



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN

Evaluación farmacológica de la acción antiulcerosa de la  
infusión de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium*  
*adstringens*) procedente de Puebla.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

P R E S E N T A :

**DANIEL MARTINEZ FUENTES**

ASESORES: MC. LIDIA RANGEL TRUJANO  
QFI. GUADALUPE KOIZUMI CASTRO

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉXICO

2005.

m. 344930



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN  
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLAN

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares  
Jefe del Departamento de Exámenes  
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

Evaluación farmacológica de la acción antiulcerosa de la  
infusión de la corteza de Guachalalate (Amphinterygium  
adstringens) Procedente de Puebla.

que presenta el pasante: Daniel Martínez Fuentes  
con número de cuenta: 9510047-9 para obtener el título de:  
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**A T E N T A M E N T E**  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 18 de Abril de 2005

PRESIDENTE	<u>QFB. Maricela Noé Martínez</u>	<u>Maricela Noé</u>
VOCAL	<u>Q. Mario A. Morales Delgado</u>	<u>Mario A. Morales D.</u>
SECRETARIO	<u>MC. Lidia Rangel Trujano</u>	<u>Lidia Rangel</u>
PRIMER SUPLENTE	<u>MC. Luisa Martínez Aguilar</u>	<u>L. Martínez</u>
SEGUNDO SUPLENTE	<u>QBP Ma. Elena Montañón Escuivel</u>	<u>E. Montañón</u>

## AGRADECIMIENTOS

### A TI, MI QUERIDA CARITO

Te agradezco el darme ese impulso para continuar y acrecentar mis sueños, te agradezco tu comprensión, tu confianza y tu carisma que día con día me ofrecieron lo más importante y motivante de la carrera.

Admiro y cada día me asombro más del valor que asumes para afrontar los momentos difíciles; estos me han ayudado a sobresalir y constantemente me han dado la seguridad para seguir el camino.

Gracias por esos momentos y detalles; por todas esas visiones que hemos compartido juntos y que seguiremos haciendo.

Gracias por estar conmigo, gracias por tu esencia que me dio las ambiciones para pasar los obstáculos más difíciles en esta etapa de mi existencia.

Gracias por respetar mis decisiones y apoyar mis sueños.

Gracias por darme la libertad de elegir mi camino y de ser el sendero que lo guía.

Gracias por permitir conocerte, por dejarme saborear tus ilusiones y por mantener la noción de crear juntos un mundo.

Agradezco a DIOS el haberte puesto en mi camino y que te conservara junto a mí.

### AMIGOS

Gracias por los consejos que evitaron desviar mis objetivos, estos me concedieron la oportunidad de elegir. Gracias por apoyar al NIÑO de la generación. Sobre todo por demostrarme que seguirán ahí, cuando uno quiere un momento para entristecerse, amargarse o divertirse.

En este aspecto me considero una gente inmensamente rica, siempre rodeado de amigos que en todo momento cabizbajo o de alegría están conmigo; en las buenas y mejor aún en las malas se han mantenido inquebrantables y dispuestos a escucharme o darme algún consejo.

Tengo a tantos que agradecer por que en mi su granito de arena a crecido y me ha fortalecido en cada circunstancia que he vivido; Gracias Adrián, Jorge, Lalo, Rafa, Arlaen, Hugo, Jaz, Pillo, Arturo, Paty, Kala, Jesy, Lupe, Gaba, Meli, Yolis, Nancy, Yanira, Gaby, Pame, Thalia, Yareth, Chente, Catas, Wendy, Irma, Victor, Miguel, Elena, Cuervito, Gustavo....

### A DOÑA EVA

Por brindarme sin excusa alguna el apoyo incondicional, aún sin haberme conocido; gracias por abrirme sus puertas y considerarme como un miembro más de su familia.

Y lo más importante le agradezco infinitamente el haber criado a una hija a su semejanza, por que sin su existencia no se hubiesen compartido nuestras vidas.

### A JORGE

Por recordarme en todo momento que fui, soy y debo de ser un buen modelo para ti, que encontraste en mí no solo un amigo sino un hermano que tendrá carácter y te seguirá dando el apoyo incondicional dondequiera te encuentres.

*A CARLOS y RAFA:*

Les agradezco el ayudarme en todo aspecto, entender lo que es la esperanza, la entrega y el arduo trabajo de consolidar lo que uno sueña. Me hicieron reconocer que las condiciones de la vida no lo permiten, pero ello le da el sabor y crea la necesidad de esforzarse. Gracias por quitar piedras de mi camino y el hacer de los malos tragos algo más ameno.

*A LUIS:*

Aquel chiquillo, que deseaba un confidente, alguien en quien soltar la diversión o la melancolía, el tiempo y las circunstancias nos distanciaron para crecer y evolucionar, donde cada uno explotó lo que esperaba de sí mismo; a pesar de los malentendidos, todo perdura y se mantendrá con las virtudes que en un principio hicieron surgir esta amistad.

*A LA FAMILIA GUERRERO DIAZ:*

Por brindarme su inmenso apoyo, por confiar en mí, por integrarme a sus vidas, como otro de sus pollitos, como un hijo más y algo más que eso .... UN AMIGO INCONDICIONAL; por que me hicieron notar que en una familia el hijo no solo es aquel que surge de las entrañas, este tipo de filosofías me hizo crecer en grandes aspectos de mi vida.

Les agradezco mi Má Carmelita, Lalo, Sr. Vidal por su apoyo incondicional ante todos los aspectos de mi vida, en las buenas o en las malas, así como en los peores tropiezos y las mayores de mis alegrías. Siempre me diste un aliento de fuerza en el momento indicado.

Gracias por estar en el punto exacto para saber lo que me hizo falta, UNA AMIGA INCONDICIONAL, y si el destino no quiso que fuese otro de tus retoños, no te preocupes, ÉL nunca se equivoca, ya que en mis pensamientos y en mi esencia se encuentra una muestra de tí.

*A LOS PROFESORES:* Gracias por sus conocimientos, por todo aquel tiempo dedicado a nuestra vida, por el apoyo, la fe y la paciencia. Por lograr que las oportunidades sean aprovechadas para concluir nuestras metas.

Por su labor de enseñanza, por sus conocimientos, por todo aquel tiempo brindado a nuestra vida, por dejar parte de su carácter en mí, por lograr que las oportunidades sean valoradas y tomadas en cuenta para concluir nuestras metas.

A mis maestras *Lidia Rangel y Guadalupe Koizumi* por lograr que las oportunidades sean aprovechadas para concluir nuestras metas. Por su paciencia y la confianza que tuvieron en nosotros, por su compañía, por su amabilidad y esa chispa que le dieron a mi vida. Por que lograron en mí la fortaleza para no sentirme solo al final de esta etapa.

A mis maestros *Maru, Bety, Cecy y Ricardo* por su labor en la enseñanza a lo largo de toda su vida, por todo el empeño y su gran trayectoria para la consolidación de la farmacia hospitalaria en México.

### *Al Profesor Gerardo:*

Por ese interés en nosotros no solo como alumnos sino como amigos, por creer siempre en nuestra persona. Gracias por sus conocimientos, por todo aquel tiempo dedicado a mi vida, por el apoyo, la fe y la paciencia. Ya que su interés nos ha impulsado a querer hacer mejores cosas, a no quedarnos se en el camino, por muy fuertes que sean las adversidades.

Le agradezco por esos consejos tan oportunos que me ayudaron a forjar mejor mi camino y mis deseos de encontrar mis sueños.

### *A MI FAMILIA:*

Afortunado soy por tenerlos en la misma familia, afortunado por tener la libertad y la confianza de extender los brazos y tenerlos tan cerca, afortunado por haber rebasado los límites de la enemistad. Por que las adversidades, las penas y los problemas nos hicieron mas unidos, más fuertes y enaltecieron nuestro espíritu; por que las alegrías han sido explotadas con toda la intensidad y por que las penas han sido liberadas con gran habilidad. Hoy y siempre estaré cuidando, respetando y defendiendo sus pasos.

### *MEL:*

Gracias por la oportunidad de tenerte como guía, consejero y como mi segundo padre. Por ser el más claro ejemplo de dedicación y respeto, por lograr lo que te propones, transmitiendo a los tuyos el mejor ejemplo práctico de rectitud, compromiso e imparcialidad, ello me ayudo a decidir mi futuro y a enderezar lo que solo no hubiera podido, por ello estos frutos son también tuyos.

### *JANITO:*

Gracias por tu comprensión y apoyo, eso me fortaleció cuando más lo requería.

Gracias por tus consejos y tu entusiasmo que me inspiraban a poner los pies en la tierra y a localizar parte de la luz que yo mismo cubría, agradezco que fueras el rebelde que ayudó a romper ideologías dentro de la familia, que bueno que diste el primer paso para que cada quien supiera que debía buscar su propio destino y su propia luz.

### *DAVID:*

Nacimos siendo hermanos, conforme paso el tiempo crecimos con los valores que nos hicieron hombres; con una mezcla de profesión, familia y fe dimos un paso más allá, nos transportó a nuestra propia humanización; nos llevó a considerar a los demás como gente única y siempre diferente a uno, nos llevó a gozar no solo del dinero y bienes materiales, sino también de los bienes artísticos, culturales, científicos, espirituales y de los valores; de la prudencia y de la sinceridad.

Gracias por crearme las dudas en mi interior, las cuales mejoraron mi adaptación de lo que vivo, porque gracias a la creación de la duda estoy creciendo y dejando de ser uno de tantos, me hace recapacitar en las situaciones que llevo día con día.

### NENA :

Se que el destino nos ha llevado a querer sentirnos semidioses, pero también nos ha llevado a sentar cabeza para no dejar caer a nuestros seres queridos.

Te agradezco tus charlas, las cuales me ayudaron a tener ambiciones sin llegar a la avaricia, en buscar enaltecerme sin llegar a la soberbia, en poder estar insatisfecho conmigo mismo y no ante la vida. Que amistad, de haber sabido la hubiera cultivado desde pequeño, sin embargo esas circunstancias le dieron las características para hacer de esta amistad algo firme agradable y gustosa.

### GAELETO :

Porque tu tranquilidad y tu alegría me calmaron cuando más lo necesite, por ser un cimiento de mis ideales.

Gracias por hacerme sentir bien y sacarme de ves en cuando ese niño loco que tengo dentro y que mejor que contigo, otro niño que esta igual o más loco que yo.

