30 min posteriores a la primera administración, se indujo el aumento del tránsito intestinal mediante la administración vía intragástrica de 1 mL del bolo inductor; transcurridos 20 min. se sacrificaron los animales por dislocación cervical, para ser diseccionadas y realizar la extracción del intestino. En la Tabla 4, se describe a detalle los tiempos en metodología para determinar el % de inhibición de la motilidad intestinal, usando la fórmula descrita a continuación.

$$\% \text{ de Inhibición de la Motilidad Intestinal} = \frac{A - B}{A} * 100$$

Donde:

A = Longitud recorrida por el azul de metileno en el blanco de referencia.

B = Longitud recorrida por el azul de metileno en el problema.

Considerar que A y B son las longitudes promedio de cada ensayo (6 ratas).

Tabla 4. Metodología usada para determinar el % de inhibición de la motilidad intestinal.

	Tiempo 0 min	Tiempo 30 min	Tiempo 20 min
<b>Motilidad basal</b>	Administración intragástrica. 1 mL DMSO 10%	Administración intragástrica, Azul de metileno 0.5 %. Cantidad: 1 mL.	Sacrificio de los animales por dislocación cervical, disección y determinación del potencial antidiarreico.
<b>Blanco referencia</b>	Administración intragástrica. 1 mL DMSO 10%	Administración intragástrica, del bolo inductor. Cantidad: 1 mL.	
<b>Extracto evaluado</b>	Administración intragástrica. 1mL del extracto problema ajustando la dosis al peso. Usando DMSO 10%, como vehículo.		
<b>Compuesto evaluado*</b>	Administración intragástrica. 1mL del compuesto problema, ajustando la dosis según el peso. Usando DMSO 10%, como vehículo.		
<b>Control positivo**</b>	Administración intragástrica. 1mL del compuesto control, ajustando la dosis según el peso. Usando DMSO 10%, como vehículo.		

\* Productos evaluados: incompitina A, incompitina B, tiramina, (+)-catequina, (-)-epicatequina, quercetina, pinostrobin, tilirosido y xantomicrol.

\*\* Controles positivos: atropina y loperamida.

# **V – RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**



## V.- RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

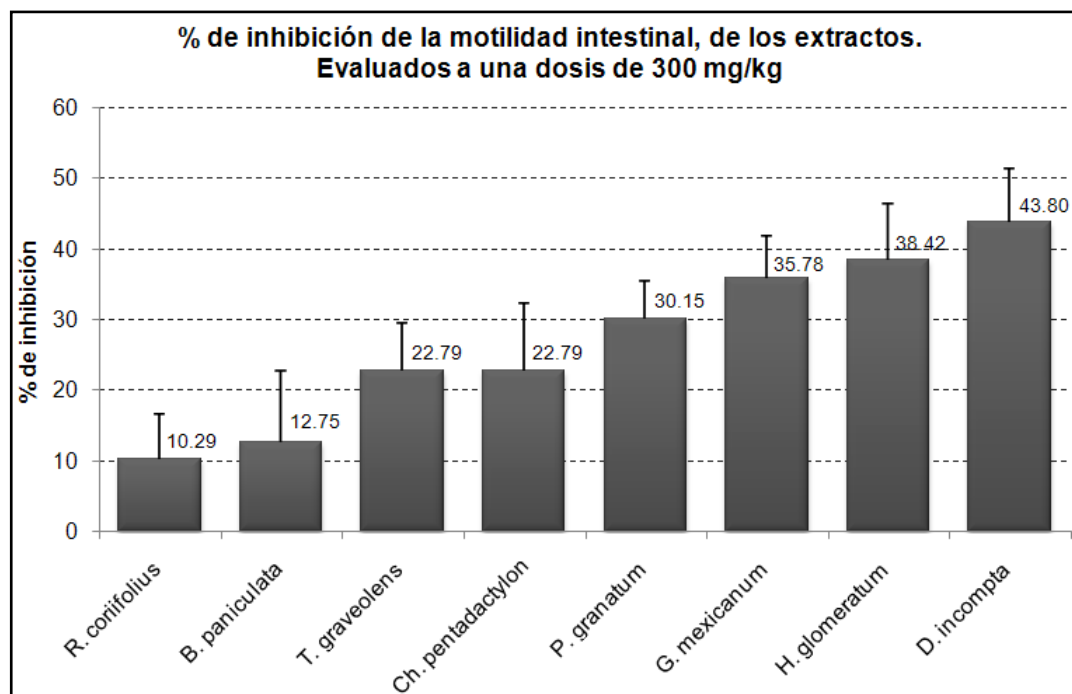
Se realizó la evaluación del potencial antidiarreico de 17 productos naturales, derivados de ocho especies vegetales selectas de la medicina tradicional mexicana. Los productos naturales objeto de estudio, han demostrado actividad antibacteriana, antiprotozoaria, antisecretora y/o antipropulsiva, lo cual explica en parte su uso como agentes terapéuticos frente a las diarreas resultantes de procesos infecciosos, secretorios y/o trastornos fisiológicos. Es de gran importancia continuar con las diversas evaluaciones farmacológicas que proporcionen un mayor soporte a la validación de su uso terapéutico como antidiarreicos frente a las diversas etiologías causantes de diarrea, debido a que la medicina tradicional reporta su uso como antidiarreicos, pero no especifica contra que etiologías su uso es el más adecuado y en qué casos no resultaría efectivo.

### V.1. – Extractos

Inicialmente se evaluaron los extractos a una dosis de 300 mg/kg (tabla 5 y gráfica 1), en la cual los tres extractos más activos resultaron ser los obtenidos de las especies *D. incompta*, *H. glomeratum* y *G. mexicanum*, los cuales mostraron un efecto inhibitor de la motilidad intestinal en el intervalos del 35 - 44 %, los demás resultaron ser capaces de inhibir la motilidad en el intervalo del 10 – 30%.

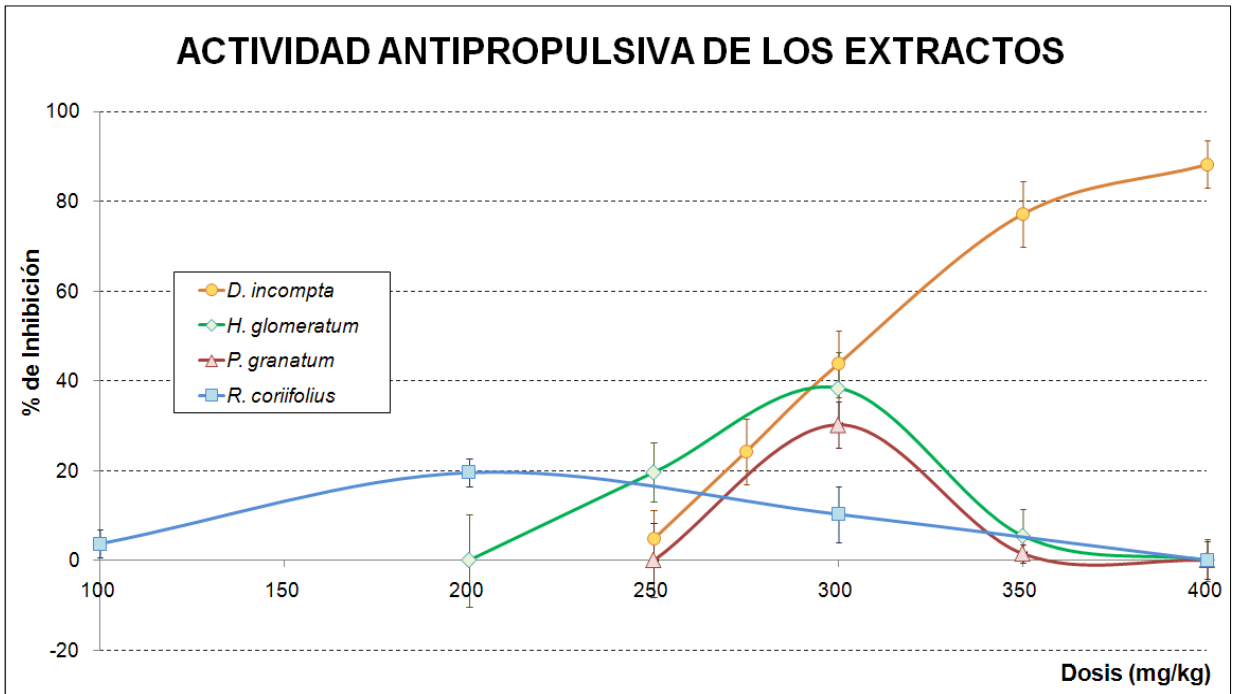
Tabla 5. % de inhibición de la motilidad intestinal de los extractos a una dosis de 300 mg/kg.

