

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"
SANTA CLARA. VILLA CLARA

ACTIVIDAD GASTROPROTECTORA DEL FRUTO DE LA MUSA SP ABB SOBRE
ÚLCERAS INDUCIDAS POR ETANOL

Por:

Dra.C. María de los Ángeles Boffill Cárdenas¹. Dr. Rafael Marcel Ranzola². Dr. Emilio Monteagudo Jiménez³. Dra. Carmen Sánchez Álvarez⁴, Téc. Luis Díaz Costa⁵ y Téc. Nieves Iglesias Rodríguez⁶

1. Doctora en Ciencias Médicas. Especialista en Bioquímica. Unidad de Toxicología Experimental. Profesora Titular y Consultante. ISCM-VC
2. Especialista de I Grado en Bioquímica Médica y Medicina General Integral. Departamento de Bioquímica Médica Instructor. ISCM-VC.
3. Especialista A en Medicina Veterinaria. Máster en Toxicología Experimental y en Medicina Preventiva. Unidad de Toxicología Experimental. ISCM-VC.
4. Especialista A en Medicina Veterinaria. Unidad de Toxicología Experimental. ISCM-VC.
5. Técnico A en Laboratorio de Veterinaria. Unidad de Toxicología Experimental. ISCM-VC.
6. Técnico A en Laboratorio de Bioquímica. Laboratorio de Bioquímica. ISCM-VC.

Resumen

Introducción: La medicina natural ha ido ganando espacio en el terreno farmacológico. Al fruto de la Musa sp ABB, se le atribuye tradicionalmente la eliminación de trastornos digestivos. **Objetivo:** Comprobar experimentalmente la actividad gastroprotectora atribuida al fruto de dicha planta, para lo que se utilizó el modelo de inducción de úlceras por etanol. **Métodos:** Se realizó el tamizaje fitoquímico, se diseñaron cinco grupos de ratas Sprague Dawley machos, se prepararon suspensiones acuosas de la cáscara y la pulpa en concentraciones de 200 mg/100 g, 300 mg/100 g y 400 mg/100 g, que fueron administradas 30 minutos antes de suministrar el agente ulcerogénico. Se cuantificaron y evaluaron las úlceras en la mucosa gástrica. **Resultados:** Predominaron los polifenoles y los alcaloides en el análisis fitoquímico de la pulpa y la cáscara. Disminuyó significativamente el número y la severidad de las lesiones con el uso de las preparaciones empleadas, sobre todo, a partir de la cáscara. **Conclusiones:** Las preparaciones de la pulpa y la cáscara del fruto de la Musa sp ABB presentan efecto gastroprotector en el modelo estudiado, lo que puede atribuirse al predominio de polifenoles y alcaloides en su composición.

Descriptor DeCS:

MUSA
FITOTERAPIA
PREPARACIONES DE PLANTAS/uso terapéutico
ÚLCERA GÁSTRICA/quimioterapia
ÚLCERA GÁSTRICA/inducido químicamente
ETANOL/toxicidad

Subject headings:

MUSA
PHYTOTHERAPY
PLANT PREPARATIONS/therapeutic use
STOMACH ULCER/chemotherapy
STOMACH ULCER/chemically induced
ETHANOL/toxicity

Introducción

La medicina tradicional y natural forma parte del acervo de la cultura universal^{1,2}. Esta alternativa permite enriquecer los recursos terapéuticos, disminuye las respuestas adversas por fármacos sintéticos y requiere un menor costo en su empleo¹.

La enfermedad gástrica mantiene alta incidencia e índices de morbilidad y mortalidad significativas, presenta entre su génesis una gran multiplicidad de factores externos implicados y perfectamente evitables o modificables, que oscilan desde transgresiones dietéticas y malos hábitos alimentarios, hasta el estrés; se incluye, asimismo, el tabaquismo, el alcoholismo y los fármacos ulcerogénicos, como los antiinflamatorios no esteroideos, entre otros.