Busca en tu interior cuál es tu destino y nunca permitas que tu ayer supere tu hoy; se superior a ti mismo y crece cada día, sin preocuparte en competir o compararte con alguien, solo contigo mismo; no dependas de los demás para desarrollarte, cada quién tiene un destino diferente y único, así como su ritmo y manera para llegar a él.

### A LOS PRINCIPALES, BÁSICOS Y NECESARIOS EN MI VIDA, MI PÁ y MÁ

Gracias por tener siempre visualizada, la constancia y la lucha, por hacerme ver que con esfuerzo, respeto y dedicación se puede lograr lo que uno desea.

Gracias por depositar en mí su confianza, por señalarme y perdonar mis errores, por disfrutar y celebrar mis aciertos.

Gracias por transmitirme el más claro ejemplo de sacrificio, que realmente me hace ponerlos en lo más alto de mi vida, así como lo máspreciado y respetable que tengo.

Gracias por esos destellos de entusiasmo que me ayudaron a seguir y mejorar mi camino. Los tengo en mi mente como lo más valioso, trascendental y admirado; es por ello que son mi honor, mi horizonte y mi esperanza para seguir.

## DEDICATORIAS

### A MI PEQUEÑO GRAN MUNDO

Yo me había ido al **Austro** para desviarme de mis ambiciones, de mis propias satisfacciones, del hecho de coexistir; pero regresé, volví gracias a ti y eso me dio una razón para hallarme y seguir aquí.

Hoy mis ojos brillan más, siento el sol; cubro mi alma, levanto la sonrisa y me mantengo; liberando las lesiones del pasado.

Gracias por hacerme crecer como individuo, por creer en mí, por demostrarme que un anhelo, un sueño y un ideal pueden ser una realidad. Gracias por lograr que se me escuchara, por defender lo que creo, siento, quiero y pienso.

Quiero mostrarte mi devoción, mis fantasías, mis susurros, mi silencio, mis sueños, mi vida entera, quiero mi destino junto a tí. Quiero enseñarte una parte más de mis triunfos, gracias por permitirme vivir una vez más. **Gracias a tí vida mía, si volvieras a nacer conmigo te quisiera igual que como te conozco.**

### ***Este trabajo es un presente para:***

**Mamá**, por dedicarme el tiempo necesario para crecer y aprender de tus virtudes, gracias por ponerme como una de tus 6 prioridades, por estar antes que tu propia persona. De tí siempre presumiré el dame esa motivación de seguir adelante cuando no se veían esperanzas de cambio alguno. Mantendré firmes tus consejos y te apoyare incondicionalmente mi gran amiga, mi gran amor.

**Papá** por el constante esfuerzo de darnos como herencia el estudio, que mejor legado que este. Lo más gratificante que tengo es poder presumirte ante los demás como el patriarca que guío y cambio mi destino, cuando las adversidades decían lo contrario, cuando nadie lo vislumbraba, cuando nadie lo creía posible. Sabes reconozco que me será difícil poder alcanzar la mitad de lo que has hecho por mí.

Seguiré tus pasos y espero que encuentres en mí el amigo leal e incondicional, por que para mí siempre lo has sido y lo seguirás siendo.

### *Mis abuelos:*

*Arnulfo †, Margarita †, Félix †, porque en mi descansa la esperanza de quienes se apoyaron de ellos y especialmente para María Luisa quien a sus 106 años nos mantiene con el anhelo de disfrutar cada instante de la vida.*

Agradecemos el apoyo y las facilidades otorgadas por el **Bioterio del área de Posgrado de la Facultad de Medicina de C.U.**

Agradecemos el apoyo, las recomendaciones y las atenciones prestadas por el MVZ. **Germán Garrido**, Jefe del laboratorio de Histología de la FES Cuautitlán campo 4, para la estandarización de la inducción de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal (úlceras pépticas).

<b><u>INDICE GENERAL</u></b>	<b>PAGINA</b>
<b>TEMARIO</b>	<b>i</b>
<b>INDICE DE TABLAS</b>	<b>iii</b>
<b>INDICE DE FIGURAS</b>	<b>iv</b>
<b>INDICE DE GRÁFICAS</b>	
<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>I.- INTRODUCCIÓN</b>	<b>2</b>
<b>2.-.- GENERALIDADES</b>	<b>5</b>
2.1.- Aspectos generales del estómago	5
2.2.- Estructuras generales del intestino delgado	8
2.3.- Fisiología y anatomía gastrointestinal	10
2.3.1.- La mucosa	13
2.3.2.- Motilidad gastrointestinal	25
2.3.2.1.- La motilidad gástrica	25
2.3.2.2.- La motilidad intestinal	26
2.3.2.3.- La inhibición de la motilidad gastrointestinal	28
<b>3.- ULCERA PÉPTICA.</b>	<b>29</b>
3.1.- Causas que permiten la presencia de la úlcera péptica	32
3.2.- Etiología y patología de las úlceras pépticas	33
3.3.- Signos y síntomas durante la úlcera péptica	35
3.4.- La úlcera péptica en México	36
3.5.- Terapia de la úlcera	37
3.5.1.- Tratamiento farmacológico	37
3.5.1.1.- Antiácidos	37
3.5.1.2.- Antisecretores	38
3.5.1.3.- Citoprotectores	41
3.5.1.4.- Otros (antibióticos)	47
3.5.2.- Tratamiento no farmacológico	49
<b>4.- MODELOS EXPERIMENTALES FARMACOLÓGICOS PARA INDUCIR ÚLCERA PÉPTICA</b>	<b>50</b>
4.1.- Lesión gástrica inducida por AINE's (Método de Djahanguri, 1979)	51
4.2.- Lesión gástrica inducida por estrés (Método de Senay y Levine, 1967)	52
4.3.- Lesión gástrica inducida por agentes necrotizantes (Método con alcohol de Robert y Col 1979)	52
<b>5.- FITOFARMACOLOGÍA</b>	<b>54</b>

<b>6.- MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE PLANTAS MEDICINALES</b>	<b>55</b>
A) Decocción o cocimiento:	<b>56</b>
a) tisanas	<b>56</b>
b) digestión	<b>57</b>
B) Maceración	<b>57</b>
C) Tintura	<b>58</b>
D) Infusión	<b>58</b>
E) Percolación o Lixiviación	<b>58</b>
F) Diálisis	<b>59</b>
G) Zumos o jugos	<b>59</b>
H) Destilación	<b>59</b>
<b>7.- CUACHALALATE <i>Amphipterygium adstringens</i> Shiede ex Schlecht (Sin. <i>Juliana adstringens</i> Schlecht) (Martínez. 1979)</b>	<b>61</b>
7.1.- Descripción	<b>61</b>
7.2.- Antecedentes históricos del Cuachalalate	<b>62</b>
7.3.- Fitoquímica	<b>62</b>
7.4.- Etnobotánica y Antropología	<b>63</b>
<b>8.- OBJETIVO</b>	
8.1.- Objetivo general	<b>65</b>
8.2.- Objetivos específicos	
<b>9.- PARTE EXPERIMENTAL</b>	
9.1.- Material y Métodos	<b>67</b>
9.1.1.- Material de laboratorio	
9.2.- Equipo	
9.3.- Reactivos	
9.4.- Material biológico	
9.5.- Metodología	
9.5.1.- Estandarización de la inducción de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal (úlceras pépticas) mediante la administración de mezcla de AINE's (naproxeno sódico) y etanol a diferentes concentraciones	<b>68</b>
9.5.2.- Preparación de la corteza de Cuachalalate al 2.4%	<b>69</b>
9.5.3.- Inducción de la úlcera y evaluación del efecto antiulceroso de la corteza de Cuachalalate ( <i>Amphipterygium adstringens</i> ) por el modelo de formación de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal CARDANFESC	
9.5.4.- Técnica para contabilizar las erosiones	<b>70</b>
9.5.5.- Análisis estadístico	
9.6.- Resultados	<b>71</b>
9.7.- Discusión de resultados	<b>77</b>
9.8.- Conclusiones	<b>80</b>
9.9.- Comentarios	<b>81</b>
<b>10.- Anexo</b>	<b>82</b>
<b>11.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>86</b>

<b><u>INDICE DE TABLAS</u></b>	<b><u>PAGINA</u></b>
<b>1.- Factores defensivos y agresivos en la mucosa, propios o externos en la mucosa gastrointestinal (Martínez Uribe, 1994, Ganong, 2002, Mc Phee, 2003)</b>	<b>15</b>
<b>2.- Sustancias y hormonas que modulan la actividad gastrointestinal (Mc Phee, 2003)</b>	<b>23-24</b>
<b>3.- Respuesta del estómago a los impulsos autónomos (Ganong, 2003)</b>	<b>26</b>
<b>4.- Respuesta del intestino a los impulsos autónomos (Ganong, 2003)</b>	<b>27</b>
<b>5.- Mezcla de soluciones etanólicas con naproxeno empleada para la estandarización de la úlcera péptica</b>	<b>68</b>
<b>6.- Inducción de la úlcera gástrica por el modelo CARDANFESC</b>	<b>69</b>
<b>7.- Administración de la corteza de Cuachalalate (Amphipterygium adstringens) para la evaluación el efecto antiulceroso</b>	<b>69</b>
<b>8.- Índice de Úlceras (I.U) de lotes Blanco y Control en estómago y duodeno, así como el total de ellas</b>	<b>71</b>
<b>9.- Índice de Úlceras (I.U) de lotes con tratamiento</b>	<b>71</b>
<b>10.- Índice de Úlceras (I.U) obtenidos en el conteo de lesiones necrohemorrágicas, por el modelo de CARDANFESC-2003 en estómago, después del tratamiento con Cuachalalate</b>	<b>82</b>
<b>11.- ANOVA de los resultados de Índice de Úlceras (I.U) de estómago (nivel de significancia de 0.005)</b>	<b>82</b>
<b>12.- Índice de Úlceras (I.U) obtenidos en el conteo de lesiones necrohemorrágicas, por el modelo de CARDANFESC-2003 en duodeno, después del tratamiento con Cuachalalate</b>	<b>83</b>
<b>13.- ANOVA de los resultados de Índice de Úlceras (I.U) de duodeno (nivel de significancia de 0.005)</b>	<b>83</b>
<b>14.- Índice de Úlceras (I.U) obtenidos en el conteo de lesiones necrohemorrágicas, por el modelo de CARDANFESC-2003 totales (estómago y duodeno) después del tratamiento con Cuachalalate</b>	<b>84</b>
<b>15.- ANOVA de los resultados de Índice de Úlceras (I.U) totales (nivel de significancia de 0.005)</b>	<b>84</b>