Extracto	% de Inhibición $\pm$ DS
<i>R. coriifolius</i>	10.29 $\pm$ 6.29
<i>B. paniculata</i>	12.75 $\pm$ 9.79
<i>T. graveolens</i>	22.79 $\pm$ 6.52
<i>Ch. pentadactylon</i>	22.79 $\pm$ 9.36
<i>P. granatum</i>	30.15 $\pm$ 5.19
<i>G. mexicanum</i>	35.78 $\pm$ 5.94
<i>H. glomeratum</i>	38.42 $\pm$ 7.84
<i>D. incompta</i>	43.80 $\pm$ 7.44

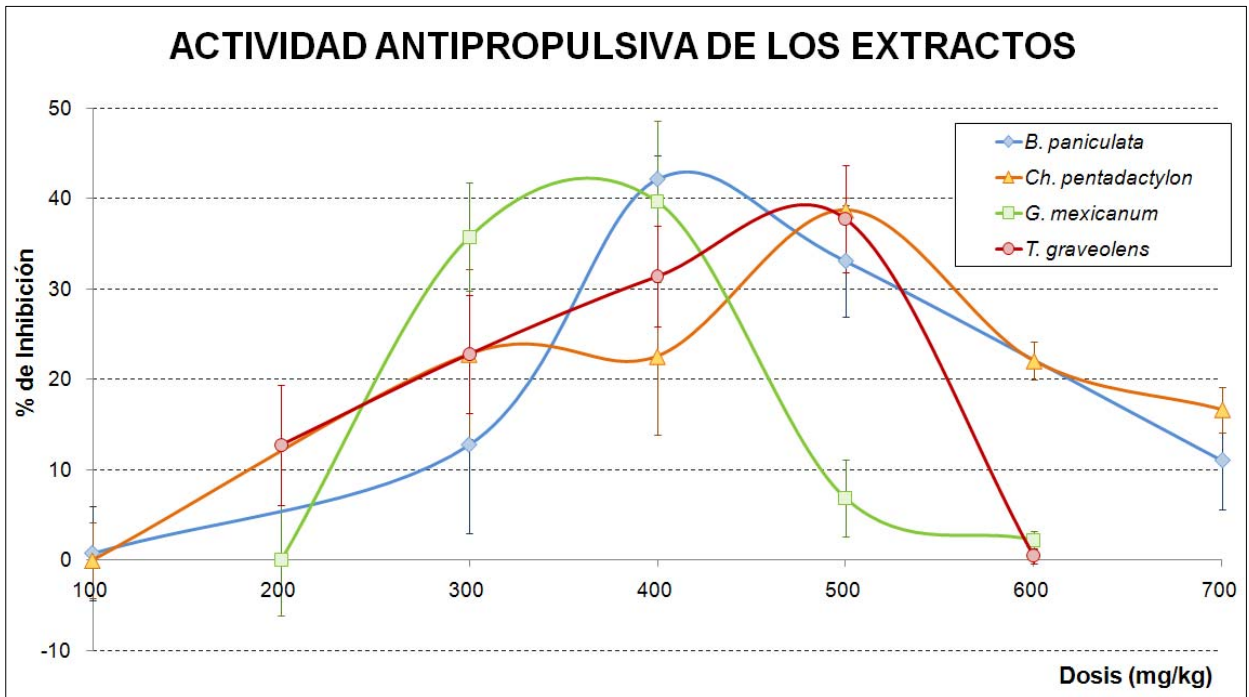


Gráfica 1. Gráfica de barras del % de inhibición de la motilidad intestinal, de los extractos a una dosis de 300 mg/kg.

Con la finalidad de establecer la  $DI_{50}$  de cada uno de los extractos se determinó su efecto de inhibición a diferentes dosis (Gráficas 2.1 y 2.2), encontrándose que únicamente el extracto de la especie *Decachaeta incompta*, tienen un comportamiento del tipo dosis respuesta, el cual se caracteriza por demostrar una relación gradual o cuantitativa entre la dosis y el grado de respuesta, siendo dicha relación de tipo cualitativa o curva cuantil (Velasco, 2003). Mientras que los demás extractos describen un comportamiento de tipo hormesis, el cual es definido como un fenómeno en el que a bajas dosis existe una inhibición de la respuesta, mientras que a altas dosis existe una estimulación de la respuesta o viceversa, resultando ambos caso en un gráfico dosis respuesta en forma de “J” o “U”, los cuales pueden ser en posición normal o invertida (los extractos evaluados dibuja en su mayoría la forma de “U” invertida). Hoy en día no se conocen muy bien los mecanismos bioquímicos y/o fisiológicos que conducen al comportamiento de tipo hormesis, por lo cual no es fácil explicarlo, pese a esto este comportamiento se encuentra reportado en la literatura, para diversos estudios de farmacología de productos naturales (Rosales *et al.*, 2008; Palacios *et al.*, 2008; Cook *et al.*, 2006; Dudekula *et al.*, 2005; Thayer *et al.*, 2005; Calabrese, 2004).



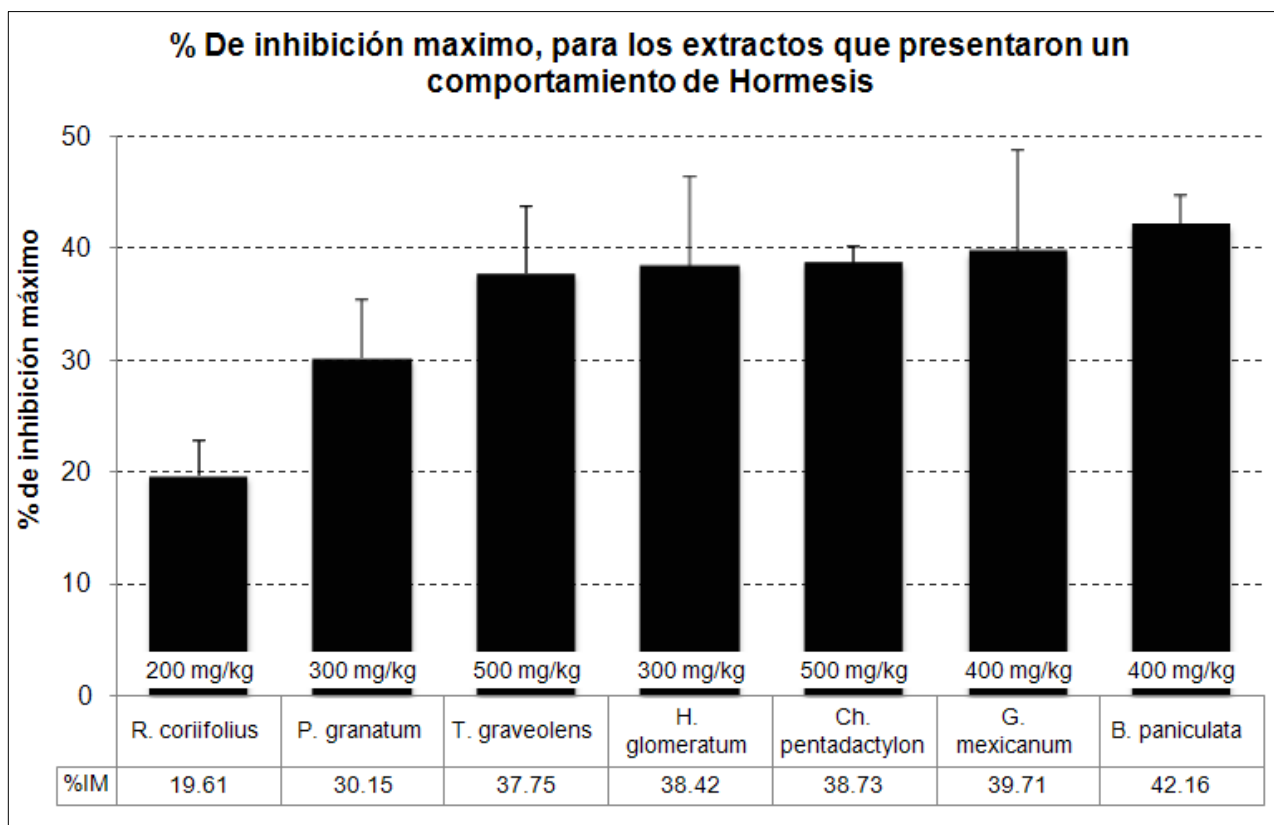
Gráfica 2.1. Actividad antipropulsiva de los extractos derivados de cuatro especies selectas de la herbolaria mexicana, evaluada a diferentes dosis.



