

EFFECTO GASTROPROTECTOR DE QUERCETINA.

ROL DE PROSTAGLANDINAS ENDOGENAS

M.J. Martín, C. Alarcón de la Lastra, V. Motilva
Laboratorio de Farmacognosia y Farmacodinamia
Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, España

INTRODUCCIÓN

Los flavonoides, principios activos derivados de la benzo-gamma-pirona, se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Se ha demostrado que poseen una considerable gama de actividades biológicas y muchos de ellos muestran efectos antiulcerosos frente a diversos modelos de úlcera gástrica experimental (Gabor, 1986; Parmar y Ghosh, 1981; Martín, 1988). Quercetina, un derivado flavónico natural, muestra capacidad de inhibir las lesiones inducidas según diferentes métodos, como inmovilización y frío, ligadura de píloro o ácido acético (Martín 1992, Motilva, 1992).

Este estudio se planteó con la finalidad de valorar las propiedades citoprotectoras en mucosa gástrica de este flavonoide, mediante un modelo de úlcera inducido por etanol absoluto, y el posible papel que las prostaglandinas (PGs) endógenas desempeñarían en esta protección. Los resultados han sido comparados con Carbenoxolona, fármaco capaz de inhibir la metabolización de PGE₂ y PGF₂α, incrementar la liberación de PGE₂ y reducir la formación de tromboxanos. También se ha estudiado esta acción protectora en presencia de Indometacina, agente que bloquea la síntesis de PGs a

través de la inhibición de ciclooxigenasa (Vane, 1971).

MATERIAL Y MÉTODOS

I. Úlcera gástrica aguda inducida por etanol absoluto

Utilizamos el modelo descrito por Robert y cols. (1979). Las ratas se mantienen en ayunas 36 h con libre acceso al agua. Las sustancias a ensayar se administran a diferentes niveles de dosis y tiempos de tratamiento. Al finalizar los períodos preestablecidos, cada animal recibe 1 mL de etanol absoluto mediante sonda intragástrica. Al cabo de 1 h se sacrifican, los estómagos son extraídos, abiertos por la curvatura mayor y lavados cuidadosamente con 4 mL de suero fisiológico, procediéndose a continuación a medir la superficie ulcerada. La severidad de las lesiones fue evaluada de acuerdo con una escala preestablecidas (1-8). La media de las medidas fue calculada para cada animal y expresada como índice de ulceración (IU).

Se han utilizado diferentes grupos de ratas en este estudio. Las dosis administradas y los tiempos de tratamiento seleccionados se especifican en la tabla 1.

La vía de administración fue oral en todos los grupos, mediante sonda intragástrica. La Indometacina, 10 mg/kg, fue inyectada vía subcutánea 75 min antes de los fármacos y 30 min después etanol.

II. Ensayos bioquímicos del moco gástrico.

Una vez lavados los estómagos, el moco gástrico se recoge mediante raspado de la mucosa con una fina espátula e inmediatamente es homogeneizado en 4 mL de agua destilada. El peso del raspado (g) se obtiene por diferencia entre el peso de los 4 mL de agua destilada antes y después de depositar el moco.

A las muestras recogidas se les realizan los siguientes ensayos.

Determinación de proteínas totales. El contenido proteico del moco (mg/mL) fue determinado mediante el método colorimétrico de Lowry (1951).

Determinación de hexosaminas. Se ha valorado la concentración de hexosaminas en el moco gástrico según el método de Boas (1953), modificado por Bulbena (1986).

RESULTADOS y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos muestran el efecto citoprotector de Quercetina, a la dosis de 200 mg/kg, reduciendo significativamente el índice de ulceración e incrementando cuali y cuantitativamente el contenido mucoso gástrico, tabla 1 y Figura 2. Estos resultados son mas acusados tras 120 min de tratamiento, Figura 1. Por otro lado, la administración de Indometacina revierte parcialmente la respuesta protectora reduciendo la secreción de moco así como la concentración de hexosaminas.

Estudios previos (Robak et al. 1988) muestran que Quercetina

estimula la producción de PGs activando a la enzima ciclooxigenasa. Es conocido el papel que estos endoperóxidos desempeñan como mediadores de la citoprotección gástrica. Así un incremento en los niveles de PGs endógenas desencadena una serie de procesos cuyo resultado final supone por ejemplo, la secreción de moco gástrico y bicarbonato o el incremento del flujo sanguíneo mucosal. De este modo el aumento de moco observado en esta experiencia podría ser explicado por la elevación de los niveles mucosales de PGs.

