

Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto"
Laboratorio de Medicina Herbaria

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIULCEROSA DEL 2"-O-RAMNOSIL 4"-O-METIL-VITEXINA DE LAS HOJAS DE PIPER OSSANUM

Lic. Marta Rosa Apecechea Coffigny,¹ Ing. María Larionova,² Dra. Sirced Salazar Rodríguez³ y Dr. Gonzalo Abín Montalbán⁴

RESUMEN

Se estudió la actividad antiulcerosa de un flavonoide nuevo aislado de las hojas de *Piper ossanum*, mediante extracción con alcohol etílico al 70 %; posteriormente se purificó con acetato de etilo; luego fue separado por columna de poliamida y recristalizado. Esta solución de flavonoides se administró por vía oral a 10 ratas Wistar machos con peso entre 150 y 200 g. Se consideraron además un grupo control negativo (agua) y un grupo al cual se le suministró sucralfato, fármaco de reconocida acción antiulcerosa. Se empleó el modelo de estrés por inmovilización y frío para producir el daño gástrico. La solución de flavonoides mostró una evidente actividad antiulcerosa expresada por el índice de lesión y el porcentaje de inhibición de formación de lesiones. Se concluyó que este flavonoide actuó como un antiulceroso similar al sucralfato.

Descriptor DeCS: ULCERA PEPTICA; FLAVONAS/uso terapéutico.

Los flavonoides son compuestos fenólicos encontrados en muchas plantas, entre ellas el *Piper ossanum* conocido popularmente como Platanillo de Cuba y perteneciente a la familia de las Piperaceas.^{1,2} A esta especie que crece en Cuba, la Medicina Popular le ha atribuido propiedades diuréticas, hemostáticas, astringentes y antiulcerosa.³

Álvarez A (1994), valoró la actividad antiulcerosa de varias plantas medicinales utilizadas en Cuba popularmente con efecto favorable sobre el aparato gastrointestinal, y demostró que solamente 2 de ellas, incluyendo al *Piper ossanum* (decocción de hojas) presentó el efecto antiulceroso, mientras que las otras lesionaban o potenciaban el daño a la mucosa gástrica. Este resulta-

¹ Licenciada en Bioquímica. Investigadora Agregada.

² Ingeniera Química. Investigadora Agregada.

³ Especialista de I Grado en Anatomía Patológica.

⁴ Doctor en Medicina Veterinaria. Aspirante a Investigador.

do demostró aún más la importancia de comprobar científicamente el efecto farmacológico que se le atribuye a las plantas.⁴

Los flavonoides poseen efectos farmacológicos como antiinflamatorios, antimicrobiano, antialérgicos, antitrombóticos y antineoplásicos entre otros.⁵

Es importante destacar la actividad antiulcerosa gástrica que presentan algunos flavonoides comprobada en animales de experimentación.⁶

El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad antiulcerosa de un flavonoides nuevo aislado de las hojas de *Piper ossanum* e identificado como 2"-0-ramnosil 4"-0-metil-vitexina en un modelo de estrés por inmovilización y frío.⁷

MÉTODOS

Las hojas de *Piper ossanum* C. de Trel se colectaron en un área anexa al Laboratorio de Fitoquímica del Instituto Superior de Medicina Militar (ISMM) "Dr. Luis Díaz Soto" (La Habana). La planta fue clasificada con el No. 220 en el herbario del Instituto Nacional de Investigaciones Tropicales "Alejandro Humbolt".

Las hojas secas y molidas fueron desengrasadas y despigmentadas con n-hexano y cloroformo, después extraídas con alcohol al 70 %. El extracto etanólico concentrado se extrajo sucesivamente con acetato de etilo. El flavonoide fue separado por una columna de poliamida y purificado mediante repetidas precipitaciones con metanol (Hernández FG, Larionova M. Estudio fitoquímico del *Piper ossanum* C. de Trel (Platanillo de Cuba). Trabajo de Diploma. Universidad de La Habana. Facultad Farmacia-Alimentos. Ciudad de La Habana, 1989).

Se preparó una solución con el flavonoides a una concentración de 0,5 mg/mL en agua destilada, así como una solución

de sucralfato (Urbal suspensión Merck) a una concentración de 200 mg/mL en agua destilada como control positivo por su reconocida actividad antiulcerosa.

Se usaron ratas Wistar machos con peso entre 150 y 200 g procedentes de CENPALAB

Para realizar el ensayo se hicieron 3 grupos de 10 ratas cada uno. Al primer grupo se le administró 2 mL de la solución de flavonoide, al segundo grupo agua, y al tercero 200 mg/mL de sucralfato, 2 veces al día y durante 5 d. Al tercer día del experimento las ratas se pusieron en ayuno con libre acceso al agua y posteriormente al cuarto día se ataron a una tabla por las patas y la cabeza para restringirles el movimiento, y se pusieron en un refrigerador a una temperatura entre 5 y 10 °C durante 2 h según modificación del método de Senay y Levine.⁷

El quinto día se repitió la misma operación, inmediatamente después del segundo período de estrés las ratas se anestesiaron profundamente y los estómagos se abrieron con tijera a lo largo de la curvatura mayor, después éstos se lavaron con agua destilada y se fijaron en placas para su inspección microscópica.

El daño se expresó por el índice de lesión que se consideró como la sumatoria del área en milímetros cuadrados de las lesiones producidas en cada estómago, lo cual da un índice de área dañada.