La mucosa gástrica, para defenderse de la agresión de agentes lesivos –tanto externos como internos– cuenta con el flujo sanguíneo, la calidad del moco citoprotector y la capacidad regenerativa de la mucosa misma, todos regulados por los niveles de prostaglandinas. Los fallos en estos mecanismos protectores pueden llevar a la aparición de lesiones de la mucosa³⁻⁷.

En la mayoría de las úlceras gástricas, se produce un desequilibrio entre factores protectores y agresores a este nivel⁸. El etanol, como agresor externo; causa lesiones extensas en la mucosa, acompañado por el incremento de la apoptosis celular y del factor de necrosis tumoral (TNF-alfa)^{9,10}. Se producen úlceras crónicas por la administración continua de etanol por cinco días, donde se encuentra una elevada peroxidación lipídica y una disminución de los niveles de glutathion reducido¹¹. Asimismo, el etanol al 80 %, suministrado a ratas en tres ocasiones en días alternos, más un tratamiento final de ácido acético al 60 % inyectado en la serosa, produce úlceras crónicas, en donde se demuestra el incremento del TNF-alfa y de la apoptosis en las ratas que han recibido dicho tratamiento¹².

A algunas de las plantas medicinales usadas tradicionalmente por la población cubana se le atribuyen propiedades antiulcerosas o gastroprotectoras. Extractos vegetales que contienen terpenoides, flavonoides, glicósidos y esteroides producen gastroprotección¹³, y en algunos casos, incluso, ejercen un efecto citoprotector comparable con la atropina¹⁴; no obstante, en muchos casos no hay evidencias científicas de tal atribución, al no existir informes que corroboren dicha acción, a través de un modelo experimental adecuado. Tal situación nos motivó a realizar la presente investigación, con el propósito de determinar de forma experimental la acción gastroprotectora de preparados del fruto de la Musa sp ABB, donde se utilizó el modelo de producción de úlceras inducidas por etanol, y de esta manera se pondrá a disposición de nuestro pueblo y del personal médico nuevos conocimientos para su tratamiento mediante plantas medicinales.

Métodos

Para el presente estudio, se empleó el modelo experimental de producción de úlceras inducidas por etanol absoluto¹⁵. Se utilizaron ratas Sprague Dawley (SD) convencionales, machos, jóvenes y sanos, con un peso entre 180 y 210 gramos, procedentes del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB).

Se recolectaron frutos verdes de la especie Musa sp ABB; la pulpa se seccionó en rodajas finas y la cáscara en pequeños fragmentos; ambos materiales se desecaron en estufa a 50° C durante cinco días. El producto obtenido se trituró hasta convertirlo en polvo y se le realizó el tamizaje fitoquímico. Finalmente, se prepararon con agua destilada a 37° C suspensiones en concentraciones de 200 mg/100 g, 300 mg/100 g y 400 mg/100 g de la pulpa y de la cáscara.

Se utilizaron ratas machos S/D de 190 ± 10 g de peso. Se hizo una distribución en cinco grupos, con 10 animales cada uno, y se les administraron las sustancias que aparecen a continuación, mediante intubación con cánula intragástrica; se realizó la prueba, tanto para las suspensiones de la pulpa como para las de la cáscara. Todas las sustancias fueron administradas con un volumen de 1 ml/100 g de peso corporal:

Grupo I (Control): agua destilada (vehículo).

Grupo II (Patrón): atropina en dosis de 20 mg/kg de peso del animal.

Grupo III (Problema): suspensión de la pulpa o cáscara al 20 % (200 mg/100 g de peso)

Grupo IV (Problema): suspensión de la pulpa o cáscara al 30 % (300 mg/100 g de peso)

Grupo V (Problema): suspensión de la pulpa o cáscara al 40 % (400 mg/100 g de peso)

Treinta minutos después, se suministró 1 ml de etanol absoluto como agente ulcerogénico; una hora más tarde, los animales se sacrificaron por desnucamiento; se practicó laparotomía en el tercio anterior de la línea media abdominal, se extrajeron los estómagos, se abrieron por la curvatura mayor, se lavaron con agua y se realizó el recuento visual de las lesiones producidas. El grado de ulceración se cuantificó mediante la escala de Marhuenda y, por último, se calculó el por ciento de inhibición.