Gráfica 2.2. Actividad antipropulsiva de los extractos derivados de cuatro especies selectas de la herbolaria mexicana, evaluada a diferentes dosis.

El comportamiento de hormesis permite determinar la dosis umbral para cada uno de los extractos (gráfica 3 y tablas 6), la cual podemos interpretar como la dosis en la que el efecto terapéutico del extracto como antidiarreico es máximo y conforme la dosis se aleje antes o después de ésta, el efecto disminuirá. El comportamiento de hormesis en los extractos debe ser considerado en el uso de estas especies ya que podría conducir a cuadros de toxicidad al no poder establecer una dosis terapéutica.

Los valores de porcentaje de inhibición máximo (%IM) se determinaron gráficamente, de las gráficas de actividad antipropulsiva (gráficas 2.1 y 2.2). En la gráfica 3, los números expuestos en el extremo inferior de cada barra corresponden a la dosis en la que se presentó la inhibición máxima.

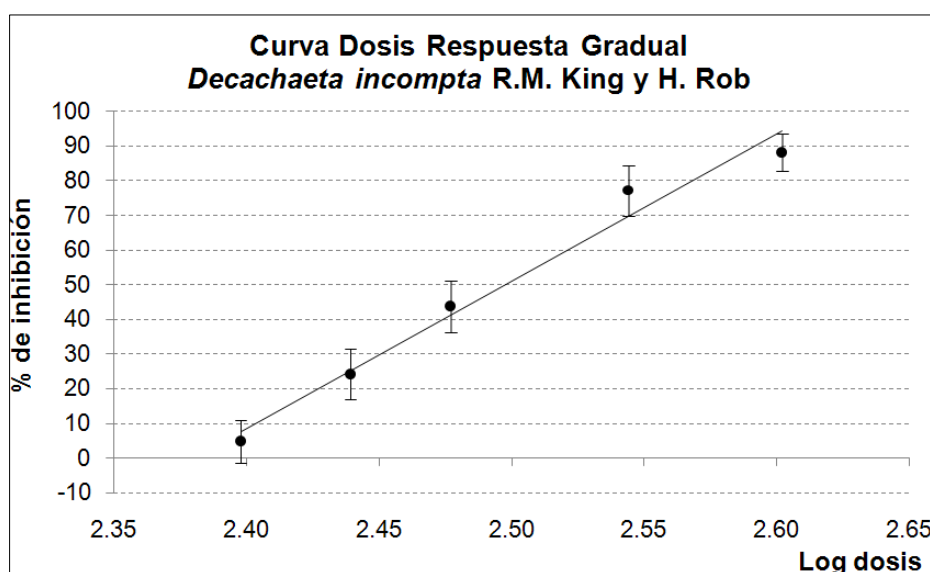


Gráfica 3. Gráfica de barras de la actividad inhibitoria máxima de la motilidad intestinal inducida, de los extractos con comportamiento de hormesis.

Tabla 6. Dosis inhibitoria máxima de la motilidad intestinal inducida, de los extractos con comportamiento de hormesis.

Extracto	Dosis (mg/kg)	% IM $\pm$ DS
<i>R. coriifolius</i>	200	19.61 $\pm$ 3.06
<i>P. granatum</i>	300	30.15 $\pm$ 5.19
<i>T. graveolens</i>	500	37.75 $\pm$ 5.94
<i>H. glomeratum</i>	300	38.42 $\pm$ 7.84
<i>Ch. pentadactylon</i>	500	38.73 $\pm$ 1.39
<i>G. mexicanum</i>	400	39.71 $\pm$ 8.95
<i>B. paniculata</i>	400	42.16 $\pm$ 2.58

En el caso del extracto de *D. incompta*, el comportamiento dosis respuesta nos permite realizar el grafico curva dosis respuesta gradual (gráfica 4) y a partir de este determinar la dosis inhibitoria 50 ( $DI_{50}$ ), la cual podemos interpretar como la concentración necesaria del extracto para inhibir el 50 % del transito intestinal inducido con un bolo de lactosa azul de metileno.



Gráfica 4. Curva dosis respuesta para *Decachaeta incompta*.

$R^2 = 0.977$ ;  $m=424.71$ ;  $b= - 1010.8$ ;  $CI_{50} = 314.56$  mg/kg.

## V.2. – Compuestos puros.

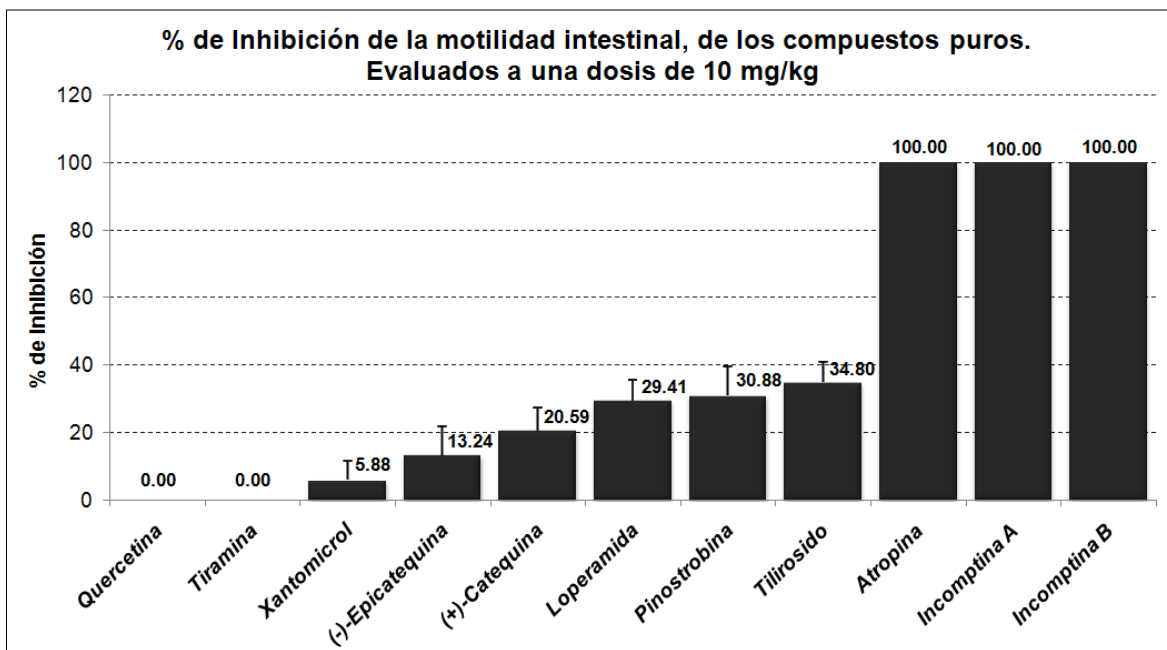
Entre los compuestos evaluados, encontramos tres diferentes tipos de metabolitos secundarios: flavonoides ((+)-catequina [40], (-)-epicatequina [34], pinostrobina [66], quercetina [43], tilirosido [37] y xantomicro [20]), sesquiterpenoides (incomptinas A [38] y B [39]) y alcaloides (tiramina [41]).

