

Mecanismos de interacción entre el extracto etanólico de *Jatropha curcas* L. y metoclopramida en el sistema gastrointestinal

Sergio Goicochea-Lugo ^{1,2}, Ernesto Zavala-Flores ^{1,2}, Alberto Salazar-Granara ¹

RESUMEN

Objetivo: Determinar los mecanismos de interacción entre el extracto etanólico de *Jatropha curcas* L. y la metoclopramida sobre el sistema gastrointestinal.

Material y Métodos: Se usó 30 ratones albinos machos, en 5 grupos; los que recibieron por vía oral: Grupo 1: *Jatropha curcas* L. 800 mg/Kg, y 0, 5mg/Kg de metoclopramida. Grupo 2: 0.5 mg/mL de metoclopramida. Grupo 3: 1.5 mg/Kg de Atropina. Grupo 4: 800 mg/kg de *Jatropha curcas* L. Grupo 5: no recibió medicamento. A todos, se les administró por vía oral: carbón activado al 5% 0,1 mL/10g, como marcador intestinal. Se empleó el Método Arboretal, para evaluar la motilidad intestinal. La validación estadística del recorrido intestinal se realizó aplicando las pruebas de Kolmogorov Smirnov, ANOVA de 1 cola, Tukey y Newman-Keuls.

Resultados: Se observó un el porcentaje de recorrido del carbón de 36.46% del grupo 1 frente a 65,45%, 3,66% y 58,87% de los grupos 2, 3 y 4, respectivamente; y de 58,87% del grupo 4 frente a 20,94% del grupo 5.

Conclusión: Se evidenció el antagonismo entre el extracto etanólico de la semilla de *Jatropha curcas* L. con la metoclopramida, el cual se explicaría por la interacción entre el sistema colinérgico, adrenérgico, GABAérgico y de neuropéptidos sobre la glándula suprarrenal, sistema nervioso central y gastrointestinal. (Horiz Med 2014; 14(2): 27-33)

Palabras clave: Metoclopramida, *Jatropha curcas* L., motilidad gastrointestinal. (Fuente: DeCS BIREME).

The mechanisms of interaction between the ethanol extract of *Jatropha curcas* L. and metoclopramide on gastrointestinal system

ABSTRACT

Objective: Determinate the mechanisms of interaction between the ethanol extract of *Jatropha curcas* L. and metoclopramide on gastrointestinal system.

Material and Methods: 30 male albino mice were used, forming 5 groups and received oral medications as follows: Group 1: *Jatropha curcas* L. 800 mg / kg, and 0.5 mg/Kg of metoclopramide. Group 2: 0.5 mg/mL of metoclopramide. Group 3: 1.5 mg/Kg of atropine. Group 4: 800 mg/Kg of *Jatropha curcas* L. Group 5 received no medication. All groups received oral activated charcoal 0.1 mL/10g as intestinal marker. The Arboretal method was used to evaluate intestinal motility. The statistical validation of the intestine dynamics was performed using the Kolmogorov Smirnov, 1-tailed ANOVA, Tukey and Newman-Keuls.

Results: the percentage of charcoal runs in the 1st group was 36.46% compared to 65.45%, 3.66 % and 58.87% for the 2nd, 3th and 4th groups, respectively. In the 4th group was 58,87% compared to 20.94% in the 5th group.

Conclusion: the antagonism between the ethanol extract of the seeds of *J. curcas* L. with metoclopramide, which is probably would explain by the interaction between the cholinergic system, adrenergic system, GABAergic system and neuropeptides on the adrenal gland, central nervous system and gastrointestinal system. (Horiz Med 2014; 14(2): 27-33)

Key words: metoclopramide, *Jatropha curcas*, gastrointestinal motility (Source: MeSH NLM).

¹ Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR), FMH - USMP.

² Estudiante de medicina Humana - Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina, USMP. (SOCIEM-USMP), Lima, Perú.

INTRODUCCIÓN

En distintas zonas del Perú: Lima, Piura, Cajamarca, San Martín, Cuzco, Ucayali y Loreto, se relata el uso medicinal del *Jatropha Curcas* L; como: purgante, antirreumático, analgésico, antiulceroso, uso tópico en conjuntivitis, entre otros (1).

Si bien es cierto; empíricamente, se evidencia un efecto beneficioso de la planta *J. curcas* L, sobre distintos problemas de la salud, algunas investigaciones pre-clínicas han demostrado su actividad anti-fétil (2,3), cicatrizante, abortiva, coagulante, anticoagulante y letalidad (4-7).