El efecto gastroprotector se evaluó como:

- Nulo: Si el grupo tratado no manifestó diferencias significativas en el número de úlceras y grado de ulceración, respecto al grupo control.
- Bajo: Si el grupo tratado mostró disminución significativa en el número o grado de ulceración, con relación al grupo control.
- Moderado: Si en el grupo tratado se observó disminución del número de úlceras y grado de ulceración significativa, respecto al grupo control.
- Alto: Si la disminución del número de úlceras y el grado de ulceración del grupo problema no mostraron diferencias significativas, respecto al grupo patrón.

Por ciento de inhibición de la ulceración: Expresión cuantitativa del efecto farmacológico:

$$\text{Por ciento de inhibición} = \frac{G.U._c - G.U._p}{G.U._c} \times 100$$

GU_c: Grado de ulceración del control

GU_p: Grado de ulceración del patrón o muestra empleada

Se utilizó el paquete estadístico SPSS para evaluar los resultados. Se calculó la media para cada grupo y la U de Mann-Whitney para establecer la significación estadística de las diferencias entre los grupos tratados y el control. La comparación entre varios grupos se realizó mediante la prueba multidimensional de Kruskal-Wallis.

Resultados

El tamizaje fitoquímico de la pulpa y la cáscara mostró un predominio de alcaloides y polifenoles y, en menor proporción, azúcares reductores, aminoácidos libres y coumarinas.

La pulpa a 200 mg/100 g (tabla 1) produjo una disminución altamente significativa ($p = 0,007$) del número de lesiones respecto al control; no hubo diferencias significativas ($p = 0,481$) en el grado de ulceración (tabla 2), lo cual clasifica como bajo el efecto gastroprotector con esta dosis. La pulpa, a 300 mg/100 g, produjo una disminución muy altamente significativa del número de úlceras ($p = 0,001$) y altamente significativa del grado de las lesiones ulcerosas ($p = 0,010$) respecto al control; esto evidencia un efecto gastroprotector más marcado con esta dosis.

La pulpa, a 400 mg/100 g, produjo una disminución muy altamente significativa en el número de úlceras ($p = 0,000$), (tabla 1) y grado de las lesiones ($p = 0,001$) (tabla 2) respecto al control, y mostró un efecto gastroprotector más alto que la concentración intermedia.

Al comparar entre ellas las diferentes dosis de la pulpa (tablas 1 y 2), hubo una disminución altamente significativa en el número de úlceras ($p = 0,003$) y muy altamente significativa en el grado de estas ($p = 0,001$) con la pulpa a 400 mg/100 g, respecto a la de 200 mg/100 g, lo que mostró dependencia entre la dosis de la suspensión y el efecto gastroprotector.

Comparando pulpa y patrón, confirmamos la ausencia de gastroprotección con la dosis más baja, un efecto moderado a 300 mg/100 g, y un alto efecto a 400 mg/100 g, al no obtenerse diferencias significativas ($p = 0,315$) en número (tabla 1), ni con relación al grado de las úlceras ($p = 0,182$) (tabla 2) respecto al patrón.

Tabla 1 Número de úlceras con diferentes dosis de las suspensiones de la pulpa.

Grupo		No. de úlceras	Desviación estándar	Significación estadística			
No.	Nombre			p1	p2	p3	p4
1	Control	8,10	2,02	-	-	-	-
2	Atropina	1,00	1,24	0,000	-	-	-
3	200 mg/100 g	5,30	2,11	0,007	0,000	-	-
4	300 mg/100 g	3,44	2,74	0,001	0,053	0,156	-
5	400 mg/100 g	1,88	1,90	0,000	0,315	0,003	0,222

p1: Significación estadística entre los grupos 1 y 2, 1 y 3, 1 y 4, 1 y 5.

p2: Significación estadística entre los grupos 2 y 3, 2 y 4, 2 y 5.

p3: Significación estadística entre los grupos 3 y 4, 3 y 5.

p4: Significación estadística entre los grupos 4 y 5.

