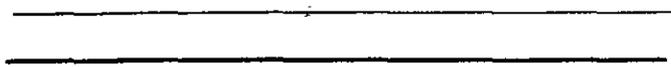


Ref.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA



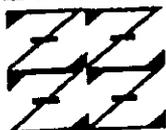
EVALUACION FARMACOLOGICA DEL EFECTO  
GASTROPROTECTOR DE LOS TRITERPENOIDES DE LA  
CORTEZA DE CUACHALALATE (*Amphipterygium adstringens*)  
EN RATA WISTAR.

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLGO  
P R E S E N T A  
BENITEZ YAÑEZ JAVIER

DIRECTOR: ANDRES NAVARRETE CASTRO.

ASESOR: BENITO REYES TREJO.

UNAM  
FES  
ZARAGOZA



LO HUMANO EJE  
DE NUESTRA REFLEXION

MEXICO D. F

1998

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

261831



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.

## **AGRADECIMIENTOS.**

Mi más profundo y sincero agradecimiento al Dr. Andrés Navarrete Castro y al M. en C. Benito Reyes Trejo, por compartir sus conocimientos y experiencias durante la dirección de este trabajo.

A mis compañeros y amigos del Laboratorio de Productos Naturales, por sus valiosos consejos y los momentos inolvidables que compartimos durante este tiempo

A la Universidad Autónoma Chapingo, por las facilidades proporcionadas para la realización de este trabajo.

## **DEDICATORIAS.**

A mis padres Feliciano y Francisca, con respeto y cariño.

A mis hermanas Diana Cecilia y Nadia, por su apoyo incondicional.

A mi sobrino Sergio, por dar felicidad a mi existencia.

A mi tío Genaro y a su familia, por sus consejos.

A *mis amigos*, por brindarme lo más importante sin pedir nada a cambio, su amistad.

Este trabajo de tesis fue realizado en las instalaciones del Laboratorio de Productos Naturales del Área de Química del Departamento de Preparatoria Agrícola de la Universidad Autónoma Chapingo, bajo la dirección del Dr. Andrés Navarrete Castro y la asesoría del M. en C. Benito Reyes Trejo.

# ÍNDICE GENERAL.

RESUMEN.	1
I. INTRODUCCIÓN.	2
II. FUNDAMENTO TEÓRICO.	4
2 Úlcera gástrica	4
2.1. Etiología y patología.	5
2.2. Sintomatología.	8
2.3. Modelos experimentales de úlcera.	8
2.4 Úlcera en México.	9
3. Terapéutica de la úlcera	11
3.1. Antiácidos.	12
3.2. Antisecretores.	16
3.2.1. Anticolinérgicos.	16
3.2.2. Antihistamínicos.	17
3.2.3. Inhibidores enzimáticos.	20
3.2.4. Antagonistas de la gastrina	22
3.3. Citoprotectores.	23
3.3.1. Sucralfato.	25
3.3.2. Sales de bismuto.	27
3.3.3. Prostaglandinas.	29
3.3.3.1. Análogos de las prostaglandinas.	29
3.3.4. Citoprotección prostaglandina-independiente.	32
3.3.4.1. Grupos sulfhidrido.	32
3.3.4.2. Factor de crecimiento epidérmico (FCE), somatostatina y meciadanol.	33
3.3.5. Sulglicótido.	34
3.3.6. Esaprazol.	34
3.3.7. Alginato.	35
3.4. Erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> .	36
4. Principios activos aislados de plantas con actividad antiulcerosa.	38
4.1. Triterpenoides.	38
4.1.1. Otros triterpenoides.	38
4.1.2. Sesquiterpenoides	41
4.2. Saponinas.	42
4.2.1. Otros terpenoides.	42
4.3. Flavonoides.	44
4.3.1. Catequinas, metilcatequinas y taninos.	44
4.3.2. Otros flavonoides.	46
4.4. Alcaloides.	48
4.5. Carbohidratos.	52
4.5.1. Polisacáridos	52
4.6. Ácidos orgánicos.	52
4.7. Aceites.	53
4.8. Lignanós.	54
4.9. Compuestos diversos.	55
4.10. Extractos de plantas.	60
5 Generalidades del <i>Amphipterygium adstringens</i> .	64
5.1 Descripción.	64
5.2. Constitución química.	65
5.3. Actividad biológica.	69

<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</b>	<b>70</b>
<b>IV. OBJETIVOS.</b>	<b>72</b>
4.1. Objetivo general.	72
4.2. Objetivos particulares.	72
<b>V. HIPÓTESIS.</b>	<b>73</b>
<b>VI. MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	<b>74</b>
6.1. Material de laboratorio.	74
6.1.1. Material.	74
6.1.2. Material biológico.	74
6.1.3. Material vegetal	75
6.1.4. Equipo.	75
6.1.5. Reactivos.	75
6.2. Metodología.	76
6.2.1. Material vegetal.	76
6.2.2. Método de extracción.	76
6.2.3. Fraccionamiento del extracto metanólico.	78
6.2.4. Fraccionamiento cromatográfico.	79
6.2.5. Administración de tratamientos	79
6.2.6. Inducción de úlcera con etanol.	80
6.2.7. Cálculo del índice de lesión.	82
6.2.8. Análisis estadístico.	82
<b>VII RESULTADOS.</b>	<b>83</b>
<b>VIII DISCUSIÓN DE RESULTADOS.</b>	<b>92</b>
<b>IX. CONCLUSIONES.</b>	<b>95</b>
<b>X. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>96</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS.

FIGURA 1. Pirenzepina. ....	16
FIGURA 2. Cimetidina. ....	17
FIGURA 3. Ranitidina. ....	19
FIGURA 4. Nizatidina. ....	19
FIGURA 5. Famotidina. ....	20
FIGURA 6. Omeprazol. ....	21
FIGURA 7. Proglumida. ....	23
FIGURA 8. Sucralfato. ....	25
FIGURA 9. Misoprostol. ....	30
FIGURA 10. Enoprostil. ....	31
FIGURA 11. Esaprozol. ....	35
FIGURA 12. Carbenoxolona sódica. ....	38
FIGURA 13. Ácido oleanólico. ....	39
FIGURA 14. Acetato de lupeol. ....	39
FIGURA 15. Taraxerol. ....	40
FIGURA 16. Ácido ursólico. ....	40
FIGURA 17. Ácido serícico: R = H. ....	40
FIGURA 18. Acetato de 1'-acetoxicavicol: R = H. ....	43
FIGURA 19. Gefarnato. ....	43
FIGURA 20. Plaunotol. ....	44
FIGURA 21. Catequina. ....	45
FIGURA 22. Apigenina. ....	45
FIGURA 23. Luteolina. ....	46
FIGURA 24. <i>Matrina</i> . ....	49
FIGURA 25. Oximatrina. ....	49
FIGURA 26. Nigakinona. ....	51
FIGURA 27. Ácido linoleico. ....	53
FIGURA 28. Ácido 6-gíngesulfónico. ....	53
FIGURA 29. Isosquizandrina. ....	55
FIGURA 30. Xanthoangelof E. ....	58
FIGURA 31. Sarsasapogenina. ....	65
FIGURA 32. Ácido masticadienónico. ....	65
FIGURA 33. Ácido 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico. ....	66
FIGURA 34. Ácido isomasticadienónico. ....	66
FIGURA 35. Ácido 3-EPI-hidroximasticadienónico. ....	66
FIGURA 36. Ácido oleanólico. ....	66
FIGURA 37. Ácido 3- <i>epi</i> -oleanólico. ....	67
FIGURA 38. Ácido instipolinácico. ....	67
FIGURA 39. Ácido cuachalácico. ....	67
FIGURA 40. $\beta$ -sitosterol. ....	67
FIGURA 41. 27-Acetoxi-3 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -hidroxidammara-12, 24-dieno. ....	68
FIGURA 42. Ácidos alquilfenólicos. ....	68
FIGURA 43. Aldehídos alquilfenólicos. ....	68

## ÍNDICE DE DIAGRAMAS.

DIAGRAMA 1. Preparación de los extractos hexánico y metanólico de la corteza de cuachalalate ( <i>Amphipterygium adstringens</i> ).-----	77
DIAGRAMA 2. Preparación del fraccionamiento del extracto metanólico de la corteza de cuachalalate ( <i>Amphipterygium adstringens</i> ).-----	78
DIAGRAMA 3. Método de evaluación del efecto gastroprotector de los metabolitos aislados de la corteza de cuachalalate ( <i>Amphipterygium adstringens</i> ).-----	81

## ÍNDICE DE GRÁFICAS.

GRÁFICA 1. Comparación de la evaluación gastroprotectora del ácido 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico en forma amorfa y cristalina-----	91
--	----

## ÍNDICE DE TABLAS.

TABLA 1. Fármacos empleados en el tratamiento de úlceras pépticas .....	11
TABLA 2. Antiácidos empleados en el tratamiento de la úlcera. ....	15
TABLA 3. Plantas mexicanas utilizadas como antiulcerosas. ....	63
TABLA 4. Resumen de la cromatografía en columna de la fracción triterpénica. ....	84
TABLA 5. Constantes físicas y espectroscópicas del $\beta$ -sitosterol. ....	85
TABLA 6. Constantes físicas y espectroscópicas del ácido 3- <i>epi</i> -oleanólico. ....	86
TABLA 7. Constantes físicas y espectroscópicas del ácido masticadienónico .....	87
TABLA 8. Constantes físicas y espectroscópicas del ácido 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico. ....	88
TABLA 9. Resultados de la actividad gastroprotectora de los metabolitos aislados de la corteza de cuachalalate. ....	90

## NOTACIONES.

°C	Grados Celsius.
cm	Centímetros.
DE <sub>50</sub>	Dosis efectiva media.
g	Gramos.
h	Horas.
IR	Infrarrojo.
kg	Kilogramos.
L	Litros.
M	Molaridad.
MHz	Megahertz.
mm	Milímetros.
mg	Miligramos.
min	Minutos.
mL	Mililitros
mM	Milimolaridad.
N	Normalidad.
ng	Nanogramos.
p. f.	Punto de fusión.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
μeq	Microequivalentes.
μg	Microgramo.
μM	Micromolaridad.

## RESUMEN.

Con el propósito de contribuir en la evaluación de los tratamientos terapéuticos utilizados en la medicina tradicional mexicana, se realizó la evaluación de la actividad gastroprotectora de los triterpenoides aislados de la corteza de cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) en úlcera gástrica en rata Wistar por medio de la inducción de úlcera con etanol.

Los compuestos aislados de la fracción triterpénica de la corteza de cuachalalate fueron:  $\beta$ -sitosterol, ácido 3-*epi*-oleanólico, ácido masticadienónico y ácido 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico, con los cuales se realizó el ensayo biológico.

El ácido 3-*epi*-oleanólico, fue el que presentó la mayor actividad gastroprotectora con un 88.78 % de protección, además de que el ácido 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico se evaluó tanto en su forma cristalina como amorfa.

De los resultados obtenidos se afirma que el cuachalalate posee un efecto gastroprotector sobre las lesiones en estómago, lo que justifica el uso de esta planta en la medicina tradicional.

## I. INTRODUCCIÓN.

La úlcera péptica es una enfermedad en la cual se produce lesión en aquellas partes del aparato digestivo que están en contacto con el jugo gástrico. Cuando es crónica se presenta en las regiones del tubo digestivo, que entran en contacto con el jugo gástrico, aunque se sugiere la designación anatómica tal como úlcera "gástrica" y "duodenal" (Bokus y Henry, 1985; Villalobos, 1985).

Por otro lado, la úlcera péptica es un padecimiento que aún cuando no es un problema de salud importante en nuestro país, los pocos estudios epidemiológicos revelan un aumento paulatino de incidencia en la población mexicana, del 0.10 % en el año de 1930 al 0.60 % para 1980 (Escobedo *et al.*, 1987).

Así mismo, es importante señalar que a pesar de que en la actualidad se cuenta con muchos medicamentos con diferente mecanismo de acción para el tratamiento de úlceras pépticas, como lo son los antiácidos, antisecretores y citoprotectores, ésta enfermedad sigue teniendo un alto índice de morbilidad y mortalidad (Espejo y Noguez, 1990).

Cabe señalar que dentro de la cultura herbolaria de nuestro país, se tiene un registro de más de 56 plantas utilizadas para tratar este padecimiento, dividiéndose claramente el uso específico en gastritis y úlcera, sin embargo, sólo se cuenta con la comprobación experimental de tres de ellas; la corteza de cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) (Navarrete *et al.*, 1990), las hojas de Axihuitl (*Eupatorium aschenborniaum*) (Navarrete *et al.*, 1992), la cancerina *Hemiangium excelsum* (Navarrete *et al.*, 1992) siendo la primera de ellas el objeto de estudio del presente trabajo, el cual tiene como finalidad la evaluación del efecto gastroprotector

de los triterpenoides aislados de la corteza, empleando para ello la inducción de úlcera experimental con etanol absoluto.

## II. FUNDAMENTO TEÓRICO.

### 2. Úlcera gástrica.

La úlcera es una pérdida circunstancial de la mucosa epitelial que se extiende a través de la *muscularis mucosae* en las partes del tubo digestivo expuestas al jugo gástrico. En tanto que las alteraciones restringidas sólo a la mucosa, se denominan erosiones (Wyngaarden, 1985).

Para lograr diferenciar las lesiones de la mucosa por erosión y la úlcera, se toma en cuenta la profundidad de dichas lesiones. Por otro lado, la pérdida de la sustancia limitada a la mucosa, se conoce como erosión, y se cura mediante la regeneración epitelial sin formación de cicatriz, la lesión que se extiende a través de la *muscularis mucosae* se regenera mediante el desarrollo de tejido de granulación. Una úlcera aguda se caracteriza por la presencia de bordes y un fondo en donde el tejido conjuntivo es escaso o no existe, en tanto que en una úlcera crónica se distingue tejido fibroso abundante en sus bordes y en su base (Bokus y Henry, 1985).

En la úlcera duodenal, la característica más importante es el aumento de masa de células parietales acompañado de un incremento en la capacidad secretora, además aumenta el ritmo de vaciamiento gástrico en pacientes con úlcera duodenal y esto ocasiona un aumento de carga ácida para el duodeno, sobre todo durante la segunda media hora después de la comida, cuando gran parte de la proteína amortiguadora ha sido consumida o vaciada por el estómago (Sodeman y Sodeman, 1984; Smith y Thier, 1989).

Los pacientes con úlcera gástrica se caracterizan por la ausencia de hipersecreción ácido-gástrica y por la presencia de gastritis crónica superficial o atrófica, alrededor y más allá de la localización de la úlcera del estómago. La presencia

de un reflujo duodenogástrico excesivo, y un incremento en la concentración de ácidos biliares dentro del contenido gástrico, también son típicos de la úlcera gástrica (Sodeman y Sodeman, 1984; Smith y Thier, 1989; Valadez, 1989).

## 2.1. Etiología y patología.

La úlcera péptica es una zona de la mucosa erosionada por la acción digestiva del jugo gástrico, la localización más frecuente es en los primeros centímetros del duodeno. Además, son frecuentes las úlceras pépticas a lo largo de la curvatura menor del extremo antral del estómago o, más raramente, en el extremo inferior del esófago, donde con frecuencia se produce reflujo de jugo gástrico (Sodeman y Sodeman, 1984).

En las úlceras de tipo I, que se producen en el estómago, hay poca o ninguna hipersecreción de ácido. Mientras que en las úlceras de tipo II abarcan tanto úlceras gástricas como úlceras antrales distales (prepilóricas) y duodenales, y se caracterizan por hipersecreción de ácido y trastorno de los efectos de retroalimentación negativa de la acidificación en la descarga de gastrina y la secreción sostenida de ácido (Brunton, 1996).

El desarrollo de la úlcera péptica es el resultado de una zona localizada de necrosis y digestión del revestimiento del tubo digestivo. Esto deja una zona desnuda de moco de la mucosa, susceptible a la posterior digestión (Sodeman y Sodeman, 1984).

La causa ordinaria de la ulceración péptica es el desequilibrio entre la secreción de jugo gástrico y el grado de protección producido por la barrera mucosa gastroduodenal y la neutralización del ácido gástrico por los jugos duodenales. Todas las zonas expuestas a la acción del jugo gástrico poseen gran cantidad de glándulas mucosas, comenzando por las glándulas mucosas del tercio inferior del esófago, luego las células mucosas de la pared del estómago y las células del cuello de las glándulas gástricas, más adelante, las glándulas pilóricas profundas que producen moco, y finalmente, en el duodeno, las glándulas de Brunner, con su secreción mucosa alcalina.

En ocasiones la úlcera penetra vasos sanguíneos causando hemorragia, o atraviesa completamente la pared intestinal, penetrando en órganos vecinos o creando una perforación libre en la cavidad peritoneal. Casi siempre hay actividad regeneradora, que en cualquier momento puede lograr la curación de la úlcera, especialmente si ésta se protege del jugo gástrico (Sodeman y Sodeman, 1984).

Las úlceras duodenales son causadas por la secreción excesiva de ácido y pepsina por las glándulas gástricas, la causa usual es una de las cuatro anomalías siguientes: a) Posible secreción de un moco anormal que tiene un poder protector reducido; b) Disminución de la secreción de moco; c) Incapacidad de los mecanismos de retroalimentación duodenogástricos normales para limitar la magnitud del vaciamiento gástrico hacia el duodeno, o d) Incapacidad de los mecanismos de retroalimentación de secretina pancreática y secretina-conductos biliares para producir secreción de jugo pancreático y bilis lo suficientemente alcalinos como para neutralizar el jugo gástrico a su entrada en el duodeno (Lam, 1984; Spiro, 1987).

La fisiopatología de la enfermedad por ácido péptico puede considerarse como un desequilibrio entre los factores agresivos (ácido, pepsina, infección por *Helicobacter pylori*) y las defensas locales de la mucosa, constituidas por la secreción de bicarbonato, moco y prostaglandinas (Brunton, 1996).

Tanto la úlcera gástrica como la duodenal son más frecuentes en personas que fuman, la úlcera gástrica parece predominar entre los consumidores habituales de aspirina. Los corticosteroides, el alcohol, el café, la indometacina, la fenilbutazona y la reserpina predisponen a la úlcera péptica por su capacidad de modificar las características del moco gástrico, por interferir con la reproducción de la célula epitelial o por aumentar la secreción del ácido (Shorrock *et al.*, 1990; Valadez, 1989; Lanza, 1984).

La úlcera péptica es más frecuente en pacientes con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedades como la cirrosis hepática (Lanza, 1984).

Cabe señalar que la infección por *Helicobacter pylori* esta asociada con gastritis crónica y úlcera gastroduodenal. *H. pylori* es un bastoncillo gramnegativo que coloniza el moco y que se encuentra en la superficie luminal del epitelio gástrico. La infección por *H. pylori* causa gastritis inflamatoria y es un posible factor contribuyente a la enfermedad ulcerosa péptica, el linfoma gástrico y el adenocarcinoma (Blaser y Parsonnet, 1994).

Además del moco que protege a la mucosa, la alcalinidad de las secreciones del intestino delgado protegen al duodeno. Es importante la acción del jugo pancreático, que contiene gran cantidad de bicarbonato de sodio, capaz de neutralizar el ácido clorhídrico y así inactivar la pepsina, de manera que no digiera la mucosa (Bokus y Henry, 1985).

Los mecanismos de defensa están representados por factores clásicos como moco, secreción de bicarbonato, así como por las prostaglandinas, sulfhidrilos, poliaminas y gastroprotectores (Bokus y Henry, 1985)

## 2.2. Sintomatología.

El dolor es el síntoma más notable de la úlcera péptica, que se caracteriza por su cronicidad, periodicidad y relación con la ingestión de alimentos, aunque no se acepta la periodicidad como una característica del dolor en el cuadro gástrico y duodenal (Valadez, 1989). El dolor suele ser agudo o sordo, que se describe como una sensación de ardor vacío o pesadez en la parte alta del estómago, o también como hambre (Smith y Thier, 1989).

Se presentan además náuseas, vómitos, anorexias y pérdida de peso, éstos se pueden producir por hipersensibilidad de la zona lesionada; el vómito puede deberse a un cuadro de éxtasis gástrica, o por hipertonia del píloro o duodeno. Puede haber vómito alimentario producido por el mismo paciente para aminorar el dolor. El vómito del jugo gástrico, se presenta en caso de hipersecreción del mismo (Valadez, 1989; Jerzy, 1970).

Se pueden presentar algunas complicaciones de la úlcera péptica como son: sangrado (la más frecuente), fenómenos obstructivos y penetración hacia órganos vecinos o hacia el peritoneo (Campuzano *et al.*, 1976).

## 2.3. Modelos experimentales de úlcera.

Los modelos experimentales de úlcera deben reproducir, tan fielmente como sea posible, el padecimiento como ocurre en los seres humanos (Galvín y Szabo, 1992). Estos modelos se realizan con el propósito de evaluar la eficacia de los tratamientos terapéuticos (Silen, 1988).

La úlcera gástrica puede ser producida en ratas por una variedad de métodos como son: ligado del píloro, por estrés (por ejercicio muscular forzado, o por transección de la columna vertebral), y por la administración de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos como la aspirina e indometacina, sales biliares, así como con la administración de etanol absoluto o en varias concentraciones, además de la administración de HCl, NaOH, solución hipertónica de NaCl y por daño térmico (Robert *et al.*, 1979).

#### 2.4. Úlcera en México.

En México, la úlcera péptica no constituye un problema mayor como causa de mortalidad general, sin embargo su participación proporcional en dicha mortalidad va incrementándose y en la tasa de mortalidad por entidad nosológica, si bien no ha aumentado, tampoco ha demostrado un descenso significativo. Aunque no se cuenta con datos precisos de incidencia de la úlcera péptica, es frecuente que los habitantes manifiesten tener problemas de úlcera, denominado así a una serie de entidades patológicas tales como gastritis aguda, gastritis crónica, úlcera crónica y otras enfermedades que producen dolores epigástricos (Villalobos, 1985).

