

Actividad gastroprotectora de *Hamelia patens* Jacq. en el modelo de lesiones gástricas inducidas por etanol

Gastroprotective activity of *Hamelia patens* Jacq. in the model of ethanol-induced gastric lesions

—

María Elena Sánchez Mendoza¹ • mesmendoza@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-4689-6757

Yaraset López Lorenzo² • yarlop_2310@outlook.com
ORCID: 0000-0002-3886-2955

Jazmín García Machorro³ • jgarciam@ipn.mx
ORCID:0000-0002-3630-5979

Jesús Arrieta Valencia³ • jearrval@yahoo.com.mx
ORCID: 0000-0003-2928-744X

1 ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA, INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL,
CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO

2 INGENIERÍA EN TECNOLOGÍA AMBIENTAL, UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE
CHIAPAS, SUCHIAPA, CHIAPAS, MÉXICO

3 ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA, INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL,
CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO



Para citar este artículo:

Sánchez Mendoza, M. E., López Lorenzo, Y., García Machorro, J., & Arrieta Valencia, J. Actividad gastroprotectora de *Hamelia patens* Jacq. en el modelo de lesiones gástricas inducidas por etanol. *Espacio I+D, Innovación más Desarrollo*, 13(35). <https://doi.org/10.31644/IMASD.35.2024.a01>

RESUMEN

La úlcera péptica es una enfermedad que afecta aproximadamente al 10% de la población a nivel mundial y en algunos pacientes se puede complicar con peritonitis que puede provocar incluso la muerte. Para su tratamiento existen diversos fármacos. Sin embargo, todos ellos tienen efectos adversos, por lo que es necesario buscar otras alternativas terapéuticas. El estudio de las plantas medicinales es importante ya que se consideran una fuente importante para la obtención de nuevos fármacos. En México, la *Hamelia patens* es utilizada de manera empírica para tratar la úlcera gástrica, pero carece de un sustento científico. Por ello, el objetivo de este trabajo fue determinar el posible efecto gastroprotector de *Hamelia patens* usando el modelo de lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas Wistar. A partir de las hojas de *Hamelia patens* se prepararon los extractos de hexano, diclorometano y metanol vía maceración. Los extractos se administraron vía oral a las dosis de 10, 30 y 100 mg/kg, y carbenoxolona (fármaco de referencia) a las dosis de 3-100 mg/kg. El extracto más activo se separó por cromatografía en columna y se obtuvieron 4 fracciones, que fueron evaluadas a la dosis de 100 mg/kg. Los resultados demostraron que los extractos de diclorometano y metanol fueron activos en las tres dosis evaluadas, respecto al extracto hexánico solo presentó actividad a la dosis más alta (100 mg/kg). A la dosis de 10 mg/kg el extracto de diclorometano fue más eficaz que la carbenoxolona a la misma dosis ($p < 0.05$). Tres de las cuatro fracciones del extracto de diclorometano, resultaron con actividad gastroprotectora ($p < 0.05$) con valores de índice de úlcera de 42, 37 y 55 mm², respectivamente. En conclusión, *Hamelia patens* demostró actividad gastroprotectora en ratas Wistar del daño gástrico causado por etanol y demostró tener más de un compuesto activo.

Palabras clave:

Plantas medicinales; Hamelia patens; gastroprotección; úlceras gástricas.