Inicialmente, se evaluaron los compuestos puros a una dosis de 10 mg/kg, (tabla 7 y gráfica 5) observándose que las incomptinas A y B, fueron capaces de inhibir la motilidad intestinal en un 100 %. Otro grupo presentó actividad por debajo del 35 % de inhibición de la motilidad intestinal. Mientras que quercetina y tiramina no presentaron actividad a la dosis probada.

El comportamiento de las incomptinas A y B es congruente con los resultados obtenidos para el extracto de *D. incompta*, por lo que se puede proponer que las incomptinas son las responsables del efecto antipropulsivo de la especie (Guerrero *et al.*, 1994). Para los demás compuestos hasta este punto no es posible identificarlos como los responsables del efecto antipropulsivo de las especies probadas.

Tabla 7. % de inhibición de la motilidad intestinal inducida de los compuestos puros a una dosis de 10 mg/kg.

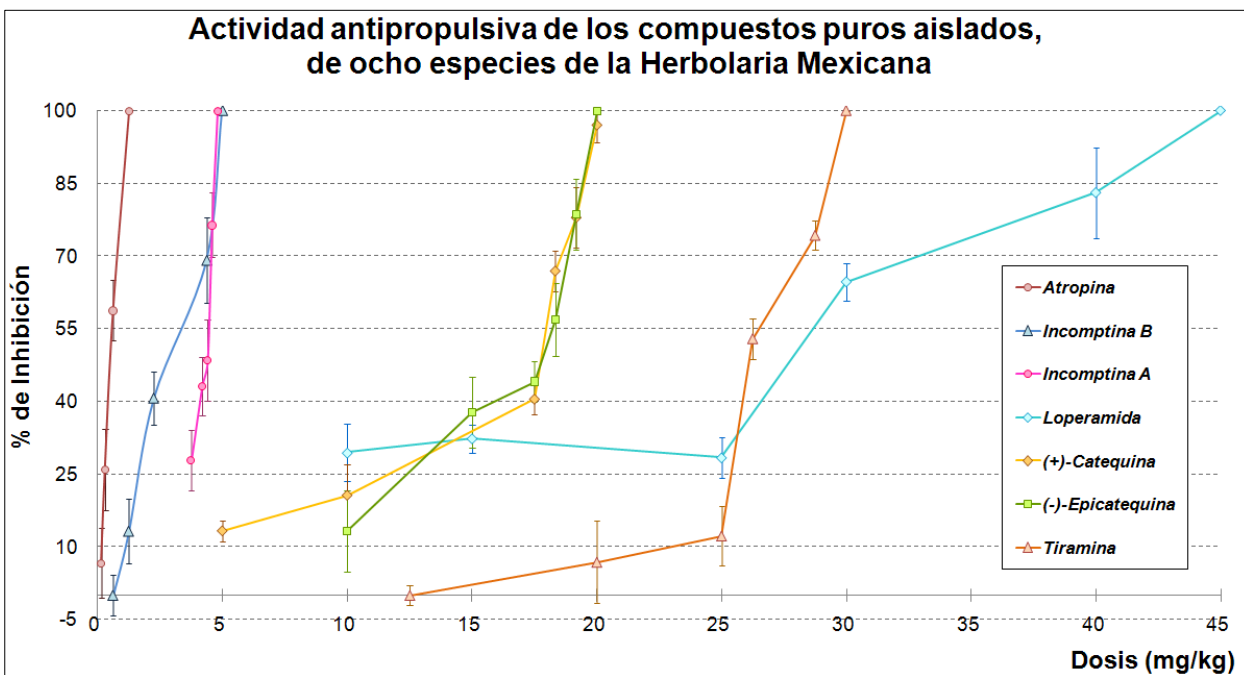
Producto	% de Inhibición $\pm$ DS
Quercetina	0.00 $\pm$ 0.00
Tiramina	0.00 $\pm$ 0.00
Xantomicro	5.88 $\pm$ 5.30
(-)-epicatequina	13.24 $\pm$ 8.32
(+)-catequina	20.59 $\pm$ 6.41
Loperamida · HCl	29.41 $\pm$ 5.88
Pinostrobina	30.88 $\pm$ 8.32
Tilirosido	34.80 $\pm$ 5.94
Atropina · H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	100.00 $\pm$ 0.00
Incomptina A	100.00 $\pm$ 0.00
Incomptina B	100.00 $\pm$ 0.00



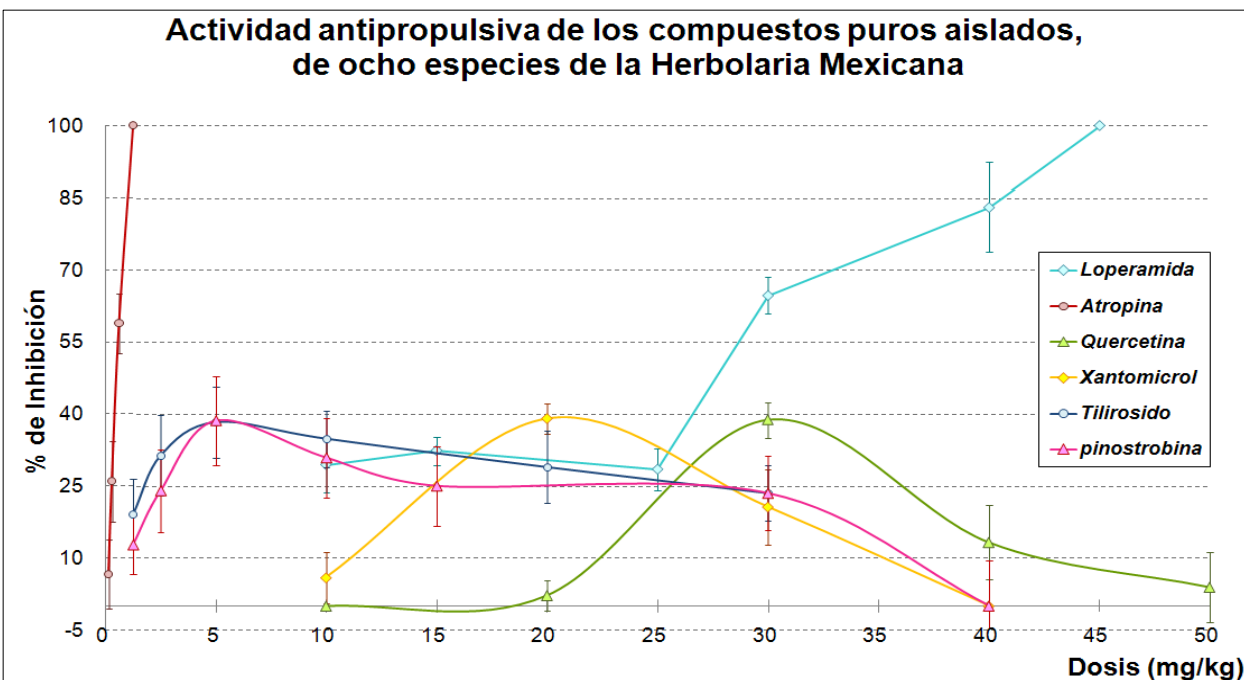
Gráfica 5. Gráfica de barras del % de inhibición de la motilidad intestinal de los compuestos puros, evaluados a una dosis de 10 mg/kg.

En este sentido es de mencionar que los extractos son matrices complejas y la actividad biológica de estos depende en gran medida de las cantidad presente de cada compuesto y de las interacciones antagonistas y/o sinérgicas entre los diversos compuestos presentes. Lo anterior es fácilmente visible en el extracto de *G. mexicanum*, del cual se han aislado: (+)-catequina, (-)-epicatequina y tiramina, los cuales describieron un comportamiento curva dosis respuesta, mientras que el extracto describió un comportamiento de hormesis. Una situación idéntica sucede con el extracto de *R. coriifolius*, del cual también se han aislado e identificado: (+)-catequina y (-)-epicatequina (Calzada *et al.*, 2005; Alanís *et al.*, 2003).