La mortalidad por úlcera péptica es mayor en el sexo masculino y tiene un incremento progresivo con la edad. La tasa de mortalidad aumenta en forma importante a partir de los 20 a 29 años de edad (Escobedo *et al.*, 1987).

En 1982, el estudio de las variaciones en la mortalidad, por entidad federativa, mostró que los Estados con mayores tasas de mortalidad por úlcera péptica fueron, en orden descendente: Hidalgo, Guanajuato, Michoacán, Tlaxcala, Zacatecas, Jalisco,

Puebla y Querétaro, con tasas que fluctúan entre 5.16 y 7.38 por cada 100000 habitantes y el estado que mostró la menor tasa fue Campeche (Escobedo *et al*, 1987).

En otro estudio realizado con 14302 pacientes en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, el 7% presentó úlcera, distribuida en úlcera duodenal (77.5%), úlcera gastroduodenal (3.2%), úlcera yeyunal (1.1%) y úlcera esofágica (0.6%). La edad en que se obtuvo el mayor porcentaje de úlcera duodenal fue entre 41 y 50 años. La úlcera en la mujer mexicana también ha aumentado, del 28% en 1960 al 38% en 1980, en relación al hombre (Villalobos, 1985).

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, en México, en el año de 1983 de cada 100000 defunciones, 2934 fueron causadas por este padecimiento, de la cifra anterior 1603 fueron del sexo masculino y 1331 del femenino (OMS, 1988).

### 3. Terapéutica de la úlcera.

Los fármacos empleados en el tratamiento de la úlcera péptica pueden clasificarse en tres grandes grupos: antiácidos, antisecretores y citoprotectores (Espejo y Noguez, 1990). En la tabla 1, se muestra algunos ejemplos de éstos.

**TABLA 1. Fármacos empleados en el tratamiento de úlceras pépticas.**

EFEECTO FARMACOLÓGICO	MECANISMO DE ACCIÓN	FÁRMACO EMPLEADO
ANTIÁCIDOS	NEUTRALIZACIÓN DEL EXCESO DE ACIDEZ.	DIVERSAS SALES PRINCIPALMENTE ALUMINIO Y MAGNESIO
INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA	ANTICOLINÉRGICOS. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES H <sub>2</sub> .  INHIBIDORES ENZIMÁTICOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE GASTRINA.	PIRENZEPINA. CIMETIDINA. RANITIDINA. FAMOTIDINA. OMEPRAZOL.  PROGLUMIDA.
PROTECCIÓN DE LA MUCOSA	ESTABILIZAN A LA MEMBRANA E IMPIDEN LA ACCIÓN ULCEROGÉNICA DE ALGUNAS SUSTANCIAS EXTERNAS	SUCRALFATO CARBENOXOLONA. SUBCITRATO DE BISMUTO COLOIDAL. MISOPROSTOL. ENPROSTIL.

Espejo, O. y Noguez, A. (1990). *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 21(3):33-38.

### 3.1. Antiácidos.

Los antiácidos son medicamentos cuya actividad es de neutralizar al ácido clorhídrico secretado por las células parietales, elevando el pH gástrico e impidiendo la actividad del pepsinógeno. Su capacidad de neutralización depende principalmente de la dosis y del tiempo de administración en relación a la ingesta de los alimentos. Desde el punto de vista cuantitativo todos los antiácidos son similares en términos de su capacidad para neutralizar al ácido, que se define como la cantidad de HCl 1 N que puede modificarse hasta un pH de 3.5 en 15 minutos. Existen diversos preparados antiácidos, los más utilizados son los antiácidos no absorbibles, principalmente sales de aluminio y magnesio. Los antiácidos absorbibles como el bicarbonato y el carbonato de calcio en la actualidad son limitados (Bettarello, 1985; Brunton, 1996).

Los principales problemas que se presentan con este tipo de fármacos, se relacionan con su corto tiempo de acción y sus efectos adversos como son constipación, diarrea, síndrome de lactoalcalosis, hipercalcemia, nefrolitiasis y bloqueo intestinal de la absorción de fósforo (Bettarello, 1985).

En general, los antiácidos se clasifican como sistémicos y no sistémicos. Un antiácido sistémico se absorbe y por tanto ejerce efectos internos además de los locales en el tubo digestivo, estos fármacos no se recomiendan para uso crónico. Los antiácidos no sistémicos casi no se absorben y su acción primaria es en vías gastrointestinales, se subdividen en amortiguadores y no amortiguadores. Los antiácidos amortiguadores elevan el pH gástrico a un valor cercano a 4, en tanto que los no amortiguadores pueden llevar el pH a 7 o más (Conn, 1991).

El bicarbonato de sodio, es un ejemplo de un antiácido sistémico, es altamente soluble y reacciona casi instantáneamente con el ácido clorhídrico, el bicarbonato se

absorbe de manera rápida en el intestino provocando alcalosis sistémica (Katzung, 1994).

Para uso prolongado se recomiendan los antiácidos no sistémicos amortiguadores, tales como el hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, aminoacetato de dihidroxialuminio. En general tiene un comienzo de acción lento, pero de larga duración y no forman gases. Pueden afectar la absorción de medicamentos, además causar náuseas, vómitos, constipación (Conn, 1991). Estudios previos (Konturek *et al.*, 1990) han demostrado que los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio estimulan los procesos protectores y reparadores en la mucosa gástrica expuesta a irritantes de la misma, como es el caso del etanol tanto en animales como en seres humanos.

Con los antiácidos no sistémicos no amortiguadores, la dosificación y horario son importantes, ya que incrementan el pH gástrico a 7 o más, ejemplos son el carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio. Son de acción rápida, si la dosis es demasiado grande puede ocurrir secreción de ácido por dos razones: 1) el exceso de iones calcio puede estimular la secreción de HCl y gastrina y 2) la fuerte neutralización también estimula la secreción de ácido. Se presenta la formación de gas debido a la producción de bióxido de carbono y además, los iones calcio pueden causar estreñimiento (Conn, 1991).

La acción de los antiácidos en la mucosa gástrica es en muchos aspectos similar a las prostaglandinas. Tanto los antiácidos como las prostaglandinas estimulan la secreción de bicarbonato y de moco, provocando la dilatación superficial de los microvasos. La utilidad de los antiácidos depende de sus tasas de disolución y reactividad, de los efectos fisiológicos del catión, de la solubilidad en el agua y de la presencia o ausencia de alimentos en el estómago (Konturek, 1990; Brunton, 1996).

En la tabla 2, se muestran los fármacos utilizados como antiácidos en el tratamiento de la úlcera.

TABLA 2. Antiácidos empleados en el tratamiento de la úlcera.

ANTIÁCIDO	COMIENZO	DURACIÓN	EFECTOS SECUNDARIOS
-----------	----------	----------	---------------------

**Sistémico**

BICARBONATO DE SODIO	RÁPIDO	CORTA	USO A CORTO PLAZO. FORMACIÓN DE GAS.
CITRATO DE SODIO	RÁPIDO	CORTA	USO A CORTO PLAZO.

**No sistémico-amortiguador**

HIDRÓXIDO DE ALUMINIO	LENTO	LARGA	PUEDEN CAUSAR CONSTIPACIÓN, NAUSEA
FOSFATO DE ALUMINIO			PUEDEN AFECTAR LA ABSORCIÓN DE MEDICAMENTOS
AMINOACETATO DE DIHIDROXIALUMINIO	LENTO	LARGA	PUEDA CAUSAR DIARREA
TRISILICATO DE MAGNESIO			CONTRAINDICADO EN DISFUNCIÓN RENAL

**No amortiguadores**

CARBONATO DE CALCIO	RÁPIDO	CORTA	PUEDA ESTIMULAR LA SECRECIÓN DE HCl. FORMACIÓN DE GAS PUEDA CAUSAR ESTREÑIMIENTO.
HIDRÓXIDO DE MAGNESIO	RÁPIDO	CORTA	PUEDA CAUSAR DIARREA. CONTRAINDICADO EN DISFUNCIÓN RENAL.
ÓXIDO DE MAGNESIO CARBONATO DE MAGNESIO	LENTO	LARGA	PUEDEN CAUSAR DIARREA. CONTRAINDICADOS EN DISFUNCIÓN RENAL.

### 3.2. Antisecretores.

Dentro de este grupo de fármacos se encuentran los anticolinérgicos, los antihistamínicos, los inhibidores enzimáticos y los antagonistas de la gastrina.

#### 3.2.1. Anticolinérgicos.

Los anticolinérgicos, por mucho tiempo fueron los medicamentos más usados para el tratamiento de las úlceras, son compuestos cuya acción es la de bloquear a la acetilcolina e inhibir de esta forma la secreción gástrica producida por la estimulación de ésta. Los anticolinérgicos clásicos como la atropina fueron eliminados de la terapia de las úlceras pépticas, siendo reemplazados con algunas ventajas por compuestos tricíclicos que bloquean predominantemente a los receptores muscarínicos  $M_1$  de las células ganglionares, de las cuales la pirenzepina (figura 1) es el prototipo (Bays, *et al.*, 1990). El uso de la pirenzepina está limitado por sus efectos adversos, siendo los más frecuentes, resequedad de la boca y visión borrosa. Los antagonistas  $M_1$  también inhiben la secreción de gastrina, moco y  $HCO_3^-$  (Brunton, 1996).

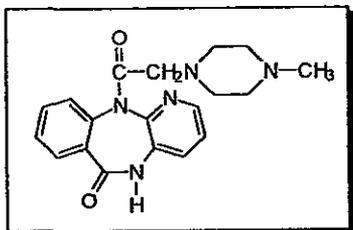


FIGURA 1. Pirenzepina.

Entre los principales anticolinérgicos también se encuentran la bantina, probantina, daranzepina y telenzepina (Bertaccini y Coruzzi, 1985).

### 3.2.2. Antihistamínicos.

El segundo grupo de compuestos clasificados como antisecretores, es el de los antagonistas de los receptores  $H_2$  de la histamina. Este grupo de compuestos, representa sin duda la clase más importante de medicamentos para el tratamiento de las úlceras pépticas. El compuesto característico es la cimetidina (figura 2), un potente inhibidor de la secreción ácido gástrica estimulada por la histamina (Burland *et al.*, 1975). Esta reduce la secreción gástrica basal en pacientes con úlcera duodenal en función de la dosis (Cambielli y Civardi, 1991), también se ha demostrado que provoca una disminución en la producción de pepsina. Cabe señalar que los estudios clínicos han indicado que la cimetidina previene la recurrencia de la úlcera gástrica, sin embargo esto está en discusión (Salena y Hunt, 1987).

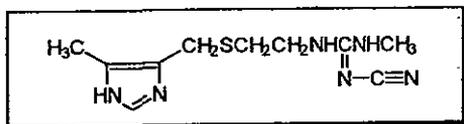


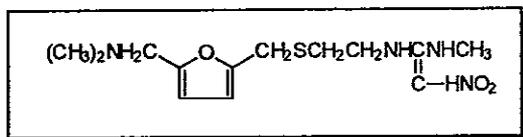
FIGURA 2. Cimetidina.

La eficacia clínica de la cimetidina en la terapia de la úlcera péptica parece ser comparable con los nuevos antagonistas de los receptores  $H_2$  tales como ranitidina, famotidina y nizatidina, disponibles ya desde hace algún tiempo en el mercado (Espejo y Noguez, 1990; Bays y Finch, 1990; Stalnikowicz-Darvasi, 1989; Thomas y Misiewicz, 1984; Palmer *et al.*, 1990; Rodrigo *et al.*, 1989; Lipsy *et al.*, 1990).

Los antagonistas del receptor  $H_2$  inhiben la secreción basal (en ayunas) y nocturna de ácido, y este efecto contribuye en mayor grado a su eficacia clínica, estos antagonistas reducen también la secreción de ácido estimulada por los alimentos, la distensión fúndica y los diversos agentes farmacológicos. Los antagonistas  $H_2$  reducen tanto el volumen del jugo gástrico secretado como su concentración de  $H^+$  (Brunton, 1996).

En el caso de la cimetidina, los efectos adversos que ha presentado son desórdenes mentales (principalmente en ancianos), impotencia o pérdida del libido e incremento de creatinina y transaminasas en el plasma (Espejo y Noguez, 1990). También se conoce que puede aumentar la toxicidad de ciertos fármacos como el diazepam, la warfarina, el propanolol y la teoflina.

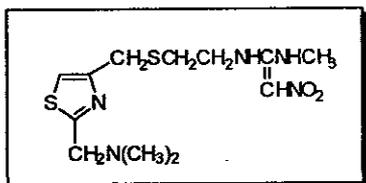
La ranitidina (figura 3) es un fármaco específico para receptores  $H_2$ , inhibe los estímulos de la secreción ácido gástrica en animales y en los seres humanos provoca una reducción en el volumen y la acidez del jugo gástrico, así como la reducción de la actividad péptica de dicha sustancia. La administración de este tipo de fármacos está mejor explicada por la disminución de la conversión de pepsinógeno a pepsina y una inhibición de la actividad péptica y un aumento en el pH gástrico (Mills *et al.*, 1991).



**FIGURA 3.** Ranitidina.

Con la ranitidina se ha presentado cefalea, fatiga y aumento en los niveles de transaminasa (Thomson y Mohachai, 1987).

La nizatidina (figura 4) es un fármaco que inhibe la secreción basal y la estimulación de la secreción ácido gástrica de manera dosis-dependiente (Pamparana y Battaglia, 1991).



**FIGURA 4.** Nizatidina.

La roxatidina, inhibe la estimulación de la adelinato ciclase por histamina, el efecto de este fármaco es comparable al de la ranitidina (Canali *et al.*, 1991).

La famotidina (figura 5) presenta un antagonismo específico en receptores  $H_2$ , además de la supresión de la secreción ácida de las células parietales ambas a condiciones basales y bajo estimulación con histamina, pentagastrina, metacolina, dimaprit y la presencia de alimentos (Campoli-Richards y Clissol, 1986; Takagi *et al.*, 1983). También disminuye la producción de pepsina, pero no tiene influencia en el bicarbonato gástrico (Piatti, 1991). La famotidina, de la que se asegura está desprovista de efectos antiandrogénicos, presenta solamente efectos adversos leves como estreñimiento (Thomson y Mohachai, 1987).

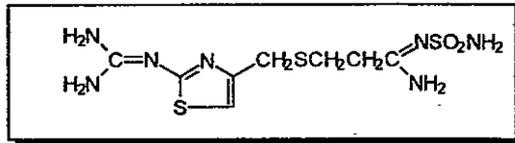


FIGURA 5. Famotidina.

### 3.2.3. Inhibidores enzimáticos.

El mediador final de la secreción de ácido es la  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPasa ("bomba de protones") situada sobre la membrana apical de la célula parietal. Dado que esta bomba es exclusiva de las células parietales, se han creado diversos inhibidores específicos de la misma; tras el descubrimiento de una familia de benzimidazoles sustitutivos, como son el omeprazol (figura 6) y el lansoprazol. Estos constituyen un

medio para inhibir la secreción de ácido hasta cualquier nivel deseado (Lindberg *et al.*, 1990; McTavish *et al.*, 1991; Barradell *et al.*, 1992).

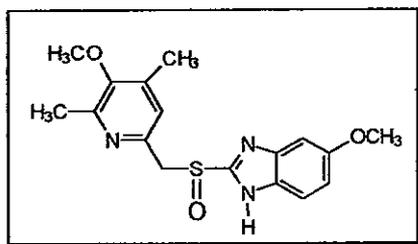


FIGURA 6. Omeprazol

Los inhibidores de la bomba de protones contienen un grupo sulfinil en un puente entre los anillos de benzimidazol sustitutivo y piridina. A pH neutro, omeprazol y lansoprazol son bases débiles químicamente estables y liposolubles, carentes de actividad inhibitoria. Estas bases débiles llegan a las células parietales desde la sangre y se difunden hacia los conductillos secretores, sitio en que los fármacos quedan protonados y, por tanto, atrapados. El agente protonado se "reajusta" para formar un ácido sulfénico y una sulfenamida. Esta última interactúa de manera covalente con grupos sulfhidrilo, en sitios cruciales del dominio extracelular (luminal) de la H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa de amplitud de la membrana. Ocurriendo inhibición completa con dos moléculas del inhibidor fijo por molécula de enzima. Omeprazol y lansoprazol deben considerarse, por tanto, profármacos que necesitan activarse para ser eficaces. La especificidad de los efectos de los inhibidores de la bomba de protones se debe a la distribución selectiva de la H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa a la necesidad de condiciones ácidas para catalizar la generación del inhibidor reactivo, y al atrapamiento del fármaco protonado

y la sulfenamida catiónica dentro de los conductillos ácidos y junto a la enzima objetivo (Brunton, 1996).

Estos agentes producen sólo cambios pequeños y transitorios en el volumen del jugo gástrico y en la secreción de pepsina y factor intrínseco, y no afectan la motilidad gástrica. Los pacientes tratados con omeprazol y lansoprazol experimentan efectos gastrointestinales, entre ellos náusea, diarrea y cólico; en ocasiones provoca erupciones cutáneas e incremento en la actividad plasmática de las aminotransferasas hepáticas (Brunton, 1996).

Omeprazol y lansoprazol promueven la cicatrización de las úlceras de estómago, duodeno y esófago. Tienen utilidad particular para tratar a los pacientes que no reaccionan de la manera adecuada a los antagonistas del receptor  $H_2$  (Espejo y Noguez, 1990; Brunton, 1996).

#### **3.2.4. Antagonistas de la gastrina.**

Uno de los compuestos que representa a este grupo es la proglumida (figura 7), derivado del ácido glutarámico, y que ha sido utilizado principalmente en Europa y Japón, debido a su capacidad de reducir la secreción gástrica. Dicha reducción parece deberse a que la proglumida es un antagonista de la gastrina, aunque se ha observado que no inhibe las secreciones producidas por la histamina o por la acetilcolina (Magous y Bali, 1983). La proglumida tiene una estructura similar a la parte terminal de la gastrina por lo que es posible que pudiera existir una acción competitiva (Espejo y Noguez, 1990). Existen también estudios que hacen referencia a la capacidad de la proglumida para proteger a la mucosa gastroduodenal en los que sugieren que esta

sustancia posee efectos de incremento en la resistencia de la mucosa y de citoprotección (Tariq *et al.*, 1987).

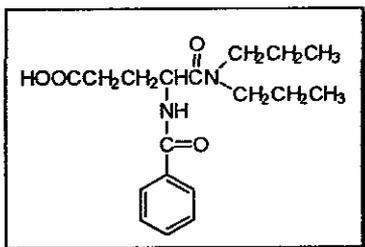


FIGURA 7. Proglumida.

### 3.3. Citoprotectores.

La citoprotección es la propiedad que tienen ciertos compuestos, prostaglandinas principalmente, para proteger varios órganos del aparato digestivo (tracto gastrointestinal, hígado y páncreas) del daño causado por agentes nocivos (Szabo y Goldberg, 1990).

La citoprotección gástrica puede también definirse como una prevención de la hemorragia causada por el daño de la mucosa gástrica, sin la inhibición de la secreción ácida. Esto está relacionado con los sitios y mecanismos de acción, en el primer caso no todo está protegido igualmente, las capas epiteliales superficiales no se conservan al inicio pero son reemplazadas rápidamente por migración adyacente de las células sobrevivientes, y para el segundo caso el proceso está influenciado por varios

componentes tales como los factores neuroendócrinos y vasculares (Szabo y Goldberg, 1990).

El fenómeno citoprotector ha sido estudiado principalmente en el tracto-gastrointestinal, particularmente en el estómago de rata, donde se han identificado dos tipos de citoprotección: directa y adaptativa (Konturek, 1990).

Se le conoce como citoprotección directa a la protección de la mucosa gástrica (gastroprotección) obtenida por la administración de prostaglandinas exógenas (Konturek, 1990).

La citoprotección adaptativa, es la gastroprotección que puede ser inducida no sólo por prostaglandinas, sino también, por la aplicación de diferentes irritantes suaves (etanol al 20 %, NaCl al 5 % ó 5 mM de taurocolato), los cuales previenen las lesiones macroscópicas de la mucosa provocados por agentes necrozantes y estos efectos son parecidos a aquellos inducidos por las prostaglandinas. Este fenómeno se ha denominado así porque se ha demostrado que está mediado por la liberación endógena de prostaglandinas de la mucosa gástrica (Konturek, 1990, Szabo y Goldberg, 1990).

Las prostaglandinas fueron las primeras sustancias denominadas como citoprotectores (Robert *et al.*, 1979), pero en la actualidad existen otros compuestos que se han clasificado dentro de este grupo al presentar una acción semejante a las prostaglandinas; ejemplo de ellos son: el sucralfato, la carbenoxolona, las sales de bismuto y los análogos de las prostaglandinas.

### 3.3.1. Sucralfato.

El sucralfato (figura 8), es la sal de aluminio de la sacarosa con ocho grupos sulfato. En presencia de acidez gástrica se producen algunos iones de hidróxido de aluminio y el compuesto residual queda cargado negativamente, éste se une parcialmente a la proteína desnaturizada y cargada positivamente que se encuentra en la base de la úlcera. La polimerización de la molécula del octasulfato de sacarosa se lleva a cabo principiando con la formación de una sustancia viscosa que representa a la forma activa del sucralfato (Nagashima, 1981). La afinidad por la base del cráter es mucho mayor que por la superficie epitelial y es difícil lavar el gel del cráter (Ligumsky *et al.*, 1984). El sucralfato también inhibe la actividad péptica por acción directa sobre la pepsina y ácidos biliares (Samloff y O-dell, 1985).