<b><u>ÍNDICE DE FIGURAS</u></b>	<b><u>PAGINA</u></b>
<b>Fig. 1.-</b> Regiones del estómago ( <b>w.w.w.g.anavanida.com</b> )	<b>5</b>
<b>Fig. 2.-</b> Estructuras morfológicas en las diferentes regiones del estómago ( <b>pag. 373, Mc Phee, 2003</b> )	<b>6</b>
<b>Fig.3.-</b> Sistema gastrointestinal; muestra las partes del intestino delgado ( <b>http://www.auxilio.com.mx/manuales/anato2.htm</b> )	<b>8</b>
<b>Fig.4.-</b> Principales características microscópicas del intestino delgado ( <b>Stevens, 2002</b> )	<b>9</b>
<b>Fig.5.-</b> Estructura del tejido gastrointestinal ( <b>pag. 366, Mc Phee, 2003</b> )	<b>13</b>
<b>Fig.6.-</b> Glándula gástrica, en la cual se identifican las diferentes células gástricas ( <b>pag. 535, Ganong, 2003</b> )	<b>14</b>
<b>Fig.7.-</b> Secreción de HCl por las células parietales, con el transporte activo mediante H <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> ATPasa ( <b>Ganong, 2003</b> )	<b>16</b>
<b>Fig.8.-</b> Diagrama de la célula parietal con las principales etapas de síntesis de HCl ( <b>pag. 374, Mc Phee, 2003</b> )	<b>19</b>
<b>Fig.9.-</b> Regulación de la secreción del ácido gástrico por la célula parietal	<b>20</b>
<b><u>ÍNDICE DE GRÁFICAS</u></b>	
<b>Gráfica 1.-</b> Índice de Úlcera (I.U) en estómago	<b>72</b>
<b>Gráfica 2 .-</b> Índice de Úlcera (I.U) en duodeno	<b>73</b>
<b>Gráfica 3.-</b> Índice de Úlcera (I.U) péptica (estómago y duodeno)	<b>74</b>
<b>Gráfica 4.-</b> Comparación entre el Índice de Úlceras (I.U) de estómago y duodeno	<b>75</b>
<b>Gráfica 5.-</b> Curva dosis-efecto gradual en estómago	<b>76</b>
<b>Gráfica 6.-</b> Curva dosis-efecto gradual en duodeno	<b>76</b>

## **RESUMEN**

Con el propósito de contribuir en la evaluación de tratamientos terapéuticos alternativos utilizados en la Medicina tradicional mexicana, se realizó en el presente trabajo la evaluación farmacológica de la acción antiulcerosa de la infusión de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) procedente de Puebla.

El estudio biodirigido se llevó a cabo en ratas Wistar hembras donadas por el bioterio de la Facultad de Medicina de C.U.; una parte fueron utilizadas para la estandarización del método de inducción de la úlcera péptica (formación de lesiones necrohemorrágicas gástricas **CARDANFESC**) y otra parte fue empleada para la posterior evaluación del efecto antiulceroso de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*).

La inducción de la úlcera péptica se llevó a cabo mediante un ayuno de 12 horas y agua ad libitum. Posterior a ello se le administró una mezcla de etanol con naproxeno sódico como lo marca el modelo de inducción de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal **CARDANFESC**.

El tratamiento se hizo con una infusión vía oral de la corteza pulverizada de Cuachalalate al 2.4% (obtenida en el mercado de Sonora, DF.; en donde se indicó que provenía de Puebla). Como control negativo se tuvo un grupo que se trató únicamente con solución salina fisiológica.

Para la evaluación del efecto antiulceroso se contó el número y tamaño de lesiones necrohemorrágicas usando también el método (**CARDANFESC**).

De los resultados se afirma que la infusión de corteza de Cuachalalate posee el efecto antiulceroso y se concluyó que el mejor efecto antiulceroso se obtiene a la dosis de 200mg/Kg de peso, lo que justifica el uso terapéutico antiulceroso que se le ha dado con anterioridad a esta planta en la Medicina tradicional.

## I.- INTRODUCCIÓN

La úlcera péptica (gástrica y duodenal) es una enfermedad muy común; representa un gran problema de salud y no solo en este rubro, sino también en los términos económicos y de productividad humana.

El costo del tratamiento de la úlcera en países subdesarrollados, como en el caso de México, es elevado en comparación a los ingresos que la mayoría de la población obtiene; ya que esta genera molestias que se reflejan en el rendimiento laboral del individuo **(Pym, 1990)**.

Se ha reconocido que en México existe un incremento en el número de casos reportados con patologías de tipo digestivo, entre ellas destacan la úlcera péptica (gástrica y duodenal). En un principio era un padecimiento que no indicaba un problema de salud importante sin embargo, según cifras de la OMS en México de 100,000 defunciones que se presentan 3000 son causadas por este padecimiento **(Lozoya, 1997)**.

Estudios epidemiológicos en el Hospital de Nutrición de México, revelan que el 7% de las personas presentan úlcera péptica (gástrica y duodenal); además se encontró que la edad con mayor incidencia es entre los 41 y 50 años. Por lo que comienza a ser una afección frecuente en las personas y más en los adultos mayores **(Hospital de Nutrición de México, 1999)**.

Por otro lado, a pesar de los pocos estudios epidemiológicos, se ha identificado un aumento paulatino de incidencia de úlceras pépticas en la población mexicana; según lo reportado: 0.1% en el año de 1930, 1% para 1980 y se ha llegado a considerar para el 2010 como un padecimiento muy común, cercano al 5% **(Pym, 1990)**, lo cuál representará uno de los problemas de salud más usuales, que afectará lo económico como la productividad humana **(Mantle et. al, 2001)**; además se ha observado que este incremento es más persistente en las ciudades, haciendo hincapié que se presenta con mayor frecuencia en personas que fuman, consumen aspirina, alcohol, café, que toman fármacos o que se encuentran en constante estrés **(Lozoya, 1997)**.

La úlcera péptica (gástrica y duodenal) tiene una etiología muy compleja y se ha visto que implica varios factores; en general se demuestra que está en función del equilibrio existente entre los factores protectores y los factores agresivos, cuando se

quebranta este balance en alguna región del aparato digestivo da por consecuencia la formación de una lesión **(Olbe, 1994)**.

Es importante denotar que en la actualidad se cuenta para el tratamiento de úlceras pépticas con muchos medicamentos, como antiácidos, antiseoretos y citoprotectores **(Sánchez, 1991)**; a pesar de ello, esta enfermedad sigue teniendo un alto índice de morbilidad y mortalidad en el país, ya que muchas de las veces su costo hace imposible su adquisición **(Espejo y Noguez, 1990)**.

En 1970, China ingresa a la OMS lo que le dio una apertura política y científica logrando publicar el primer Manual de Medicina herbolaria y se impulsan diversos programas científicos; uno de ellos es el empleo de plantas medicinales como una alternativa auxiliar en el área de la salud de los países en desarrollo **(OMS, 1988)**.

La OMS desde entonces ha recolectado diferente información al respecto y estima que el 80 % de la población mundial depende de la Medicina tradicional para el cuidado primario de la salud, por lo que las plantas medicinales son de gran importancia **(Heinze, 1998)**.

En marzo de 1990 la OMS elaboró guías para la evaluación de medicamentos herbolarios. Estas guías representan uno de los mayores avances en la estandarización de los medicamentos tradicionales dentro del Sistema de salud de países desarrollados **(Lozoya, 1997)**.

En tiempos recientes, no más allá de 20 años, ha tomado auge a nivel mundial el uso de plantas medicinales y otros productos naturales y se ha promovido en el comercio actual su empleo considerando como sus principales consumidores y proveedores a los países subdesarrollados **(Olivera, 1999)**.

En México es común y hasta resulta familiar el uso de plantas medicinales por los habitantes de estratos sociales bajos y de regiones rurales, ya que los medicamentos no están siempre a su alcance o son poco accesibles **(González, 2000)**.

Dentro de la cultura herbolaria de nuestro país, se tiene un registro de más de 56 plantas utilizadas para tratar la úlcera, dividiéndose claramente su uso específico para el

tratamiento en gastritis y úlceras, no obstante, solo se cuenta con la comprobación experimental y no totalmente concluyente de 5 de ellas y son las siguientes:

Corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) (Navarrete, et.al.,1990).

Hojas de Axihuitl (*Eupatorium aschenbonicum*) ( Navarrete, et.al., 1989).

Sábila (*Aloe vera*) (Parmar, et.al., 1986).

Cancerina (*Hemiangium excelsum, Hippocratea excelsa*) (Navarrete, et.al., 1992).

Huilocuahuilitl (Navarrete, et.al, 1992).

El Cuachalalate al ser una planta de uso común, se puede comprar en la mayoría de los mercados regionales, principalmente por la población de bajos recursos y de regiones rurales, aunado a la poca accesibilidad económica de estos individuos para adquirir medicamentos de patente.

Su corteza se expende en muchas regiones del país, se le atribuyen varias propiedades terapéuticas, como cicatrizante, calmante, antibiótico, disolución de cálculos biliares, agente hipocolesterolemizante, antimalárico, antiinflamatorio, anticancerígeno, para endurecer las encías, antiséptico y antiulceroso (Estrada, 1985; Navarrete, 1990; Martínez, 1994; Mantle, 2001).

Cabe señalar que Navarrete inicio los estudios en esta planta desde 1990 y desde entonces ha realizado estudios farmacológicos de diversos extractos de esta planta y los ha relacionado ampliamente con los efectos antiulceroso y cicatrizante; ha demostrado que no presenta actividad antisecretora sobre los receptores H<sub>2</sub> y que puede tener efecto citoprotector sobre la úlcera de estómago (Navarrete, 1990 y Martínez, 1994).

Por todo lo anterior, en este trabajo de investigación, **se propone como eje central la evaluación de la acción antiulcerosa de la infusión de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*)** procedente del Mercado de Sonora, en donde se indicó que el origen de éste es poblano; **se elige esta forma de administración debido a que es la forma de uso común utilizada por la población mexicana, la más barata y una de las más recomendadas a la gente que emplea este tipo de alternativa medicinal y que compra esta planta.**

## 2.- GENERALIDADES

### 2.1.- ASPECTOS GENERALES SOBRE EL ESTÓMAGO.

El estómago es considerado como una dilatación sacciforme del tubo digestivo con la forma de anzuelo o de J, localizada en el hemiabdomen superior y se encuentra entre el esófago y el duodeno; tienen una capacidad de 1500 ml.