Los efectos biológicos reconocidos de la semilla de *Jatropha curcas* L, son evidenciados por la presencia de sus metabolitos secundarios. Hoy, se reconoce presencia de alcaloides, flavonoides, esteroides, lectinas, entre otros (8).

El uso concomitante de plantas medicinales con fármacos, puede desencadenar reacciones adversas como por ejemplo, el aumento de riesgo de rechazo a trasplantes tras la ingesta de *Hypericum perforatum* L. (Hierba de San Juan) y ciclosporina (9), así como efectos sobre el International Normalized Ratio (INR), generalmente prolongándolo, entre el uso de warfarina y *Panaxquinquefolium* (Ginseng) (10).

El objetivo del estudio fue evaluar la interacción farmacológica sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de la semilla de *Jatropha curcas* L. y la metoclopramida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio cuasi-experimental, pre-clínico, prospectivo y doble ciego; realizado en el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología, de la Facultad de Medicina Humana, de la Universidad de San Martín de Porres (FMH-USMP); durante el periodo Julio a Noviembre del 2013.

Se trabajó con semillas secas de *Jatropha curcas* L, recolectadas en Tarapoto - San Martín. La certificación taxonómica se realizó bajo los criterios del método de Cerrate, E.1969 (11).

La población fue de 30 ratones albinos machos, cuyos pesos oscilaron entre 25 y 30 gramos. Los que se adquirieron en el Instituto Nacional de Salud (INS - Bioterio, Chorrillos, Lima - Perú); todos tuvieron un proceso de aclimatación en las instalaciones del Bioterio de la FMH-USMP, en condiciones estándares de temperatura: 22°C (+/-2), humedad relativa promedio entre 45 a 70%, y niveles de ruido menores a 70 dB. Para la distribución y asignación randomizada de los grupos experimentales, se empleó el método por sorteo (12).

Muestra química.- Metoclopramida, ampollas de 10mg/2mL, lote EL-395038 RS EJE-5610, vencimiento 12/2013; Atropina, ampollas de 25 mg/1mL, lote 101010 RS NG-3587, vencimiento 01/2014; Carbón Activado, lote 0000097644.

Preparación del Extracto Etanólico.- Se realizó a partir de 20 g de semillas molidas de *Jatropha curcas* L. maceradas en etanol al 70 % durante una semana con ciclos de sacudidas de una hora. Posteriormente fue filtrado y los residuos fueron secados en una estufa por 5 días. Luego se extrajeron muestras mediante raspado, se almacenaron en envases herméticos y se refrigeraron. Las soluciones administradas tuvieron una concentración del 20%, las que se prepararon de la siguiente forma: se introdujo la muestra en un recipiente, se agregó 2 mL de etanol al 70% y 3 mL de cloroformo GP, y fue diluida en una plancha con agitador a una temperatura de 37°C durante 3 minutos. Finalmente se agregó agua destilada hasta completar los 100 mL de solución.

Esta solución, permitió, la aplicación de volúmenes adecuados de las sustancias problema, en base a las recomendaciones estándares recopiladas del Handbook of laboratory animal science (13).

Evaluación de la motilidad gastrointestinal in vivo.- Se utilizó el método de Arbos et al. 1993 (14). 24 horas antes del inicio del experimento, se privó de alimentos a los roedores, y se continuó con agua

ad libitum. Posteriormente, se administraron las sustancias en estudio, por la vía probable. Transcurridos 30 minutos, se procedió a administrar por vía oral (VO) el marcador carbón activado al 5% a dosis de 0.1 mL/10 g de peso. Luego de 30 minutos, se procedió a sacrificar a los animales por dislocación cervical. Luego, se realizó laparotomía, se extrajo el intestino delgado (desde la porción pilórica hasta el colon), y se midió la distancia recorrida del carbón activado. La distancia se expresó como la media del porcentaje de la longitud total del intestino recorrida por el carbón \pm error estándar.

Diseño de grupos experimentales.- Los grupos experimentales fueron conformados por 6 ratones, distribuidos en 5 grupos: grupo 1; de Interacción, que recibió *Jatropha curcas* L. 800 mg/Kg, y metoclopramida a dosis establecida de 0.5 mg/Kg. Grupo 2: 0.5mg/mL de metoclopramida. Grupo 3: 1.5mg/Kg de Atropina. Grupo 4: 800mg/Kg de *Jatropha curcas* L. Grupo 5: 0.1 ml/10g de carbón activado.