Sin embargo, no todos los eicosanoides presentan efectos protectores. Así los leucotrienos (LT), potentes vasoconstrictores, son generados por la mucosa gástrica y concretamente el LTC₄ ha sido identificado en la misma después de la exposición al etanol absoluto. Estudios recientes muestran que Quercetina inhibe, in vitro, el metabolismo del ácido araquidónico, vía lipoxigenasa, reduciendo la concentración en exudados inflamatorios (Moroney, 1988).

Por otro lado, es suficientemente bien conocida la potente actividad antioxidante de Quercetina reduciendo los niveles de radicales libres derivados del oxígeno (RLO) en sistemas enzimáticos y no enzimáticos. Los RLO tienen elevada acción citotóxica dañando por lo tanto defectos importantes en los sistemas enzimáticos presentes en ellas. Salim (1990) observa la posible implicación de los RLO en el origen de las lesiones inducidas por etanol absoluto. La acción "scavenger" de Quercetina favorecería, por lo tanto, la curación de este tipo de úlceras.

En resumen, el presente trabajo sugiere que Quercetina

presenta actividad citoprotectora a través de un complejo mecanismo que podría implicar la producción de PGs y LT, la secreción de moco gástrico o la acción antiradicales libres.

BIBLIOGRAFIA

- BOAS N.F.; "Method for the determination of hexosamines in tissues"; J. Biol. Chem. 204, 553-563, 1953.
- BULBENA O.; ESCOLAR G., ESPLUGUES J.V., MARTI-CABRERA M., ESPLUGUES J.; "Efectos del aceexamato de zinc sobre la síntesis de moco gástrico en la úlcera por estrés. Estudio comparativo con otros fármacos"; Rev. Farmacol. Clin. Exp. 3, 105-109, 1986.
- GABOR M.; "The pharmacology of benzopirene derivatives and related compounds"; Akadémiai Kiadó, Budapest, pp 354-359, 1986.
- LOWRY D.H., ROESENBROUG N.J., FAAR A.L., RANDALL R.J.; "Protein measurement with the phenol reagent"; J. Biol. Chem. 193, 265-275, 1951.
- MARTIN M.J., ALARCON DE LA LASTRA E., MARHUENDA J., TORREBLANCA J., DELGADO F.; "Antiulcerogenicity of the flavonoids fraction from *Ditrichia viscosa* (L.) Greuter"; Phytoter. Res. 2, 183-190, 1988.
- MARTÍN M.J., MOTILVA V., ALARCÓN DE LA LASTRA C.; "Quercetin and naringenin, effects on ulcer formation and gastric secretion in rats". Phytoter. Res. 1991 (en prensa).
- MOTILVA V., ALARCÓN DE LA LASTRA C., MARTÍN M.J.; "Effects of naringenin and quercetin on experimental chronic gastric ulcer in rats. Phytoter. Res. 6, 168-170, 1992.
- MORONEY M.A., ALCARAZ M.J., FOLDER R.A., CAREY F., HOULT S.R.S.; "Selectivity of neutrophil 5-lipoxygenase and ciclooxigenase inhibition by antiinflammatory flavonoids glycoside and related aglycone flavonoids. J. Pharm. Pharmacol. 40, 787-792, 1988.
- PARMAR N.S., GHOSH M.N.; "Gastric antiulcer activity of methyl-3--catechim"; En: Flavonoids and Bioflavonoids, 6th Hungarian Bioflavonoids Symposium, Farkas L., Gabor N., Kallay F., Wagner H. (Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp 513- 518, 1981.
- ROBAK J., GRYGLEWSKI R.; "Flavonoids are scavengers of superoxide anions". Biochem. Pharmacol. 37, 837-841, 1981.
- ROBERT A.; "Cytoprotection by prostaglandins"; Gastroenterology 77, 761-767, 1979.
- SALIM AWS. S.; "Removing oxygen derived free radicals stimulated healing of ethanol-induced erosive gastritis in the rats. Digestion 47, 24-28, 1990.