El estómago suele dividirse anatómicamente en cardias, fondo, cuerpo, antro y piloro (figura 1) (Ganong, 2003; Mc Phee, 2003).

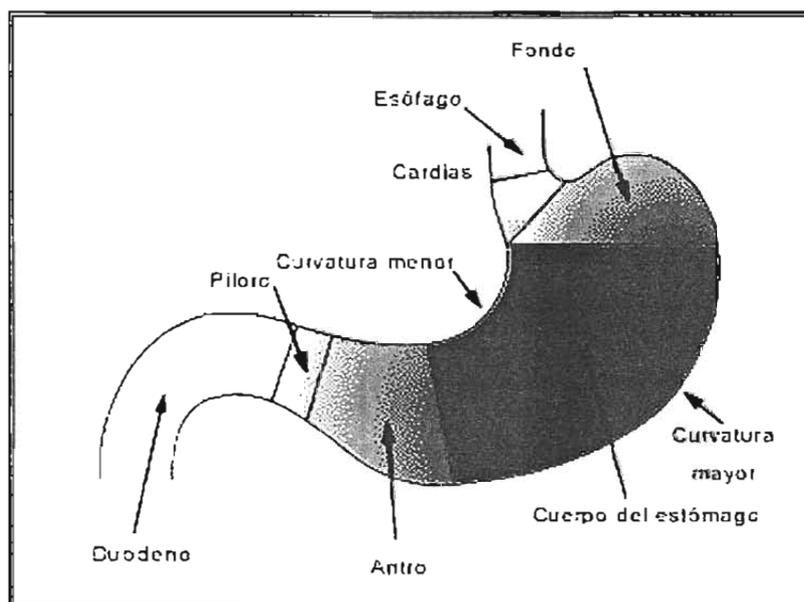


Fig.1.- Regiones del estómago (w.w.w.g.anavanida.com).

En el cuerpo del estómago e incluso el fondo existen criptas, en su interior se encuentran localizadas glándulas que contienen **células parietales (oxínticas)**, que secretan HCl y factor intrínseco; y **células principales (cimógenas pépticas)** que secretan pepsinógenos (figura 2) (Haglund, 1992).

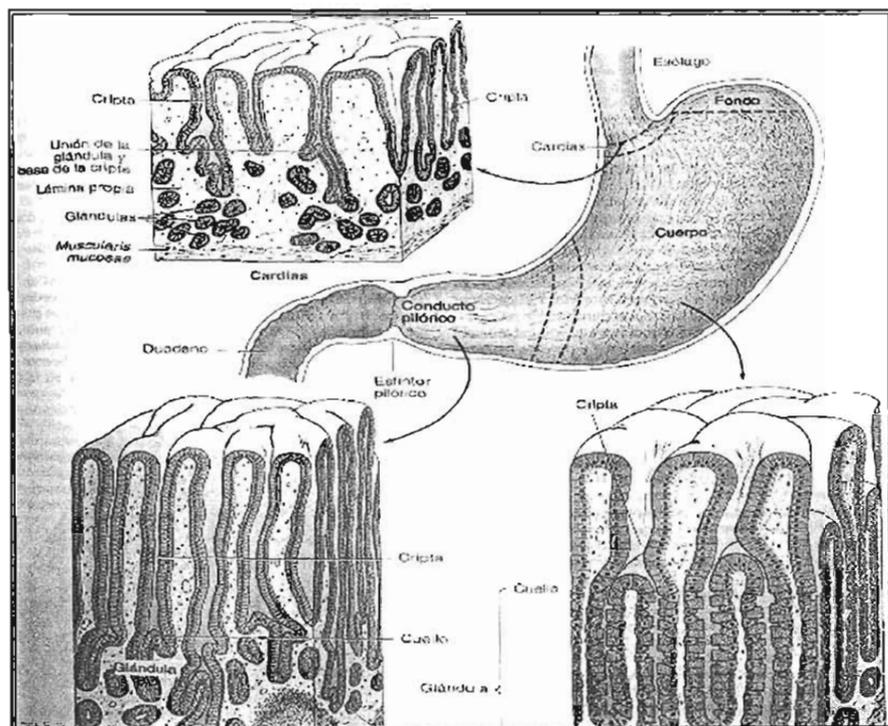


Fig.2.- Estructuras morfológicas en las diferentes regiones del estómago (pag. 373. Mc Phee, 2003)

Estas secreciones se mezclan con el moco secretado por las células de Brunner (duodeno) y en las células del epitelio superficial del estómago (Murray, 2002).

El estómago posee gran cantidad de inervaciones linfáticas y nerviosas que lo hacen actuar de manera integral con todo el juego de procesos que lleva consigo, por ejemplo: la relajación receptiva es una propiedad característica de la región cuerpo-fondo-antro del estómago, esta es producida por la activación vagal, implicando fibras vagales colinérgicas. Se ha sugerido que el polipéptido intestinal vasoactivo es un transmisor del reflejo de relajación receptiva gástrica.

El equilibrio entre la relajación activa y contracciones del estómago proximal determina la presión intragástrica y por lo tanto el gradiente de la presión entre el estómago y el duodeno (Olbe, 1994).

El estómago tiene diversas funciones:

- 1) Digiere la comida (**Schöön, 1991; Ganong, 2003**).
- 2) Mezcla y libera de manera controlada el quimo hacia el intestino para su digestión (**Olbe, 1994; Murrari, 2002; Ganong, 2003; Mc Phee, 2003**).
- 3) Sirve como reservorio para deglutir la comida, las bebidas y la secreción digestiva (**Ganong, 2003**).
- 4) Prepara a los constituyentes de la dieta para el proceso de absorción (**Olbe, 1994**).
- 5) Mantiene una barrera protectora contra el reflujo gástrico por medio del moco y el reflujo enterogástrico (**Martínez, 1994**).
- 6) Las células parietales de esta secretan el factor intrínseco, el cuál consiste en una glucoproteína que se une a la cianocobalamina (vitamina B12) y que es necesaria para la absorción de esta vitamina en el intestino delgado (**Ganong, 2003**).
- 7) Origina las señales de saciedad y hambre (**Ganong, 2003; Mc Phee, 2003**).

La parte proximal del estómago se encarga principalmente de la recepción de los alimentos, de la transferencia de líquidos desde el estómago hasta el duodeno y evita el reflujo hacia el esófago. Por último la región distal del estómago promueve el tránsito hacia el duodeno (**Mc Phee, 2003**).

En la digestión de la comida se conoce que el alimento se almacena en el estómago; es mezclado con ácido, moco y pepsina, para después liberarse como quimo a una velocidad controlada (motilidad gástrica) y sostenida hacia el duodeno (vaciamiento gástrico). Durante ésta, pueden ocurrir contracciones gástricas cortas a nivel de músculo liso en cualquier parte del estómago, pero se producen con mayor frecuencia en el antro; surgen contracciones peristálticas en medio de la región del cuerpo que se propaga hacia abajo, terminando en la región pilórica; en el hombre después de la comida aparecen con frecuencia 3 contracciones por minuto (**Ganong, 2003**), en cambio durante el ayuno se produce un recorrido de 5 cm/min. Observándose que este movimiento se ve inhibido durante la ingesta de alimentos y se restablece 90 o 120 minutos después (**Martínez, 1994**).

## 2.2.- ESTRUCTURAS GENERALES DEL INTESTINO DELGADO

El intestino mide aproximadamente 5 metros y se divide en 3 regiones (**figura 3**):

- 1.- El duodeno.
- 2.- El yeyuno.
- 3 - El ileón.

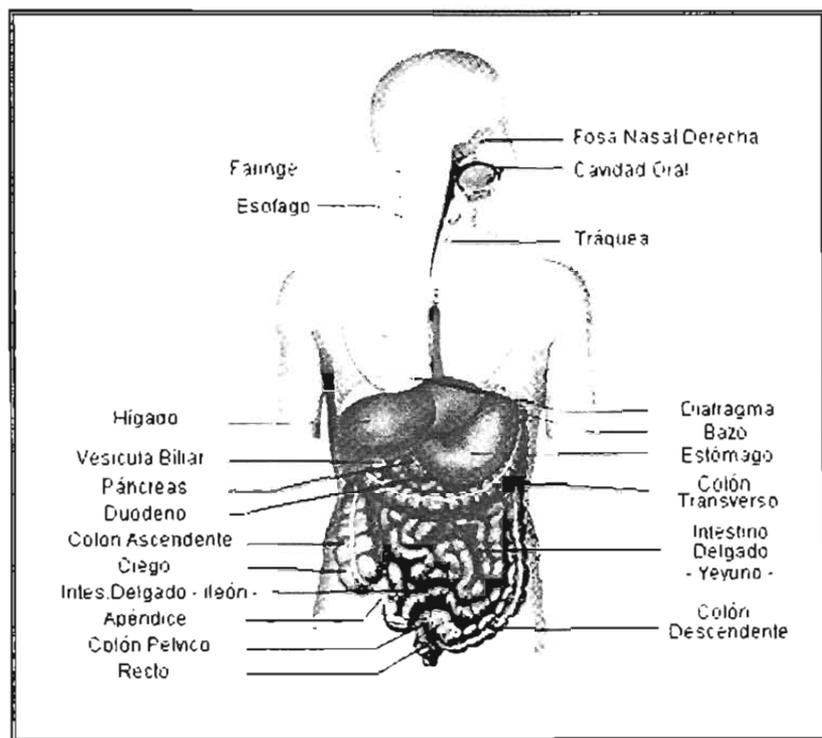


Fig.3.- Sistema gastrointestinal donde se muestran las partes del intestino delgado (<http://www.auxilio.com.mx/manuales/anato2.htm>).

El inicio del duodeno lo marca el esfínter pilórico; el cuál esta colocado retroperitonealmente. Este esfínter da el ingreso normal del contenido gástrico en pequeñas partículas de suspensión. En el duodeno, el contenido gástrico se mezcla con las secreciones del colédoco y del conducto pancreático. El yeyuno comprende casi dos quintos proximales del intestino. El ileón tiene casi los tres quintos distales del intestino, el cuál termina en la válvula ileocecal, la porción inicial del intestino grueso (Mc Phee, 2003).