— Abstract—

Peptic ulcers affect about 10 % of the population worldwide and in some cases lead to the development of peritonitis, which can even death. Since the diverse drugs used for treatment of peptic ulcers all have serious adverse effects, it is necessary to seek new therapies. The scientific study of medicinal plants is important because they represent an important source for obtaining new drugs. *Hamelia patens* is utilized empirically to treat gastric ulcers in Mexico, but this practice is not based on a scientific foundation. The aim of the current contribution was to examine the possible gastroprotective effect of *Hamelia patens* with the model ethanol-induced gastric lesions in Wistar rats. The leaves of *Hamelia patens* were macerated in order to prepare the hexane, dichloromethane, and methanol extracts, which were administered orally at the doses of 10, 30 and 100 mg/kg. Carbenoxolone (the reference drug) was given to the animals at 3-100 mg/kg. The most active extract was separated by column chromatography and the four fractions obtained were evaluated on the rats at 100 mg/kg. Whereas the dichloromethane and methanol extracts were active at all three-doses tested, the hexane extract only showed gastroprotective activity at the highest dose (100 mg/kg). At 10 mg/kg the dichloromethane extract was more effective than carbenoxolone at the same dose ($p < 0.05$). Three of the four fractions of dichloromethane extract displayed gastroprotective activity ($p < 0.05$), with ulcer index values of 42, 37, y 55 mm². In conclusion, *Hamelia patens* demonstrated gastroprotective activity on Wistar rats with ethanol-induced lesions and proved to have more than one active compound.

Keywords:

Medicinal plants; Hamelia patens; gastroprotection; gastric ulcers.

La úlcera péptica es una lesión del tracto digestivo inducida por el ácido que se extiende hacia la submucosa o hasta la muscular de la mucosa y, generalmente, se puede localizar en la parte inferior del esófago o del estómago y en la parte superior del duodeno (Kuna *et al.*, 2019; Dunlap y Patterson, 2019). Se estima que se presenta de un 5 al 10% en la población en general (Kuna *et al.*, 2019) y puede desencadenar complicaciones graves como sangrado o perforación, con un alto riesgo de mortalidad debido a la peritonitis (Sverdén *et al.*, 2019). La úlcera péptica se origina por un desequilibrio entre los mecanismos que contribuyen a la integridad de la mucosa (prostaglandinas, óxido nítrico, grupos sulfhidrilo, capa de moco bicarbonato y disminución de la motilidad gástrica) y los factores agresivos (Kuna *et al.*, 2019; Dunlap y Patterson, 2019). Dentro de los factores de riesgo para esta enfermedad se encuentran la infección por *H. pylori*, el uso prolongado de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y otros medicamentos (corticosteroides, cloruro de potasio, agentes quimioterapéuticos) ya que modifican algunos factores protectores de la mucosa gástrica, el consumo de tabaco y de alcohol, el estrés después de una lesión o enfermedad física intensa, radioterapia, virus y alteraciones metabólicas. (Dunlap y Patterson, 2019; Kuna *et al.*, 2019). Los protocolos de diagnóstico y tratamiento no han cambiado en los últimos 20 años (Brătucu *et al.*, 2021). Los fármacos inhibidores de la bomba de protones (Perry *et al.*, 2020) son los más prometedores para el tratamiento de la úlcera gástrica. Sin embargo, su uso prolongado desencadena efectos adversos como hipoclorhidria gástrica e hipergastrinemia, alteraciones en la absorción de calcio, hierro, magnesio y vitamina B₁₂, y/o cáncer gástrico o pancreático (Kavitt *et al.*, 2019; Peng *et al.*, 2018), por lo que es necesario buscar otras alternativas terapéuticas. Las plantas medicinales se consideran el principal reservorio de fármacos potenciales (Kuna *et al.*, 2019) y se ha demostrado que el estudio basado en la información etnobotánica ha producido muchos fármacos útiles. No obstante, las investigaciones que validan el uso empírico de las plantas medicinales aún son escasas (Jiménez-Suárez *et al.*, 2016). La planta *Hamelia patens* Jacq. (Rubiaceae), comúnmente conocida con los nombres de trompeta, coralillo o hierba coralina, que se usa tradicionalmente en el estado de Chiapas para tratar la úlcera péptica, no se dispone de investigaciones científicas al respecto, por lo que el objetivo de este estudio fue determinar el efecto gastroprotector de *Hamelia patens* utilizando el modelo de lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas Wistar.