Sistema de ciegos.- Doble ciego. En el primer sistema, dos investigadores se encargaron de

la medición de la longitud total del intestino y del recorrido del carbono activado, sin tener el conocimiento del grupo al que pertenecían estas muestras. En el segundo sistema, otro investigador se encargó de procesar los datos obtenidos al software estadístico, sin conocer el grupo de origen (15).

Se consideró los estándares de manipulación de animales para trabajos de investigación, de acuerdo a: International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animal (1985) y el Comité de Institucional de Ética para el uso de animales en investigación - INS (16).

Para la validación estadística, se usó: test de Kolmogorov Smirnov, test de ANOVA de 1 cola, y los test de Tukey y Newman-Keuls para las comparaciones entre los grupos; se estableció la significancia estadística, para un valor $p < 0.05$, y unIC al 95%.

Se empleó el Microsoft Office Excel 2010 y el programa estadístico Graph Pad Prism Versión 5.01.

RESULTADOS

Los datos descriptivos sobre la motilidad intestinal de los grupos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Recorrido del carbón activado en los grupos experimentales

Grupo	Sustancia/Fármaco (ppm)	N	Media (cm)	Media (%)	Desviación estándar	Test de Kolmogorov Smirnov (distribución Gaussiana)
G 1*	<i>Jatropha c.</i> 800 mg/Kg Metoclopramida	6	20	38,46	17,56	Si
G2*	Metoclopramida	6	40,75	65,45	7,484	Si
G3*	Atropina	6	2,25	3,66	3,424	Si
G4*	<i>Jatropha c.</i> 800 mg/Kg	6	34	58,87	23,33	Si
G5*	Carbón activado	6	12,50	20,94	12,08	Si

*Test de comparación múltiple de Tukey y Newman-Keuls $p < 0,05$, para el recorrido del carbón activado, entre los grupos: 1 con 2,3,4; 2 con 3,5; 3 con 4,5; 4 con 5. Para el % de recorrido del carbón activado, entre los grupos: 1 con 2,3,4; 2 con 3,5; 3 con 4,5; 4 con 5.

La prueba de Kolmogorov Smirnov determinó que los grupos presentaron distribución Gaussiana o paramétrica ($p > 0,05$ IC 95%).

La prueba de ANOVA de 1 cola mostró un valor $p < 0,05$. Las pruebas de Tukey y Newman-Keuls, tuvieron un $p < 0,05$ entre todos los grupos comparados, excepto en el pareo del grupo 1 versus el grupo 5 y del grupo 2 versus el grupo 4. (Tabla 1).

DISCUSIÓN

La metoclopramida, fármaco utilizado en la terapéutica gastrointestinal, es un medicamento procinético cuyo mecanismo de acción esta mediado por la estimulación de receptores serotoninergicos 5-HT₄, los cuales se encuentran en las células del tracto gastrointestinal, y que al ser activados, producen contracciones peristálticas. Por otro lado, también actúa a nivel central inhibiendo los receptores dopaminérgicos D₂ (efecto antiemético) (21).

Diversos estudios experimentales pre clínicos, han demostrado el efecto pro cinético sobre la motilidad intestinal del extracto etanólico de *Jatropha curcas* L, dato que es corroborado en el presente estudio, al presentar similitud estadística, en el recorrido en el tracto gastrointestinal, y compararlo con la metoclopramida: Tabla 1.

Estudios sobre los componentes de la planta, revelan la existencia de alcaloides como la galantamina, molécula que posee actividad anticolinesterasa (18), inductor de la liberación de serotonina, potenciador del efecto alostérico de los receptores nicotínicos y actividad sobre los receptores muscarínicos (19), Los que guardan relación con la transmisión del efecto peristáltico del tránsito intestinal.

Del mismo modo, estudios sobre la fitoquímica del *Jatropha curcas* L., evidencian la presencia de flavonoides (20). Metabolito que induce un aumento en la concentración de Adenosinamonofofato cíclico (AMPC) al inhibir la enzima fosfodiesterasa-4 (21). Los esteres de forbol (metabolito toxico de la planta) posee una acción tipo diacilglicerol, lo que conllevaría a un incremento de las concentraciones de calcio a nivel intracelular (20).