Las características microscópicas más importantes del intestino delgado corresponden a las numerosas vellosidades, que son proyecciones de la mucosa con una altura de un milímetro. Cada vellosidad contiene una rama terminal arterial, venosa y linfática, lo que le da la transferencia eficiente de sustancias absorbidas por los enterocitos. Estas microvellosidades presentan a su vez numerosas microvellosidades (evaginaciones de la membrana plasmática que aumenta aún más la superficie de absorción), éstas conforman un borde en cepillo que mira hacia el lumen intestinal (Murray, 2002).

Las criptas de Lieberkühn que se forman entre las vellosidades constituyen el sitio de proliferación celular. Una célula troncal en la cripta es una célula pluripotencial que sirve como progenitora de los cuatro tipos de células presentes en el intestino, que pueden ser los enterocitos, las células globosas o caliciformes (secretoras de moco en el lumen intestinal) y por otro pueden ser células enteroendócrinas (secretoras de hormonas a la vía sanguínea) o células de Paneth (productoras de antimicrobianos y de factores de crecimiento) ((figura 4) Mc Phee, 2003).

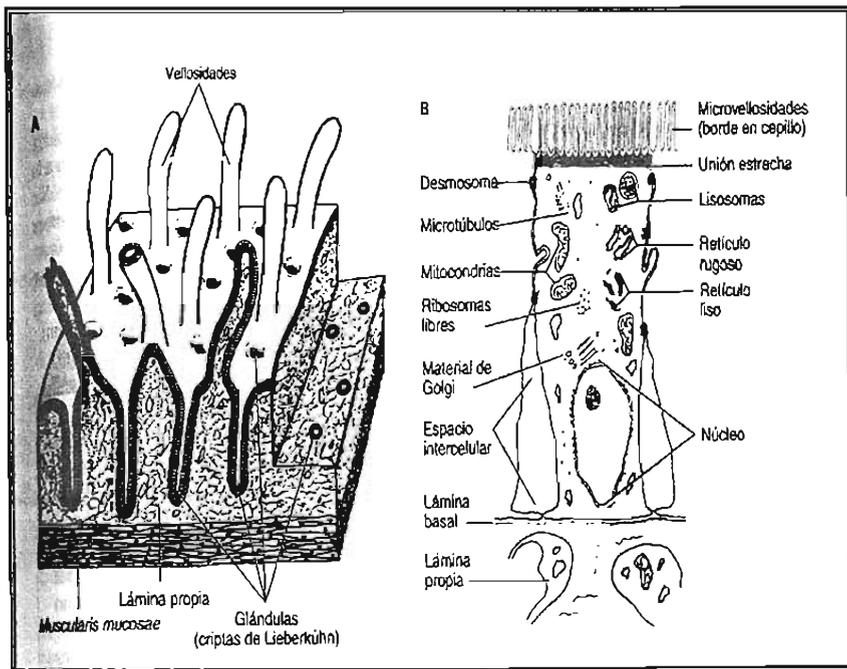


Fig. 4.- Principales características microscópicas del intestino delgado (Stevens, 2002).

La función más importante del intestino delgado es la absorción, ésta se produce en la mucosa intestinal; aquí se dispone de un conjunto de transportadores que permiten absorber un volumen enorme de líquidos y electrolitos en el transcurso de un día normal (cerca de un 90% del líquido ingerido, el otro 10% alcanza el colon para eliminarse) (Murray, 2002; Stevens, 2002). Un ejemplo es la entrada de cloro en forma pasiva desde el enterocito hacia el lumen gastrointestinal mediante un canal regulado por AMPc, dando con ello un ingreso de agua (Murray, 2002). Otro es el transporte activo de sodio, cuyo fin es facilitar la entrada de glucosa y de algunos aminoácidos, pero no de agua, ya que es limitada su reabsorción (Stevens, 2002); y esto se debe a que los enterocitos poseen cotransportadores de sodio (Mc Phee, 2003).

### 2.3.- FISIOLOGIA Y ANATOMIA GASTROINTESTINAL

La regulación de la actividad de la función gastrointestinal se caracteriza por presentar un sistema nervioso entérico, independiente del SNC (Ganong, 2003).

El tamaño y la complejidad del sistema nervioso entérico resultan considerables; ya que contiene más neuronas que la médula espinal y recibe estímulos provenientes de neuronas especializadas en la detección de cambios químicos, osmóticos, térmicos y de otro tipo como la actividad mecánica que involucra la pared intestinal (Mc Pheen, 2003).

Existen dos redes principales de fibras nerviosas intrínsecas que conforman la vía gastrointestinal y se les puede considerar como otras capas del tracto gastrointestinal, estas son:

**El plexo mientérico (plexo de Auerbach)** que se localiza entre las capas musculares longitudinales externa y circular media (Ganong, 2003), está en gran medida involucrado con la contracción muscular, ya que inerva las capas de músculo liso circular y longitudinal, además tiene a su cargo el control motor (Mc Pheen, 2003).

**El plexo submucoso (plexo de Meissner)** que se encuentra entre la capa circular media y la mucosa. Contiene cerca de 100 millones de neuronas sensitivas, interneuronas y neuronas motoras, son tantas que se encuentran inervadas en toda la médula espinal; pero a su vez éste inerva al epitelio glandular, a las células intestinales endócrinas y a los

vasos sanguíneos de la mucosa. Se encuentra involucrado en el control de la secreción intestinal. Es modulado por la acetilcolina, la noradrenalina, la serotonina, GABA, ATP y gases como NO y CO; la mayoría de estos se encuentran también en el cerebro (Ganong, 2003).

El plexo submucoso suprime tónicamente el transporte líquido y de electrolitos; limita la capacidad de absorción intestinal, que son mediados por neurotransmisores liberados por las células motoras.

La pérdida de función del sistema nervioso entérico tiene consecuencias clínicas graves, lo cual incluye dolor, distensión abdominal y riesgo de una perforación intestinal (Mc Pheen, 2003).

A pesar de que el sistema entérico modula la mayoría de las actividades del tracto gastrointestinal, existen funciones que son moduladas por el SNC como son:

- 1) La peristalsis esofágica.
- 2) La relajación del esfínter esofágico inferior.
- 3) La función del esfínter pilórico.
- 4) El acomodo y peristalsis gástrica (Murray, 2002).

Las estructuras de la pared gastrointestinal comprenden desde la faringe hasta el ano, tienen algunas variaciones locales las que dependen de las funciones de cada una, así como del tipo de procesos que se lleva en ellas.

La estructura del tejido gastrointestinal consiste en 4 capas desde la luz gastrointestinal hacia el exterior (**figura 5**); estas son:

- a) La mucosa.
- b) La submucosa.
- c) La muscular.
- d) La serosa.

### **La capa de la mucosa**

La capa de la mucosa recubre casi la totalidad del tubo digestivo, con excepción del esófago y la porción distal del recto (**Mc Phee, 2003**). La mucosa gástrica contiene muchas glándulas profundas en la región pilórica y del cardias, estas secretan moco.

### **La capa de la submucosa**

La capa de la submucosa tiene fibras de músculo liso (tejido muscular de la mucosa), tiene una importante función dentro de la motilidad gastrointestinal.

### **La capa muscular**

La capa muscular esta formada por dos capas de músculo liso, una longitudinal externa y una circular interna.

### **La capa de serosa**

En el tracto digestivo, el esófago posee una capa de serosa junto con una capa de queratina, el resto del tracto digestivo solo tiene la capa de serosa, exceptuando la región distal del recto. La capa de serosa que recubre este tracto posee nervios linfáticos y vasos sanguíneos que aportan irrigación importante, pero además permiten la interacción de las cuatro capas que forman el tracto digestivo (**Mc Phee, 2003**).

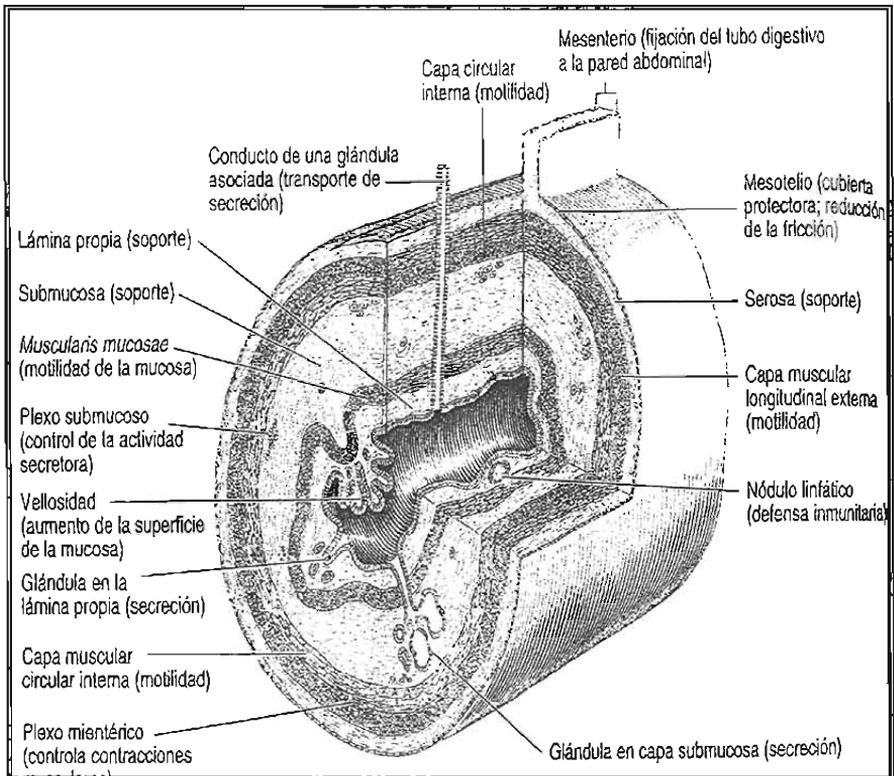


Fig.5.- Estructura del tejido gastrointestinal (pag. 366, Mc Phee, 2003)

### 2.3.1.- MUCOSA

En la mucosa gástrica de mamíferos existen las glándulas oxínticas que constituyen las unidades secretoras, compuestas por diferentes tipos celulares: células parietales secretoras de HCl, células principales secretoras de pepsinógeno y células endócrinas que secretan somatostatina (células D) y gastrina (células G), además de las células secretoras de moco en el epitelio superficial. (Olbe, 1994). Mientras que en el duodeno el moco es secretado en las glándulas de Brunner y en el Intestino grueso por las células caliciformes (figura 6, Ganong, 2003).