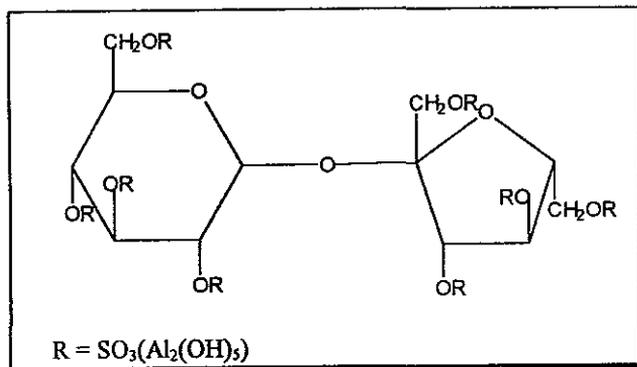


FIGURA 8. Sucralfato.

El sucralfato forma una barrera que impide la actividad del ácido clorhídrico y los ácidos biliares sobre la zona lesionada, además actúa como antiácido local al liberar iones aluminio en la vecindad de la zona lesionada y tiene la capacidad de absorber la pepsina y los ácidos biliares (Esplujes y Esplujes, 1992).

Se ha propuesto que el sucralfato estimula la formación de prostaglandinas en la mucosa gástrica ejerciendo así una acción citoprotectora (Ligumsky *et al.*, 1984).

Algunas investigaciones (Nexo y Poulsen 1987) demuestran que el sucralfato es capaz de formar un complejo con el factor de crecimiento epidérmico (FCE) cargando y liberando dicha sustancia dentro del cráter ulceroso, por lo tanto, el sucralfato estimula la reepitelización de la mucosa promoviendo activamente el proceso de recuperación.

El proceso gastroprotector del sucralfato puede atribuirse a la habilidad de este fármaco de potenciar los factores de defensa de la mucosa gástrica a través de los tres diferentes mecanismos siguientes:

A) Una estimulación de la secreción de moco a través de la modificación de su viscosidad y un incremento en su habilidad de retardar la difusión inversa de iones  $H^+$ .

B) Una producción alta de bicarbonato.

C) La activación de la biosíntesis de prostaglandinas gástricas.

El modo de acción no depende de la modificación del pH gástrico, ya que no interactúa con la absorción de cualquier fármaco tomado al mismo tiempo (Danesh *et al.*, 1987).

En seres humanos se ha observado que se absorbe en muy pequeñas cantidades.

La incidencia y la gravedad de los efectos colaterales del sucralfato son muy bajas; sólo la constipación y una sensación de sequedad bucal parecen ser significativas, aunque también se informa de diarrea, náuseas, malestar gástrico, prurito y mareos (Leung *et al.*, 1983). En algunos reportes clínicos se sugiere que el sucralfato puede interferir con una variedad de medicamentos entre los que se destacan la tetraciclina, fentoína, warfarina y digoxina (Espejo y Noguez, 1990; Brunton, 1996).

### 3.3.2. Sales de bismuto.

Las preparaciones de bismuto trivalente tienen propiedades terapéuticas y son utilizadas mundialmente. El subsalicilato de bismuto y el subcitrato de bismuto coloidal son tal vez los productos más comunes. De uso parenteral se puede mencionar el subcarbonato, subnitrito, subgalato y una variedad de otras sales de bismuto que se encuentran disponibles en varios países (Gorbach, 1990).

Estos compuestos a pesar de no tener capacidad neutralizante del ácido, inhiben la actividad de la pepsina, aumentan la secreción de moco e interactúan con proteínas en el cráter necrótico de la úlcera, tal vez, formando una barrera de difusión del ácido (Lee, 1982; Malferteiler, 1988).

Los compuestos de bismuto tienen una afinidad selectiva para recubrir la úlcera que no se extiende a la mucosa gástrica normal, la cubierta citada aísla la base de la

úlceras de la digestión ácido-pepsina, mientras se lleva a cabo el proceso de reparación apresurado por el influjo de macrófagos (Gorbach, 1990).

En estudios realizados en animales se demostró que la síntesis de prostaglandinas endógenas es estimulada por compuestos de bismuto (Gorbach, 1990).

Los coloides de bismuto también producen desprendimiento de *Helicobacter pylori* del epitelio gástrico, con la consiguiente lisis de la bacteria (Lee *et al.*, 1982; Malfertheiler, 1988).

Se considera que este fármaco posee al menos la misma eficacia que los antagonistas H<sub>2</sub> en el tratamiento de las úlceras pépticas, además tiene algunas ventajas sobre éstos últimos, ya que se ha encontrado menor proporción de recaídas en los pacientes tratados con este fármaco que en los tratados con cimetidina y ranitidina (Salena y Hunt, 1987).

La utilización a largo plazo de sales de bismuto producen a altas concentraciones (100-1000 µg/L) apatía, ataxia media y dolor de cabeza (en su fase temprana), progresando a movimientos mioclónicos, disartria, confusión severa, alucinaciones, encefalopatía, osteodistrofia y hasta la muerte (Baron *et al.*, 1986, Bianchi *et al.*, 1986; Gorbach, 1990).

Se sabe que las sales que provocan generalmente estos trastornos son el subnitrito y el subgalato, pero no así el subcitrato y el subsalicilato (Gorbach, 1990)

### **3.3.3. Prostaglandinas.**

Las prostaglandinas son un grupo de ácidos grasos oxigenados de cadenas largas derivados de un sustrato común, el ácido araquidónico. Son sustancias naturales, que se encuentran en todas las células de los mamíferos.

Las prostaglandinas difieren una de otra por cambios en el carbono 5 del anillo y los sitios 2 de la cadena que está unida a este. Un gran número de análogos de prostaglandinas naturales han sido sintetizados, algunos de los cuales son más estables y potentes que las sustancias naturales (Bokus y Henry, 1985).

Las prostaglandinas estimulan la migración de las células glandulares desde la zona protegida, con una restauración de la superficie epitelial y la renovación de su barrera y funciones de transporte (Konturek, 1990). Cabe señalar que estas solo previenen la necrosis profunda y no la descamación de las células superficiales (Szabo y Goldberg, 1990). Así mismo, las prostaglandinas tienen la capacidad de estimular la síntesis y liberación de moco, incrementar la producción de bicarbonato y aumentar el flujo sanguíneo en la mucosa gastroduodenal (Bright *et al.*, 1988).

#### **3.3.3.1. Análogos de las prostaglandinas.**

Ejemplos de prostaglandinas sintéticas en la actualidad son: el misoprostol y el enoprostil.

El misoprostol (figura 9) es un fármaco efectivo en la protección de la mucosa gastroduodenal contra el daño producido por fármacos anti-inflamatorios no esteroideos.

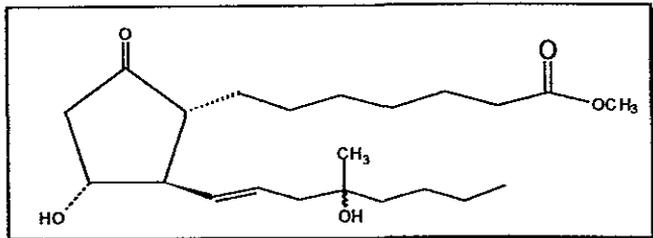


FIGURA 9. Misoprostol.

El misoprostol reduce la estimulación de la secreción ácido gástrica en un buen número de especies animales en respuesta a la estimulación de la pentagastrina, histamina y la comida (Dajani *et al.*, 1976; Lucey *et al.*, 1984).

Se ha observado que el tratamiento con misoprostol limita los efectos ulcerogénicos del etanol absoluto a erosiones superficiales en la porción apical de las células epiteliales columnares en la mucosa gastrointestinal (Grazioli *et al.*, 1991).

El misoprostol estimula la secreción de moco y bicarbonato. Como efectos adversos se reportan diarrea, dolor abdominal, flatulencia y estreñimiento; está contraindicado durante el embarazo (Grazioli *et al.*, 1991).

Por otra parte el enprostil (figura 10) posee propiedades antisecretoras y citoprotectoras al igual que el misoprostol. Se ha encontrado que a dosis sencillas (35  $\mu\text{g}$ ) el enprostil reduce la producción gástrica basal y la secreción ácida estimulada por histamina, pentagastrina o el alimento (Buchanan *et al.*, 1986).

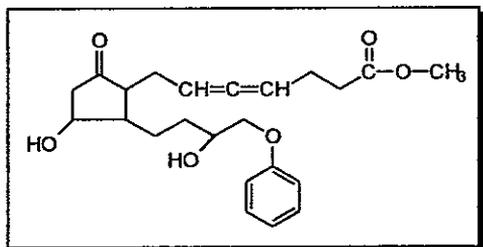


FIGURA 10. Enprostil.

Este fármaco estimula la secreción de moco en rata y en seres humanos (Waterbury *et al.*, 1986; Guslandi *et al.*, 1989). Simultáneamente la producción de bicarbonato parece estar estimulada también (Heyling y Feldman, 1986; Guslandi *et al.*, 1989; Shorrock *et al.*, 1989).

El enprostil también tiene la habilidad de proteger la microvasculatura gástrica contra daños por etanol (O'Brien *et al.*, 1986) y de proteger la mucosa de los efectos nocivos de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos. Se ha demostrado además que es tan efectivo como la cimetidina y más activo que el sucralfato en la prevención del daño de la mucosa provocado por la aspirina (Stiel *et al.*, 1986). Los efectos adversos del enprostil consisten en calambres abdominales y diarrea y no es recomendable en mujeres embarazadas ya que es un abortivo.

Por otro lado, el arbaprostil posee efectos inhibitorios del ácido y citoprotectores. Así mismo, el trimprostil suprime la acidez gástrica (Lee *et al.*, 1987; Penston *et al.*, 1986) y estimula el moco y la secreción de bicarbonato, además de proteger la mucosa gástrica.

El rioprostil es un inhibidor del ácido y citoprotector. Este protege la mucosa gástrica contra daños experimentales causados por agentes necrozantes incluyendo el etanol y los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (Shriver *et al.*, 1985).

### **3.3.4. Citoprotección prostaglandina-independiente.**

Esta gastroprotección incluye sustancias que no estimulan la biosíntesis de prostaglandinas en la mucosa, ejemplo de ello son: grupos sulfhidrilo, el factor de crecimiento epidérmico (FCE), la somastostatina, meciadanol y ciertos antibióticos.

#### **3.3.4.1. Grupos sulfhidrilo.**

La cisteína, metionina y glutatión poseen este tipo de grupos, además de productos naturales presentes en la mucosa gástrica que pueden entrar directamente en reacciones químicas involucradas en la protección de la mucosa. La función citoprotectora de los grupos sulfhidrilos consiste en la conservación de la circulación microvascular de la mucosa a través de la salida de los radicales libres; permitiendo la rápida restitución y proliferación de las células mucosas. Se ha sugerido que los

sulfhidrilos pueden estimular la síntesis de prostaglandinas o reducir la producción de los contenidos mucosos de leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub> (sustancias que favorecen la producción de lesiones ulcerosas) (Konturek, 1990).

#### **3.3.4.2. Factor de crecimiento epidérmico (FCE), somatostatina y meciadanol.**

Los péptidos hormonales como el factor de crecimiento epidérmico y la somatostatina protegen a la mucosa gástrica principalmente contra el daño causado por algunos agentes necrozantes (aspirina acidificada o taurocolato y en menor el daño causado por etanol), el factor de crecimiento epidérmico no afecta la generación de las prostaglandinas mucosas sugiriendo entonces que su mecanismo no esta mediado por éstas.

El factor de crecimiento epidérmico es un polipéptido producido por las glándulas salivales y de Brunner. Este estimula la síntesis del RNA y DNA en la mucosa y además favorece el crecimiento y la reproducción celular y acelera la reparación de la mucosa (Guslandi y Tittobello, 1984).

Se ha encontrado que fármacos antiulcerosos tales como el sucralfato y bismuto coloidal enlazan el factor de crecimiento epidérmico y lo transportan al área ulcerada (Konturek, 1988).

El meciadanol es un flavonoide que no afecta ni al ácido gástrico ni a la secreción de pepsina (Guth, 1987) es un inhibidor de la actividad de la histidina-decarboxilasa, y tiene una potente acción gastroprotectora contra el daño producido

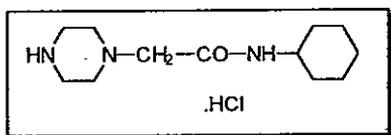
por etanol y aspirina, lo cual puede deberse a la disminución de la formación de histamina en la mucosa (Konturek, 1990), parece ser que es el único agente citoprotector que su mecanismo de acción es otro diferente a la estimulación de la síntesis de prostaglandinas endógenas (Guth, 1987).

### **3.3.5. Sulglicótido.**

El sulglicótido es un glicopéptido en forma de sal de sodio. Este fármaco se comporta como un agente que cubre la mucosa y su acción citoprotectora parece estar relacionada a la estimulación de la producción de prostaglandinas gastrointestinales; e intervenir en el mecanismo de estabilización de la estructura lisosomal en las células mucosas. Las actividades descritas son consistentes con el concepto clínico de la prevención de la formación de úlceras (Brunton, 1996).

### **3.3.6. Esaprazol.**

El esaprazol (figura 11) es un fármaco antiulceroso con efecto citoprotector. Este fármaco demostró ser activo en modelos experimentales de úlcera, en los cuales, uno de los principales factores patogénicos son la deficiencia en los mecanismos de defensa de la mucosa, más que en los modelos de úlcera donde la secreción gástrica juega un papel importante en el desarrollo de las lesiones (Zuccari *et al.*, 1986; Zuccari *et al.*, 1990).



**FIGURA 11.** Esaprazol.

El esaprazol interviene en algunos mecanismos de la defensa de la mucosa tales como:

A) En la actividad citoprotectora que depende pobremente de la liberación de prostaglandinas endógenas (Clavenna *et al.*, 1988; Zuccari *et al.*, 1990).

B) El fármaco incrementa la producción de moco gástrico (Luzzani *et al.*, 1989).

### 3.3.7. Alginato.

Las preparaciones que contienen ácido algínico son una nueva clase de fármacos, capaces de oponer una barrera "mecánica" al reflujo esofágico del contenido gástrico ácido o no ácido. La actividad terapéutica de los derivados del ácido algínico deriva en una transformación local de la suspensión de este polímero por el jugo gástrico en un gel el cual protege mecánicamente la mucosa gástrica de lesiones inducidas por ácido clorhídrico, reduce la acidez del jugo gástrico y evita el reflujo

esofágico por flotamiento de éste sobre el contenido gástrico (De Vicentis *et al.*, 1991)

### 3.4. Erradicación de *Helicobacter pylori*.

Para la erradicación de *Helicobacter pylori*, se emplean programas terapéuticos antimicrobianos dobles o triples, en combinación con fármacos antisecretores, para tratar las úlceras pépticas causadas por lo menos en parte por infección por *Helicobacter pylori*. Se recomienda el tratamiento triple con metronidazol (250 mg, tres veces al día), un compuesto de bismuto (subsalicilato de bismuto), dos comprimidos cuatro veces al día, o subcitrato de bismuto coloidal a razón de 120 mg cuatro veces al día) o amoxicilina (500 mg tres veces al día) durante dos semanas, y produce erradicación del microorganismo en cerca de 90 % de los pacientes. Cuando se tratan las úlceras pépticas, se añade al tratamiento triple un medicamento antisecretor (un antagonista del receptor H<sub>2</sub> o un inhibidor de la bomba de protones), que se puede administrar hasta durante seis meses o de manera profiláctica (Brunton, 1996).

Los efectos adversos que se presentan son: náusea, diarrea y mareos, que son frecuentes en el paciente anciano. Se están sometiendo a estudio combinaciones más sencillas que ofrecen las ventajas de menor número de efectos adversos, y programas posológicos menos complejos. Entre ellas se encuentran las combinaciones de agentes antisecretores con un antibiótico (omeprazol más claritromicina en dosis de 500 mg tres veces al día, amoxicilina, 2 g/día, o bien, ranitidina y subcitrato de bismuto más un antibiótico) (Brunton, 1996).

La importancia de *H. pylori* en la enfermedad ulcerosa duodenal se pone de relieve por las siguientes observaciones: 1) por sí misma, la erradicación de *H. pylori* da por resultado mejor cicatrización de las úlceras que el tratamiento con placebo, 2) la erradicación de *H. pylori* aunada al empleo de antagonistas de los receptores intensifica la tasa de cicatrización de las úlceras en comparación con el empleo de antagonistas del receptor H<sub>2</sub> por sí solo y, por último, 3) los antagonistas de los mecanismos celulares específicos de lesión inducidos por *H. pylori* bloquean sus efectos ulcerógenos. Sin embargo, como la infección por *H. pylori* es relativamente frecuente también en individuos sanos, es poco probable que la infección por *H. pylori* baste por sí sola para producir úlceras. De todas maneras, se recomienda la erradicación de *H. pylori* en pacientes con enfermedad ulcerosa péptica activa (Symposium, 1994).

#### 4. Principios activos aislados de plantas con actividad antiulcerosa.

##### 4.1. Triterpenoides.

Carbenoxolona sódica (figura 12), es un excelente estimulante de la síntesis de moco. Este triterpeno mantiene altos niveles de prostaglandina en la mucosa gástrica. Esto es debido a que se inhibe la acción sobre las enzimas catabólicas 15-hidroxi-PG-dehidrogenasa y  $^{13}$ -PG-reductasa. Es probable que los altos niveles de prostaglandinas sean los promotores de la acción de los factores defensivos de la mucosa contra las ulceraciones (Walker *et al.*, 1975; Vapaatalo *et al.*, 1977; Guslandi *et al.*, 1980).

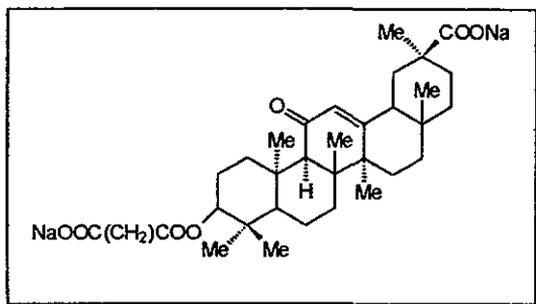


FIGURA 12. Carbenoxolona sódica.

##### 4.1.1. Otros triterpenoides.

El ácido oleanólico (figura 13), se encuentra presente en *Prosopis glandulosa* y en los géneros *Calendula*, *Helianthus* y *Solidago*. Es un triterpeno que presenta actividad antiulcerosa en úlceras inducidas por aspirina, indometacina, reserpina y

tetraastrina. La aspirina e indometacina disminuyen los niveles de prostaglandinas, por lo que el ácido oleanólico promueve la producción de prostaglandinas. El acetato de  $\beta$ -lupeol (figura 14), taraxerol (figura 15) y ácido ursólico (figura 16) inhiben las ulceraciones causadas por el stress en ratas; el ácido ursólico y el acetato de lupeol reducen la ulceración provocada por la ligación del piloro. Estos tres triterpenos están presentes en *Spilanthes ocyimifolia* (acetato de lupeol), *Taraxacum officinale* (taraxerol) y *Psychotria adenophylla* (ácido ursólico) (Gupta *et al.*, 1981; Snyckers *et al.*, 1983).

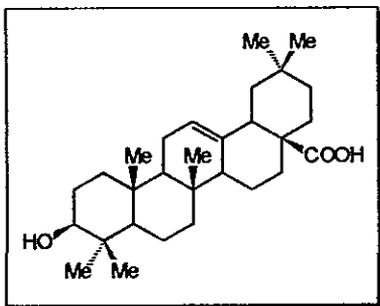


FIGURA 13. Ácido oleanólico.

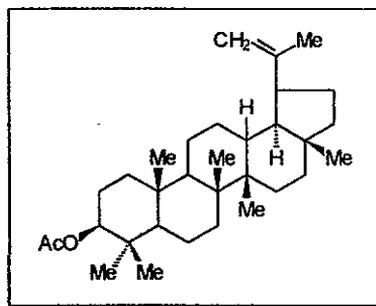


FIGURA 14. Acetato de lupeol.

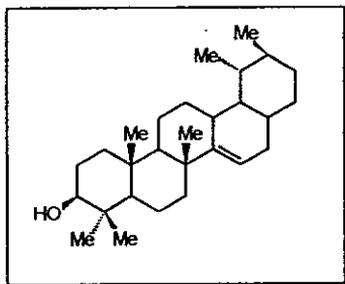


FIGURA 15. Taraxerol.

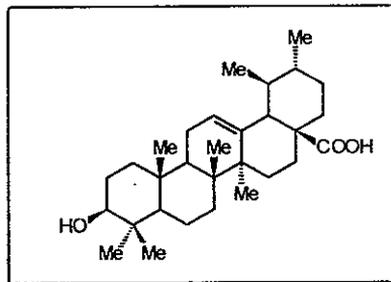


FIGURA 16. Ácido ursólico.

El ácido 2- $\alpha$ -hidroxiursólico, aislado de *Glechoma hederacea* inhibe la úlcera provocada por stress en ratón (Okuyama *et al.*, 1983).

El ácido serícico y el sericosido (figura 17), aislados de *Terminalia sericea*, también presentan actividad antiulcerosa (Mustich, 1975).

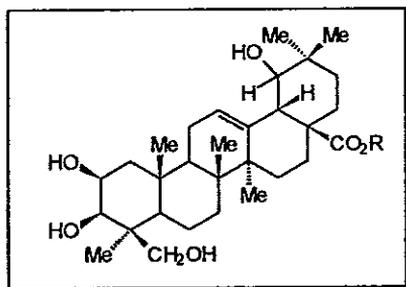


FIGURA 17. Ácido serícico: R = H

sericosido: R = (D)-Glucosil.

#### 4.1.2. Sesquiterpenoides.

Los sesquiterpenoides (saussureaminas A, B, C, D y E) extraídos de las raíces de *Saussurea lappa*, presentan una potente actividad antiulcerosa. La saussureamina A (50 mg/kg) fue administrada por vía oral a ratas macho previo al tratamiento con HCl/etanol (para inducir experimentalmente la úlcera péptica) inhibiendo marcadamente la formación de las úlceras (Yoshikawa *et al.*, 1993).