METODOLOGÍA

Animales

Se utilizaron ratas Wistar macho de un peso entre 180-220 g adquiridos de la Universidad Autónoma Metropolitana, campus Xochimilco, Ciudad de México. El cuidado y manejo de los animales fue realizado conforme a los lineamientos oficiales mexicanos (Norma Oficial Mexicana [NOM-062-ZOO], 1999). El estudio fue aprobado por el Comité Interno de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, con número de registro: ESM. CICUAL 14-03-01-2018. Los animales se colocaron en jaulas individuales provistas de un piso de malla metálica, 24 h previas a la realización de las evaluaciones fueron privadas de alimento, pero con libre acceso a agua (Sánchez-Mendoza *et al.*, 2022). Todos los experimentos se llevaron a cabo con 7 animales por grupo.

Material vegetal

La planta *Hamelia patens* Jacq. (Rubiaceae) fue colectada en abril del 2021, en el municipio de Copainalá, en el estado de Chiapas, México. La planta fue identificada por el biólogo Manuel de Jesús Gutiérrez Morales, del Departamento de Flora del Herbario CHIP, y se le asignó el número de registro: 27762.

Extracción y fraccionamiento

Las hojas de *Hamelia patens* fueron secadas a temperatura ambiente bajo la sombra y después molidas con la ayuda de un molino mecánico. Cinco kilos de hojas secas y molidas fueron extraídos vía maceración, para esto las hojas se pusieron, primeramente, en contacto con hexano por espacio de tres días. Pasado este tiempo el disolvente fue filtrado y concentrado con la ayuda de un rota- evaporador, esta operación se repitió dos veces más para obtener de esta forma el extracto hexánico. Posteriormente, el residuo vegetal fue extraído con diclorometano y metanol, respectivamente, siguiendo la metodología antes descrita para así obtener el extracto de diclorometano y de metanol (López-Lorenzo *et al.*, 2022). Los extractos se evaluaron en el modelo de lesiones gástricas inducidas con etanol en ratas Wistar. El extracto más activo, el diclorometano, se separó por cromatografía en columna de sílica gel con cambios grandes de polaridad, dando cuatro fracciones. Como sistema de elución se utilizó: F1 = hexano/acetato de etilo 9:1, F2 = hexano/acetato de etilo 8:2, F3 = hexano/acetato de etilo 5:5 y F4 = acetato de etilo 100 %.

Lesiones gástricas inducidas por etanol

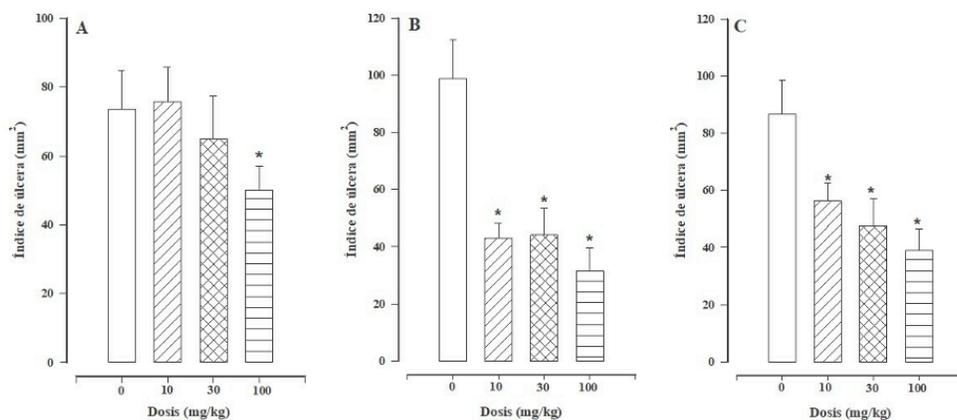
Los extractos (10, 30 y 100 mg/kg), las fracciones (100 mg/kg), la carbenoxolona (3-100 mg/kg) y el vehículo (Tween 80 al 0.05 %) se administraron a ratas Wistar por vía oral (0.5 mL/100 g) a los diferentes grupos de animales. Treinta minutos después se administró un 1 mL etanol por vía oral (de forma independiente del peso) a todos los animales para provocar lesiones gástricas. Después de 2 h los animales fueron sacrificados en una cámara de CO₂. De forma inmediata se realizó la disección de los estómagos y, posteriormente, se llenaron con formaldehído (2%), cinco minutos después se abrieron por la curvatura mayor para de esta forma poder medir el área de las lesiones gástricas con la ayuda de un microscopio estereoscópico provisto de un micrómetro ocular. El índice de úlcera se calculó como la suma de todas las lesiones en mm² de cada estómago (Sánchez-Mendoza *et al.*, 2022).