Tabla 2 Grado de ulceración con diferentes dosis de las suspensiones de la pulpa.

Grupo		Grado de ulceración	Desviación estándar	Significación estadística			
No.	Nombre			p1	p2	p3	p4
1	Control	7,10	2,23	-	-	-	-
2	Atropina	1,20	1,61	0,000	-	-	-
3	200mg/100 g	6,90	1,44	0,481	0,000	-	-
4	300mg/100 g	4,22	3,07	0,010	0,035	0,043	-
5	400mg/100 g	2,26	2,39	0,001	0,182	0,001	0,222

p1: Significación estadística entre los grupos 1 y 2, 1 y 3, 1 y 4, 1 y 5.

p2: Significación estadística entre los grupos 2 y 3, 2 y 4, 2 y 5.

p3: Significación estadística entre los grupos 3 y 4, 3 y 5.

p4: Significación estadística entre los grupos 4 y 5.

Con la cáscara, hubo una disminución muy altamente significativa del número (tabla 3) y grado de las úlceras (tabla 4), con las tres dosis usadas respecto al grupo control, lo que indica la presencia de un alto efecto gastroprotector.

Al comparar los grupos problema con el grupo patrón (tablas 3 y 4), no hubo diferencias significativas en número ni grado de úlceras, con el patrón.

Cuando se compararon las dosis entre sí, se observó una disminución significativa en número ($p = 0,050$) (tabla 3) y grado de las lesiones ($p = 0,028$) (tabla 4), con la suspensión a 400 mg/100 g, respecto a la de 200 mg/100 g, lo que muestra dependencia entre dosis y efecto gastroprotector.

Tabla 3 Número de úlceras con diferentes dosis de las suspensiones de la cáscara.

Grupo		No. de úlceras	Desviación estándar	Significación estadística			
No.	Nombre			p1	p2	p3	p4
1	Control	8,10	2,02	-	-	-	-
2	Atropina	1,00	1,24	0,000	-	-	-
6	200mg/100 g	2,12	1,88	0,000	0,203	-	-
7	300mg/100 g	1,75	1,75	0,000	0,360	0,721	-
8	400mg/100 g	0,37	0,74	0,000	0,315	0,050	0,065

p1: Significación estadística entre los grupos 1 y 2, 1 y 6, 1 y 7, 1 y 8.

p2: Significación estadística entre los grupos 2 y 6, 2 y 7, 2 y 8.

p3: Significación estadística entre los grupos 6 y 7, 6 y 8.

p4: Significación estadística entre los grupos 7 y 8.

Tabla 4 Grado de ulceración con diferentes dosis de las suspensiones de la cáscara.

Grupo		Grado de ulceración	Desviación estándar	Significación estadística			
No.	Nombre			p1	p2	p3	p4
1	Control	7,10	2,23	-	-	-	-
2	Atropina	1,20	1,61	0,000	-	-	-
6	200mg/100 g	3,12	2,23	0,001	0,083	-	-
7	300mg/100 g	2,75	2,18	0,001	0,146	0,721	-
8	400mg/100 g	0,62	1,18	0,000	0,515	0,028	0,050

p1: Significación estadística entre los grupos 1 y 2, 1 y 6, 1 y 7, 1 y 8.

p2: Significación estadística entre los grupos 2 y 6, 2 y 7, 2 y 8.

p3: Significación estadística entre los grupos 6 y 7, 6 y 8.

p4: Significación estadística entre los grupos 7 y 8.