La evaluación de la actividad farmacológica, de los dos sesquiterpenos, curzerenona y curcumenol, aislados de la rizoma de *Curcuma zedoaria*, se realizó en ratón y en rata. La *C. zedoaria*, es utilizada contra males estomacales en la medicina tradicional china. La curzerenona, a 100 mg/kg, por vía oral, presenta un potente efecto protector contra las lesiones gástricas producidas por el modelo HCl-etanol en ratas, y el curcumenol, a la misma dosis, presentó una acción depresiva del sistema nervioso central, caracterizada por la potenciación de la narcosis inducida por hexobarbital. Ambos compuestos tienen una moderada acción analgésica, pero no presentan una acción hipotérmica a 200 mg/kg (Shin *et al.*, 1994).

Dos nuevos sesquiterpenos, 4-metilazuleno-1-carbaldehído y el ácido 4-metilazuleno-1-carboxílico, fueron aislados de *Calypogeia azurea*. La sal sódica del ácido 4-metilazuleno-1-carboxílico, presentó actividad antiinflamatoria y antiulcerosa (Nakagawara *et al.*, 1992).

## 4.2. Saponinas.

La saponina aislada de *Pyrenacantha staudtis*, presenta una protección contra las lesiones gástricas provocadas en roedores por serotonina, indometacina y ligación del piloro (Agowa *et al.*, 1986).

La saponina chikusetsu III, obtenida de *Panax japonicus*, inhibe la úlcera inducida por stress en ratón a una dosis de 100 mg/kg, inhibiendo un 50.2 % de la úlcera (Tanaka *et al.*, 1989).

La fracción butanólica obtenida del extracto acuoso preparado a partir de la parte aérea de *Baccharis trimera* se evaluó en diferentes modelos ulcerogénicos. El ensayo ulcerogénico mostró que la incidencia de úlceras después del tratamiento con el extracto butanólico por vía intraperitoneal fue 2/6 a 50 mg/kg y 6/6 a 100 mg/kg. Los índices ulcerogénicos fueron 1.3 y 2.7 respectivamente. Los constituyentes activos encontrados en la fracción butanólica son principalmente saponinas, en las cuales el ácido equinocístico (o su enantiómero) es el principal aglicón (Gene *et al.*, 1996).

### 4.2.1. Otros terpenoides.

El acetato de 1'-acetoxicavicol y el acetato de 1'-acetoxieugenol (figura 18), aislados de *Alpina galanga* y *A. conchigera*, también presentan actividad antiulcerosa, pero su mecanismo de acción es desconocido (Ogiso *et al.*, 1974).

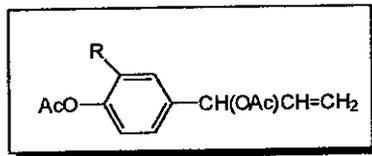


FIGURA 18. Acetato de 1'-acetoxicavicol: R = H.

1' Acetato de acetoxieugenol: R = OMe.

El gefarnato (figura 19), aislado de vegetales frescos también posee actividad antiulcerosa, sin embargo su mecanismo de acción no está bien definido, pero fomenta la síntesis de moco (Cheney, 1940; Cheney, 1950; Adami *et al.*, 1962; Adami *et al.*, 1964; Mori *et al.*, 1969).

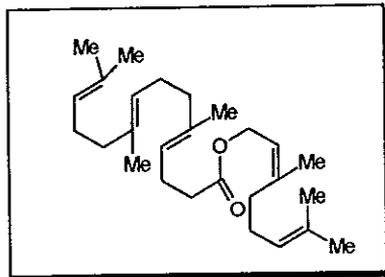


FIGURA 19. Gefarnato.

La nimbidina es un compuesto aislado de *Azadirachta indica*, presenta actividad antiulcerosa a razón de 20-40 mg/kg. Ejerce una protección contra las lesiones gástricas provocadas por aspirina, stress y serotonina en roedores (Taylor, 1984; Pillai *et al.*, 1981; Pillai *et al.*, 1984).

El plaunotol (figura 20), presente en *Croton sublyratus*, aumenta los niveles de las prostaglandinas PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> en el estómago de rata (Ushiyama *et al.*, 1987).

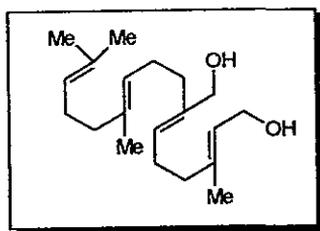
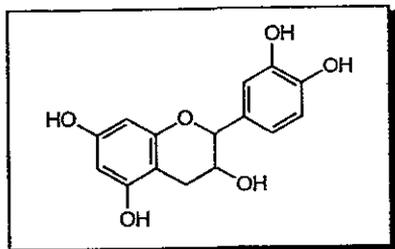


FIGURA 20. Plaunotol.

### 4.3. Flavonoides.

#### 4.3.1. Catequinas, metilcatequinas y taninos.

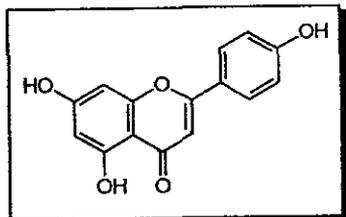
La catequina (figura 21) es un flavonoide aislado de *Artocarpus integra*, este flavonoide inhibe la úlcera empleando el modelo de inmersión en agua del ratón, provocándole stress (Ezaki *et al.*, 1985).



**FIGURA 21.** Catequina

El (+)-(2S, 3R)-3-cyanidol es un estereoisomero de la (+)-catequina, y su actividad antiulcerosa se debe a que inhibe la histidina descarboxilasa. Este inhibe la formación de histamina, la cual estimula la producción de ácido clorhídrico (Parmar *et al.*, 1981).

Acacetina, apigenina (figura 22) y luteolina, presentan actividad antiulcerosa empleando el modelo del daño ocasionado por la administración de histamina en cobayos y posteriormente en la ligación del píloro en ratas (Ciaceri *et al.*, 1972).



**FIGURA 22.** Apigenina.

La luteolina (figura 23) inhibe las erosiones gástricas, la apigenina presenta poca actividad. La acetina no presenta actividad en los dos modelos examinados. La presencia de grupos hidroxilo en el anillo bencénico tienen relación con la actividad antiulcerosa.

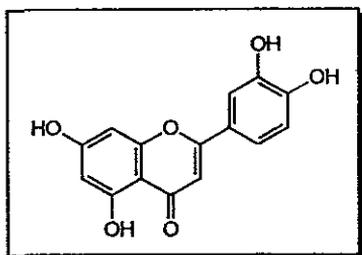


FIGURA 23. Luteolina.

#### 4.3.2. Otros flavonoides.

El efecto del extracto metanólico de las raíces de *Sophora flavescens* se evaluó sobre úlceras gástricas en ratas, inducidas por HCl-etanol. La dosis oral de 1 g/kg de esta planta suprimió completamente la ulceración. Los resultados sugieren que la administración oral de 50 mg/kg de vexibinol, un flavonoide identificado en el extracto, inhibe la ulceración más efectivamente que la spizofurona a 100 mg/kg (Yamahara *et al.*, 1990).

Los flavonoides aislados de la parte aérea de *Glycyrrhiza glabra*, glabranina, galangina, pinocembrina, 8-dimetilaminometil pinocembrina y 6-dimetilaminometil

pinocembrina, presentaron baja toxicidad, además de presentar actividad antiulcerosa (Aminov *et al.*, 1995).

El tratamiento por vía oral de la fracción etérea del extracto flavonoide de *Erica andevalensis* (62.5, 125 y 250 mg/kg) presentó efectividad en la prevención de úlceras gástricas inducidas por stress por exposición al frío en ratas. El contenido de mucosa no se incrementó, aunque estuvo acompañado por un aumento en proteínas y hexosaminas. En los animales con ligación de piloro, los flavonoides mostraron una reducción significativa en la gravedad de las úlceras, de cualquier modo, esto no altera el volumen de secreción gástrica o la acidez comparada con el control. Las úlceras gástricas provocadas por administración oral de etanol absoluto fueron reducidas por el pretratamiento con dosis altas de la fracción etérea del extracto flavonoide (250 mg/kg), de cualquier modo, esto no induce cambios en el contenido de proteínas en la mucosa gástrica (Reyes<sup>a</sup> *et al.*, 1996a).

Del extracto obtenido con acetato de etilo de *Erica andevalensis*, se obtuvo una fracción rica en flavonoides, la cual se evaluó su actividad antiulcerosa en diferentes modelos experimentales. Se realizó el tratamiento por vía oral con el extracto de acetato de etilo y con el flavonoide, que se encuentra en mayor proporción (3-O-D-galactósido de miricetina), para prevenir la ulceración gástrica inducida por stress por exposición al frío en ratas. El contenido de moco no se incrementó, aunque estuvo acompañado por un aumento en proteínas y hexosaminas. En animales con ligación del piloro los flavonoides mostraron una reducción significativa en el número y gravedad de las úlceras. Bajo estas mismas condiciones la acidez no se incrementó con el extracto flavónico y con el 3-O-D-galactósido de miricetina, en comparación con el grupo control. Las úlceras gástricas provocadas por la administración oral de etanol absoluto fue reducida por el pretratamiento con el extracto flavonoide a dosis de 125 a 250 mg/kg y del flavonoide aislado a 25 mg/kg por vía oral (Reyes *et al.*, 1996b).

El extracto obtenido con éter etílico de las partes aéreas de *Bidens aurea*, se evaluó su actividad antiulcerosa en ratas. La mayor eficiencia se observó contra lesiones inducidas por NaCl al 30 %, el cual disminuyó significativamente el daño en todas las dosis probadas (250, 125 y 62.5 mg/kg), además, fue efectiva contra erosiones gástricas inducidas por HCl 0.6 N. Este efecto no pudo ser relacionado únicamente a la producción de mucosa desde grupos tratados con etanol absoluto o NaCl al 30 %, previo a 250 mg/kg del extracto etéreo mostró un incremento en la mucosa gástrica y en el contenido de glucoproteína mucosal. Sin embargo, el extracto etéreo acrecentó la producción de mucosa con grupos SH a todas las dosis probadas después del tratamiento con etanol absoluto y HCl 0.6 N. Con la inducción de la lesión gástrica con NaCl, la dosis más alta de extracto etéreo administrada (250 mg/kg), también produjo un incremento de este parámetro. Los resultados sugieren que un ligero aumento de la concentración del moco y un incremento de compuestos con grupos SH, pueden contribuir al mecanismo de protección mediado por la fracción flavonoide de *B. aurea* en estos modelos experimentales (La Casa *et al.*, 1995).

#### 4.4. Alcaloides.

La atropina, aislada de *Atropia belladonna*, presenta actividad antiulcera en perros, inhibiendo la secreción gástrica, después de una estimulación gástrica provocada por 2-desoxi-D-glucosa, gastrina e histamina (Pendleton *et al.*, 1987).

De la raíz de *Sophora subprostrata* se ha aislado la matrina (figura 24) y oximatrina (figura 25).

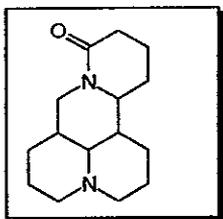


FIGURA 24. Matrina.

Estos alcaloides inhiben la secreción gástrica en ratas a una dosis de 10-50 mg/kg e inhibiendo la formación de úlcera a 250 mg/kg (Yamazaki, 1983).

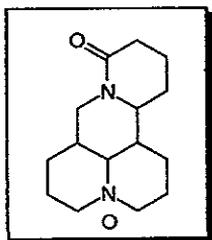


FIGURA 25. Oximatrina.

De *Sophora viciifolia*, se aisló un alcaloide conocido como 13 $\alpha$ -hidroximatrina, el cual presenta actividad antiulcerosa en contra de los siguientes

modelos, stress por inmersión en agua, indometacina y NaOH, pero no presenta efecto en contra de lesiones producidas por HCl y ligación del píloro (Zhu *et al.*, 1993).

Los alcaloides de *Sophora viciifolia* inhibieron la ulceración gástrica inducida por stress por inmersión en agua, indometacina, HCl y la ligación del píloro. Sin embargo, la sofocarpina, un componente de los alcaloides, únicamente inhibió a los dos primeros modelos de ulceración. Esto sugiere que los alcaloides contienen compuestos antiulcerosos más potentes que la sofocarpina (Zhang y Zhu, 1992).

Se logró la obtención de un alcaloide de *Ervatamia divaricata*, mediante la extracción de la planta con etanol al 95 %, el extracto etanólico fue tratado con ácido cítrico y la mezcla resultante se filtró. Al filtrado se le ajustó el pH a 5.7 y a 9 con NH<sub>3</sub> al 28 %, posteriormente se extrajo con cloroformo, obteniéndose el alcaloide, el cual inhibió la úlcera inducida por HCl en un 48.8 % en ratón (Kamato *et al.*, 1989).

La corteza de *Phellodendron amurense* se extrajo con una solución de acetonitrilo-agua, del cual se obtuvo una fracción que contiene alcaloides los cuales presentaron una actividad antiulcerosa en ratas (Hirai *et al.*, 1988).

Los alcaloides de *Scopolia* (scopolamina, anisodina y anisodanina) fueron efectivos agentes antiulcerosos en experimentos en modelos de inducción de úlcera gástrica por stress por exposición al frío, indometacina y ácido acético en ratas, de una manera dosis-dependiente. Los alcaloides de *Scopolia* pueden inhibir la secreción de ácido gástrico y la actividad de la pepsina e incrementar la barrera de la mucosa gástrica y el suero de la gastrina, lo que sugiere que estas acciones pueden contribuir a su efecto antiulceroso (Zhang *et al.*, 1990).

El alcaloide nigakinona (figura 26), es el compuesto antiulceroso aislado de *Picrasma ailanthoides* o *Ailanthus altissima*. Las formas orales de dosificación e

inyecciones contienen derivados de nigakinona. El efecto antiulceroso fue evaluado en ratas, con buena acción inhibitoria sobre el ácido gástrico y secreciones de pepsina (Omoto *et al.*, 1990).

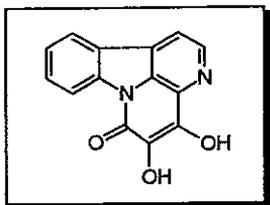


FIGURA 26. Nigakinona.

Varias fracciones de *Picrasma quassioides* fueron ensayadas para su evaluación antiulcerosa en ratas. Un extracto metanólico de la madera previno la secreción de jugo gástrico de una manera dosis-dependiente. El extracto metanólico también mostró el mismo efecto sobre ratas en el modelo de úlcera gástrica inducida por aspirina. Además, al extracto metanólico se le realizaron extracciones con cloroformo y acetato de etilo. El efecto protector fue detectado en la fracción soluble en cloroformo y sus componentes fueron identificados como nigakinona (figura 26) y metilnigakinona. La fracción insoluble en cloroformo, especialmente la fracción soluble en acetato de etilo, mostró un efecto protector sobre la membrana mucosa. Se evaluaron además los efectos de los quassinoides del género *Picrasma* en ratas con el modelo de inducción de úlcera con aspirina (Niiho *et al.*, 1994).

#### 4.5. Carbohidratos.

##### 4.5.1. Polisacáridos

Un polisacárido aislado de *Chinese aloe* (*Aloe vera* var. *chinensis*) presentó actividad contra úlceras gástricas inducidas por stress por inmersión en agua, indometacina y etanol en ratón (Zhong y Zhou, 1995).

La fracción de polisacáridos (BR-1) solubles en agua, se preparó a partir de las raíces de *Bupleurum falcatum* L., los cuales presentaron un efecto protector a la ulcerogénesis inducida por HCl-etanol en ratón. BR-1 se fragmentó en 4 fracciones polisacáridas (BR-2, BR-3, BR-4 y BR-5) por la adición de bromuro de cetiltrimetilamonio, y la fracción BR-2 presentó la inhibición más potente en la formación de la lesión gástrica (Yamada *et al.*, 1991). La administración oral de BR-2 a dosis de 50 a 200 mg/kg inhibió la formación de lesiones gástricas inducidas por agentes necrozantes tales como HCl-etanol y etanol, de una manera dosis-dependiente. Este efecto protector se observó después de la administración oral, intraperitoneal y subcutánea de BR-2 (25-100 mg/kg). Además, BR-2 inhibió la formación de úlceras gástricas que fueron inducidas por stress por la inmersión en agua o la ligación del piloro. La prostaglandina E<sub>2</sub> presente en el jugo gástrico de las ratas y en la mucosa de los ratones no fue influenciada por la administración oral de BR-2 (Sun *et al.*, 1991)

#### 4.6. Ácidos orgánicos.

El ácido linoleico (figura 27), presenta un mecanismo de acción que consiste en incrementar los niveles de prostaglandinas en la mucosa gástrica. Su actividad se

comprobó usando ratas a las cuales se les provocó lesión gástrica usando hidrocortisona. Las dosis administradas fueron 40 mg/kg/día durante 10 días por vía intramuscular y 280-440 mg/kg por vía oral (Bernard *et al.*, 1979).

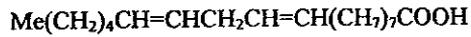


FIGURA 27. Ácido linoleico.

De las rizomas secas de *Zingiber officinale* fue aislado un nuevo agente antiulceroso, el cual es el ácido 6-gingesulfónico (figura 28), que presentó actividad en el modelo de HCl-etanol para inducción de úlcera (Yoshikawa *et al.*, 1992).

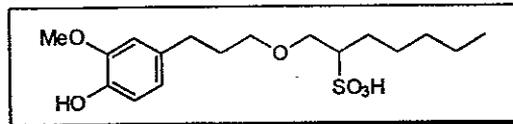


FIGURA 28. Ácido 6-gingesulfónico.

#### 4.7. Aceites.

El aceite volátil de *Hyptis mutabilis* Briq, fue investigado por su disponibilidad para prevenir o reducir la formación de ulceraciones en la mucosa gástrica de ratas machos, inducidas por indometacina por inyección subcutánea. Cuando se administró el aceite (50-100 mg/kg vía oral y vía intraperitoneal) se redujeron significativamente

las alteraciones gástricas producidas por la indometacina en forma dosis-dependiente. El mecanismo de acción de este aceite es desconocido (Barbosa y Ramos, 1992)

El aceite de *Bunium persicum* presentó efectividad en contener la etapa de un proceso inflamatorio. La evaluación de la actividad antiulcerosa de este aceite demostró que la  $DE_{50}$  fue de 0.061 mL/100 g (Khaidarov *et al.*, 1991).

La emulsión realizada con el aceite de la semilla de *Brucea javanica*, inhibió significativamente la úlcera gástrica provocada por la ligación del piloro en ratas (1.4, 2.8 g/kg por 3 días, vía intragástrica), la úlcera gástrica provocada por aspirina en ratón (1.2 g/kg por 3 días intragástrica), la úlcera gástrica provocada por stress por inmersión en agua en ratón (0.6, 0.8 g/kg por 3 días intragástrico) y la úlcera gástrica crónica provocada por ácido acético en ratas (0.5, 10 g/kg por 90 días intragástrica) (Xue *et al.*, 1996).

#### 4.8. Lignanos.

De la extracción con etanol al 95 % de *Mallotus anomalus*, se realizó un fraccionamiento con cloruro de etileno, obteniéndose un lignano. La administración oral del lignano a una dosis de 30 mg/kg inhibió la secreción de ácido gástrico en ratón en un 64 %. Además se preparan cápsulas con 200 partes del lignano, 48 partes de celulosa cristalina, 150 partes de lactosa y 2 mg de estearato de magnesio (Niwa *et al.*, 1989).

Al lignano isosquizandrina (figura 29), presente en *Schizandra chinensis*, se le ha comprobado la actividad antiulcerosa en ratas, a las cuales se les induce la lesión gástrica por stress. El mecanismo de acción no está bien definido (Ikeya *et al.*, 1988)

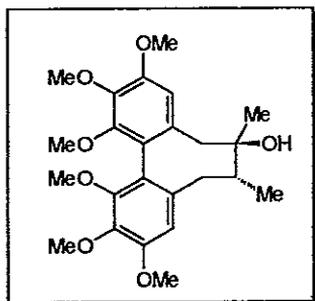


FIGURA 29. Isosquizandrina.

#### 4.9. Compuestos diversos.

Tres glucósidos con potente actividad antiulcerosa se han aislado de *Cinnamomium cassia*. Estos glucósidos son: casiósido, cinamósido y el 3,4,5-trimetoxifenol- $\beta$ -D-apiofuranosil (1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-glucopiranosido. El mecanismo de acción de estos glucósidos no está bien definido (Shiraga *et al.*, 1988).

Otro compuesto conocido como lanzoprazol, es un inhibidor de la bomba de protones, ejerce prominente actividad antiulcerosa vía antisecretoria y acción protectora de la mucosa. Aunque la actividad antisecretoria ha sido explicada por la inactivación de (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPasa en las células parietales, el modo de acción

protectora de la mucosa falta por elucidar. El efecto del lanzoprazol sobre la secreción de bicarbonato duodenal, se estudió en ratas anestesiadas para elucidar el modo de acción protectora de la mucosa. El lanzoprazol (0.1 mM) se aplicó tópicamente al duodeno, el cual incrementó significativamente la secreción de bicarbonato a  $0.36 \pm 0.11 \mu\text{eq}/15 \text{ min}$  ( $21 \pm 5 \%$ ) en comparación con el control. La administración tópica de capsaicina (10 mg/mL) en el duodeno y una infusión intravenosa de un péptido vasoactivo intestinal (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) incrementó la secreción de bicarbonato. La aspersión del duodeno con HCl 100 mM durante 5 minutos incrementó la secreción de bicarbonato. La administración de lanzoprazol (0.3 y 1 mg/kg por vía intravenosa) después de 60 min de la acidificación luminal intensifica la secreción de bicarbonato en forma dosis-dependiente. En ratas pretratadas con capsaicina, los efectos del lanzoprazol sobre la secreción basal de bicarbonato y la secreción inducida por ácido disminuyó significativamente comparado con el grupo control. Estos resultados indican que el lanzoprazol incrementa la secreción basal de bicarbonato y la secreción inducida por ácido en el duodeno en ratas (Inada y Sato: 1996).