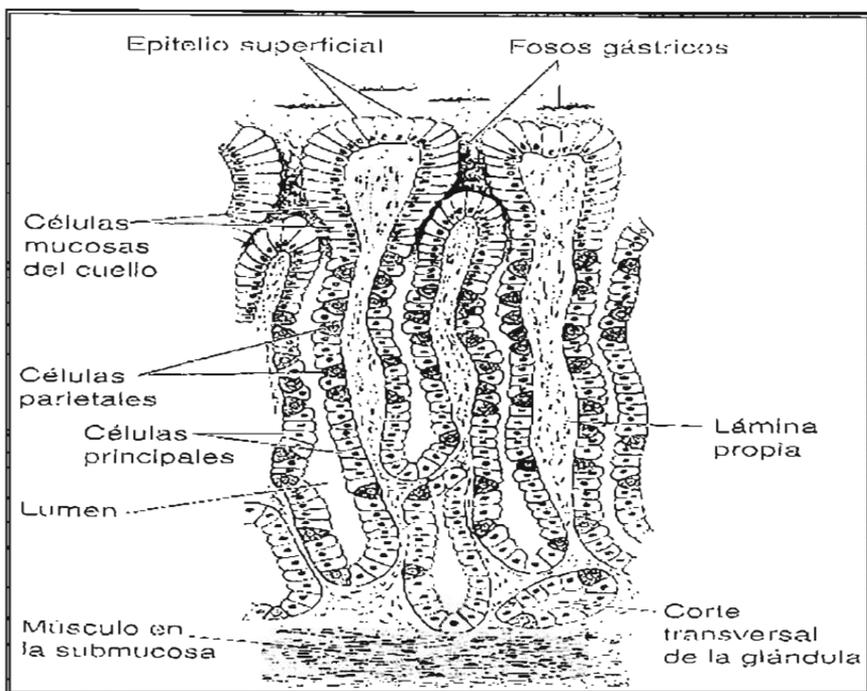


Fig. 6.- Glándula gástrica, en la cuál se identifican las diferentes células gástricas (pag. 535, Ganong, 2003)

En el estómago el moco es un gel flexible que se adhiere a la superficie del epitelio gástrico, su secreción es en forma de mucinas, las cuales consisten en glucoproteínas cuyo peso molecular se encuentra entre 200,000 y 15,000,000 Daltons, estas al hidratarse se polimerizan y gelifican formando una sabana de moco que recubre y protege el epitelio superficial del estómago (Galvin, G., Szabo, S., 1992).

Las funciones de esta sabana de moco son:

- 1.- Conservar algunas inmunoglobulinas encargadas de atrapar cierto tipo de bacterias.
- 2- Lubricar el alimento para su fácil tránsito a lo largo del tracto gastrointestinal.
- 3.- Proteger el epitelio gástrico superficial contra la acidez (Olbe, 1994).

La secreción de mucina se altera en las personas con tumores en el intestino delgado y en los pacientes con colitis ulcerosa.

Levine en 1980 descubrió que dentro de la mucosa se sintetiza una sustancia denominada factor intrínseco, éste es una glucoproteína que forma un complejo con la vitamina B12 (cobalamina); este factor aumenta su concentración cuando se estimula la secreción de ácido gástrico (Olbe, 1994).

Desde que Hollander en 1954 destacó que el moco tiene factores protectores y agresivos propios o externos que pueden proteger o dañar a la mucosa y submucosa gastrointestinal (Martínez, 1994), se han estudiado más a fondo, en la actualidad se han encontrado diversos de estos, como se muestran en la tabla 1:

**TABLA 1.- FACTORES DEFENSIVOS Y AGRESIVOS, PROPIOS O EXTERNOS EN LA MUCOSA GASTROINTESTINAL (Martínez, 1994; Ganong, 2003; Mc Phee, 2003).**

<i>Factores agresivos</i>	<i>Factores defensivos</i>
Ácidos alifáticos (no ionizados y liposolubles)	Moco
Detergentes naturales o sintéticos	Fluido sanguíneo mucoso
Etanol	Bicarbonato
Analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE's)	Poliaminas
Fosfolipasas	Prostaglandinas
Pepsina, proteasas y otros jugos pancreáticos	Dopamina
Etilendiaminotetracético (EDTA)	Sulfhidrilos
Nicotina y cafeína.	Gangliósidos
Radicales libres	Uniones estrechas entre epitelios
Leucotrienos	Recambio colónico
<b><i>Helicobacter pylori</i></b>	
Estrés y otros factores emocionales	
Ácido clorhídrico (HCl), gastrina y otros jugos gástricos	

Entre los factores agresivos endógenos de la mucosa tenemos como principal fuente al ácido clorhídrico (HCl).

Experimentos realizados con las células parietales de perro dieron el primer indicio de la existencia de receptores H<sub>2</sub> de histamina, de receptores a gastrina y de receptores colinérgicos en estas células, los cuales modulan la secreción de HCl (Soll, 1990).

La secreción ácida en el estómago es de forma circadiana; es decir, la velocidad con que se secreta varía de acuerdo a la hora del día; se ha observado que durante la tarde es mayor que durante la mañana (Mc Phee, 2003). El ácido se forma en los canaliculos secretores específicamente en las microvellosidades de las membranas de las células parietales, estas contienen una ATPasa que las regula de manera específica denominada  $H^+K^+$  ATPasa; la cuál es una bomba de protones, es aquí donde diversos autores sitúan la etapa terminal del proceso de secreción del ácido (Figura 7, Schön, 1991; Olbe, 1994; Soll, 1990; Ganong, 2003).

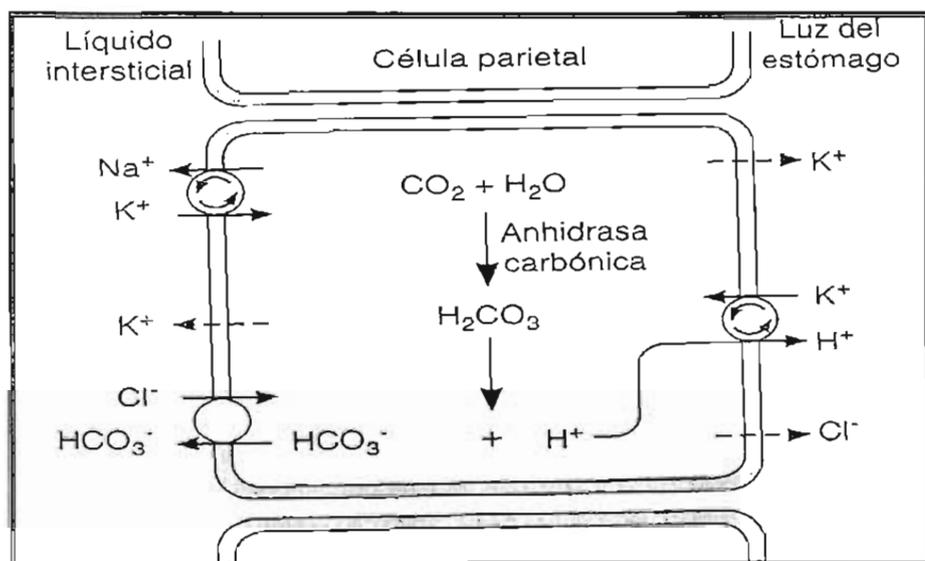


Fig. 7.- Secreción de HCl por las células parietales, con el transporte activo mediante  $H^+K^+$  ATPasa. Las flechas punteadas indican difusión (Ganong, 2003).

Se sabe además que el jugo pancreático puede ser, un factor agresivo endógeno cuando su producción es excesiva, lo que sucede frecuentemente en una pancreatitis (Mc Phee, 2003).

Se ha observado además que la producción excesiva de ácido clorhídrico y la pepsina puede deberse a diversos factores como: la personalidad y la tensión emocional manifestada como estrés o depresión (Martínez, 1994; Ganong, 2003; Mc Phee, 2003).

Entre los factores protectores tenemos por ejemplo:

- a) El moco, que como antes se dijo, recubre la mucosa de la pared gástrica y tiene una gran capacidad de impermeabilidad y adherencia frente a agentes químicos destructores (**Martínez, 1994**) este se utiliza continuamente en un conjunto de células cilíndricas cuboides cuya función es secretarla y sustituirla, con el fin de evitar que la alteración de algunos de sus componentes altere la función básica de este (**Mc Phee, 2003**), se reconoce además que su fluidez y capacidad reconstitutiva le permite que no se acumulen sustancias en la capa de moco (**Ganong, 2003**).
- b) El bicarbonato actúa como un amortiguador de pH, el cual evita que de forma brusca incrementos los niveles tolerables de acidez en la mucosa gastrointestinal (**Ganong, 2003**).
- c) Las prostaglandinas promueven el flujo sanguíneo y la secreción del moco (**Mc Phee, 2003**).
- d) Una bomba propia, cuya función es la difusión de iones sodio, hidrogeniones y potasio para mantener un gradiente de concentración ácido adecuado (**Ganong, 2003**).

Entre los factores agresivos externos se encuentran por ejemplo:

- a) Ácidos alifáticos tales como el acético, propiónico y butírico, los cuales debido a que son ácidos no ionizados y liposolubles que difunden a través de las membranas celulares pueden producir desde una ligera irritación hasta una inflamación o necrosis en el tejido gastrointestinal (**Martínez, 1994**).
- b) Detergentes naturales (sales biliares y lisolecitina) o sintéticos (sulfato de laurilo) (**Mc Phee, 2003**).
- c) Etanol en concentraciones desde el 20% hasta el 100% (**Martínez, 1994, Ganong, 2003**).
- d) El ácido acetilsalicílico o salicílico en una solución ácida, pero no en una solución neutra (**Martínez, 1994**).
- e) Algunos anestésicos locales y fosfolipasas (**Szabo y Goldberg, 1990**).
- f) El EDTA por su acción quelante de calcio y por afectar las estrechas uniones celulares y a los desmosomas (**Martínez, 1994**).

- g) La cafeína, nicotina del cigarrillo, modifican las características del moco por interferir en la reproducción de la célula epitelial o por estimular la secreción gástrica (Martínez, 1994; Ganong, 2003).
- h) *Helicobacter pylori* tiene una morfología capaz de resistir el pH gástrico, lo que le da la facilidad de establecerse en la zona gástrica, al ser un agente extraño, el mismo organismo intenta eliminarlo aún dañando la propia mucosa gástrica.