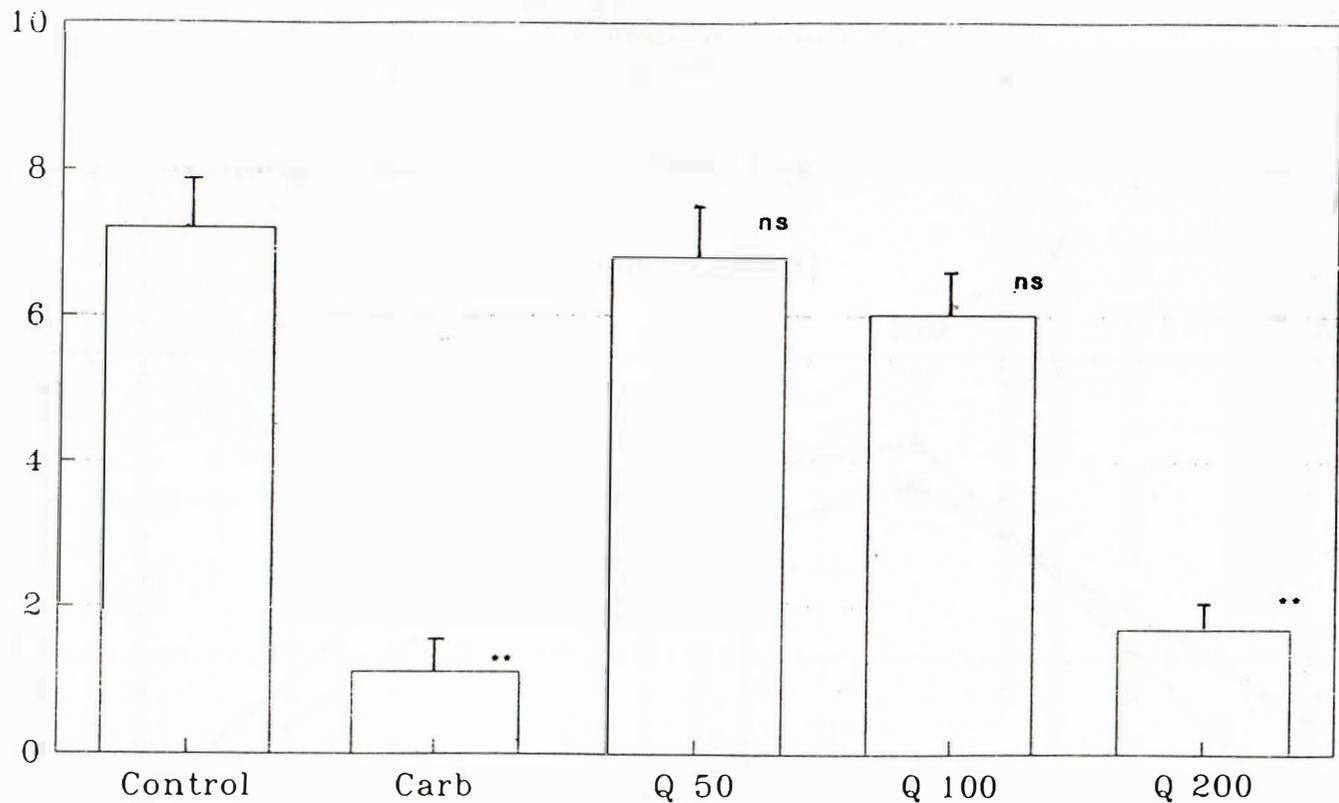
VANE J.R.; "Inhibition of prostaglandin synthesis, a mechanism of action of aspirin-like drugs"; *Nature* 231, 232- 235, 1971.

Tabla 1. Efectos de Carbenoxolona (80 mg/kg) y Quercetina (100 y 200 mg/kg) sobre la secreción de moco gástrico y lesiones inducidas por etanol absoluto.

Tratamiento	Número animales	IU	Contenido moco (g)	Proteínas totales (mg/mL)	Hexosaminas (µg/mL)
Control	12	7.21±0.59	0.31±0.04	7.13±0.55	26.63±2.02
Carbenoxolona	11	2.13±0.67 **	0.62±0.05 **	9.63±0.81 *	58.93±2.40 **
Quercetina 100	12	6.58±0.48 n.s.	0.65±0.04 **	14.40±1.24 **	39.17±2.55 n.s.
Quercetina 200	8	3.25±0.56 **	0.63±0.04 **	14.90±1.19 **	45.36±3.54 *
Carben+Indom	8	3.64±0.65 **, (a)	0.50±0.04 **, ++	9.89±0.39 *, (a)	47.95±1.71 *, ++
Quercet 100+Indom	10	6.20±0.81 n.s., (a)	0.52±0.05 **, ++	13.40±0.65 **, (a)	35.35±2.66 n.s., (a)
Quercet 200+Indom	8	4.50±0.85 *, (a)	0.45±0.03 **, ++	14.40±0.04 **, (a)	44.74±4.42 *, (a)

* p<0.05, ** p<0.01, n.s. no significativo, respecto al grupo control.