Así como en el caso de los extractos con la finalidad de obtener la  $DI_{50}$  de los compuestos puros, se evaluó la actividad a diferentes dosis (Gráficas 6.1 y 6.2), lo cual permitió establecer que los compuestos: (+)-catequina, (-)-epicatequina, tiramina y las incomptinas A y B, tienen un comportamiento descrito como dosis respuesta, mientras que: quercetina, pinostrobina, tilirosido y xantomicrol describen un comportamiento de tipo hormesis.



Gráfica 6.1. Actividad antipropulsiva de cinco de los compuestos aislados, de las especies selectas de la herbolaria mexicana.



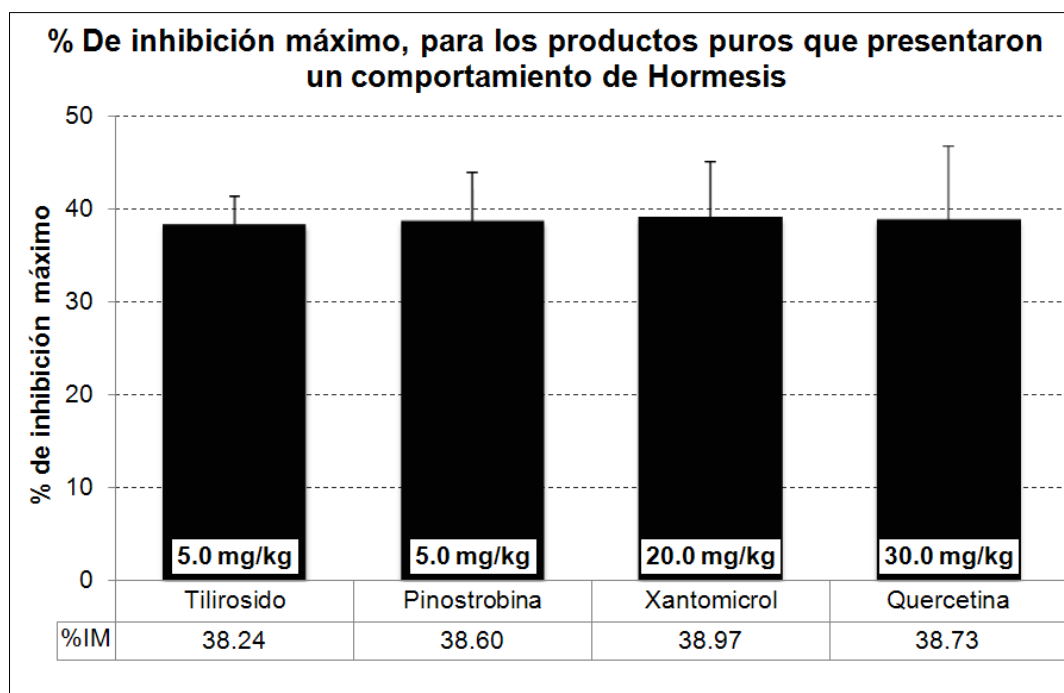
Gráfica 6.2. Actividad antipropulsiva de cuatro de los compuestos aislados, de las especies selectas de la herbolaria mexicana.



A los compuestos con comportamiento de hormesis se les determinaron las dosis umbral (gráfica 7 y tablas 8), los valores de porcentaje de inhibición máximo (%IM) se determinaron gráficamente, de las gráficas de actividad antipropulsiva (gráficas 6.1 y 6.2), en la gráfica 7, los números expuestos en el extremo inferior de cada barra corresponden a la dosis en la que se presentó la inhibición máxima.

Tabla 8. Dosis inhibitoria máxima de la motilidad intestinal inducida, de los compuestos puros con comportamiento de hormesis.

Producto	Dosis (mg/kg)	% de IM $\pm$ DS
Tiliosido	5	38.24 $\pm$ 7.35
Pinostrobin	5	38.60 $\pm$ 9.33
Xantomicro	20	38.97 $\pm$ 3.12
Quercetina	30	38.73 $\pm$ 3.70

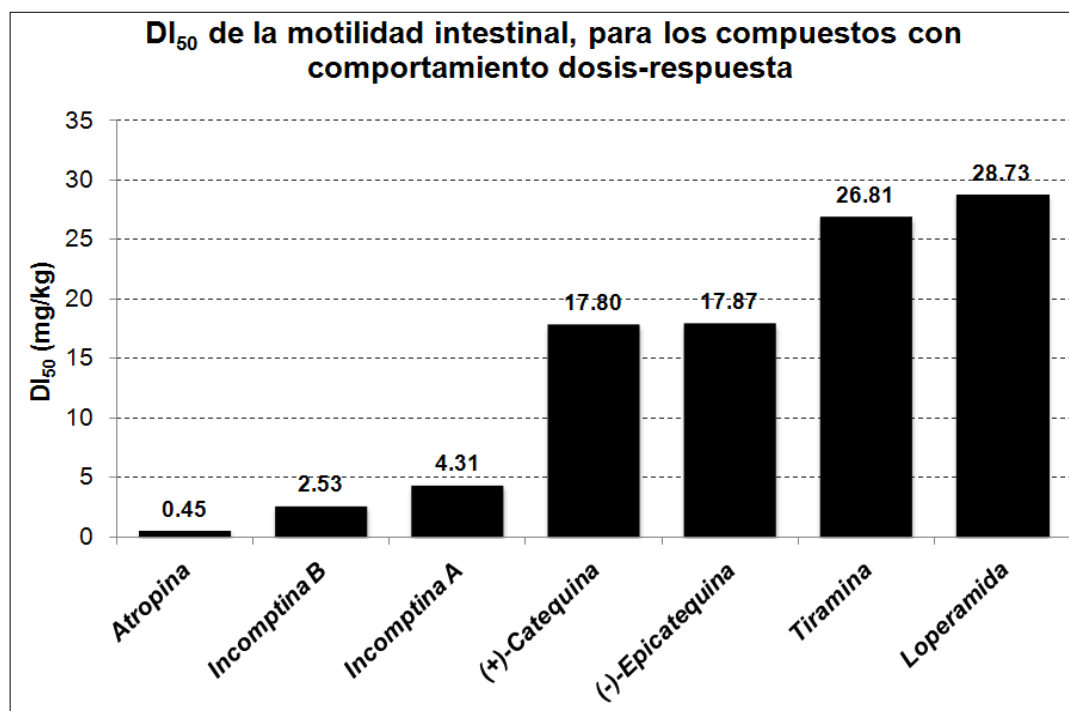


Gráfica 7. Gráfica de barras de la actividad inhibitoria máxima de la motilidad intestinal inducida, para los compuestos puros con comportamiento de hormesis.

A los compuestos con comportamiento dosis respuesta se les determinó su  $DI_{50}$  (gráfica 8 y tabla 9). Los valores se calcularon por medio del ajuste de los datos % de inhibición y Logaritmo de la dosis, usando el modelo matemático de mínimos cuadrados.

Tabla 9. Dosis inhibitoria 50 de la motilidad intestinal inducida, para los compuestos puros con comportamiento de dosis- respuesta.