El estudio de la secreción de HCl se inició desde 1976, cuando se encontraron técnicas para aislar glándulas gástricas (figura 2, 5), estudiándose por primera vez en conejos (Berglind, 1976) y posteriormente en perros (Soll, 1988), gracias a ello se pudo evaluar de manera indirecta la secreción de ácido (Soll, 1990), encontrándose en ellos que las células parietales en reposo contienen abundantes estructuras tubulovestibulares que poseen la ATPasa en sus membranas, cuando el K<sup>+</sup> en el interior de estas células disminuye, la membrana recibe estímulos como pasa durante la ingesta de comida, aquí las estructuras vestibulares se polarizan hacia la parte apical de la membrana de las células parietales elevándose la concentración de ATPasa e iniciando la secreción ácida (Soll, 1990; Olbe, 1994) (figura 8).

Las células de las glándulas gástricas secretan cerca de 2500 ml de jugo gástrico a diario, el HCl secretado por las glándulas en el cuerpo del estómago, mata muchas de las bacterias ingeridas, ayuda a la digestión proteica, proporciona el pH para que la pepsina inicie la digestión de proteínas y estimula la salida de la bilis y del jugo pancreático (Ganong, 2003).

Aunque se tiene la suficiente concentración de HCl para dañar el tejido, en las personas normales la mucosa gástrica no se irrita o se digiere, ya que existen factores que lo protegen como la superficie luminal, que contiene moco que forma un gel que recubre la mucosa, lo que establece un gradiente de pH que va de 1 a 2 en el lado luminal del estómago hasta un pH de 6 a 7 en la superficie de las células del epitelio duodenal; esto debido a que en el moco existe HCO<sup>3-</sup> que atrapa al HCl que se encuentra cerca de la superficie y lo neutraliza para que no afecte al tejido (figura 8, Mc Phee, 2003).

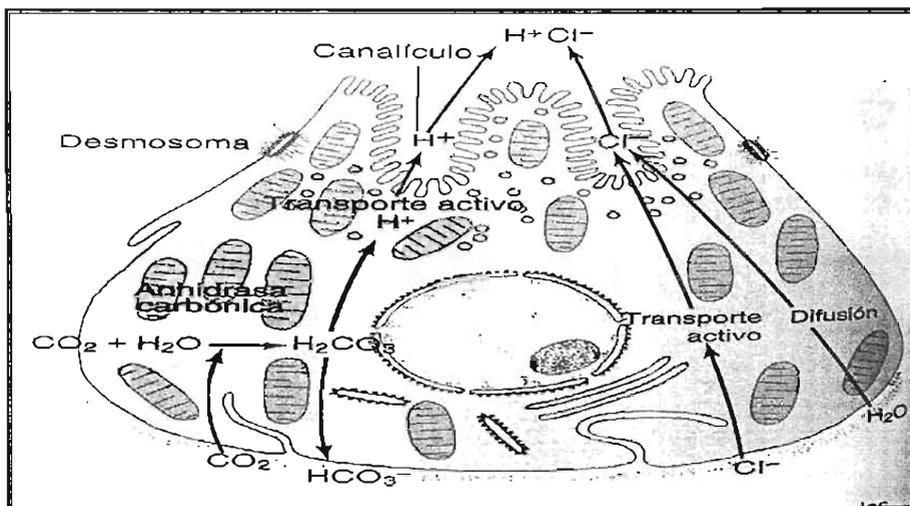


Fig. 8.- Diagrama de la célula parietal con las principales etapas de síntesis de HCl (pag. 374, Mc Phee, 2003).

Existen factores que modulan la secreción del HCl como:

1) Las influencias emocionales pueden promover la secreción ácida mediada por la vía vagal; así se ha identificado que el miedo y la depresión disminuyen la secreción de ácido mientras que la hostilidad y el coraje se asocia a la hipersecreción ácida (Ganong, 2003).

2) La presencia de alimento en el estómago acelera el incremento de la secreción gástrica que fue producido por la vista, el olor del alimento y su presencia en la boca (influencia gástrica) (Olbe, 1994), así por ejemplo:

Los receptores en la pared y en la mucosa del estómago responden a la elongación y a los estímulos químicos, sobre todo a los aminoácidos. Las fibras de los receptores ingresan al plexo mucoso, donde hay neuronas receptoras que establecen sinapsis con las neuronas parasimpáticas postganglionares estimulando la secreción del ácido. Es así que la secreción de ácido se produce mediante reflejos locales dentro de la pared del estómago (Ganong, 2003).

3) Existe evidencia de una actividad vagal basal (mediada por acetilcolina) que se ejerce sobre las células parietales con una intensidad variable (tono vagal) (Haglund, 1992).

4) Existen otras fibras vagales que liberan acetilcolina (que actúa en forma directa sobre células localizadas en el cuerpo y fondo del estómago, proporcionando mayor secreción de ácido y de una sustancia llamada pepsina (Stevens, 2002).

5) La estimulación vagal también incrementa la secreción de gastrina mediante la liberación del péptido liberador de gastrina (GRP) (Olbe, 1994), por lo mismo se ha observado que la mayor concentración de gastrina se encuentra presente en el antro y luego en el duodeno proximal, donde se reconoce que tiene efecto trófico sobre la mucosa gástrica y en las glándulas secretoras de ácido, aunque en estas últimas es de manera indirecta, aquí la gastrina actúa estimulando la secreción de histamina a partir de las células SEC (células similares a las enterocromafines) (figura 9; Olbe, 1994).

6) En la actualidad se ha aclarado que la vía principal por la que la gastrina estimula la secreción del ácido es por este tipo de células, ya que estas poseen receptores de acetilcolina y gastrina, pero aún no se ha establecido la importancia de esta en la estimulación de la secreción. Las células SEC se inhiben por la somatostatina (Ganong, 2003). La gastrina se inactiva principalmente en riñón y en el intestino delgado (Figura 9; Olbe, 1994).

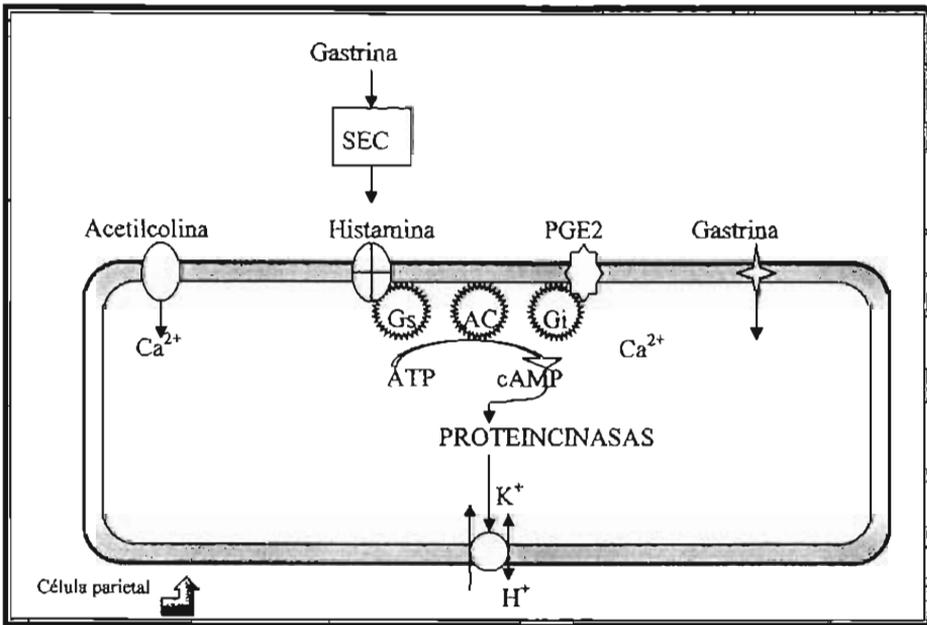


Fig. 9.- Regulación de la secreción del ácido gástrico por la célula parietal.

En resumen las principales acciones fisiológicas de la gastrina son.

- a) Estimula la secreción ácida y de la pepsina.
- b) Estimula el crecimiento de la mucosa del estómago y de los intestinos delgado y grueso (acción trófica).
- c) Estimula de la motilidad gástrica.
- d) Se ha propuesto que además propicie la contracción muscular que cierra la unión gastroesofágica
- e) Estimula la secreción de insulina después de una comida rica en proteínas **(Martínez, 1994)**.

La secreción de gastrina se ve afectada por el contenido del estómago y la frecuencia de descarga de los nervios vagos **(Ganong, 2003)**.

7) La existencia de receptores  $H_2$  a histamina en el tracto gastrointestinal condujo a reconocer que esta sustancia era un estímulo muy potente en la secreción de HCl, debido a que cuando ella se une a su receptor activa a la proteína G y esta a su vez forma al segundo mensajero (AMPC); esto conduce a una sensibilización de las células parietales ante otros estímulos como los proporcionados por la acetilcolina y la gastrina **(Olbe, 1994)**.

Así entonces la histamina, la acetilcolina y la gastrina aumentan la secreción de ácido. Otra teoría existente sobre esto, es que la histamina se encuentra en nervios periféricos de la mucosa oxíntica, lo cuál implica que la secreción del ácido pueda estar mediada por estímulos histaminérgicos directos **(Ganong, 2003)**.

La secreción ácida en intestino se debe a la absorción de aminoácidos, ahí se han encontrado dos hormonas estimulantes de la secreción como son la entero-oxíntica y la entero-quitina **(Olbe, 1994; Mc Phee, 2003)**.

La inhibición de la secreción ácida es modulada por la secretina, el péptido gástrico inhibitor (GIP), el péptido vasoactivo intestinal (VIP), la enterogastrona (YY), la vagogastrona y la bulbogastrona. Cada una con diferentes modos de acción y para

categorizarlos Starling en 1902 les dio el nombre de hormonas o péptidos neurohormonales (mensajeros químicos) (Olbe, 1994).

1) La secretina es secretada por las células S localizadas en la mucosa de la primera porción del intestino delgado. Tiene una vida media de 5 minutos y su función es incrementar la secreción de bicarbonato por las células ductuales del páncreas y los conductos biliares, ocasionando con ello un jugo pancreático acuoso y alcalino; que neutraliza el ácido proveniente del estómago (Ganong, 2003). Es activada por los productos de la digestión de las proteínas y por la presencia de los ácidos en la primera porción del intestino delgado (Mc Phee, 2003).