En el presente estudio, se evidencio el antagonismo farmacológico en la interacción de *Jatropha curcas* L. 800mg/Kg con metoclopramida 20mg/Kg, efecto que presentó diferencias significativas con los grupos *Jatropha curcas* L. 800mg/Kg y metoclopramida 20mg/Kg, lo que se observó en estudios previos, por un efecto antagónico dosis dependiente como interacción de estas sustancias.

Considerando los mecanismos de acción molecular de la metoclopramida y los metabolitos presentes en el *Jatropha curcas* L, es posible que el antagonismo que se presentó se deba a un incremento en la producción de acetilcolina (Ach), por la interacción de los receptores serotoninergicos 5-HT₄ con la metoclopramida y el efecto anticolinesterasa de la planta, hecho que conllevaría a un agonismo de los receptores nicotínicos de los ganglios simpáticos y de la medula suprarrenal, lo que ocasionaría una mayor producción de catecolaminas. Estas actuarían sobre receptores adrenérgicos beta-3 y beta-2 a nivel intestinal (22-24) lo que conllevaría a un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal. (Figura 1)

Este posible aumento en las concentraciones de Ach, conllevaría a que esta actué a nivel de los receptores M₃ a nivel gastro-pilórico, lo que ocasionaría una contracción tónica a nivel pilórico, lo que dificultaría el vaciado gástrico y retrasaría el efecto pro cinético de las sustancias problema. Así como un posible agonismo del receptor M₁ gástrico y duodenal, que estimularía una mayor secreción de ácido clorhídrico y reducción de bicarbonato respectivamente, esto sumado a la actividad antitripsina del *Jatropha curcas* L., condicionaría una mayor secreción de colecistoquinina. Esta última, tendría un efecto inhibitorio del vaciamiento gástrico (25-28).

Se plantea la posibilidad de que la Ach actúe a nivel de los receptores M₁, en neuronas mientéricas no adrenérgicas y no colinérgicas a nivel de duodeno, yeyuno e íleon. Lo que llevaría a una mayor liberación de GABA y ATP (29-33), esto sumado con el efecto regulatorio de la secreción de óxido nítrico de la planta (34) y la presencia de atherospermidine en la misma (35-37), inducirían un estado de relajación del musculo liso intestinal lo que contribuiría a la disminución de tránsito intestinal.

AGRADECIMIENTOS

Por su apoyo y colaboración: al Dr. Frank Lizarazo Caparó, Decano de la Facultad de Medicina Humana de la USMP, al Dr. Benjamín Castañeda Castañeda, Director del Instituto de Investigación de la FMH-USMP, Profesores Angel Alvarado Yarasca y Berta Loja Herrera del Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la FMH-USMP, y al Técnico Carlos Pante Medica, Bioterio de la FMH-USMP.