El efecto de la capsaicina, cimetidina y la combinación de ambos, se estudió en ratas, sobre la cura de úlceras gástricas crónicas inducidas con ácido acético. El tratamiento comenzó inmediatamente después de la inducción de la úlcera. Al final de una semana, la capsaicina, cimetidina y la combinación de ambos incrementó la presencia de úlceras, pero el efecto del tratamiento con la combinación fue menor que la capsaicina sola. En una preparación gástrica *in vivo*, la capsaicina incrementó el flujo de sangre en la mucosa gástrica, pero con la cimetidina disminuyó. En contraste, la capsaicina no presentó efectos sobre la secreción de ácido gástrico, y su uso con cimetidina no afectó la supresión ácida del último. De este modo, la capsaicina promueve la curación de las úlceras gástricas inducidas con ácido acético, probablemente por su efecto gástrico hiperémico. Aunque la cimetidina también

promovió la curación de las úlceras debido a su efecto inhibitor sobre la secreción ácida (Kang, *et al.*, 1996)

El efecto de la capsaicina por vía intragástrica sobre úlcera gástrica experimental se estudio en el modelo de la ligación del píloro en ratas. La capsaicina aplicada en 40 ng/mL (0.1 µg/kg) protegió contra el daño en la mucosa gástrica provocado por administración intragástrica de aspirina acidificada, etanol al 96 % ó HCl 0.6 M. Después de una aplicación de 400 µg/mL de capsaicina (1 mg/kg) la protección se presentó, mientras tanto, varias horas después, el daño a la mucosa provocado por la aspirina acidificada se intensificó. La capsaicina en 2 y 6 mg/kg (10 y 30 mg/kg) agravó el daño en la mucosa gástrica inducida por aspirina y etanol La capsaicina en 0.1 µg/kg no modificó la acción protectora de la prostaciclina (5 µg/kg) sobre el daño en la mucosa gástrica producido por la administración intragástrica de aspirina acidificada, etanol al 96 % o HCl 0.6 M. La desensibilización local inducida por la aplicación de capsaicina en 2 mg/mL (10 mg/kg) no intervino con el efecto citoprotector de la mucosa de prostaciclina contra el daño en la mucosa provocado por etanol y aspirina. Por lo que se concluye que la capsaicina intragástrica ejerce un doble efecto dosis-dependiente sobre el desarrollo de la úlcera gástrica experimental (Abdel *et al.*, 1995).

Se estudiaron los efectos de la marmina y nobiletina sobre lesiones de úlcera gástrica aguda, gástrica transmucosal y la actividad motora gástrica en ratas y en las contracciones de ileon aislado de cerdos de guinea. La administración oral de marmina y nobiletina presentaron protección, de manera dosis-dependiente en un rango de 10-50 mg/kg, con valores de DE<sub>50</sub> para la marmina y nobiletina de 17.2 y 8.0 mg/kg respectivamente, la aparición de lesiones hemorrágicas gástricas inducidas con etanol Sin embargo, la marmina y nobiletina presentaron efectos mínimos sobre lesiones gástricas inducidas con aspirina a una dosis de 50 mg/kg. La administración

intragástrica de marmina y nobiletina a dosis de 25 mg/kg previenen significativamente la úlcera gástrica transmucosal por inducción con etanol. La marmina y nobiletina muestran intragastricamente, a 25 mg/kg, que inhiben significativamente la actividad motora gástrica. La marmina y nobiletina presentaron relajaciones de manera concentración-dependiente en las contracciones inducidas por acetilcolina, estimulación electrónica transmural e histamina en ileon aislado de cerdos de guinea. Estos descubrimientos sugieren que el efecto antiulceroso de marmina y nobiletina son atribuidos primero, al mantenimiento de la integridad de la barrera mucosa y la inhibición de la actividad motora gástrica y segundo a la prevención de los efectos de acetilcolina endógena e histamina (Takase *et al.*, 1994).

Del rizoma seco de *Zingiber officinale*, se aislaron los siguientes compuestos  $\beta$ -sesquifelandreno,  $\beta$ -bisaboleno, *ar*-curcumeno y 6-shogaol, los cuales son principios activos antiulcerosos (Yamahara *et al.*, 1992).

De las raíces de *Angelica keiskei* se extrajo con acetato de etilo al xanthoangelol E (figura 30), el cual es un agente antiulceroso, a una concentración de 30  $\mu$ M, inhibió un 68.7 % a la  $H^+K^+$ ATPasa y a 100 mg/kg por vía oral, inhibió un 62.7 % la úlcera inducida por stress en rata (Murakami *et al.*, 1992).

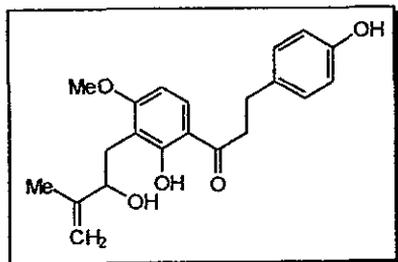


FIGURA 30. Xanthoangelol E.

Un bioensayo de *Eurycoma longifolia* condujo al aislamiento de 4 quasinoïdes, pasakbumina A, B, C y D. Estos quasinoïdes poseen actividad antiulcerosa (Tada *et al.*, 1991).

Investigaciones farmacológicas aportaron que el extracto acuoso de las hojas de *Olea europaea* L., contienen 2.3 % de oleuropeina, la cual posee una potente acción protectora contra úlceras gástricas provocadas por aspirina (Fehri *et al.*, 1996).

Se investigó el efecto farmacológico de la corteza de *Acanthopanax senticosus*. El extracto seco de la corteza preparado con agua caliente, fue redisolto en agua y se usó en el ensayo para el efecto protector de úlcera gástrica sobre ratas con stress, las que se mantuvieron en agua fría. El resultado de una administración oral sencilla del extracto (50, 100 y 500 mg/kg, por día) disuelto en 1 mL de agua destilada no mostró algún efecto protector sobre úlcera gástrica, pero el efecto protector fue observado de una manera dosis-dependiente de la administración oral del extracto (50, 100 y 500 mg/kg, por día) por 2 semanas. La preadministración del extracto a una dosis de 500 mg/kg, mostró la mayor inhibición. Del extracto acuoso se realizaron particiones con éter, cloroformo, n-butanol y agua. La partición butanólica fue usada para una administración oral por 2 semanas, mostrando una inhibición del 61.1 % sobre úlcera gástrica comparada con el grupo control. El ácido clorogénico y el di-O- $\beta$ -D-glucósido de siringaresinol, fueron los componentes mayoritarios de la fracción butanólica, los cuales mostraron un efecto inhibitor sobre úlcera gástrica a 21.4 % y 51.3 % respectivamente (Fujikawa *et al.*, 1996)

#### 4.10. Extractos de plantas.

El extracto etanólico de *Acorus calamus* fue estudiado en ratas por su disponibilidad para inhibir la secreción gástrica y para proteger la mucosa gastroduodenal contra lesiones causadas por la ligación del píloro, la administración de indometacina, reserpina y cistamina, así como agentes citodestructivos como alcohol al 80 %, HCl 0.6 M, NaOH 0.2 M y NaCl al 25 %. A una dosis de 500 mg/kg por vía oral, el extracto mostró actividad antisecretoria y antiulcerogénica en ratas a las cuales se les ligó el píloro, y a la administración de indometacina, reserpina y cistamina. El extracto mostró un elevado efecto protector en contra de agentes citodestructivos (Rafatullah *et al.*, 1994).

El efecto de la planta medicinal conocida como Rikkunshi, y los compuestos de *Zingiberis rhizoma* y *Glycyrrhizae radix*, se estudiaron sobre la mucina gástrica, usando un método para separar y cuantificar la mucina localizada en las diferentes capas de la mucosa gástrica de la rata. La administración oral de un extracto secó de Rikkunshi (1000 mg/kg), *Zingiberis rhizoma* (500 mg/kg) y *Glycyrrhizae radix* (500 mg/kg), previenen significativamente el daño en la mucosa gástrica inducido por etanol al 70 % en ratas. En las ratas tratadas con etanol, el contenido de mucina de la mucosa se redujo, y la disminución en el contenido de la mucina del corpus se inhibió por un tratamiento con Rikkunshi y *Zingiberis rhizoma*. El pretratamiento con Rikkunshi y *Glycyrrhizae radix* incrementaron en la superficie el contenido de mucina en un 140 % y 146 % respectivamente (Goso *et al.*, 1996).

El efecto del pretratamiento con *Ocimum sanctum*, sobre lesiones gástricas inducidas con HCl-etanol en ratas se investigó con respecto al ácido/pepsina, estado antioxidante y glucoproteínas en la mucosa gástrica. El incremento en el volumen y acidez del jugo gástrico y la disminución en la actividad péptica en la exposición de la

mucosa con HCl-etanol se mantuvo cercano a la normalidad en la mucosa con el pretratamiento con *O. sanctum*. La disminución en la proteína y la glucoproteína de la mucosa ulcerada se mantuvo cercano a la normalidad en el tratamiento con *O. sanctum* en la mucosa (Vanisree *et al.*, 1995).

El efecto del extracto obtenido con n-butanol de *Atractylodes japonica*, sobre úlceras gástricas en ratas, se estudiaron en 6 modelos experimentales. El extracto inhibió la formación de úlceras gástricas provocadas por ácido acético, ligación del piloro o indometacina; pero no presentó efecto sobre úlceras provocadas por stress o reserpina. A una dosis de 0.18 g/kg, el extracto incrementó significativamente el contenido de PGE<sub>2</sub> en el jugo gástrico, y disminuyó la acidez total y acidez libre. Los resultados sugieren que el mecanismo farmacológico del extracto de *A. japonica* es complicado, con el incremento en la secreción de prostaglandinas, mejorando la circulación y la promoción la síntesis de DNA, RNA y proteínas (Pu *et al.*, 1996).

El extracto acuoso de la corteza de cuachalalate, mostró un efecto curativo en la úlcera duodenal inducida con indometacina-histamina en rata, reduciendo la severidad de la lesión duodenal y el porcentaje de mortalidad, pero no presentó actividad inhibitoria de la secreción gástrica en ratas ligadas del piloro (Navarrete *et al.*, 1990).

Se evaluó la actividad antiulcerosa de los extractos acuosos de corteza y hojas de *Croton fragilis* (huilocuahuittl). Se evaluó el efecto sobre la secreción gástrica, el efecto antiulcerogénico utilizando aspirina-ácido clorhídrico e indometacina-etanol para producir úlcera gástrica y la combinación de indometacina-histamina para producir úlcera duodenal. Encontrándose que los extractos de hojas y corteza no presentaron efecto antisecretor pero sí presentaron efecto antiulcerogénico, previniendo las lesiones inducidas con aspirina-ácido clorhídrico e indometacina-histamina (Galicia, 1991).

Se evaluó la actividad citoprotectora del extracto metanólico de *Hemiangium excelsaum* (cancerina) por medio de un ensayo biodirigido, empleándose para ello diferentes modelos de inducción de úlcera (glucosa, etanol, aspirina acidificada y ácido clorhídrico). Se encontró que la fracción proveniente de n-butanol presentó efecto citoprotector en la mayoría de los modelos empleados (Nariñan, 1994).

Dentro de la cultura herbolaria de México, se tiene un registro de más de 56 plantas utilizadas para el tratamiento de las úlceras, dividiéndose claramente el uso específico en gastritis y úlcera. En la tabla 3 se presentan algunos ejemplos.

TABLA 3. Plantas mexicanas utilizadas como antiulcerosas.

NOMBRE CIENTÍFICO	FAMILIA	PARTE USADA	REFERENCIA
<i>Acacia schaffneri</i>	Leguminosae	-----	Díaz, 1976
<i>Aloe vera</i>	Liliaceae	Hoja	Estrada 1985
<i>Acalypha phleoides</i>	Euforbiaceae	-----	Díaz, 1976
<i>Agave monticola</i>	Liliaceae	-----	Navarrete <i>et al.</i> , 1992
<i>Arnica montana</i>	Compositae	-----	Navarrete <i>et al.</i> , 1992
<i>Amphyterigium adstringes</i>	Julianiaceae	Corteza	Navarrete <i>et al.</i> , 1990
<i>Bocconia arborea</i>	Papavaraceae	-----	Díaz, 1974
<i>Borago officinalis</i>	Borraginaceae	-----	Del Amo, 1979
<i>Brassica olearata</i>	Leguminosae	Hoja	Del Amo, 1979
<i>Calendula officinalis</i>	Compositae	-----	Martínez, 1969
<i>Cassia alata</i>	Leguminosae	-----	Mendieta <i>et al.</i> , 1981
<i>Carica cauliflora</i>	Caricaceae	-----	Espinosa 1985
<i>Croton fragilis</i>	Euforbiaceae	Corteza, hoja	Estrada, 1985
<i>Cotycophyllum candidissim</i>	Rubiaceae	-----	Martínez, 1985
<i>Equisetum rubustum</i>	Equisetaceae	Planta entera	Espinosa, 1985
<i>Eruca saliva</i>	Cruciferaeae	Hoja, flor	Del Amo, 1979
<i>Eupatorium aschembor</i>	Compositae	Hoja	Martínez, 1985
<i>Heteroteca inuloides</i>		-----	
<i>Hippocratea excelsa</i>	Hipocrataeae	Raíz	Navarrete <i>et al.</i> , 1992
<i>Homelia erecta</i>	Rubiaceae	-----	Estrada, 1985
<i>Homelia patens</i>	Rubiaceae	-----	Espinosa, 1985
<i>Kohleria deppeana</i>	Gesneriaceae	Hoja, flor	Del Amo, 1979
<i>Mentha pulegium</i>	Labiatae	Planta entera	Espinosa, 1985
<i>Minosa tenuifolia</i>	Leguminosae	-----	Martínez, 1985
<i>Nopalea dejecta</i>	Cactaceae	Tallo	Del Amo, 1979
<i>Opuntia sp</i>	Cactaceae	-----	Martínez, 1985
<i>Rosmarinus officinalis</i>	Labiatae	Parte aérea	Espinosa, 1985
<i>Selaginella lepidophylla</i>	Selaginellaceae	-----	Del Amo, 1979
<i>Talujfera pepeirae</i>	Labiatae	-----	Martínez, 1985
<i>Urtica chamaedryoides</i>	Urticaceae	Raíz	Del Amo, 1979

## 5. Generalidades del *Amphipterygium adstringens*.

### 5.1 Descripción.

El *Amphipterygium adstringens* Schiede ex Schlecht (sinónimo *Juliana adstringens* Schlecht) es una planta perteneciente a la familia Julianiaceae, cuyas especies se caracterizan por poseer árboles resinosos. El género es de origen americano y crece desde México hasta Perú (Heywood, 1978).

Esta planta es conocida como cuachalalate, volador, quetchalalatl o cuachalala, es autóctona de México. Se encuentra distribuida en los estados de Nayarit, Jalisco, Michoacán, Guerrero, Oaxaca, Morelos y Puebla (Díaz, 1974; Estrada, 1985; Rzedowsky, 1978; Martínez, 1969; Niembro, 1988).

Es un árbol pequeño de 5 a 8 m de altura, tronco generalmente torcido con pocas ramas, corteza lisa con grandes escamas engrosadas y suberificadas; las hojas se encuentran dispuestas en espiral aglomeradas en las puntas de las ramas, miden de 6 a 13 cm incluyendo el peciolo, compuesto de 3 a 5 foliolos. La planta es dioica, con flores masculinas en panículas aglomeradas hasta 15 cm de largo; flores femeninas solitarias en las axilas de las hojas; florea de mayo a julio en clima cálido-seco; el fruto es una samara seca, indehiscente, fibrosa, sobre pedicelos aplanados y acrescentes hasta formar una especie de ala de 3 a 4 cm de color café-rojizo con una o dos semillas aplanadas de 5 mm de largo (Estrada, 1985; Niembro, 1988).

## 5.2. Constitución química.

Los estudios fitoquímicos realizados sobre esta planta versan fundamentalmente sobre la corteza del árbol, que es la parte que se utiliza en la medicina tradicional. De la corteza de esta planta se ha identificado a la sarsasapogenina (figura 31) (González y Delgado, 1962) y se han aislado e identificado varios ácidos triterpénicos como el ácido masticadienónico (figura 32), el ácido  $3\alpha$ -hidroximasticadienónico (figura 33) (Navarrete, 1982; Soriano-García *et al.*, 1987); el ácido isomasticadienónico (figura 34), el ácido  $3$ -*epi*-hidroximasticadienónico (figura 35), el ácido oleanólico (figura 36), el ácido  $3$ -*epi*oleanólico (figura 37) (Navarrete, 1986; Navarrete *et al.*, 1989); el ácido instipolinácico (figura 38) (Domínguez *et al.*, 1983) y el ácido cuachalácico (figura 39) (Watson *et al.*, 1987);  $\beta$ -sitosterol (figura 40) (Navarrete, 1986); el triterpeno  $27$ -acetoxi- $3\alpha$ ,  $15\alpha$ -dihydroxidammara- $12$ ,  $24$ -dieno (figura 41) (Pérez *et al.*, 1993); tres ácidos alquilfenólicos (figura 42) (Navarrete *et al.*, 1989) y aldehidos alquilfenólicos (figura 43) (Mata *et al.*, 1991).

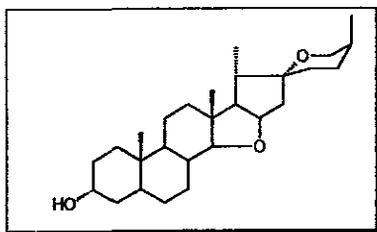


FIGURA 31. Sarsasapogenina.

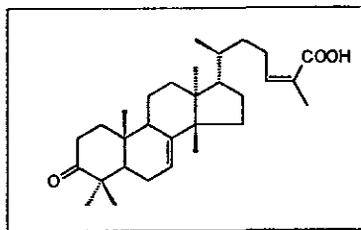


FIGURA 32. Ácido masticadienónico.

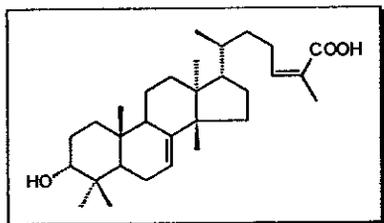


FIGURA 33. Ácido 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico.

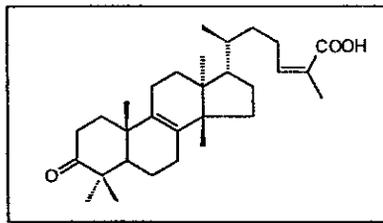


FIGURA 34. Ácido isomasticadienónico.

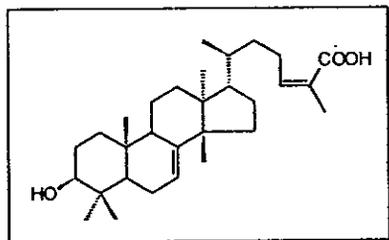


FIGURA 35. Ácido 3-*epi*-hidroximasticadienónico.

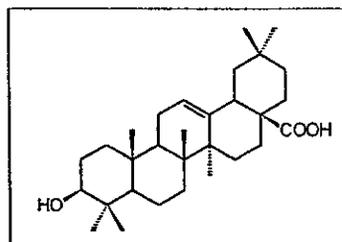


FIGURA 36. Ácido oleanólico.

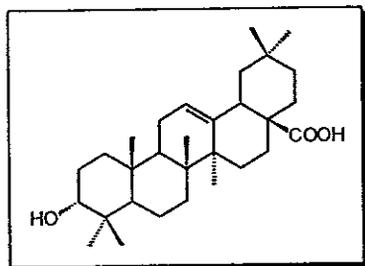


FIGURA 37. Ácido 3-*epi*-oleanólico.

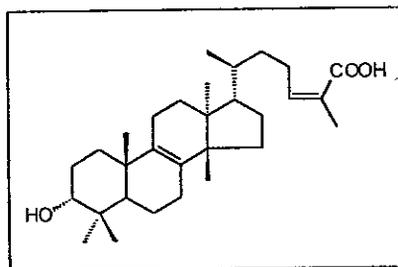


FIGURA 38. Ácido instipolínico.

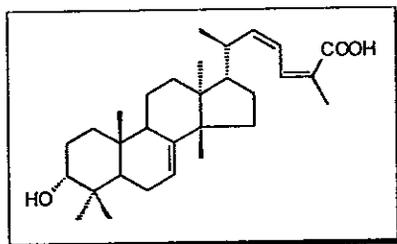


FIGURA 39. Acido cuachalálico.

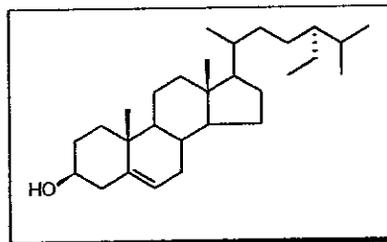


FIGURA 40.  $\beta$ -sitosterol

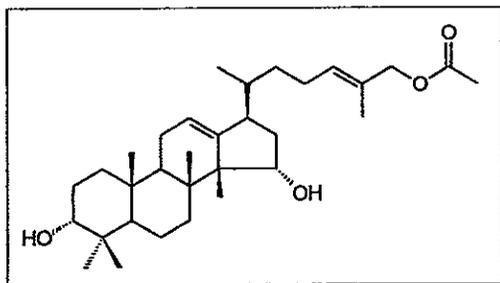


FIGURA 41. 27-Acetoxy-3 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -hidroxidammara-12, 24-dieno.