Compuesto	$DI_{50}$ (mg/kg)	$R^2$
<i>Atropina</i> · H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.45	0.98
<i>Incomptina B</i>	2.53	0.93
<i>Incomptina A</i>	4.31	0.92
(+)-catequina	17.80	0.98
(-)-epicatequina	17.87	0.98
<i>Tiramina</i>	26.81	0.94
<i>Loperamida</i> · HCl	28.73	0.95

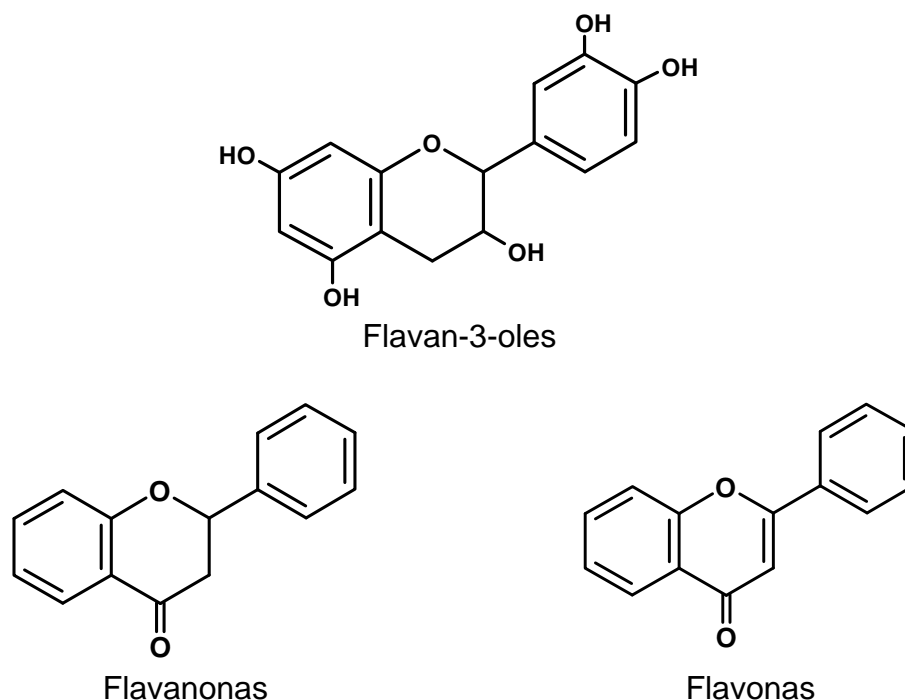


Gráfica 8. Gráfica de barras de las dosis inhibitoria 50 de la motilidad intestinal inducida, para los compuestos puros con comportamiento de dosis- respuesta.

La mayoría de los compuestos evaluados fueron flavonoides, de los cuales sólo los flavan-3-oles: (+)-catequina y (-)-epicatequina, describieron un comportamiento de tipo dosis respuesta y estructuralmente difieren de los otros flavonoides, por la ausencia del grupo carbonilo en la posición 4 del anillo C.

Lo anterior permite sugerir que el la presencia o ausencia del grupo carbonilo en la posición 4 del anillo C en los flavonoides podría estar implicado en el tipo de respuesta resultante hormesis o dosis respuesta.

En el caso de la estereoquímica aparentemente no afecta la actividad inhibitoria ya que (+)-catequina y (-)-epicatequina (Gráficas 6.1, 8 y Tabla 9 y 10), que son estereoisómeros, proporcionaron resultados similares.



Cuadro 13. Estructura general de los flavonoides: flavanonas, flavan-3-oles y flavonas.

La actividad para las incomptinas A y B es muy similar (Gráficas 6.1, 8 y Tablas 9, 10), estructuralmente ambas son semejantes, siendo la única diferencia la presencia del grupo acetilo en la incomptina A.

Al determinar la potencia relativa a la atropina y la loperamida (Tabla 10) de los compuestos aislados con un comportamiento dosis-respuesta, se observa que ninguno muestra efecto comparable a la atropina. En relación a la loperamida las incomptinas A y B son más potentes; mientras que los compuestos (+)-catequina, (-)-epicatequina y tiramina muestran una potencia comparable a la loperamida.

Tabla 10. Potencias relativas de los compuestos puros con comportamiento de dosis-respuesta, referidos a los controles atropina y loperamida

Compuesto	DI <sub>50</sub> (mmol/kg) x 10 <sup>-2</sup>	Potencia relativa*	
		vs Atropina	vs Loperamida
Atropina · H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.133	1.00	0.012
(+)-catequina	6.132	92.91	1.096
(-)-epicatequina	6.156	93.27	1.100
Incomptina A	1.416	21.45	0.253
Incomptina B	0.964	14.61	0.172
Loperamida · HCl	5.595	84.76	1.00
Tiramina	19.544	296.12	3.49

\* Relación de DI<sub>50</sub> del compuesto prueba / DI<sub>50</sub> del compuesto control.

# **VI - CONCLUSIONES**

## VI.- CONCLUSIONES

- El estudio de la actividad inhibitoria de la motilidad intestinal de las plantas medicinales utilizadas como antidiarreicos, proporciona mayor soporte a la validación de su uso como agentes terapéuticos frente a diarreas de tipo no infecciosas.
- Los extractos de las especies: *C. pentadactylon*, *D. incompta*, *G. mexicanum*, *H. glomeratum*, *P. granatum* y *T. graveolens*, objeto de estudio en esta investigación, a una dosis de 300 mg/kg, son capaces de inhibir la motilidad intestinal y pueden ser usados como agentes terapéuticos de la diarrea de tipo osmótica, como la que induce la lactosa.
- De los ocho extractos evaluados, usando un modelo de diarrea osmótica inducida con lactosa, solamente el de *D. incompta* es capaz de describir un comportamiento dosis respuesta. Mientras que los demás describen un comportamiento de tipo hormesis. Este hallazgo es de gran importancia, debido a que caracteriza bajo este modelo a los extractos, caracterización que permitirá darle un uso adecuado y óptimo a los extractos.
- De los compuestos evaluados ninguno resultó ser de potencia mayor o comparable al sulfato de atropina. Con respecto al clorhidrato de loperamida, las incomptinas A y B resultaron ser más potentes. Mientras que (+)-catequina, (-)-epicatequina y tiramina, resultaron tener una potencia comparable al clorhidrato de loperamida.
- En el caso de los flavonoides, podría existir una relación entre el carbonilo de la posición 4 del anillo "C" y el tipo de respuesta hormesis o dosis respuesta.
- Los resultados obtenidos de la evaluación de la actividad inhibitoria de la motilidad intestinal usando un modelo de diarrea osmótica, más la información ya existente sobre la actividad antibacteriana, antiprotozoaria, antisecretoria, etc. valida el uso de las plantas como agentes terapéuticos para diferentes etiologías de la diarrea.

# **VII - PERSPECTIVAS**

## VIII.- PERSPECTIVAS

El extracto de *D. incompta* y los compuestos incomptinas A y B, de los productos naturales evaluados, demostraron ser los productos más activos como agentes terapéuticos de la diarrea de tipo osmótico, pero aún no se conoce información que sustente la inocuidad de estos, por lo cual es importante realizar las pruebas toxicológicas que permitan demostrar su inocuidad.

Los resultados obtenidos de esta investigación más los resultados de otras investigaciones que se realizaron y realizan paralelamente a ésta, permitirán proponer un posible mecanismo farmacológico para los compuestos puros aislados de las plantas medicinales.



# **VIII – BIBLIOGRAFÍA**

## VII.- BIBLIOGRAFÍA

AGUILAR, Abigail, CAMACHO, Juan R., CHINO, Soledad, et al., *Herbario medicinal del Instituto Mexicano del Seguro Social*. IMSS, México, 1994.

ALTIT, Débora, “Diarrea aguda: El síntoma de un problema con orígenes diversos”. *Los protocolos de CORREO FARMACEUTICO*, 9 de junio 2003, 15-17.

ALANÍS, Alma D., “Evaluación de la actividad antibacteriana de algunas plantas medicinales, usadas en la medicina tradicional mexicana, contra enterobacterias causantes de diarrea y disentería: Estudio farmacológico y químico del pericarpio de *Punica granatum* L.”. 2006. Tesis doctoral. Escuela Superior de Medicina – IPN.

ALANIS, Alma D., CALZADA, Fernando, TORRES, Javier, et al., “Antibacterial properties of some plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders”. *J. Ethnopharmacology*, 100 (2005), 153 – 157.

ALANÍS, Alma D., CALZADA, Fernando, CEDILLO, Roberto, et al., “Antiprotozoal activity of the constituents of *Rubus coriifolius*”. *Phytother. Res.*, 17 (2003), 681 – 682.

ALANÍS, Alma D., “(-)-Epicatequina, principio activo contra actividad antiprotozoaria “*in vitro*” contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, obtenido de las partes aéreas de *Rubus coriifolius* Focke”. 2000. Tesis de Maestría. Facultad de química – UNAM.

ALDRICH, *Manual de productos químicos finos y equipo de laboratorio*. Sigma-Aldrich. México, 2003-2004.