Análisis estadístico

Los datos se expresan como la media \pm EEM (Error estándar de la media; n = 7). Las diferencias entre los grupos de tratamiento fueron analizadas utilizando la prueba de Kruskal-Wallis seguida por la prueba de Dunn. Para comparar dos grupos se empleó la prueba U de Mann Whitney. Se consideró una diferencia significativa con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

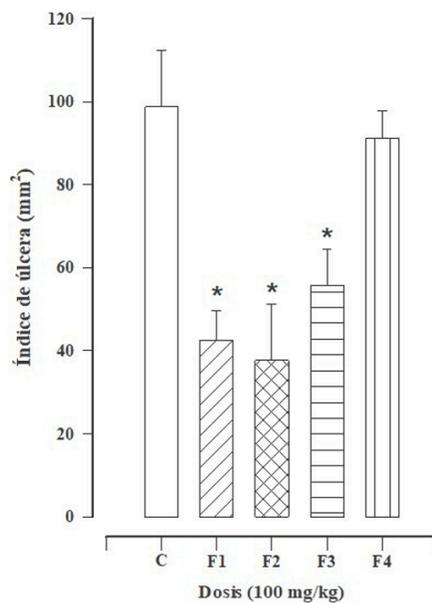
Los extractos de hexano, diclorometano y metanol de *Hamelia patens* indujeron un efecto gastroprotector contra las lesiones provocadas con etanol a la dosis de 100 mg/kg (Figura 1 [A]). No obstante, el extracto hexánico fue inactivo a dosis menores (10 y 30 mg/kg), ya que no existe diferencia significativa al comparar con el grupo control de vehículo. En cambio, los extractos de diclorometano y metanol fueron activos a esas dosis (10 y 30 mg/kg). Cabe resaltar que el efecto de estos dos extractos activos no es dependiente de la dosis (Figura 1 [B y C]). En el estudio biodirigido se decidió realizar el fraccionamiento del extracto de diclorometano, ya que al compararlo con el extracto metanólico a la dosis de 10 mg/kg se encontró una diferencia significativa entre ambos.



Nota. Cada barra representa el promedio \pm E.E.M. ($n = 7$) * $p < 0.05$ comparado con su respectivo control. Prueba de Kruskal-Wallis seguido de la prueba de múltiples comparaciones de Dunn.

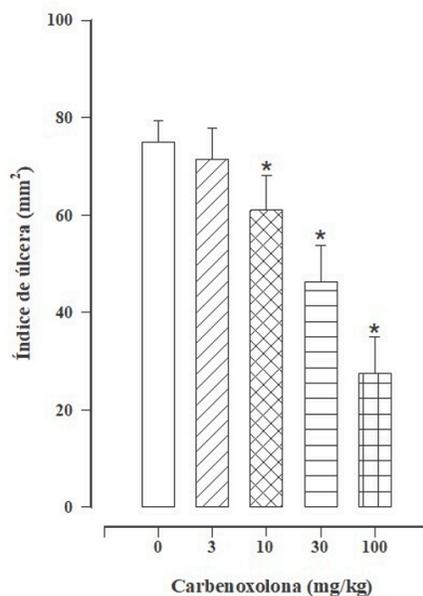
Figura 1. (A, B y C). Efecto gastroprotector del extracto hexánico (A), diclorometano (B) y metanol (C) sobre las lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas Wistar