En relación con los por cientos de inhibición de úlceras (tabla 5), la pulpa, al aumentar su concentración, produjo una inhibición creciente, aunque siempre por debajo del obtenido con la atropina; sin embargo, los obtenidos con la cáscara superaron a los de la pulpa, e incluso a los de la atropina (83,09 %), con la suspensión a 400 mg/100 g (91.26 %), lo que reafirma un efecto gastroprotector más acentuado en las suspensiones de la cáscara.

Tabla 5 Por cientos de inhibición de úlceras inducidas por etanol.

Grupos	Por cientos de inhibición
Atropina 20 mg/kg	83,09
Pulpa 200 mg/100g	2,81
Pulpa 300 mg/100g	40,56
Pulpa 400 mg/100g	62,53
Cáscara 200 mg/100g	56,05
Cáscara 300 mg/100g	61,26
Cáscara 400 mg/100g	91,26

Discusión

Al considerar los resultados expuestos a partir del uso de las preparaciones utilizadas en la presente investigación, se puede afirmar la existencia de una acción gastroprotectora en ambas suspensiones acuosas, tanto en la cáscara como en la pulpa del fruto de la Musa sp ABB, cuando utilizamos el modelo de inducción de úlcera por etanol.

Dichas suspensiones disminuyen significativamente el número y el grado de las úlceras, hacen que se presente una tendencia al aumento de la acción gastroprotectora, de forma proporcional al aumento de la dosis de la suspensión. Este resultado muestra, a su vez, correspondencia, con la obtención del por ciento más elevado de inhibición de lesiones, al suministrar la dosis más alta de las suspensiones ensayadas para una u otra parte del fruto, lo que confirma el efecto gastroprotector logrado, el cual se manifiesta en este modelo experimental, de forma más marcada, con el uso de las suspensiones de la cáscara.

El hallazgo más relevante del tamizaje fitoquímico fue el predominio de los polifenoles y alcaloides en la pulpa y la cáscara del fruto de la Musa sp ABB, sobre todo de estos últimos en la cáscara; ello sugiere que los resultados del trabajo bien pudieran adjudicarse a las acciones específicas de estos compuestos químicos, en cada parte del fruto, sobre los mecanismos de inducción de úlceras producidos por el modelo utilizado.

Puede entonces inferirse que una mejora significativa en las lesiones ulcerativas a partir de la evaluación de los parámetros medidos, pudo ser generada por el efecto antiinflamatorio mediado por la inhibición de la producción del TNF-alfa que ejercen los alcaloides¹⁶. Los polifenoles, a su vez, pudieron haberse comportado como cicatrizantes y antioxidantes^{17,18}, lo que inhibió la

producción de radicales libres y la peroxidación lipídica, generó un efecto antiinflamatorio^{19,20} y, por consiguiente, contribuyó a la par de los alcaloides, a la evidente mejoría de las lesiones, que se comprobó tras la administración de las suspensiones preparadas al efecto.

Summary

Introduction: Natural medicine has steadily increased its presence in pharmacology. The elimination of digestive disorders has traditionally been attributed to the fruit of the *Musa sp* ABB. **Objective:** To determine experimentally, the gastroprotective activity attributed to this fruit using the model of ethanol-induced stomach ulcer. **Methods:** The phytochemical sifting was carried out; five groups of male Sprague-Dawley rats were formed; aqueous suspensions from the peel and pulp of the fruit in concentrations of 200 mg/100 g, 300 mg/100 g and 400 mg/100 g were prepared. These suspensions were administered 30 minutes before the ulcerogenic agent. The ulcers in the gastric mucosa were counted and assessed. **Results:** In the phytochemical analysis of the pulp and peel, the polyphenols and alkaloids were predominant. There was a significant decrease in the amount and severity of the lesions after the use of the preparations, mainly the one made out of the peel. **Conclusions:** The preparations based on the *Musa sp* ABB fruit pulp and peel have a gastroprotective effect according to the model studied. This can be attributed to the predominant presence of polyphenols and alkaloids in its composition.