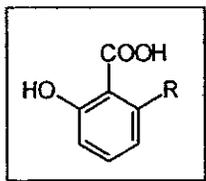


FIGURA 42. Ácidos alquilfenólicos.

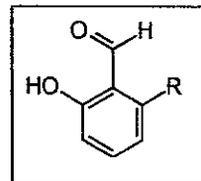
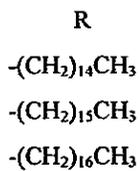
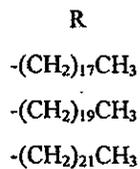


FIGURA 43. Aldehídos alquilfenólicos.



### 5.3. Actividad biológica.

El cuachalalate es una planta medicinal de uso común en la República Mexicana; su corteza se expende en la mayoría de los mercados atribuyéndosele varias propiedades curativas como son: cicatrizante, calmante, antibiótico, en la disolución de cálculos biliares, agente hipocolesterolemiantes, antifúngico, antiinflamatorio, anticancerígeno, para endurecer las encías, como antiséptico para lavar heridas y antiulceroso (Estrada, 1985; Martínez, 1969, Navarrete, 1982; Navarrete *et al.*, 1989).

Se ha comprobado la actividad antiulcerosa de los extractos acuosos de la corteza, la cual no se relaciona con el efecto antagonista de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina (Navarrete *et al.*, 1990). También se ha demostrado que varias fracciones del extracto metanólico de la corteza de esta planta tienen un efecto gastroprotector, el cual se postula como el mecanismo de acción de esta planta (Navarrete *et al.*, 1990; Navarrete *et al.*, 1998).

El extracto hexánico de la corteza de cuachalalate presenta actividad hipocolesterolemiantes (Mata *et al.*, 1991).

Además se han estudiado sus propiedades para actuar como filtro solar, ya que en estudios realizados recientemente se encontró la capacidad del extracto de cuachalalate para absorber las radiaciones ultravioleta (Quintanar *et al.*, 1994).

### III. Planteamiento del problema.

La úlcera gástrica es un padecimiento común y representa un gran problema de salud, en términos de productividad humana y costo de tratamientos para mantener la salud de los individuos que sufren tal padecimiento (Bokus y Henry, 1985), en México, existe una tendencia a incrementar este padecimiento para el cual el costo de los medicamentos es elevado en relación a los bajos ingresos de la población (Pym *et al.*, 1990).

Por otro lado, en nuestro país es común el uso de plantas medicinales tanto por los habitantes de bajos recursos y de regiones rurales, para quienes los medicamentos disponibles en la actualidad son más caros y menos accesibles, como por los habitantes de las zonas urbanas y de las grandes ciudades y de todos los estratos sociales

Son muchas las plantas que se utilizan popularmente en el tratamiento de la úlcera péptica, ya sea en forma individual o en mezclas de ellos, en los llamados preparados. Con respecto a las especies más utilizadas y comercializadas en la mayoría de los mercados, destacan la corteza de la raíz de cancerina (*Hemiangium excelsum*, Hipocrateas) y la corteza del árbol de cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) (Navarrete *et al.*, 1992).

La corteza de cuachalalate cuenta con estudios que demuestran sus propiedades antiulcerosas, tanto del extracto acuoso (Navarrete *et al.*, 1990), como de diferentes fracciones (Martínez-Uribe, 1994), sin embargo no se conoce aún cual o cuales son los compuestos responsables de la actividad antiulcerosa. Lo más que se conoce al respecto es que la actividad es mayor en una fracción cuyos compuestos principales son triterpenos (Navarrete *et al.*, 1998). por lo que el propósito del presente trabajo es avanzar en el estudio de la corteza de cuachalalate para conocer la

naturaleza del o los principios activos a partir de la fracción triterpénica de dicha planta.

#### **IV. Objetivos.**

##### **4.1. Objetivo general.**

Aislar e identificar a los compuestos de la partición de la fracción triterpénica de la corteza del *Amphipterygium adstringens*, y la realización de la evaluación gastroprotectora en ratas Wistar.

##### **4.2. Objetivos particulares.**

- A) Preparar los extractos de la corteza de cuachalalate con hexano y metanol.
- B) Obtener la fracción triterpénica responsable de la actividad antiulcerosa siguiendo la metodología descrita en un trabajo previo al presente (Navarrete *et al*, 1998).
- C) Aislar e identificar los compuestos de la fracción triterpénica.
- D) Evaluar la actividad antiulcerosa de los triterpenos aislados de la corteza de cuachalalate en rata Wistar.

### **V. Hipótesis.**

Se identificarán y caracterizarán a los triterpenos responsables de la actividad antiulcerosa presentes en la corteza del cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*).

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **6.1. Material de laboratorio.**

#### **6.1.1. Material.**

Algodón

Cajas Petri.

Cubrebocas.

Estuche de disección.

Frascos viales de 25 ml.

Guantes para cirujano.

Jaulas de acero inoxidable con tapa de alambre galvanizado.

Jeringas de 1, 3 y 5 ml.

Pipetas de diferente capacidad.

Sondas gástricas de polietileno del No. 6.

Tabla de disección.

Vasos de precipitados de diferente capacidad.

#### **6.1.2. Material biológico.**

Ratas Wistar macho con un peso corporal de 180 a 220 g.

### **6.1.3. Material vegetal.**

Corteza del árbol de cuachalalate (*Amphiterygium adstringens*).

### **6.1.4. Equipo.**

Balanza analítica.

Balanza granataria para roedores.

Microscopio estereoscopio binocular con rejilla métrica marca Zeiss 47 50 22-9902.

### **6.1.5. Reactivos.**

Acetato de etilo.

Acetona.

Carboximetilcelulosa baja viscosidad.

Cloruro de metileno.

Éter etílico.

Formol.

Hexano.

Metanol.

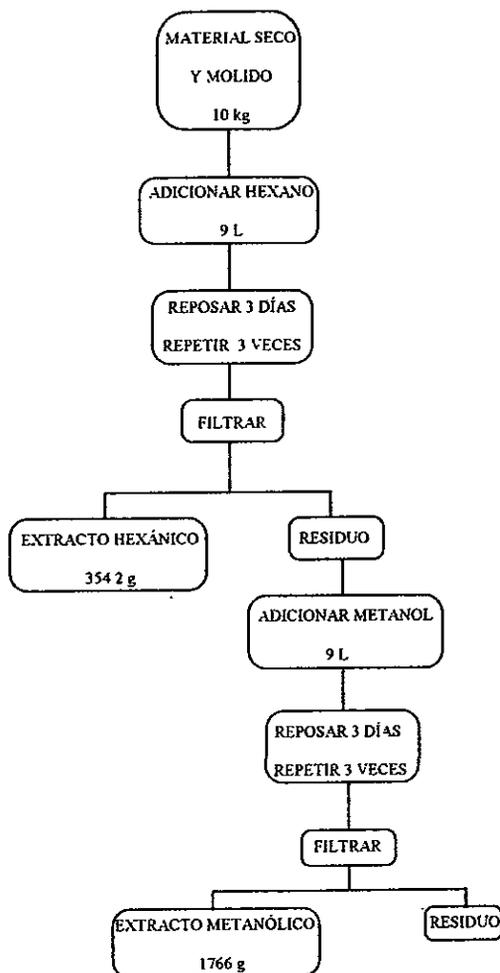
## **6.2. Metodología.**

### **6.2.1. Material vegetal.**

La corteza de cuachalalate que se utilizó en este estudio fue colectada en la Costa Grande del Estado de Guerrero. Una muestra de referencia se depositó en el herbario de Plantas Útiles Efraim Hernández X. de la Universidad Autónoma Chapingo.

### **6.2.2. Método de extracción.**

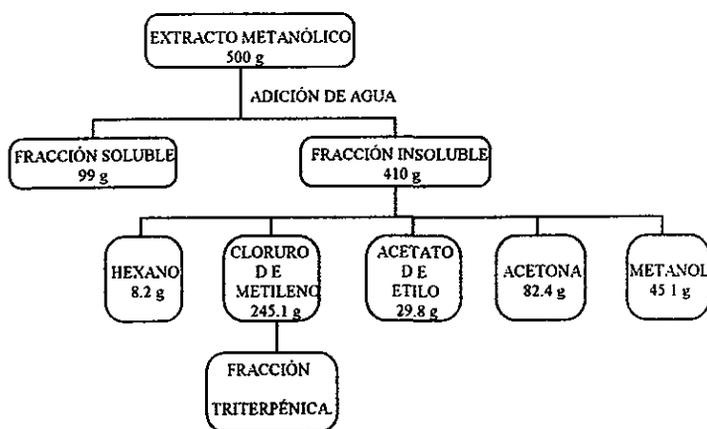
Un lote de 10 kg de corteza seca y molida se extrajeron por períodos de tres días (tres veces) por maceración con 9 litros de hexano, obteniéndose 354.2 g de extracto hexánico. Posteriormente, el residuo vegetal se extrajo por el mismo procedimiento con 9 litros de metanol, obteniéndose 1766 g de extracto metanólico (diagrama 1).



**DIAGRAMA 1.** Preparación de los extractos hexánico y metanólico de la corteza de cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*).

### 6.2.3. Fraccionamiento del extracto metanólico.

Del extracto metanólico se tomaron 500 g, al cual se le realizaron lavados con los siguientes disolventes: hexano, cloruro de metileno, acetato de etilo, acetona y metanol, posteriormente los disolventes fueron eliminados empleando un evaporador rotatorio, obteniéndose 8.2 g, 245.1 g, 29.8 g, 82.4 g y 45.1 g respectivamente (Diagrama 2)



**DIAGRAMA 2.** Preparación del fraccionamiento del extracto metanólico de la corteza de cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*).

#### 6.2.4. Fraccionamiento cromatográfico.

De la partición de cloruro de metileno se tomaron 200 g, los cuales se preadsorbieron con 200 g de sílica gel para cromatografía en columna. Una vez preadsorbido, se procedió a la separación por cromatografía en columna, empacada con 4 kg de sílica gel. La columna cromatográfica se empezó a eluir con hexano aumentándose gradualmente la polaridad con acetato de etilo, acetona y hasta metanol al 100%, colectando fracciones de 500 mL hasta un total de 1200 fracciones.

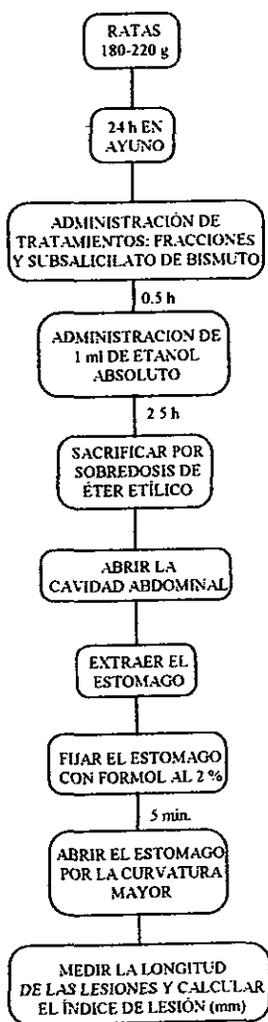
Cada fracción se analizó por cromatografía en capa fina, para revelar dichas placas se utilizó una lámpara de luz ultravioleta y posteriormente reveladas con sulfato cérico amoniacal en ácido sulfúrico 2N, el color se desarrolló utilizando una parrilla de calentamiento a 110 °C. Se reunieron aquellas fracciones que mostraron un  $R_f$  similar de acuerdo al patrón desarrollado en las placas.

#### 6.2.5. Administración de tratamientos.

Las sustancias de prueba se suspendieron en carboximetilcelulosa de baja viscosidad al 2 % y se administraron por vía oral a través de una sonda de polietileno. Como fármaco de referencia se utilizó el producto comercial del subsalicilato de bismuto (Pepto Bismol®). Las ratas del lote control recibieron el vehículo (carboximetilcelulosa al 2 %) en el mismo volumen (0.5 mL/kg) y por la misma vía.

### **6.2.6. Inducción de úlcera con etanol.**

Los animales se sometieron a un ayuno de 24 h antes de iniciar cada experimento. A los animales en ayuno se les administró un mililitro de etanol absoluto por vía oral, dos y media horas después los animales se sacrificaron con una sobredosis de éter etílico. Posteriormente se extraen los estómagos y se fijan en una solución de formol al 2 %. Los tratamientos se administraron 30 minutos antes de administrar el etanol (diagrama 3).



**DIAGRAMA 3.** Método de evaluación del efecto gastroprotector de los metabolitos aislados de la corteza de cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*).

#### **6.2.7. Cálculo del índice de lesión.**

El índice de lesión se determinó por la longitud de las lesiones en milímetros de cada grupo, en el corpus y en fondo, las cuales se midieron en un microscopio estereoscópico con rejilla métrica.

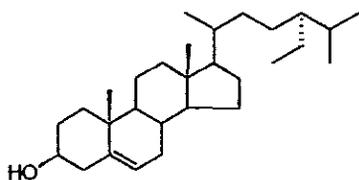
#### **6.2.8. Análisis estadístico.**

Los resultados se analizaron aplicando la prueba de rangos de Mann y Witney. Se consideraron diferencias significativas para una  $P \leq 0.05$ .

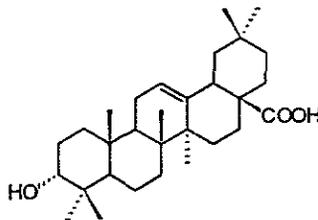
## VII. RESULTADOS.

El estudio químico se inició primero tratando de reproducir el procedimiento utilizado en el trabajo previo, para obtener la fracción rica en triterpenos, la cual se sabe tiene actividad gastroprotectora (Navarrete *et al.*, 1998).

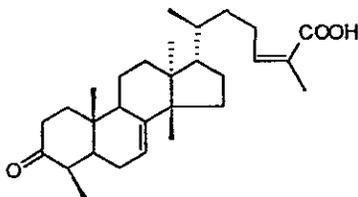
De la fracción de cloruro de metileno obtenida del extracto metanólico (diagrama 2) se aislaron y caracterizaron por cromatografía en columna (tabla 4) los siguientes compuestos:  $\beta$ -sitosterol, ácido 3-*epi*-oleanólico, ácido masticadienónico, ácido 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico y sacarosa.



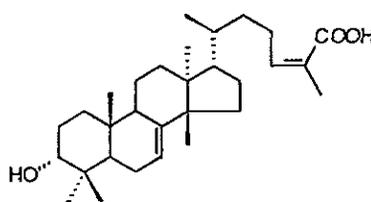
$\beta$ -SITOSTEROL.



ÁCIDO 3-EPI-OLEANÓLICO.



ÁCIDO MASTICADIENÓNICO



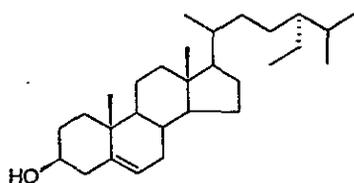
ÁCIDO 3 $\alpha$ -HIDROXIMASTICADIENÓNICO.

TABLA 4. Resumen de la cromatografía en columna de la fracción triterpénica

ELUYENTE	PROPORCIÓN	FRACCIONES	FRACCIONES COMBINADAS	COMENTARIOS
HEXANO	100 %	1-80	1-60 61-80	DESCARTADAS DESCARTADAS
HEXANO: ACETATO DE ETILO	95:5	81-180	81-170  171-180	DESCARTADAS  DESCARTADAS
HEXANO: ACETATO DE ETILO	9:1	181-313	181-190 191-206 207-243 244-280 281-307 308-313	DESCARTADAS DESCARTADAS DESCARTADAS DESCARTADAS DESCARTADAS DESCARTADAS
HEXANO: ACETATO DE ETILO	8:2	314-700	314-317 318-329  330-360  361-420  421-580  581-700	DESCARTADAS $\beta$ -SITOSTEROL  ÁCIDO EPIOLEANÓLICO.  ÁCIDO MASTICADIENÓ- NICO. ÁCIDO 3 $\alpha$ -HIDROXIMASTI- CADIENÓNICO DESCARTADAS
ACETATO DE ETILO	100 %	701-800	701	DESCARTAS
ACETONA	100 %	801-900	801-820 821-900	SACAROSA DESCARTADAS
METANOL	100 %	901-1200	901-1200	DESCARTADAS

Los compuestos aislados se identificaron y caracterizaron mediante el análisis de sus propiedades físicas y espectroscópicas, así como por comparación mediante cromatografía en capa fina con muestras auténticas.

De las fracciones 318-329, eluidas con hexano:acetato de etilo 8:2, se obtuvieron 150 mg de un polvo blanco con punto de fusión de 140-142 °C, el cual fue identificado como  $\beta$ -sitosterol, por comparación en cromatografía en capa fina con una muestra auténtica y mediante sus propiedades espectroscópicas (tabla 5) (Navarrete, 1986).



**TABLA 5.** Constantes físicas y espectroscópicas del  $\beta$ -sitosterol.

PROPIEDAD	RESULTADOS
p. f.	140-142 °C
IR ( $\nu_{\max}$ $\text{cm}^{-1}$ , $\text{CHCl}_3$ )	3610, 2975, 1465, 1356, 1220, 1040, 975, 930
RMN- $^1\text{H}$ (90 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )	0.70 (s, 3H, Me, H-18) 1.00 (s, 3H, Me, H-19) 3.50 (m, 1H, H-3) 5.32 (s, 1H, H-6)

De las fracciones 330-360 eluidas con hexano:acetato de etilo 8.2, se obtuvieron 150 mg de un polvo blanco con un punto de fusión de 280-282 °C, el cual se identificó como el ácido 3-*epi*-oleanólico mediante comparación en cromatografía en capa fina con una muestra auténtica y sus propiedades espectroscópicas (tabla 6) (Navarrete, 1986).

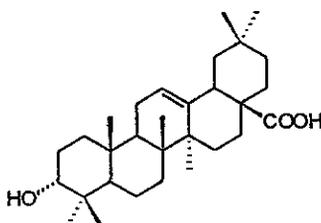


TABLA 6. Constantes físicas y espectroscópicas del ácido 3-*epi*-oleanólico.

PROPIEDAD	RESULTADOS
p. f.	280-282 °C
IR ( $\nu_{\max}$ , $\text{cm}^{-1}$ , $\text{CHCl}_3$ )	3600-2500, 3621, 1691 1462, 1384
RMN- $^1\text{H}$ (90 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )	0.72 (s, 3H), 0.80 (s, 3H) 0.87 (s, 3H), 0.92 (s, 6H) 1.12 (s, 3H), 2.85 (m, 1H) 3.4 (s, 1H), 5.27 (m, 1)

De las fracciones 361-420 eluidas con hexano:acetato de etilo 8:2, se obtuvieron 250 mg de un polvo blanco con punto de fusión de 174-176 °C, el cual se identificó como el ácido masticadienónico mediante la comparación en cromatografía en capa fina con una muestra auténtica y sus datos espectroscópicos (tabla 7) (Navarrete, 1986, Soriano-García *et al.*, 1987).

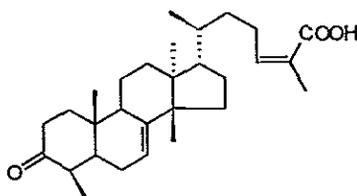
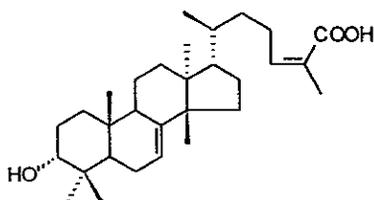


TABLE 7. Constantes físicas y espectroscópicas del ácido masticadienónico.

PROPIEDAD	RESULTADOS
p. f.	174-176 °C
IR ( $\nu_{\max}$ , $\text{cm}^{-1}$ , $\text{CHCl}_3$ )	3500-2500, 1677, 1705, 1632, 1383
RMN- $^1\text{H}$ (90 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ )	0.8 (s, 3H, $\text{CH}_3$ -13), 0.86 (d, $J=6\text{Hz}$ , 3H, $\text{CH}_3$ -20) 0.99 (s, 6H, 2 $\text{CH}_3$ -4), 1.04 (s, 3H, $\text{CH}_3$ -10) 1.1 (s, 3H, $\text{CH}_3$ -14), 1.9 (d, $J=2\text{Hz}$ , 3H, $\text{CH}_3$ -25) 5.3 (m, 1H, H-7), 6.05 (m, 1H, H-24)

De las fracciones 421-580 eluidas con hexano-acetato de etilo 8/2, se obtuvieron 5.6 g de un compuesto cristalino blanco, con un punto de fusión de 143-145 °C, que se identificó como el ácido 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico, mediante comparación en cromatografía en capa fina y sus propiedades espectroscópicas (tabla 8) (Navarrete, 1986).



**TABLA 8.** Constantes físicas y espectroscópicas del ácido 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico.

PROPIEDAD	RESULTADOS
p. f.	143-145 °C
IR ( $\nu_{\max}$ cm <sup>-1</sup> , CHCl <sub>3</sub> )	3500-2500, 1700, 3450 1065, 1645, 1380
RMN- <sup>1</sup> H (90 MHz, CDCl <sub>3</sub> , $\delta$ )	0.75 (s, 3-H, CH <sub>3</sub> -13), 0.80 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -10) 0.90 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> -4), 0.96 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -14) 0.85 (d, J = 6 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> -20) 1.9 (d, J = 2 Hz, 3H, CH <sub>3</sub> -25) 3.45 (t, 1H, H-3), 5.25 (m, 1H, H-7) 6.05 (m, 1H, H-24)

De las fracciones 801-820 eluidas con acetona 100 %, se obtuvieron 2 g de un polvo cristalino, con un punto de fusión de 170-172 °C, el cual fue identificado como sacarosa mediante una comparación en cromatografía en capa fina con una muestra auténtica y sus propiedades espectroscópicas.