En la evaluación de las fracciones obtenidas del extracto de diclorometano (Figura 2, 100 mg/kg) se encontró que tres de ellas, F1, F2 y F3, fueron activas; y solo la F4 fue inactiva. Al hacer una cromatografía en capa fina de las fracciones activas se observaron algunos Rf similares (0.6) entre ellas. Respecto a la carbenoxolona, esta protegió del daño gástrico a partir de la dosis de 10 mg/kg y presentó un efecto dependiente de la dosis (Figura 3). Al comparar el índice de úlcera del fármaco de referencia con el obtenido por las fracciones F1 y F2, no se encontró diferencia estadística, lo que indica que ejercen la misma protección a la dosis de 100 mg/kg.



Nota. C=control, F1=hexano/acetato de etilo 9:1, F2=hexano/acetato de etilo 8:2, F3= hexano/acetato de etilo 5:5 y F4=acetato de etilo 100 %. Cada barra representa el promedio \pm E.E.M. (n = 7) *p < 0.05 comparado con su respectivo control. Prueba de Kruskal-Wallis seguido de la prueba de múltiples comparaciones de Dunn.

Figura 2. Efecto gastroprotector del fraccionamiento del extracto de diclorometano, sobre las lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas Wistar



Nota. Cada barra representa el promedio \pm E.E.M. (n = 7) *p < 0.05 comparado con su respectivo control. Prueba de Kruskal-Wallis seguido de la prueba de múltiples comparaciones de Dunn.

Figura 3. Efecto gastroprotector de carbenoxolona sobre las lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas Wistar

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos mostraron que la planta *Hamelia patens* ejerce actividad gastroprotectora, lo que sustenta su uso terapéutico para tratar úlcera gástrica en la medicina tradicional de nuestro país. Adicionalmente, cabe mencionar que en estudios previos a *Hamelia patens* se le ha demostrado actividad antinociceptiva y antiinflamatoria (Noor *et al.*, 2020). Esta combinación de actividades le daría una ventaja a *Hamelia patens*, debido a que esto ayudaría a reducir las dosis de AINEs en aquellos pacientes que los consumen de manera prolongada y así reducir el riesgo de padecer úlcera péptica provocada por este tipo de fármacos (Dunlap y Patterson, 2019). Por otro lado, a lo largo del estudio biodirigido quedó en evidencia que la planta contiene más de un compuesto activo con diferentes propiedades fisicoquímicas, ya que se encontró actividad en los tres extractos evaluados (hexano, diclorometano y metanol). Aunque el extracto hexánico solo ejerció actividad a la dosis de 100 mg/kg, lo cual puede ser por dos razones: que dicho extracto tenga muy poca cantidad del o de los constituyentes activos, o que dichos compuestos sean poco activos. En cambio, el efecto gastroprotector alcanzado con la dosis de 10 mg/kg del extracto de diclorometano difiere significativamente respecto al extracto metanólico a la misma dosis, lo que indica que, en el extracto de diclorometano, el o los compuestos responsables de dicha actividad son más potentes o están en mayor cantidad. Adicionalmente, del fraccionamiento del extracto de diclorometano tres fracciones resultaron activas y sus cromatografías en capa fina mostraron compuestos con R_f similares, lo cual sugiere que las fracciones 1, 2 y 3 probablemente contengan el mismo compuesto, además de otros. Los estudios fitoquímicos de la planta *Hamelia patens* han reportado que contiene un glucósido de flavanona, ácido rosmarínico y varios alcaloides como pteropodina, isopteropodina, rumberina, palmirina, maruquina, alcaloide A, tetrahidroalstonina, aricina, hamelina, uncarina, especiofilina y efedrina (Jiménez-Suárez *et al.*, 2016). Considerando que se ha reportado actividad gastroprotectora para algunos tipos de flavonoides y alcaloides, queda pendiente continuar el estudio de esta planta para poder identificar los constituyentes gastroprotectores activos y determinar su mecanismo de acción. Es interesante observar que el efecto protector de las fracciones activas F1 y F2 fue similar al fármaco de referencia carbenoxolona a la misma dosis, lo que sugiere que con la purificación de estas fracciones probablemente se obtengan compuestos más activos que carbenoxolona.