Fuente de Financiamiento

El presente trabajo fue financiado a través de recursos propios de los investigadores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- López Sáez, J., Pérez Soto, J. Potencial etnomedicinal de dos especies tropicales del género *Jatropha* L. *Medicina Naturista*. 2011; 5(1): 8-12.
- Mejia K, Rengifo E. Plantas medicinales de uso popular en la amazonia peruana. Agencia Española De Cooperación Internacional (AECI) e Instituto De Investigaciones De La Amazonía Peruana (IIAP), Lima, Perú. 2000.
- Odusote O, Abioye A, Rotibi M. *Jatropha curcas* L. seed oil Linn (Euphorbiaceae): contraceptive activity and an oral formulation. *Nig Qt J Hosp Med* 2002; 12(1-4): 44-47.
- Osoniyi O, Onajobi F. Coagulant and anticoagulant activities in *Jatropha curcas* L. latex. *Journal of Ethnopharmacology* Noviembre 2003; 89(1): 101-105
- Goel G, Makkar HP, Francis G, Becker K. Phorbol esters: structure, biological activity, and toxicity in animals. *Int J Toxicol* 2007; 26(4):279-88.
- Li CY, Devappa RK, Liu JX, Lv JM, Makkar HP, Becker K. Toxicity of *Jatropha curcas* phorbol esters in mice. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(2):620-5.
- Devappa RK, Rajesh SK, Kumar V, Makkar HP, Becker K. Activities of *Jatropha curcas* phorbol esters in various bioassays. *Ecotoxicol Environ Saf* 2012;78:57-62.
- Ficha técnica de *Jatropha curcas*. [internet]. [Consultado 2012 jul 29]. Disponible en: http://www.elsitioagricola.com/articulos/cultivosEnergeticos/JatrophaCurcas_FichaTecnica.pdf
- Tomás-Guillén E, Farriols-Danéza A, Cantarell-Aixendrib C, Juárez-Giménez JC, Interacciones entre plantas medicinales y fármacos inmunodepresores, *MedClin* [revista en internet], 2006 [Consultado 2012 jul 29]; 127(5):177-84.
- Zavala Flores E, et al. Dosis-respuesta sobre la motilidad intestinal y el sistema nervioso de la interacción entre *Jatropha curcas* L y metoclopramida. *Acta Méd Peruana* 2013; 30(3):120-127.
- Tres J.C.. Interacción entre fármacos y plantas medicinales. *Anales Sis San Navarra* [revista en la Internet]. 2006 Ago [citado 2012 Nov 24]; 29(2): 233-252. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000300007&lng=es.
- Cerrate E. Manera de preparar plantas para un herbario. Lima: Museo de Historia Natural, Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 1969.
- Eduardo Lazcano Ponce, Eduardo Salazar•MarUnez, et al. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *rev salud pública de México* [citado 2012 oct 31]; 2004 (6)001.46, disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/censenanza/spiii/spiii/ensayos.pdf>
- Handbook of Laboratory Animal Science. Essential Principles and Practices. 2ª ed. Vol. 1. Boca Raton FL: CRC Press; 2003.
- Fernando Tato, Bases metodológicas del ensayo clínico. [libro en internet] Santiago de Chile: servicio de publicaciones universidad de Santiago de Compostela, campus universitario sur; 1998 [acceso 03 noviembre 2012]. en: <http://books.google.com.pe/books?id=2MqhpldnoUC&pg=PA40&dq=%E2%80%9Cdoble+ciego%E2%80%9D+de+los+ensayos+cl%C3%ADnicos,&hl=es&sa=X&ei=LCSVUMylJ4b28gSpvIH0Cg&sqi=2&ved=0CCoQ-6AEwAA#v=onepage&q=%E2%80%9Cdoble%20ciego%E2%80%9D%20de%20los%20ensayos%20cl%C3%ADnicos%2C&f=false>
- Reglamento del comité de ética para el uso de animales de investigación. [Internet] [citado 22/10/2012]. Disponible en: http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/2/jer/ciea_cronograma/REGLAMENTO__Y_RJ_CIEA.pdf
- Feitosa CM, Freitas RM, Luz NNN, Bezerra MZB, Trevisan MTS. Acetylcholinesterase inhibition by some promising Brazilian medicinal plants. *Braz J Biol* 2011; 71(3): 783-789.
- Matsuda T, Ago Y, Takuma K. Pharmacological profiles of galantamine: the involvement of muscarinic receptor. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2012 Feb;32(1):1-8.
- Tinco, A., Arroyo, J., Bonilla B. Efecto del extracto metanólico de *Jatropha macrantha* Müll Arg, en la disfunción eréctil inducida en ratas. *An Fac Med* 2011; 72(3): 161-8
- Li C, Devappa R, et al. Toxicity of *Jatropha curcas* phorbol esters in mice. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(2): 620-625.
- Goodman y Gilman. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Cantabria: Editorial McGraw Hill; 2007.
- Anthony A, Schepelmann S, Guillaume JL, Strosberg AD, Dhillon AP, Pounder RE, et al. Localization of the beta(beta)3-adrenoceptor in the human gastrointestinal tract: an immunohistochemical study. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:519-525.
- Seiler R, Rickenbacher A, Shaw S, Balsiger BM. alpha- and beta-adrenergic receptor mechanisms in spontaneous contractile activity of rat ileal longitudinal smooth muscle. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:227-235.

Mecanismos de interacción entre el extracto etanólico de *Jatropha curcas* L. y metoclopramida en el sistema gastrointestinal