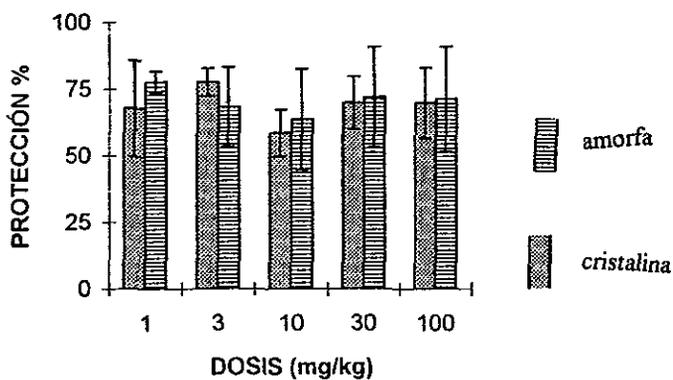
En la tabla 9 se presentan los resultados de la actividad gastroprotectora de los metabolitos aislados de la corteza de cuachalalate. Todos los compuestos evaluados presentaron actividad gastroprotectora en diferente magnitud.

En la gráfica 1 se presenta la comparación de la actividad gastroprotectora de la forma cristalina y amorfa del ácido 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico, en la cual se observa que la actividad es muy similar.

TABLA 9. Resultados de la actividad gastroprotectora de los metabolitos aislados de la corteza de cuachalalate

COMPUESTO	% GASTROPROTECCIÓN						
	DOSIS mg/kg						
	0.1	0.3	1.0	3.0	10.0	30.0	
$\beta$ -SITOSTEROL	----	22.32 $\pm$ 17.72	59.03 $\pm$ 16.64	75.38 $\pm$ 11.60	65.15 $\pm$ 10.53	42.50 $\pm$ 17.56	100.0
ÁCIDO							
MASTICADIE- NÓNICO	----	53.77 $\pm$ 15.12	59.12 $\pm$ 9.2	46.26 $\pm$ 5.7	50.42 $\pm$ 6.7	29.34 $\pm$ 8.8	----
ÁCIDO 3 $\alpha$ - HIDROXIMASTICA- DIENÓNICO CRISTALINO	----	----	67.79 $\pm$ 18.03	77.56 $\pm$ 5.15	58.54 $\pm$ 8.76	69.86 $\pm$ 9.84	69.91 $\pm$ 13.28
ÁCIDO 3 $\alpha$ - HIDROXIMASTICA- DIENÓNICO AMORFO	----	----	77.65 $\pm$ 4.02	68.24 $\pm$ 14.81	63.55 $\pm$ 19.01	71.97 $\pm$ 18.76	71.38 $\pm$ 19.63
ÁCIDO 3-EPI- OLEANÓLICO	65.41 $\pm$ 13.35	86.05 $\pm$ 7.52	76.98 $\pm$ 10.29	68.31 $\pm$ 14.35	40.78 $\pm$ 19.35	88.78 $\pm$ 5.07	----
SUBSALICILATO DE BISMUTO	----	----	----	----	----	----	44.81 $\pm$ 5.79

COMPARACIÓN DEL EFECTO GASTROPROTECTOR DEL ÁCIDO  $3\alpha$ -  
HIDROXIMASTICADIENÓNICO EN FORMA CRISTALINA Y AMORFA.



**GRÁFICA 1.** Comparación de la evaluación gastroprotectora del ácido  $3\alpha$ -hidroximasticadienónico en forma amorfa y cristalina.

### VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

De la denominada fracción triterpénica con actividad gastroprotectora (Navarrete *et al.*, 1998), se identificaron mediante sus propiedades físicas y espectroscópicas los siguientes compuestos:  $\beta$ -sitosterol, ácido masticadienónico, ácido  $3\alpha$ -hidroximasticadienónico, ácido *3-epi*-oleanólico y sacarosa. Estos compuestos, con excepción de la sacarosa, ya se habían aislado del *Amphipterygium adstringens* en trabajos anteriores. Todos sus datos espectroscópicos y espectrométricos, obtenidos en este trabajo coinciden completamente con los descritos en dichos trabajo.

Con respecto a la actividad biológica, todos los compuestos evaluados presentaron actividad gastroprotectora, incluyéndose al  $\beta$ -sitosterol, el cual es un metabolito muy común en el reino vegetal, al cual se le conoce su actividad hipoglucemiante (Ambike *et al.*, 1967). La actividad gastroprotectora para el  $\beta$ -sitosterol fue del 75.3 % a la dosis de 3 mg/kg, que es una dosis relativamente baja. Esta propiedad se describe por primera vez para el  $\beta$ -sitosterol en este trabajo.

Los dos compuestos mayoritarios de la corteza de cuachalalate, el ácido masticadienónico y el ácido  $3\alpha$ -hidroximasticadienónico, también presentaron actividad gastroprotectora, siendo mayor la actividad del ácido  $3\alpha$ -hidroximasticadienónico, ya que la máxima actividad gastroprotectora presentada por el ácido masticadienónico fue menor del 60 %, en cambio, el ácido  $3\alpha$ -hidroximasticadienónico presentó una actividad gastroprotectora del 77.5 % a la dosis de 3 mg/kg. Este compuesto se evaluó en sus formas amorfa y cristalina obteniéndose resultados similares (gráfica 1), por lo que su forma física parece no tener efecto sobre la actividad gastroprotectora. Sin embargo, la diferencia estructural del ácido  $3\alpha$ -hidroximasticadienónico y del ácido masticadienónico parece tener efecto sobre la

actividad gastroprotectora, ya que cuando el hidroxilo está presente es mayor la actividad que cuando se encuentra presente el carbonilo en la posición 3. Esto último puede relacionarse con los compuestos triterpénicos a los cuales se les ha comprobado actividad gastroprotectora, los cuales tienen en la posición 3 un hidroxilo como en el ácido oleanólico, el taraxerol, el ácido ursólico, el ácido sericico o un derivado del hidroxilo, como la misma carbenoxolona, el acetato de lupeol y el glucósido del ácido sericico (Lewis y Hanson, 1991).

El compuesto con mayor actividad fue el ácido 3-*epi*-oleanólico, el cual aún a la dosis tan baja de 0.1 mg/kg, presentó una actividad gastroprotectora del 65.5 %, y a la dosis de 0.3 mg/kg la actividad gastroprotectora fue del 86 %. Con respecto a la actividad de este compuesto, el cual es el epímero del ácido oleanólico al que se le atribuye actividad antiulcerosa porque promueve la producción de prostaglandinas (Snyckers, *et al.*, 1983), puede pensarse que la actividad gastroprotectora del ácido 3-*epi*-oleanólico sea por el mismo mecanismo, sin embargo, se requieren estudios adicionales para comprobar esto. Por otro lado, el cambio de la posición del hidroxilo en 3 de  $\beta$  a  $\alpha$ , no provoca que se pierda la actividad, sin embargo puede ser interesante evaluar estos epímeros en los mismos modelos para comparar su potencia.

Es importante señalar que la actividad gastroprotectora de los metabolitos de la corteza de cuachalalate fue mayor a la presentada por el fármaco de referencia (Pepto Bismol), lo que hace pensar que estos compuestos y en sí la planta tiene un buen potencial para desarrollar un medicamento antiulceroso.

Finalmente, se puede decir que se ha encontrado a los compuestos responsables de la actividad antiulcerosa de la corteza de cuachalalate, y al parecer ocurre en mecanismo aditivo de la actividad ya que todos estos compuestos de la fracción triterpénica activa presentan actividad, aún cuando destaca la actividad del ácido 3-*epi*-oleanólico. Con esto se llega a una etapa de avance significativo en el

estudio químico y farmacológico de una planta medicinal mexicana de amplio uso en la medicina tradicional de nuestro país, ya que se ha llegado a conocer los principios activos responsables de la actividad gastroprotectora.

## IX. CONCLUSIONES.

De la fracción triterpénica de la corteza de *Amphiterygium adstringens* se aislaron e identificaron como responsables de la actividad gastroprotectora a los triterpenos ácido 3-*epi*-oleanólico, ácido masticadienónico, ácido 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico y al esteroil  $\beta$ -sitosterol.

El compuesto con mayor actividad fue el ácido 3-*epi*-oleanólico seguido por el ácido 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico,  $\beta$ -sitosterol y ácido masticadienónico, todos ellos presentaron mayor actividad gastroprotectora que el subsalicilato de bismuto, utilizado como fármaco gastroprotector de referencia.

## X. BIBLIOGRAFIA.

- Abdel, S., Mozsik, G., Szolcsanyi, J. (1995). Studies on the effect of intragastric capsaicin on gastric ulcer and on the prostacyclin-induced cytoprotection in rats. *Pharmacol. Res.* **32**(4):209-215.
- Adami, E., Mazarri-Uberti, E., Turba, C. (1962). *Med. Exp.* **7**:171-176.
- Adami, E., Mazarri-Uberti, E., Turba, C. (1964). *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther* **147**:113-145.
- Agowa, C., Okunji, C. (1986) *J. Ethnopharmacol.* **15**:45-55.
- Ambike, S., Rajarama-Roa, M. (1967). Studies on a phytosterolin from the bark of *Ficus religiosa*. *Indian Journal of Pharmacy.* **29**:91-94.
- Aminov, S., Vakhobov, A., Hasanova, R. (1995). Anti-inflammatory activity of flavonoids from aerial parts of *Glycyrrhiza glabra* and its derivates. *Dokl. Akad. Nauk. Resp. Uzb.* En *Chemical Abstracts* (1996). Vol. 125, No. 23.
- Barbosa, P. y Ramos C. (1992). Studies on the antiulcerogenic activity of the essential oil of *Hyptis mutabilis* Briq. In rats. *Phytother. Res.* **6**(2):114-115.
- Baron, J., Barr, J., Batten, J., Sidebotham, R., Spencer, J (1986). Acid, pepsin and mucus secretion in patients with gastric acid and duodenal ulcer before and after colloidal bismuth subcitrate. *Gut.* **27**:486-490.

- Barradell, L., Faulds, D., McTavish, D. (1992). Lansoprazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs*. 44:225-250.
- Bays, D. y Finch, H. (1990). Inhibitors of gastric acid secretion *Natural Products Reports*. 409-445.
- Bernard, P., Pecorara, F, Bastagli, L., Adani, C , Cavazza, M., Cervellet, D., Rosse, H. (1979). *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 55.2228-2234.
- Bertaccini, G. y Coruzzi, G. (1985). Pharmacology of the treatment of peptic ulcer disease. *Dig. Dis. Sci.* 30 (Suppl. 11):435.
- Bettarello, A. (1985). Antiulcer the therapy past to present. *Dig. Dis. Sci.* 30 (11 Suppl.):365-425
- Bianchi, G., Perente, F., Lazzaroni, M., Pace, F (1986). Colloidal bismuth subcitrate and two different dosages of cimetidine in the treatment of resistant duodenal ulcer. *Scand. J. Gastroenterol.* 21 (Suppl 122):39-41.
- Blaser, M. y Parsonnet, J. (1994). Parasitism by the "slow" bacterium *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. *J. Clin. Inv.* 94:4-8
- Bokus, M. y Henry, L. (1985). *Gastroenterology*. Vol. I. 3ª ed. Ed. Saunders Company, New York
- Bright, P., Habte, T., Yirgou, B., Benjamin, J. (1988). Prostaglandins H<sub>2</sub>-receptor antagonists in peptic ulcer disease. *Drug*. 35 (Suppl. 3):1-9.

- Brunton, L. (1996). *The pharmaceutical basis of therapeutics*. 9<sup>th</sup> ed. Goodman and Gilman (Eds.). Ed. McGraw-Hill. USA.
- Buchanan, M., Laferla, G., Hearn, J. (1986). Effect of a single oral dose of enoprostil on gastric secretion and gastric release: studies in healthy volunteers and patients with pernicious anemia. *Am. J. Med.* **81** (suppl. 2A):64-68.
- Burland, W., Duncan, W., Hesselbo, T. (1975). Pharmacological evaluation of cimetidine, a new histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist in healthy man. *Brit. Clin. Pharmacol.* **2**:481-486.
- Cambielli, M. y Civardi, R. (1991). H<sub>2</sub> receptor antagonists. Cimetidine. In *Drugs in Gastroenterology*. Braga, P., Guslandi, M., Tittobello, A. (Eds.). Raven Press New York. 90-115.
- Campoli-Richards, D. y Clissol, S. (1986). Famotidine. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and a preliminary review of its therapeutic use in peptic ulcer disease and Zollinger-Ellison syndrome. *Drugs.* **32**:197-221
- Campuzano, M., Elizondo, J., Naves, J., Pitol, A., Ramírez, M., de la Rosa, C. (1976). Ulcera péptica (Mesa redonda). *Rev. de la Facultad de Medicina.* **19**(1)
- Canali, A., Carosino, G., Daniotti, S. (1991). Roxatidine. In: *Drugs in gastroenterology*. Braga, P., Guslandi, M., Tittobello, A. (Eds.). Raven Press New York. 144-157.
- Cheney, G. (1940). *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **45**:190-195.
- Cheney, G. (1950). *J. Am. Diet. Assoc.* 668-672.

- Ciaceri, G., Attguila, G. (1972). *Minerva Med.* 63:1665-1668
- Clavenna, G., Zuccari, G., Daffonchio, L., Omini, C. (1988). Esaprazole a new antiulcer compound, potentiates PGI<sub>2</sub> activity on rat stomach strip. *Pharm. Res. Comm.* 20 (Suppl. 2):100.
- Conn, M. (1991). Principios de farmacología. Ed. El Manual Moderno.
- Dajani, E., Driskill, D., Bianchi, R. (1976). A potent inhibitor of canine gastric secretion. *Am. J. Dig. Dis.* 21:1049-1057.
- Danesh, B., Duncan, A., Russel, R. (1987). Is an acid pH medium required for the protective effect of sucralfate against mucosal injury? *Am. J. Med.* 83:11-13.
- Del Amo, R., (1979). Plantas medicinales del estado de Veracruz. Inst. Nac. De Inv. Sobre recursos bióticos. Jalapa Ver.
- De Vicentis, A., Bartosek, I., Vargui, G. (1991). Alginato. In: Drugs in gastroenterology. Braga, P., Guslandi, M., Tittobello, A. (Eds.). Raven Press, New York. 256-260.
- Díaz, G. (1974). Índice y sinonimia de las plantas medicinales de México. IMEPLAM, México, 138-39.
- Díaz, G. (1976). Uso de las plantas medicinales de México. Monografías Científicas II. IMEPLAM, México.
- Domínguez, X., Franco, R., García, S., Porras, M., Vazquez, G., Amezcua, B. (1983). Plantas medicinales mexicanas XLVIII: Estructura del ácido instipolinámico

separado de la corteza del cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*). *Revista Latinoamericana de Química*. 14:99-100.

Escobedo, J., Escamilla, C., López, C., Fajardo, G. (1987). Principales características epidemiológicas de la mortalidad por úlcera péptica en México 1930-1980. *Salud Pública de México*. 29(3)219-25.

Espejo, G y Noguez, N. (1990). Fármacos utilizados en el tratamiento de las úlceras pépticas. Revisión bibliográfica. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 21(3):33-38.

Espinosa, J. (1985). Plantas medicinales de la huasteca hidalguense. Tesis de licenciatura. Facultad de Ciencias, UNAM.

Esplujes, J. y Esplujes, J. (1992). Farmacología Gástrica. En Farmacología. Velasco, A., Fernández, P., Serrano, J., Andres-Trelles, F. (Eds.). 16ª ed. Ed Interamericana-McGraw-Hill. España 721-731.

Estrada, E. (1985). Avances en las investigaciones sobre plantas medicinales en la Universidad Autónoma Chapingo y Colegio de Posgraduados. Mimeo grafo Departamento de Fitotecnia, sección plantas medicinales. Universidad Autónoma Chapingo.

Ezaki, N., Kato, M., Takizawa, N., Morimoto, S., Nonaka, G., Nishioka, I. (1985). *Planta Med*. 34-38.

Fehri, B, Aiache, J., Mrad, S., Korbi, S., Lamaison, J. (1996). *Olea europaea* L. stimulant, anti-ulcer and anti-inflammatory effects *Boll. Chim. Farm.* 135(1):42-49.

- Fujikawa, T., Yamaguchi, A., Morita, I., Takeda, H., Nishibe, S. (1996). Protective effects of *Acanthopanax senticosus* Harms from Hokkaido and its components on gastric ulcer in restrained cold water stresses rats. *Biol. Pharm. Bull.* 19(9):1227-1230.
- Galicia, M. (1991). Evaluación de la actividad antiulcerosa de *Croton fragilis* (Huilocuahuitl) en rata Wistar. Tesis de licenciatura. Químico Farmacéutico Biólogo. ENEP Zaragoza. UNAM.
- Galvin, G. y Szabo, S. (1992). Experimental gastric injury: laboratory models reveal mechanism of pathogenesis and new therapeutic strategies. *The FASEB Journal.* 6:825-31.
- Gene, R., Cartana, C., Adzet, T., Marin, E., Parella, T., Canigual, S. (1996). Anti-inflammatory and analgesic activity of *Baccharis trimera*. Identification of its active constituents. *Planta Med.* 62(3):232-235.
- González, E. y Delgado, J. (1962). Phytochemical investigation of *Amphipterygium adstringens*. *J. Pharm. Sci.* 51 901-05.
- Gorbach, S. (1990). Bismuth therapy in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 99:863-887.
- Goso, Y., Ogata, Y., Ishihara, K., Hotta, K. (1996) Effects of traditional herbal medicine on gastric mucin against ethanol-induced gastric injury in rats. *Comp. Biochem. Physiol., C: Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* 113C(1):17-21. En *Chemical Abstracts* (1996). Vol. 124, No., 23, 118.

- Grazioli, I., Buraglio, M., Strumia, E. (1991). Misoprostol In *Drugs in gastroenterology*. Braga, P., Guslandi, M., Tittobello, A. (Eds.). Raven Press. New York. 263-281.
- Gupta, M., Nath, R., Gupta, G., Bhargava, K. (1981) *Indian J. Med.Res.* 73.649-652
- Guslandi, M., Cambiella, M., Bierti, L., Tittobello, A. (1980). *Clin. Ther.* 3:40-43
- Guslandi, M. y Tittobello, A. (1984). Mucus-stimulating properties of sucralfate. In: *Antiulcer drugs experimental and clinical evaluation*. Bertelli, A., Del Tacca, M. (Eds.). Bioscience ediprint, Genova. 217-221.
- Guslandi, M., Nannini, D., Passaretti, S. (1989). Double-blind placebo-controlled evaluation of gastric mucus and bicarbonate secretion in man after repeated enopstril administration. *Gastroenterology*. 96:A191.
- Guth, P. (1987). Mucosal coating agents and other nonantisecretory agents. Are they cytoprotective?. *Dig. Dis. Sci.* 32:647-654
- Heyling, J. y Feldman, M. (1986). stimulation of HCO<sub>3</sub> secretion by the prostaglandin E<sub>2</sub> analog enopstril: studies in human stomach and rat duodenum *Prostaglandins*. 32:907-916.
- Heywood, V. (1978). *Flowering plants of the world*. Oxford University Press.
- Hirai, S., Ogita, Z., Kamikawa, H. (1988). Berberine alkaloids from *Phellodendron* Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02 28,117. En *Chemical Abstracts* (1990). Vol 113, 354

Ikeya, Y., Taguchi, H., Mitsubashi, H., Takeda, S., Kase, Y., Aburada, M (1988) *Phytochemistry*. 27:569-573.

Inada, I. y Satoh. H. (1996). Capsaicin-sensitive sensory neurons are involved in bicarbonate secretion induced by lansoprazole, a proton pump inhibitor, in rats. *Dig. Dis. Sci.* 41(4):785-90. En *Chemical Abstracts* (1996) vol. 125, No 1, 112.

Infante, G. y Zarate, L. (1984). Métodos estadísticos. Ed. Trillas. México

Jerzey, G. (1970). *Progresos en gastroenterología* Vol. I. Ed. Científico Médica. Barcelona, España.

Kamato, T., Niwa, A., Shimizu, M., Fuan. R, Jo, Y. (1989) Indole alkaloids from *Ervatamia divaricata* for treatment of digestive tract disorders Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,272,582. En *Chemical Abstracts* (1990). Vol. 112, 420.

Kang, J., Teng, C , Chen, F. (1996). Effect of capsaicin and cimetidine on the healing of acetic acid-induced gastric ulceration in the rat. *Gut* 38(6):832-836. En *Chemical Abstracts* (1996). Vol. 125, No. 13, 36.

Katzung, B. (1994). Farmacología básica y clínica. 5ª ed Ed. El Manual Moderno.

Khaidarov, K., Sadykov, Y., Lebedeva, L., Ismailova, M. (1991). Composition and pharmacological activity of essential oil derived from *Bunium persicum* (Boiss) B. Fedtsch. *Khim.-Farm. Zh.* 25(9):73-75. En *Chemical Abstracts* (1991). Vol 115, 82.