CONCLUSIÓN

La planta *Hamelia patens* protege a las ratas Wistar del daño gástrico causado por etanol y contiene más de un compuesto activo.

REFERENCIAS

- Brătucu, M., Prunoiu, V., Strâmbu, V., Brătucu, E., Răvaș, M., Simion, L., y Petre, R.** (2021). Unusual Complicated Gastric Ulcers. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(12), 1345. <https://doi.org/10.3390/medicina57121345>
- Dunlap, J., y Patterson, S.** (2019). Peptic ulcer disease. *Gastroenterology nursing: the official journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates*, 42(5), 451–454. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000478>
- Jiménez-Suárez, V., Nieto-Camacho, A., Jiménez-Estrada, M., y Alvarado-Sánchez, B.** (2016). Anti-inflammatory, free radical scavenging and alpha-glucosidase inhibitory activities of *Hamelia patens* and its chemical constituents. *Pharmaceutical biology*, 54(9), 1822–1830. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1129544>
- Kavitt, R. T., Lipowska, A. M., Anyane-Yeboah, A., y Gralnek, I. M.** (2019). Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *The American journal of medicine*, 132(4), 447–456. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.009>
- Kuna, L., Jakab, J., Smolic, R., Raguz-Lucic, N., Vcev, A., y Smolic, M.** (2019). Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *Journal of clinical medicine*, 8(2), 179. <https://doi.org/10.3390/jcm8020179>
- López-Lorenzo, Y., Sánchez-Mendoza, M. E., Arrieta-Baez, D., Perez-Ruiz, A. G., y Arrieta, J.** (2022). Gastroprotective activity of (E)-ethyl-12-cyclohexyl-4,5-dihydroxydodec-2-enoate, a compound isolated from *Heliotropium indicum*: role of nitric oxide, prostaglandins, and sulfhydryls in its mechanism of action. *Pharmaceutical biology*, 60(1), 1207–1213. <https://doi.org/10.1080/13880209.2022.2087690>
- Noor, G., Ahmad, M. A., Ahsan, F., Mahmood, T., Arif, M., y Khushtar, M.** (2020). A Phytochemical and Ethnopharmacological Recapitulation on *Hamelia patens*. *Drug research*, 70(5), 188–198. <https://doi.org/10.1055/a-1131-7856>
- Norma Oficial Mexicana.** (1999). *Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.* (NOM-062-ZOO-1999)]. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=762506&fecha=22/08/2001#gsc.tab=0
- Peng, Y. C., Lin, C. L., Hsu, W. Y., Lu, I. T., Yeh, H. Z., Chang, C. S., y Kao, C. H.** (2018). Proton Pump Inhibitor Use is Associated With Risk of Pancreatic Cancer: A Nested Case-Control Study. *Dose-response: a publication of International Hormesis Society*, 16(4), 1559325818803283. <https://doi.org/10.1177/1559325818803283>

- Perry, I. E., Sonu, I., Scarpignato, C., Akiyama, J., Hongo, M., y Vega, K. J.** (2020). Potential proton pump inhibitor-related adverse effects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1481(1), 43–58. <https://doi.org/10.1111/nyas.14428>
- Sánchez-Mendoza, M. E., López-Lorenzo, Y., Cruz-Antonio, L., Arrieta-Baez, D., Pérez-González, M. C., & Arrieta, J.** (2022). First Evidence of Gastroprotection by *Schinus molle*: Roles of Nitric Oxide, Prostaglandins, and Sulfhydryls Groups in Its Mechanism of Action. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(21), 7321. <https://doi.org/10.3390/molecules27217321>
- Sverdén, E., Agréus, L., Dunn, J. M., y Lagergren, J.** (2019). Peptic ulcer disease. *BMJ (Clinical research ed.)*, 367, l5495. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5495>