Se determinó el porcentaje de inhibición en la formación de lesiones por la fórmula siguiente:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{100 - \text{tratados}}{\text{controles}} \times 100$$

En cada grupo de animales se calculó la $\bar{X} \pm DE$ y la evaluación de la significación estadística se realizó por la prueba t de Student para el índice de lesión y una prueba de proporciones para el porcentaje de inhibición.

Posteriormente los estómagos se fijaron en formol al 10 % separados por grupos con su identificación respectiva y sin previa información. Las muestras se procesaron por el método habitual y fueron coloreadas con hematoxilina-eosina. Las láminas fueron vistas en un microscopio OLIMPUS BH2.

RESULTADOS

En la tabla se puede apreciar que la 2''-0-ramnosil 4''-0-metil-vitexina y el sucralfato utilizado como control positivo y de reconocida acción antiulcerosa, disminuyeron de manera significativa ($p < 0,05$) el índice de lesión con respecto al agua, en las ratas sometidas al estrés. Ambos compuestos mostraron efecto protector de la mucosa gástrica, lo cual es corroborado también con los resultados del porcentaje de inhibición expresado en la misma tabla.

TABLA. Protección por 2''-0-ramnosil 4''-0-metil-vitexina y sucralfato frente al daño gástrico producido por estrés por inmovilización y frío

Grupo	N	Índice de lesión (mm ²)	% de inhibición
Agua	10	4,95	0
Sucralfato	10	0,38*	97
Flavonoide	10	0,47** ns	95 ns

* $p < 0,05$ vs agua.

** $p < 0,05$ vs agua.

ns $p > 0,05$ vs sucralfato.

SUMMARY

A study was made on the antiulcer activity of a new flavonoid isolated from *Piper ossanum* leaves through extraction with ethyl alcohol, then purified with ethyl acetate, separated per polyamide column and re-crystallized. This flavonoid solution was orally administered to ten male Wistar rats weighing 150-200 mg. Also, a negative control group (water) and a group which was given sucralfato, a well-known antilucer drug, were analyzed.

DISCUSIÓN

La solución de flavonoide a una concentración de 0,5 mg/mL y el sucralfato a una concentración de 200 mg/mL disminuyeron el índice de lesión de forma significativa con respecto al agua en las ratas sometidas al estrés experimental; entre ambas soluciones no se encontró diferencias significativas ($p > 0,05$).

En relación con el porcentaje de inhibición de formación de lesiones, el grupo sometido al tratamiento con la solución de flavonoide se comportó de forma similar al sucralfato, este último de reconocida acción antiulcerosa por incremento en la producción de *mucus*.⁶ Cuando se comparó con el grupo agua hubo un 0 % de inhibición. Ambos compuestos mostraron un efecto citoprotector de la mucosa gástrica, aunque el modelo no permite definir si es por formación de un complejo con las proteínas del tejido del nicho ulceroso que protege frente a los factores agresivos, si es aumentando la síntesis y liberación de prostaglandinas en la mucosa gástrica estimulando la secreción de *mucus* y bicarbonato o sobre compuestos comunes a ambos procesos.

Esta investigación es el primer informe de la acción farmacológica para este nuevo flavonoide, aunque la literatura refiere otros flavonoides con estas propiedades.^{8,9}

Se concluyó que el flavonoide aislado de las hojas de *Piper ossanum* (2''-0-ramnosil 4''-0-metil-vitexina) actuó como un antiulceroso similar al sucralfato en el modelo experimental utilizado.

Immobilization and cold stress pattern were used to cause gastric damage. The flavonoid solution showed an obvious antiulcer action expressed by injure index and percentage of lesion formation inhibition. It was concluded that this flavonoid performed comparable to sucralfato as an antiulcer substance.

Subject headings: PEPTIC ULCER; FLAVONES/therapeutic use.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calle JA. Contribución al estudio de algunas especies de la familia Piperaceae. Rev Colomb Cienc Químico-farm 1983;4(1):47-57.
2. Achembach H, Calle JA, Maussa OO, Poveda GN. Phytochemical study of *Piper aduncum* L. Rev Mex Cienc Farm 1984;14(1):2-3.
3. Roig y Mesa JT. Plantas medicinales aromáticas o venenosas de Cuba. La Habana: Editorial Ciencia y Técnica; 1974.
4. Alvarez A, Larionova M. Valoración de la actividad antiulcerosa de varias plantas medicinales. Rev Cubana Farm 1994;28(2):138-41.
5. Havstein B. Flavonoids a class of natural products of high pharmacological potency. Biochem Pharmacol 1983;32(7):1141-8.
6. Alarcón de la Lastra C, López A, Motilva V. Gastroprotection and prostaglandin E2 generation in rats by flavonoids of *Dittrichia viscosa*. Planta Med 1993;59:497-501.
7. Senay C, Levine RJ. Sinergism between cold and restrain for by rapid production of stress ulcers in rats. Proc Exp Biol Med 1967;21(2):1124-221.
8. Villar A, Gasco MA, Alcaraz MJ. Antiinflammatory and antiulcer properties of hypolactin-8-glucoside, a novel plant flavonoid ed. J Pharma Pharmacol 1984;36:820-3.
9. Beil W, Birkholz C, Sewing KidFR. Effects of flavonoids in parietal cell acid secretion, gastric mucosal prostaglandin production and helicobacter pylori growth. Arzneimittel/Drug Res 1995;45(1):12-4.

Recibido: 10 de febrero del 2000. Aprobado: 11 de marzo del 2000.

Lic. *Marta Rosa Apecechea Coffigny*. Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Avenida Monumental, Habana del Este, CP 11700, Ciudad de La Habana, Cuba.