24. Coman OA, Păunescu H, Ghiță I, Coman L, Bădărău A, Fulga I. Beta 3 adrenergic receptors: molecular, histological, functional and pharmacological approaches. *Rom J Morphol Embryol*. 2009; 50(2):169-79.
25. Chen YF, Chey WY, Chang TM, Lee KY. Duodenal acidification releases cholecystokinin. *Am J Physiol*. 1985; 249(1):29-33.
26. Hormonas-Neuropéptidos gastrointestinales. [internet]. [Consultado 2012 jul 29]. Disponible en: http://www.hvil.sld.cu/bvs/archivos/250_hormonas%20neuropeptidos%20gastrointestinales%20.pdf
27. Säfsten B. Duodenal bicarbonate secretion and mucosal protection. Neurohumoral influence and transport mechanisms. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1993;613:1-43.
28. Micheletti R, Schiavone A, Giachetti A. Muscarinic M1 receptors stimulate a nonadrenergic noncholinergic inhibitory pathway in the isolated rat duodenum. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244(2):680-4.
29. Hamrouni AM, Gudka N, Broadley KJ. Investigation of the mechanism for the relaxation of rat duodenum mediated via M1 muscarinic receptors. *Auton Autacoid Pharmacol* 2006 ;26(3):275-84.
30. Zizzo MG, Mulè F, Serio R. Functional evidence for GABA as modulator of the contractility of the longitudinal muscle in mouse duodenum: role of GABA(A) and GABA(C) receptors. *Neuropharmacology* 2007;52(8):1685-90.
31. Rotondo A, Serio R, Mulè F. Functional evidence for different roles of GABAA and GABAB receptors in modulating mouse gastric tone. *Neuropharmacology* 2010; 58(7):1033-7.
32. Pabón Ludy C, Hernández-Rodríguez Patricia. Importancia química de *Jatropha curcas* y sus aplicaciones biológicas, farmacológicas e industriales. *Rev Cubana PlantMed* [revista en la Internet]. 2012 Jun [citado 2012 Oct 09]; 17(2): 194-209. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-47962012000200008&lng=es.
33. EhsanOskoueian, NorhaniAbdullah, WanZuhainisSaad, Abdul Rahman Omar, Syahida Ahmad, WenBinKuan, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of methanolic extracts from *Jatropha curcas* Linn. *Journal of Medicinal Plants Research* 2011; 5(1): 49-57.
34. Dipankar Das Gupta, Enamul Haque, Nahidul Islam, Shafiqur Rahman, Mahbub Hasan, Baigid Alam Shibib. Alkaloid and Steroid from the Stem Bark of *Jatropha curcas* (Euphorbiaceae). *Dhaka Univ J Pharm Sci* 2011; 10(1): 9-11.
35. Cortes D, Torrero MY, Pilar D'Ocon M, Candenias L, Cavé A, Hadi AH. Norstephalagine and atherospermidine: two smooth muscle relaxant aporphines from *Artabotrys maingayi*. *J Nat Prod*. 1990 Mar-Apr;53(2):503-508.
36. Ivorra MD, Martinez F, Serrano A, D'Ocon P. Different mechanism of relaxation induced by aporphine alkaloids in rat uterus. *J Pharm Pharmacol* 1993 May;45(5):439-443.
37. Desta Z, Wu GM, Morocho AM, Flockhart DA. The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. *Drug Metab Dispos* 2002;30:336-43.
38. Perwitasari DA, Wessels JA, Van der Straaten RJ, Baak-Pablo RF, Mustofa M, Hakimi M, Nortier JW, Gelderblom H, Guchelaar HJ. Association of ABCB1, 5-HT3B receptor and CYP2D6 genetic polymorphisms with ondansetron and metoclopramide antiemetic response in Indonesian cancer patients treated with highly emetogenic chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2011 Oct; 41(10):1168-76
39. Křížková J, Burdová K, Stiborová M, Křen V, Hodek P. The effects of selected flavonoids on cytochromes P450 in rat liver and small intestine. *Interdiscip Toxicol* 2009 Sep; 2(3):201-4.
40. Seltzer R. Evaluation and diagnosis of constipation. *Gastroenterol Nurs*. 2012; 35(5):343-8.
41. Campollo O, Mac Gillivray B, Mc Intyre Neil. Association of plasma ammonia and GABA levels and the degree of hepatic encephalopathy. *Rev Invest Clín* 1992; 44(4):483-90.
42. Rodrigo R, Cauli O, Gomez-Pinedo U, Agusti A, Hernandez-Rabaza V, Garcia-Verdugo JM, Felipe V. Hyperammonemia induces neuroinflammation that contributes to cognitive impairment in rats with hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 2010; 139(2):675-84.
43. J. Aguilar Reina. Encefalopatía hepática. *Medicine*. 2012; 11(11):652-9

Correspondencia:

Alberto Salazar Granara
Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531-
Las Viñas, La Molina. Lima - Perú.
Teléfono: 943576001.
Correo electrónico: alberto.salazar@gmail.com

Recibido: 03 de Enero de 2014
Aprobado: 20 de Mayo de 2014