ARCE, René, VELASCO, Alfonso, “Farmacología intestinal, hepaticobiliar y pancreática”, en: VELASCO, Alfonso, SAN ROMÁN, Luis, SERRANO, JOSÉ, et al., *Farmacología fundamental*, McGraw-Hill Interamericana, España, 2003.

ARGUETA, Arturo, CANO, Leticia, *Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana*. Instituto Nacional Indigenista, México, 1994. t1 - p.375, t2 – pp. 600-601,644-645, 666, 684-686, 1188-1189.

AURICCHIO S., RUBINO A., LANDOLT M., et al., “Isolated intestinal lactase deficiency in adults”. *Lancet*, 2 (1963), 324-326.

ÁVILA, Oscar, “Estudio antibacteriano y químico de los productos derivados de las flores de *Chiranthodendron pentadactylon* Larreat (Sterculiaceae)”. 2006. Tesis de licenciatura. Facultad de Química – UNAM.

BARBOSA, Elizabeth, CALZADA, Fernando, CAMPOS, Rafael, “*In vivo* anti-giardial activity of three flavonoids isolated of some medicinal plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of diarrhea”. *J. Ethnopharmacology*, 109(2007), 552–554.

BARBOSA, Elizabeth, CALZADA, Fernando, CAMPOS, Rafael, “Anti-giardial activity of methanolic extracts from *Helianthemum glomeratum* Lag. and *Rubus coriifolius* Focke in suckling mice CD-1”. *J. Ethnopharmacology*, 108 (2006), 395 – 397.

BERLIN, Brent, BERLIN, Elois A., *Medical ethnobiology of highland of Chiapas, Mexico. The gastrointestinal diseases*. Princeton University Press, New Jersey. (1995)

CALABRESE, Edward J., “Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine. Re-framing the dose–response relationship”. *EMBO reports*, 5:S1 (2004), S37–S40.

CALZADA, Fernando, YÉPEZ, Liliana, TAPIA, Amparo, “Effect of Mexican medicinal plant used to treat trichomoniasis on *Trichomonas vaginalis* trophozoites”. *Journal of ethnopharmacology*, 113 (2007), 248 - 251.

CALZADA, Fernando, ALANIS, Alma, “Additional Antiprotozoal Flavonol Glycosides of the Aerial Parts of *Helianthemum glomeratum*”. *Phytother. Res.* 21(2007a) , 78–80.

CALZADA, Fernando, YÉPEZ, Liliana, AGUILAR, Abigail, “In vitro susceptibility of *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* to plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders”. *J. Ethnopharmacology*, 108 (2006), 367-370.

CALZADA, Fernando, CERVANTES, J. Antonio, YÉPEZ, Liliana, “In vitro antiprotozoal activity from the roots of *Geranium mexicanum* and its constituents on *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia*”. *Journal of ethnopharmacology*, 98 (2005), 191 - 193.

CALZADA, Fernando, VELÁZQUEZ, Claudia, CEDILLO, Roberto, et al., “Antiprotozoal activity of constituents of *Teloxys graveolens*”. *Phytother. Res.* 17 (2003), 731 – 732.

CALZADA, Fernando, ALANÍS, Alma D., MECKES, Mariana, et al., “*In vitro* susceptibility of *Entamoeba histolytica* and *Giardia lamblia* to some medicinal plants used by the people of southern Mexico”. *Phytother. Res.* 12 (1998), 70 – 72.

CALZADA, Fernando, MECKES, Mariana, RIVERA, Roberto, et al., “Flavonoids of the Aerial Parts of *Helianthemum Glomeratum*”. *Pharmaceutical Biology*, 33: 4 (1995), 351-352.

COOK, Ralph, CALABRESE, Edward J., “The Importance of Hormesis to Public Health”. *Environ Health Perspect*, 114:11 (2006), 1631–1635.

DÍAZ, José B., “Estudio químico de las plantas: *Decachaeta incompta* y frutos de *Juniperus deppeana*”. 1992. Tesis de licenciatura. Facultad de Química – UNAM.

DUDEKULA, Noor, ARORA, Vikas, CALLAERTS, Zsuzsanna, et al., “The Temporal Hormesis of Drug Therapies”. *Dose Response*, 3:3 (2005), 414–424.

DURAND P., “Lactosuria idiopathica in una paziente cond diarrea cronica et acidosi”. *Minerva Pediatr*, 10 (1958), 706-711.

ENATTAH, Sabri, SAHI, Timo, SAVILAHTI, Erkki, et al., "Identification of a variant associated with adult type hypolactasia". *Nat Genet*, 30 (2002), 233-237.

EVANS, William Ch., *Trease y Evans – Farmacognosia*, 13<sup>a</sup> ed. McGraw-Hill Interamericana, México, 1991.

FERGUSON, Anne, "Diagnosis and treatment of lactose intolerance". *British Medical Journal*, 283 (1981), 1423-1424.

FLORES J., ESPLUGUES J., "Farmacología de la motilidad gastrointestinal", en: FLÓRES, Jesús, ARMIJO, Juan A., MEDIAVILLA, África, *Farmacología Humana*, 4<sup>ta</sup> ed. Masson, España, 2004.

GERLIN, Andrea, "A simple solution". *Time*, October 16 (2006), 40-47.

GÓMEZ F., QUIJANO L., CALDERÓN J.S., et al., "3 $\alpha$ -Angeloyloxyhydroxycativic acid, a new diterpene from *Brickellia paniculata*". *Phytochemistry*. 22 (1983), 1292-1293.

GUERRERO C., TABOADA J., DÍAZ J.B., et al., "Incomptinas A y B. Dos heliangólidas aisladas de *Decachaeta incompta*. Estudio preliminar de las actividades biológicas de incomptina B". *Rev Latinoamer Quím*, 23/4 (1994), 142-147.

HARBORNE, Jeffrey B., BAXTER, Herbert, *The handbook of natural flavonoids*. John Wiley & sons, USA, 1999.

HERRERA I., HERNÁNDEZ J., "Epidemiología de la enfermedad diarreica", en: HERRERA, Ismael, ROMERO, Raúl, *Síndrome diarreico Infeccioso*, Medica panamericana, México, 2002.

HOLZEL A., SCHWARTZ V., SUTDLIFFE KW., "Defective lactose absorption causing malnutrition in infancy". *Lancet*, 1 (1959), 1126-1128.

INFANTE D., "Intolerancia a la lactosa: ¿En quién? y ¿Por qué?". *An Pediatr (Barc)*,69:2 (2008), 103-105

JACOBI A., "Milk-sugar in infant feeding". *Trans Am Pediatr Soc*, 13 (1901), 150-160.

KERBER, Michaela, OBERKANINS, Christian, KRIEGSHAUSER. Gernot, et al., "Hydrogen breath testing versus LCT genotyping for the diagnosis of lactose intolerance: A matter of age?". *Clin Chim Acta*, 383(2007), 91-96.

KUMATE, Jesús, GUTIERREZ, Gonzalo, MUÑOZ, Onofre, Manual de infectología clínica. 16 ed, Mendez editores, México. 1998.

LANSKY, Ephraim P., NEWMAN, Robert A., "Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer". *Journal of Ethnopharmacology*, 109:2 (2007), 177-206.

LARA, Fernando, GARCIA, Carmen, *Plantas medicinales de México: composición, usos y actividad biológica*. UNAM. México. 1996.

LIFSHITZ, Alberto, "La pretendida supremacía de lo natural". *Gaceta Médica de México*, 139:3 (2003), 294-298.

LOVELACE, Heather Y., BARR, Susan I., "Diagnosis, Symptoms, and Calcium Intakes of Individuals with Self-Reported Lactose Intolerance". *Journal of the American College of Nutrition*, 24 (2005), No. 1, 51–57.

LUGO, Carlos, "Actividad antibacteriana e inhibición de la propulsión intestinal inducida del extracto metanólico de *Thymus vulgaris* Linne (*Lamiaceae*)". 2005. Tesis de licenciatura. Facultad de química – UNAM.

MALVIDO, Elsa, DEL AMO, Silvia, Médicos y farmacéuticos mexicanos en siglo XIX". *Arqueología Mexicana*, VII (Sep-Oct. 1999), No. 39, 46-51.