Referencias bibliográficas

1. Boch Valdés F. La medicina tradicional y natural en Cuba. Resumed. 1999;12(1):3-6.
2. Oramas J, Rodríguez I. La información científica y la medicina tradicional y natural. Resumed. 1999;12(1):7-14.
3. Delgado Bellido JD. Importancia fisiopatológica de la secreción clorhidro-péptica [artículo en Internet]. 2004 [citado 16 Ago 2004];[aprox. 1 p.]. Disponible en: <http://gastrohvm.medynet.com/ueap.htm>
4. Paz Aliaga A. Incremento de la calidad del moco producido por la mucosa gástrica, debido a la acción del rocoto arequipeño (*Capsicum pubescens arequipenses*) en un modelo de úlcera experimental en ratas, como alternativa en la prevención de la gastritis crónica. Rev Diag. 2003;4(3):47-8.
5. Peskar BM, Ehrlich K, Peskar BA. Role of ATP sensitive potassium channels in prostaglandin-mediated gastroprotection in rats. J Pharmacol Exp Ther. 2002;301:969-74.
6. Angulo Herrera P. Efecto protector del óxido nítrico en inflamación gástrica e intestinal experimental. Rev Diag 2003;4(3):47-8.
7. Arakawa T, Higuchi K. Gastroprotection by Liu-Jun-Zi-Tang (TJ-43): possible mediation of nitric oxide but not prostaglandins or sulphhydryls. Drug Exp Clin Res. 1999;25(5):207-10.
8. Enfermedad ulceropéptica. Trib Med. 2002;102(6):248-55.
9. Piotrowsky A, Slomiany BL. Gastric mucosal apoptosis induced by ethanol: effect of antiulcer agents. Biochem Mol Biol Int. 1997;42:247-54.
10. Feraz JG, Tigley AW, Appleyard CB, Wallace JL. TNF-alfa contributes to the pathogenesis of ethanol-induced gastric damage in cirrhotic rats. Am J Physiology. 1997;272:G809-14.
11. Hernández Muñoz R, Montiel Ruiz C, Vázquez Martínez O. Gastric mucosal cell proliferation in ethanol-induced chronic mucosal injury is related to oxidative stress and lipid peroxidation in rats. Lab Invest. 2000;80:1161-9.
12. Liu ES, Cho CH. Relationship between ethanol-induced gastritis and gastric ulcer formation in rats. Digestion. 2000;62:232-9.
13. Singh RK, Bhattacharya SK, Acharya SB. Pharmacological activity of abies pindrow J Ethnopharmacol. 2000;73:47-51.
14. González E, Iglesias I, Carretero E, Villar A. Gastric citoprotection of Bolivian medicinal plants. J Ethnopharmacol. 2000;70:329-33.
15. Calatayud S, Sanz MJ, Canet A. Mechanisms of gastroprotection by transdermal nitroglycerin in the rat. Br J Pharmacol. 1999;127(5):1111-8.

16. Rojas Puente PA. Efecto de un extracto de uncaria tomentosa (uña de gato) sobre la producción de factor de necrosis tumoral-alfa en un modelo in vivo y su acción como un agente antiinflamatorio. *Rev Diag.* 2003;4 (3):47-8.
17. Tojo Sierra T, Leis Tabrazo R. Alimentos funcionales. Su papel en la nutrición preventiva y curativa. Unidad de investigación en nutrición y desarrollo humano de Galicia. Departamento de pediatría hospital Clínico Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela. *Bol Pediatr.* 2003;43:376-95.
18. Trevisanato SI, Kim Y. Te y salud. *Nutr Rev.* 2000;58:1-10.
19. Payá M. Effects of coumarin derivatives on superoxide anion generation. *Arzneim Forsch. Drug Res.* 1993;43(1):6.
20. Ballesteros FJ. Synthesis and pharmacological evaluation of 2 hydroxy chalcones and flavones as inhibitors of inflammatory mediator's generation. *J Med Chem.* 1995;38(27):94.