- Konturek, S. (1988). Role of epidermal growth factor in gastroprotection and ulcer healing. *Scand. J. Gastroenterol.* **23**:129-133.
- Konturek, S. (1990). Mechanism of gastroprotection. *Scand J. Gastroenterol* **25** (Suppl. 174):15-28.
- La Casa, L., Martin Calero, M., Alarcon de la Lastra, C., Motilva, V., Ayuso, M., Martin Cordero, C., Lopez Vergara, A. (1995). Role of mucus secretion and sulfhydryl groups in gastroprotection mediated by a flavonoid fraction of *Bidens aurea*. *Z. Naturforsch. C: Biosci.* **50**(11/12):854-861. En *Chemical Abstracts* (1996). Vol. 124, No. 25, 154.
- Lam, S. (1984). Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer. *Clin Gastroenterol.* **13**:24-49.
- Lanza, F. (1984). Endoscopic studies of gastric and duodenal injury after the use of ibuprofen, aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory agents *Am. J. Med.* **77**:19-24.
- Lee, S. (1982). A potential mechanism of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scand. J. Gastroenterol.* **17**:17-21.
- Lee, S., Nicholls, J., Robertson, A. (1987). Effect of trimoprostil, a prostaglandin E<sub>2</sub> analogue, on human gastric acid secretion and soluble mucin output *Eur. J Clin. Invest.* **17**:1-4.
- Leung, A., Henderson, I., Halls, D., Dobbie, J. (1983). Aluminium hydroxide versus sucralfate as a phosphate binder in uremia *Br. Med. J.* **30**:1379-1381

- Lewis D, y Hanson, P. (1991). Anti-ulcer drugs of plant origen. *Progress in Medicinal Chemistry*. 28:201.
- Ligmusky, M., Kramski, F., Rochmilewitz, D. (1984). Sucralfate stimulation of gastric PGE synthesis: posible mechanism to explain its effective cytoprotective mechanism. *Gastroenterology*. 87:1164.
- Lindberg, P., Brandstrom, A., Wallmark, B., Mattson, H., Rikner, L., Hoffmann, K. (1990). Omeprazole: the first proton pump inhibitor. *Med. Res. Rev.* 10:1-54
- Lipsy, R, Fermerty, B., Fagan, T. (1990). Clinical review of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist. *Arch. Inter. Med.* 150:745-751.
- Lucey, M., Clark, M., Fairclough, P. (1984). The effect of a prostaglandin (Pg) agonist and antagonist on postprandial plasma somatostatina and gastric in man. *Gastroenterology*. 86:1167.
- Luzzani, F., Clavenna, G., Zuccari, G (1989). Esaprazole a new antiulcer agent, stimulates gastric mucus output in the rat. *Drugs. Exptl. Clin. Res.* 15:417-420.
- Magous, R., Bali, J. (1983) Evidence that proglumide and benzotript, antagonize secretagogue stimulation of isolated gastric pariental cells. *Regulatory peptides*. 7(3):233-241.
- Malfertheiler, P. (1988). Role of infection in gastroduodenal pathology. *Scand. J. Gastroenterol.* 23 (Suppl. 142):7-8.
- Martínez, M. (1969). Plantas Medicinales de México. De. Botas. México.

- Martínez, M. (1985). Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. De. Fondo de Cultura Económica. México, D. F.
- Martínez- Uribe, L. (1994). Evaluación de la actividad citoprotectora del extracto metanólico del *Amphipterygium adstringens* sobre úlcera gástrica en rata Wistar. Tesis Profesional. Químico Farmacéutico Biólogo. FES Zaragoza, UNAM.
- Marques, M. (1988). Probabilidad y estadística para ciencias químicas-biológicas UNAM. México, D. F.
- Mata, R., Calzada, F., Navarrete, A., del Río, F., Delgado, G. (1991) Long-chain phenols from the bark of *Amphipterygium adstringens*. *Journal of Ethnopharmacology*. 34:147-54.
- McTavish, D., Buckley, M., Heel, R. (1991). Omeprazole. An updated review of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs*. 42:138-170.
- Mendieta, R y Del Amo. (1981). Plantas medicinales del estado de Yucatán Ed Continental. México, D. F.
- Mills, J., Castelli, G., Uleri, S., Wood, J. (1991). Ranitidine. In *Drugs in Gastroenterology* Braga, P., Guslandi, M., Tittobello, A. (Eds.). Raven Press New York. 116-133.
- Mori, G., Cova, G., Ingrami, A. (1969) In *Proceedings of the Eight International Congress of Gastroenterology* (Gregor, O. and Riedl, O. Eds.), p. 67, Schattauer, Stuttgart.

- Murakami, S., Kotomo, S., Ozawa, M., Baba, K. (1992). Novel chalcone derivate as antiulcer agent. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04 29,969. En *Chemical Abstracts* (1992). Vol. 116, 461.
- Mustich, G. (1975). *Ger. Offen.* 2, 503, 135; (1976) En *Chemical Abstracts.* 84, 59791.
- Nagashima, R. (1981). Mechanism of action of sucralfate. *J. Clin. Gastroenterol.* 3:117-127.
- Nakagawara, S., Katoh, K., Kusumi, T., Komura, H., Nomoto, K., Konno, H., Huneck, S., Takeda, R. (1992). Two azulenes produced by the liverwort, *Calypogeia azurea*, during in vitro culture. *Phytochemistry.* 31(5):1667-1670.
- Nariñan, E. (1994) Ensayo biodirigido de la acción citoprotectora del extracto metanólico de *Hemiangium excelsum* (Cancerina). Tesis de licenciatura FES Zaragoza. UNAM.
- Navarrete, A. (1982). Estudio químico y pruebas farmacológicas preliminares de la corteza de *Julianea adstringens* (cuachalalate). Tesis Profesional. Químico Farmacéutico Biologo. ENEP Zaragoza UNAM
- Navarrete, A. (1986). Estudio químico de plantas medicinales usadas en medicina tradicional: Constituyentes de *Chenopodium graveolens* Willd, *Chenopodium ambrosiosdes* L. y *Amphipterygium adstringens* Schiede ex. Schlecht. Tesis de Maestría en Ciencias Químicas (Farmacia: Química Farmacéutica). Facultad de Química. UNAM

- Navarrete, A., Mata, R., Delgado, J. (1989). Alkylanacardics acids from *Amphipterygium adstringens*. *Planta Medica* 55:579.
- Navarrete, A., Reyes, B., Silva, A., Sixtos, C., Islas, V., Estrada, E. (1990). Evaluación farmacológica de la actividad antiulcerosa de *Amphipterygium adstringens* (cuachalalate). *Rev. Mex. Ciencias Farm.* 21(3):28-32
- Navarrete, A., Sánchez, R., Galicia, R., Reyes, B., Estrada, E. (1992). Plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de la úlcera péptica en México *Etnobotánica '92*. Córdoba, España.
- Navarrete, A., Marínez-Urbe, L., Reyes, B. (1998). Gastroprotective activity of the stem bark of *Amphipterygium adstringens* in rats. *Phytotherapy Research.* 12:1-4.
- Nexo, E. y Poulsen, S. (1987). Does epidermal growth factor play a role in the action of sucralfate. *Scand. J. Gastroenterol.* 22 (Suppl. 127):45-49.
- Niembro, A. (1988). Árboles y arbustos útiles de México. Ed. Limusa-Noriega México, D. F.
- Niiho, Y., Mitsunaga, K., Koike, K., Ohmoto, T. (1994). Gastric antiulcer components from the woods of *Picrasma quassioides* (Simaroubaceae). *Nat. Med.* 48(2):116-121. En *Chemical Abstracts* (1994). Vol. 121, 95.
- Niwa, A., Isogai, A., Suzuki, A., Kamato, T., Takebayashi, Y., Hiramoto, M. (1989) Isolation of antiulcer lignan compound from *Mallotus anomalus*. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 03,120,264. En *Chemical Abstracts* (1991). Vol. 115, 466

- O'Brien, P., Schultz, C., Gannon, B., Browning, J. (1986). Protective effects of the synthetic prostaglandin enopostil on the gastric microvasculature after ethanol injury in the rat. *Am. J. Med.* **81** (Suppl. 2A):12-17.
- Ogiso, A., Kobayashi, S. (1974). *Jpn. Kokai* 74, 36, 817; (1974) En *Chemical Abstracts* 81, 68544.
- Okuyama, E., Yamazaki, M., Ishii, Y. (1983). *Shoyakugaku Zasshi* 37:53-55; (1983) En *Chemical Abstracts* 99, 145988.
- Omoto, T., Shinho, Y., Nakajima, K., Ishiwatari, H., Ito, H. (1990). Antiulcer alkaloids from *Picrasma ailanthoids*. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 02 04,790. En *Chemical Abstracts* (1990). Vol. 113, 407.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (1988). Informe de la conferencia internacional sobre atención primaria de salud. URSS.
- Palmer, R., Frank, W., Karlstadt, R. (1990). Maintenance therapy of duodenal ulcer with H<sub>2</sub>-receptor antagonists: a meta-analysis. *Aliment. Pharmacol. Therap.* **4**:283-294.
- Pampana, F. y Battaglia, A. (1991). Nizatidine. In: *Drugs in gastroenterology*, Braga, P., Guslandi, M., Tittobello, A. (Eds.). Raven Press. New York. 134-143.
- Parmar, N., Ghosh, M. (1981). *Eur. J. Pharmacol.* **69**:25-32.
- Pendleton, R., Bemlesky, R., Cook, P. (1987). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **240**:396-399.

- Penston, J., Johnson, D., Wilson, J. (1986). Inhibition of nocturnal gastric acid secretion by trimoprostil, a synthetic prostanoid. *Curr. Med. Res. Opin.* 10:145-149.
- Pérez, R., Pérez, C., Pérez, M. (1993). A new triterpenoid from the bark of *Juliana adstringens*. *Int. J. Pharmacog.* 31(3):185-88.
- Piatti, G. (1991). Famotidina. In: *Drugs in gastroenterology*. Braga, P., Guslandi, M., Tittobello, A. (Eds.). Raven Press. New York 158-168.
- Pillai, N., Santhakumari, G. (1981). *Planta Med.* 43:59-63.
- Pillai, N., Santhakumari, G. (1984). *Planta Med.* 50:143.-146.
- Pu, S., Pu, H., Jin, D., Qu, X., Zhang, T., Jiang, G., Bai, Y., Jin, H. (1996). Effect of n-butanol extract of *Japanese atractylodes (Atractylodes japonica)* on gastric ulcer in rats. *Zhongcaoyao.* 27(7):410-413 En *Chemical Abstracts* (1996). Vol. 125, No. 21, 112.
- Pym, B., Sandstad, J., Seville, P., Byth, K., Middleton, W., Talley, N., Piper, D (1990). Cost-effectiveness of cimetidine maintenance therapy in chronic gastric and duodenal ulcer. *Gastroenterology.* 99(1):27-35.
- Quintanar, D., Avila, J., Arroyo, G. (1994). Estudio de las propiedades fotoprotectoras-cosméticas del extracto de *Amphipterygium adstringens* (cuachalalate). *Ciencia Cosmética.* 1:16-17.

- Rafatullah, S., Tariq, M., Mossa, J., Al-Yahya, M., Al-Said, M., Ageel, A. (1994). Antisecretory, antiulcer and cytoprotective properties of *Acorus calamus* *Fitoterapia*. **65**(1):19-23.
- Reyes, R., Martin-Cordero, C., Ayuso, M., Toro, M., Alarcón de la Lastra, C. (1996a). Antiulcer activity in rats by flavonoids of *Erica andevalensis* Cabezudo-Rivera. *Phytother. Res.* **10**(4):300-303.
- Reyes, R., Martin, C., Alarcon de la Lastra, C., Trujillo, J., Toro, M., Ayuso, M. (1996b). Antiulcerogenicity of the flavonoid fraction from *Erica andevalensis* Cabezudo-Rivera. *Z. Naturforsch., C: Biosci.* **51**(7/8):563-569. En *Chemical Abstracts* (1996). Vol. 125, No. 21, 114.
- Robert, A., Nezamis, J., Lancaster, C., Hanchar, A. (1979). Citoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology*. **77**:433-43.
- Rodrigo, L., Viver, J., Conchillo, F. (1989). A multicenter, randomized, double blind study comparing famotidine with cimetidine in the treatment of active duodenal ulcer disease. *Digestion*. **42**:86-92
- Rzedowski, J. (1978). *Vegetación de México*. Ed. Limusa. México. D. F.
- Salena, B. y Hunt, R. (1987). The limitations of current therapy in peptic ulcer disease. *Clin. Exp. Med.* **10**(3):171-177.
- Samloff, I. y O-dell, C. (1985). Inhibition of peptic activity by sucralfate. *Am. J. Med.* **79**:15-18.

- Shin, K., Yoon, K., Cho, T. (1994). Pharmacological activities of sesquiterpenes from the rhizomes of *Curcuma zedoaria*. *Saengyak Hakhoechi*. 25(3):221-225 En *Chemical Abstracts* (1994). Vol. 121, 35.
- Shiraga, Y., Okano, K., Akira, T., Fukaya, C., Yokoyama, K., Tanaka, S., Fukui H., Tabata, M. (1988). *Tetrahedron*. 44:4703-4711.
- Shriver, D., Rosenthale, M., Kluenderm, H. (1985). Pharmacology of rioprostil, a new cytoprotective/antisecretory agent. *Arzneim. Forsch.* 35:834-843.
- Shorrock, C., Gibbons, L., Rees, D. (1989) Effect of enoprostil on amphibian gastroduodenal and human gastric bicarbonate secretion. *Dig. Dis. Sci.* 34:1016-1020.
- Shorrock, C., Prescott, J., Rees, D. (1990). The effects of indometacin on gastroduodenal morphology and mucosal pH gradient in the healthy human stomach *Gastroenterology* 99:334-39.
- Silen, W. (1988). Experimental models of gastric ulceration and injury. *Am. J. Physiol.* 255(18):395-402.
- Smith, H. y Thier, O. (1989). Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad 2<sup>a</sup> ed. Ed. Panamericana. Buenos Aires, Argentina.
- Snyckers, F., Fourie, T. (1983). Eur. Patent EP 93520; (1983) En *Chemical Abstracts* 100, 39613.
- Sodeman, A. Y Sodeman, M. (1984). Fisiopatología clínica. Mecanismos de producción de los síntomas. 6<sup>a</sup> ed. Ed. Interamericana. México, D. F.

- Soriano-García, M., Toscano, R., Ortiz, B., Navarrete, A., Sánchez-Obreón, Barrios, H., Yuste, F. (1987). Structure and stereochemistry of the methyl ester of (5 $\alpha$ , 13 $\alpha$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20S, 24Z) 3-oxolanosta-7, 24-dien-26-oic acid (masticadienonic acid). *Acta Crystallographica*. C34:990-92.
- Spiro, M. (1987). Peptic ulcer is not a disease-only a sign. *J. Clin. Gastroenterol* 9(6):623.
- Stalnikowicz-Darvasi, R. (1989). H<sub>2</sub> antagonists in the treatment of reflux esophagitis: a critical analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 84:245-248.
- Stiel, D., Ellard, K., Hills, R., Brooks, P. (1986). Protective effect of enprostil against aspirin-induced gastroduodenal mucosal injury in man: comparisons with cimetidine and sucralfate. *Am. J. Med.* 81 (Suppl. 2A):54-58.
- Szabo, S. y Goldberg, I. (1990). Experimental pathogenesis: drugs and chemical lesions in the gastric mucosa. *Scand. J. Gastroenterol*. 25 (Suppl. 174):1-8.
- Sun, X, Matsumoto, T., Yamada, H. (1991). Effects of a polysaccharide fraction from the roots of *Bupleurum falcatum* L. on experimental gastric ulcer models in rats and mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 43(10):699-704.
- Symposium (1994). NIH Consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *J. A. M. A.* 272:65-69.
- Tada, H., Yasuda, F., Otani, K, Doteuchi, M, Ishihara, Y., Shiro, M. (1991). New antiulcer quassinoids from *Eurycoma longifolia*. *Eur. J. Med. Chem.* 26(3):345-349.

- Takagi, T., Takeda, M., Fujihara, A. (1983). General pharmacological properties of a new potent H<sub>2</sub> blocker, famotidine. *Pharmacometr.* **26**:599-611.
- Takase, H., Yamamoto, K., Hirano, H., Saito, Y., Yamashita, A. (1994). Pharmacological profile of gastric mucosal protection by marmin and nobiletin from a traditional herbal medicine, *Aurantii fructus Immaturus*. *Jpn. J. Pharmacol.* **66**(1):139-147. En *Chemical Abstracts* (1994). Vol. 121, 95.
- Tanaka, H., Fukuzaki, E., Hashimoto, Y., Fujita, M., Matsumura T. (1989) Chikusetsu saponins manufacture by tissue culture of *Panax japonicus*. *Jpn Kokai Tokkyo Koho JP 02,234,696*. En *Chemicals Abstracts* (1991). Vol 114, 642.
- Tariq, M., Parma, N., Ageel, A., (1987). Gastric and duodenal antiulcer and cytoprotective effects of proglumide in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **441** (2):602-607.
- Taylor, D. (1984). *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **45**:1-101.
- Thomas, J. y Misiewicz, G. (1984). Histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists in the short and longterm treatment of duodenal ulcer. *Clin. Gastroenterol.* **13**:501-541
- Thomson, A y Mohachai, V. (1987). Pharmacological management of patients with peptic ulcer disease: prospects for the late 1980's. *Clin. Inv. Med.* **10**(3):152-170.
- Ushiyama, S., Matsuda, K., Asai, F., Yamazaki, M. (1987). *Biochem. Pharmacol.* **36**:369-375.

- Valadez, N. (1989). Síndromes gastroenterológicos más frecuentes en México. *Etiofisiopatogenia*. ENEP Iztacala, UNAM.
- Vanisree, J., Devaki, T. (1995). Biochemical studies evaluating the antiulcerogenic potential of *Ocimum sanctum* in experimentally induced peptic ulcers in rats. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **19**(2):79-87. En *Chemical Abstracts* (1996). Vol. 124, No. 21, 134.
- Vappatalo, H., Linden, I.-B., Metsa-Ketela, T., Kangasaho, M., Laustiola, K. (1977). *Experientia* **34**:384-385
- Villalobos, P (1985). Gastroenterología Vol I. 2ª ed. Ed Méndez Oteo. México
- Walker, V., Taylor, W. (1975). In Fourth Symposium on Carbenoxolone (Jones, A, Parke, D eds.), pp 55-69, Butterworths, London
- Waterbury, L., Mahoney, J., Peak, T. (1986). Stimulatory effect of enprostil, an antiulcerprostaglandin, on gastric mucus secretion. *Am. J. Med.* **81** (suppl. 2A):30-36.
- Watson, W., Domínguez, X., Vázquez, G., García, S. (1987). Cuachalalic acid, a new triterpene from *Amphipterygium adstringens*. *Revista Latinoamericana de Química* **18**:89-90.
- Wyngaarden, S (1985). Tratado de medicina interna. Vol. I. 16ª ed. Ed. Interamericana. México, D. F.

- Xue, S., Chen, S., Wu, J., Wang, M. (1996). Antigastric ulcerative actions emulsive granules of seed oil of *Brucea javanica*. *Shenyang Yaoke Daxue Xuebao* 13(1):13-17. En *Chemical Abstracts* (1996). Vol. 125, No. 3, 66
- Yamada, H., Sun, X., Matsumoto, T., Ra, K., Hirano, M., Kiyohara, H (1991) Purification of antiulcer polysaccharides from the roots of *Bupleurum falcatum*. *Planta Med.* 57(6):555-559.
- Yamahara, J., Mochizuki, M., Fujimora, H., Takaishi, Y, Yoshida, M., Tomimatsu, T., Tamai, Y. (1990). Antiulcer action of *Sophora flavescens* roots and an active constituent. I. *J. Ethnopharmacol.* 29(2):173-177.
- Yamahara, J., Hatakeyama, S., Taniguchi, K., Kawamura, M., Yoshikawa, M (1992). Stomachic principles in ginger. II. Pungent and antiulcer effects of low polar constituents isolated from ginger, the dried rhizoma of *Zingiber officinale* Roscoe cultivated in Taiwan. The absolute stereostructure of a new diarylheptanoid. *Yakugaku Zasshi.* 112(9):645-655. En *Chemical Abstracts* (1993). Vol 118, 504.
- Yamazaki, M. (1983). Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 5857316; (1983) En *Chemical Abstracts* 99. 16563.
- Yoshikawa, M., Hatakeyama, S., Taniguchi, K., Matuda, H. Yamahara, J (1992). 6-Gingesulfonic acid, a new anti-ulcer principle, and gingersglycolipids A, B and C, three new monoacyldigalactosylglycerols, from *Zingiberis* Rhizoma originating in Taiwan. *Chem. Pharm. Bull.* 40(8):2239-2241.
- Yoshikawa, M., Hatakeyama, S., Yamahara, J (1993). Extraction of sesquiterpenes (saussureamines from *Saussurea lappa* and their antiulcer activities). Jpn.

Kokai Tokkyo Koho JP 06,211,826. En *Chemical Abstracts* (1995). Vol 122, 516

Zhang, J., Yan, C., Zhan, Y., Gao, W., Zhai, X. (1990). Effect of Scopolia drugs on the gastric mucosal lesion in rats *Yaoxue Xuebao* 25(2):90-94. En *Chemical Abstracts* (1990). Vol. 112, 40.

Zhang, M., y Zhu, Z. (1992). Anti-ulcerous actions of *Sophora viciifolia* alkaloids and sophocarpine. *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa*. 4(2):71-73. En *Chemical Abstracts* (1992) Vol. 117, 68.

Zhong, Z. y Zhou, G. (1995). Preliminary study of polysaccharide from *Chinese aloe* (*Aloe vera* var. *chinensis*) on experimental gastric ulcer in mice. *Zhongcaoyao* 26(2):83. En *Chemical Abstracts* (1995) Vol 122, 103

Zhu, Z., Zhang, M., Shen, Y. (1993). Antiulcer components of *Sophora viciifolia* alkaloids *Tianran Chanwu Yanjiu Yu Kaifa*. En *Chemical Abstracts* (1993)

Zuccari, G., Lumachí, B., Scuri, R (1986). Oral hexaprazol blocks severe gastric lesions by topical acetylsalicylic acid in hydrochloric acid. 3<sup>rd</sup> Internat. Congress on Ulcer Therapy, Ischia (Italy), Abstract 140.

Zuccari, G., Clavenna, G., Sala, A. (1990). Prostaglandins and gastric mucosal protection by esaprazole in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 187:19-25.