MARTÍN P., “Tratamiento no antimicrobiano de la diarrea”, en: HERRERA, Ismael, ROMERO, Raúl, *Síndrome diarreico Infeccioso*, Medica Panamericana, México, 2002.

MARTÍNEZ, Máximo, *Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas*. Fondo de Cultura Económica. México. 1979.

MECKES M., DAVID A., NAVA V., et al., “Activity of some Mexican medicinal plant extracts on carrageenan-induced rat paw edema”. *Phytomedicine*, 11:5 (2004), 446-451.

MECKES, Mariana, CALZADA, Fernando, PAZ, Daniel, et al., “Inhibitory effect of xanthomicrol and 3 $\alpha$ -Angeloyloxy-2 $\alpha$ -hydroxy-13,14Z-dehydrocativic acid from *Brickellia paniculata* on the contractility of Guinea-pig ileum”. *Planta Med*, 68 (2002), 467-469.

MECKES, Mariana, ROMÁN, Rubén, PÉREZ, Salud, et al., “Effects of labdane diterpeno isolated from *Brickellia paniculata* on intracellular Ca<sup>2+</sup> deposit of Guinea-pig ileum”. *Planta Med*, 68 (2002a), 601-604.

MECKES, Mariana, CALZADA, Fernando, TAPIA, Amparo, et al., “Antiprotozoal properties of *Helianthemum glomeratum*”. *Phytotherapy Research*, 13 (1999), 102–105.

MECKES, Mariana, TORRES, Javier, CALZADA, Fernando, et al., “Antibacterial Properties of *Helianthemum glomeratum*, a Plant Used in Maya Traditional Medicine to Treat Diarrhoea”. *Phytotherapy Research*, 11 (1997), 128 – 131.

MECKES, Mariana, VILLAREAL, Ma. Luisa, TORTORIELLO, Jaime, et al., “A microbiological evaluation of medicinal plants used by the Maya people of Southern Mexico”. *Phytotherapy Research*, 9 (1995), 244-250.

MONTGOMERY, Robert, KRASINSKI, Stephen, HIRSCHHORN, JOEL, et al., “Lactose and lactase: Who is lactose intolerant and why?”. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 45:2 (2007), S131 - S137.

MULCARE C., WEALE M., JONES A., “The T allele of a single nucleotide polymorphisme 13.9 kb upstream of the lactase gene (LCT)(C-13,9kbC) does not predict or cause the lactase persistence phenotype in Africans”. *Am J Hum Genet*, 74 (2004), 1102-1110.

MYERS N., “Securing the fabric of life”. *People and the Planet*, 7:4 (1998), 6-9.

OMS, *The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health workers*. 4<sup>th</sup> rev, World Health Organization, Geneva, 2005.

OMS, *Directrices de la OMS sobre buenas prácticas agrícolas y de recolección (BPAR) de plantas medicinales*. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2003.

OMS, *Traditional medicine strategy 2002-2005*. World Health Organization, Geneva, 2002.

OMS, *Situación reglamentaria de los medicamentos, una reseña mundial*. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2000.

OMS, *General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine*. World Health Organization, Geneva, 2000a.

PALACIOS, Francisco, DÉCIGA, Myrna, MATA, Rachel, “Antinociceptive, hypoglycemic and spasmolytic effects of *Brickellia veronicifolia*”. *J. of Ethnopharmacology*, 118:3 (2008), 448-454.

PASRICHA, Pankaj, “Treatment of disorders of bowel motility and water flux; antiemetics; agents used in biliary and pancreatic disease”, en: BRUNTON, Laurence, LAZO, John, PARKER, Keith, *Goodman and Gilman: The pharmacological basis of therapeutics*, 11<sup>va</sup> ed. Mc Graw-Hill (Medical Publishing Division), USA, 2006.

PEÑA, José A., ALFONSO Miguel A., GARCÍA Susana, et al. “Persistencia de actividad lactasa en población residente en el País Vasco”. *Antropo*, 3(2002), 51-60.



PONCE, Héctor, PÉREZ, Salud, ZAVALA, Miguel A., et al., "Relaxant effect of xanthomicrol and 3 $\alpha$ -Angeloyloxy-2 $\alpha$ -hydroxy-13,14Z-dehydrocaticvic acid from *Brickellia paniculata* on rat uterus". *Biol. Pharm. Bull*, 29(2006) 1501-1503.

ROSADO, Jorge L., ALLEN, Lindsay H, SOLOMONS, Noel W., "Milk consumption, symptom response, and lactose digestion in milk intolerance". *American Journal of Clinical Nutrition*, 45 (1987), 1457-1460.

ROSALES, Tábata, DE LA GARZA, Mireya, ARIAS, Carlos, et al., "Aqueous crude extract of *Rhoeo discolor*, a Mexican medicinal plant, decreases the formation of liver preneoplastic foci in rats". *Journal of Ethnopharmacology*, 115:3 (2008), 381-386.

SCIOR, Thomas, SÁNCHEZ, Gilberto, LOZANO, Jorge, "La planta medicinal: una auténtica planta química" (parte II), *Informaceutico*, 15:1 (2008), 15-26.

SEGAL, Elena, DVORKIN, Lubov, LAVY, Alexandra, et al., "Bone Density in Axial and Appendicular Skeleton in Patients with Lactose Intolerance: Influence of Calcium Intake and Vitamin D Status". *Journal of the American College of Nutrition*, 22:3 (2003), 201–207.

SERRANO, José S., "Fármacos parasimpaticolíticos", en: VELASCO, Alfonso, SAN ROMÁN, Luis, SERRANO, JOSÉ, et al., *Farmacología fundamental*, McGraw-Hill Interamericana, España, 2003.

SSA, *Farmacopea herbolaria de los estados unidos mexicanos*. SSA-Comisión permanente de la farmacopea de los estados unidos mexicanos, México, 1991.

SOLOMONS, Noel, IBAÑES, Roberto, VITERIO, Fernando, "Reduced rate of breath hydrogen excretion with lactose tolerance tests in young children using whole milk". *The American Journal of Clinical Nutrition*, 32 (1979), 783-786.

THAYER, Kristina, MELNICK, Ronald, BURNS, Kathy, et al, "Fundamental Flaws of Hormesis for Public Health Decisions". *Environ Health Perspect*, 113 (2005), 1271-1276.

TORTORIELLO, Jaime, MECKES Mariana, VILLARREAL, Ma. Luisa, et al., “Spasmolytic activity of medicinal plants used to treat gastrointestinal and respiratory diseases in highland of Chiapas”. *Phytomed*, 2 (1995), 1-10.

TRUJILLO, Romeo J., GARCÍA, Luis E., “Indigenous knowledge of the effect of local medicinal plants over agricultural pests in Chiapas highlands, México”. *Agrociencias*, 35:6 (Nov-Dic 2001), 685 – 692.

VELASCO, Alfonso, “Farmacometría. Desarrollo y evaluación de nuevos farmacos”, en: VELASCO, Alfonso, SAN ROMÁN, Luis, SERRANO, JOSÉ, et al., *Farmacología fundamental*, McGraw-Hill Interamericana, España, 2003.

VELASCO, Ana Ma., “Representación de algunas plantas medicinales en la arqueología”. *Arqueología Mexicana*, VII (Sep-Oct. 1999), No. 39, 24-29.

VELÁZQUEZ, Claudia, CALZADA, Fernando, TORRES, Javier, et al., “Antisecretory activity of plants used to treat gastrointestinal disorders in Mexico”. *Journal of Ethnopharmacology*, 103 (2006), 66-70.

VELÁZQUEZ, Claudia, “Evaluación in vivo de la actividad inhibidora de la secreción intestinal inducida por la toxina de *Vibrio cholerae* de 26 plantas medicinales: estudio fitoquímico bio-dirigido del extracto metanólico de las flores de *Chiranthodendron pentadactylon*”. 2006a. Tesis Doctoral. Escuela superior de medicina – IPN.

VESA, Tuula, MARTEAU, Philippe, KORPELA, Riitta, “Lactose Intolerance”. *Journal of the American College of Nutrition*, 19 (2000), No. 2, 165S–175S.