++ p<0.01, (a) no significativo, respecto al grupo respectivo no pretratado con Indometacina.



** $p < 0.01$, ns no significativo

Fig. 2 . Valores de IU después de 120 min de tratamiento con Carbenoxolona (80mg/kg) y Quercetina (50,100,200mg/kg)

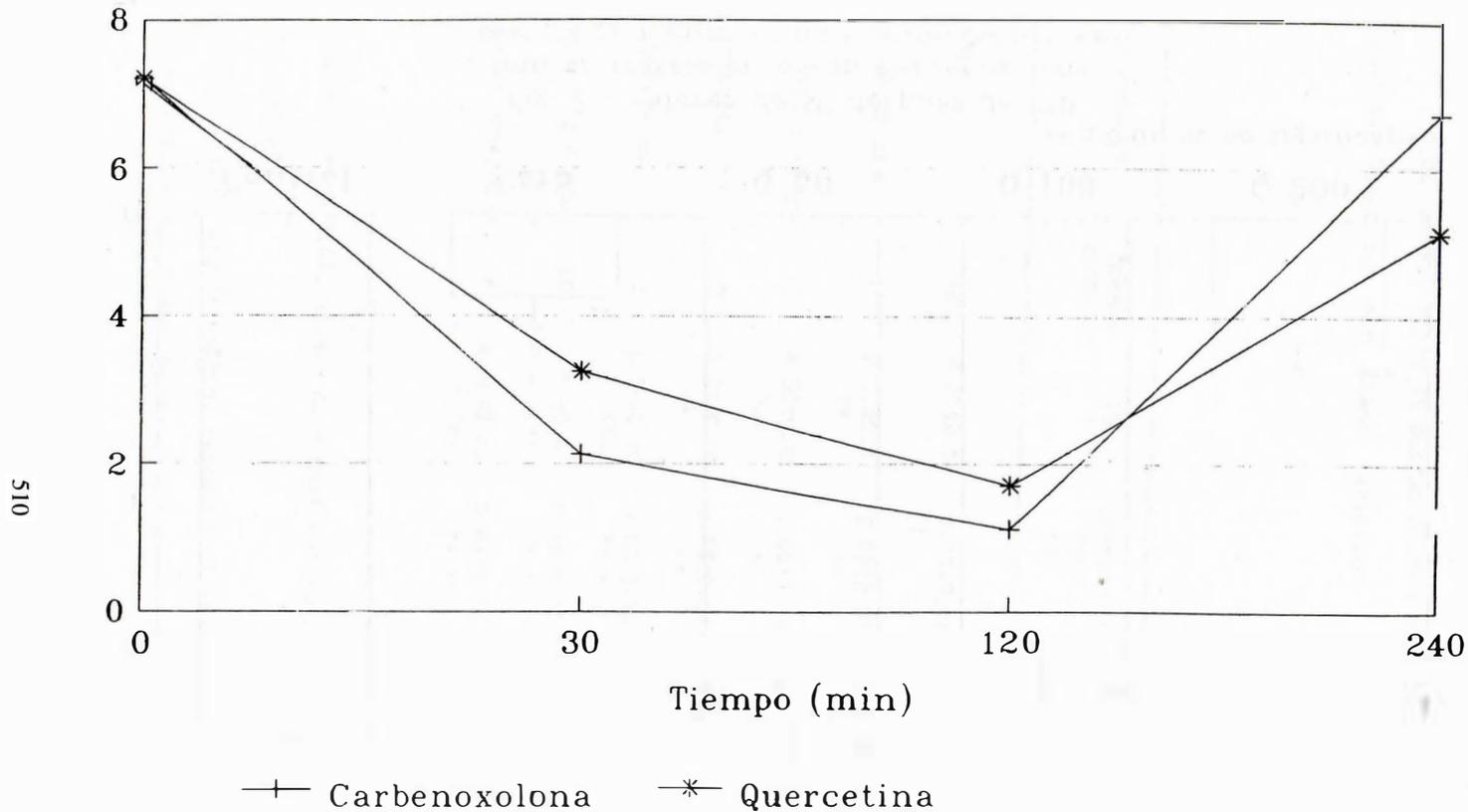


Fig. 1 . Relación tiempo-efecto protector gástrico. Carbenoxolona (80mg/kg). Quercetina (200mg/kg).