2) El péptido gástrico inhibitor (GIP), se produce en las células K en las mucosas del duodeno y del yeyuno, su secreción es estimulada por la glucosa y las grasas en el duodeno (Ganong, 2003):

3) El péptido vasoactivo o inhibitor intestinal (VIP), se encuentra presente en los nervios de la vía gastrointestinal, una vez en la sangre tiene una vida media de 2 minutos. El intestino provoca la secreción de electrolitos y de agua, promueve relajación del músculo liso intestinal y de los esfínteres, la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos e inhibición de la secreción gástrica (Ganong, 2003).

4) Se establece que el péptido YY tiene una relación directa con la enterogastrona, o es la misma, la cuál inhibe la motilidad gástrica y la secreción ácida, ésta es liberada en presencia de grasas (Martínez 1994).

5) La vagogastrona es un inhibidor de la acción de la gastrina a nivel de célula parietal y es eficaz en la mucosa innervada vagalmente, proviene del estómago o de la parte superior del intestino delgado, se desconoce aun su estructura (Ganong, 2003).

6) El agente humoral liberado por la acidificación del bulbo duodenal se le ha denominado como bulbogastrona, reduce fuertemente la secreción del ácido estimulada por pentagastrina sin estimular la secreción pancreática (Mc Phee, 2003). Todos estos agentes se encuentran resumidos en la **tabla 2**.

**TABLA 2 SUSTANCIAS Y HORMONAS QUE MODULAN LA ACTIVIDAD GASTROINTESTINAL. (El símbolo □ indica componentes y efectos menores) (Mc Phee, 2003).**

Productos	Acciones fisiológicas	Sitio de liberación	Estímulo para la liberación	Enfermedad relacionada
Ácido Clorhídrico	Previene infecciones, inicia la digestión de alimentos.	Células parietales del estómago.	Gastrina, histamina, acetilcolina, AINE's (indirectamente)	Enfermedad ácido péptica.
Gastrina	Estimula la secreción ácida y el crecimiento de glándulas oxínticas gástricas de la mucosa.	Antro gástrico (duodeno)	Péptidos, aminoácidos, distensión, estimulación vagal.	Síndrome de Zollinger – Ellison, úlcera péptica.
Péptido inhibidor gástrico	Estimula la liberación de insulina (inhibe la secreción de ácido gástrico)	Duodeno y yeyuno.	Glucosa, aminoácidos, ácidos grasos.	
Secretina	Estimula la secreción pancreática de bicarbonato, secreción de bicarbonato biliar, crecimiento del páncreas exócrino, secreción de pepsina; inhibe la secreción de ácido gástrico, efectos tróficos de la gastrina.	Duodeno.	Ácido (grasa)	
Prostaglandinas	Promueven el flujo sanguíneo, aumento de la secreción de moco y bicarbonato por la mucosa gástrica.	Múltiples.	Varios.	Gastritis inducida por AINE's y enfermedad ulcerosa.
Histamina	Estimula la secreción ácida gástrica.	Glándula de la mucosa oxíntica.	Desconocido.	
Bombesina	Estimula la liberación de gastrina.	Mucosa gástrica.	Sistema nervioso entérico.	

Productos	Acciones fisiológicas	Sitio de liberación	Estímulo para la liberación	Enfermedad relacionada
Encefalinas	Estimula la contracción de músculo liso; inhibe la secreción intestinal.	Mucosa y músculo liso del tubo digestivo.	Sistema nervioso entérico.	
Motilina	Estimula la motilidad gástrica y duodenal.	Duodeno y yeyuno	Desconocido	Síndrome de colon irritable.
Polipéptido pancreático	Inhibe la secreción de bicarbonato y enzimas pancreáticas.	Islotes pancreáticos de Langerhans.	Proteínas (grasas y glucosa □)	
Enteroglucagón	Aumenta la glucosa sanguínea.	Ileón.	Glucosa y grasa.	
Colecistocina	Estimula la contracción de vesícula biliar, secreción de enzimas y bicarbonato pancreático y el crecimiento de páncreas exócrino.	Duodeno y yeyuno.	Péptidos, aminoácidos, ácidos grasos de cadena larga (ácido □)	
Somatostatina	Inhibe la liberación de la mayor parte de las otras hormonas peptídicas.	Mucosa gastrointestinal.	El ácido estimula, el vago inhibe la liberación.	Litiasis vesicular.
Péptido intestinal vasoactivo	Relaja esfínteres y músculo circular intestinal; estimula la secreción intestinal pancreática.	Mucosa y músculo liso del tubo digestivo.	Sistema nervioso entérico.	Diarrea secretora.
Factor intrínseco	Enlaza la vitamina B12 para facilitar su absorción.	Células parietales del estómago.	Secreción según necesidades.	Destrucción autoinmunitaria causante de la anemia perniciosa
Mucina	Lubricación y protección.	Células caliciformes en la mucosa del tubo digestivo.	Irritación del tubo digestivo.	Moco viscoso en fibrosis quística. Atenuación en algunos casos de la úlcera péptica.

## 2.3.2.- MOTILIDAD GASTROINTESTINAL.

Se ha observado que factores como la motilidad gastrointestinal y el vaciamiento gástrico, son factores motrices que pueden modificar y hasta alterar la permanencia de factores agresivos en la mucosa gástrica. Así tenemos que **la motilidad gastrointestinal** es un complejo proceso migratorio debido a las contracciones del músculo liso presente en el tracto digestivo y que se realiza a intervalos regulares, se han considerado 2 tipos de procesos migratorios, el realizado en el estómago denominado motilidad gástrica y el efectuado por el intestino tanto delgado como grueso, nombrado motilidad intestinal (**Ganong, 2003**).

### 2.3.2.1.- LA MOTILIDAD GÁSTRICA

La motilidad gástrica se caracteriza por un proceso de contracciones realizadas específicamente en el estómago, llamadas contracciones de segmentación, que sirven para mezclar y homogenizar el alimento con los jugos gástricos (quimo), para después liberar el quimo hacia el intestino de manera controlada (vaciamiento gástrico) (**Mc Phee, 2003**). Factores como la excitación y el miedo influyen en la motilidad gástrica, el primero lo hace más rápido y el segundo lo reduce (**Ganong, 2003**).

La actividad motora del estómago proximal (motilidad gástrica) tiene una importante función, el control del vaciado gástrico del quimo, éste es exponencial y es proporcional al volumen del contenido gástrico (**Mc Phee, 2003**).

La velocidad de vaciamiento gástrico se hace más lenta conforme aumenta la acidez, la grasa y los contenidos de aminoácidos o contenidos calóricos de los alimentos ingeridos.

La velocidad a la que el estómago vacía su contenido en el duodeno depende del tipo de alimento ingerido; el alimento abundante en carbohidratos abandona el estómago en pocas horas, el que es abundante en proteínas lo abandona más lentamente y el vaciamiento más lento es con las grasas, debido a que las grasas son particularmente eficaces para inhibir el vaciamiento gástrico y depende también de la presión osmótica del material que ingresa al duodeno. Así tenemos que la hiperosmolaridad del contenido

duodenal es captada por los **osmoreceptores duodenales** que inician un decremento del vaciado gástrico de origen neural (Olbe, 1994).

### 2.3.2.2.- LA MOTILIDAD INTESTINAL

La motilidad intestinal puede considerarse como un conjunto de contracciones peristálticas controladas por el ritmo eléctrico básico, efectuado en la zona del intestino delgado y grueso (Mc Phee, 2003).

La motilidad intestinal esta modulada por el **reflujo enterogástrico** (que es producido por la ingesta de proteínas y una elevación de iones hidrógeno); otro reflujo neural modulador de la motilidad gástrica es la distensión del duodeno y el neuropéptido YY, este último inhibe la motilidad por inhibir la actividad vagal; entonces inhibe el vaciamiento gástrico (Murray, 2002); los componentes neurales que modulan la motilidad gástrica y la intestinal corresponden a reflujos autónomos tanto colinérgicos como adrenérgicos; lo cuál se muestra en la tabla 3 y 4 (Ganong, 2003).

**TABLA 3.- RESPUESTA DEL ESTÓMAGO A LOS IMPULSOS AUTÓNOMOS (GANONG, 2003).**

ESTÓMAGO	Respuesta colinérgica (Acetilcolina)	Impulso noradrenérgico (noradrenalina)	
		Tipo de receptor	Respuesta
Motilidad y tono	Incremento	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Disminución (por lo general)
Esfínteres	Relajación (por lo general)	$\alpha_1$	Contracción (por lo general)
Secreción	Estimulación	$\alpha_2$	Inhibición

TABLA 4.- RESPUESTA DEL INTESTINO A LOS IMPULSOS AUTÓNOMOS (GANONG, 2003).

INTESTINO	Respuesta colinérgica (Acetilcolina)	Impulso noradrenérgico (Noradrenalina)	
		Tipo de receptor	Respuesta
Motilidad y tono	Incremento	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Disminución (por lo general)
Esfínteres	Relajación (por lo general)	$\alpha_1$	Contracción (por lo general)
Secreción	Estimulación	$\alpha_2$	Inhibición

La motilidad intestinal puede considerarse como un conjunto de contracciones controladas por el ritmo eléctrico básico efectuado por el intestino delgado y grueso (Ganong, 2003).

Las contracciones que se presentan en los procesos migratorios de motilidad, principalmente en el intestino delgado, se clasifican en 3 tipos:

- 1) Ondas peristálticas (peristaltismo)
- 2) Contracciones de segmentación
- 3) Contracciones tónicas

El **peristaltismo** es un ejemplo de la actividad integrada del sistema nervioso entérico, el cuál se presenta como fluctuaciones rítmicas espontáneas localizadas en el plexo mientérico, donde existen además células mesenquimatosas cuya función es servir como marcapasos y enviar prolongaciones a todo el intestino (Ganong, 2003).

En el intestino se presentan 2 patrones de motilidad: el ayuno y la postprandial.

El patrón de motilidad durante el ayuno se denomina complejo motor migratorio y consiste en un ciclo repetitivo de actividad (cada 80 a 100 minutos) que mantiene limpio al tracto gastrointestinal de bacterias, material no digerido, células descamadas, secreciones, este patrón está bajo el control de la motilina. El patrón se interrumpe con el

alimento y se presenta un nuevo patrón de actividad, el cuál involucra contracciones segmentarias y propulsoras (motilidad postprandial) **(Mc Phee, 2003)**.

**Las contracciones de segmentación** son de tipo anular que aparecen a intervalos regulares a lo largo del sistema gástrico y que enseguida desaparecen para reemplazarse por otro conjunto de contracciones anulares, entre los segmentos ya contraídos; en el caso del estómago además ayuda al vaciado gástrico **(Ganong, 2003)**.

Este tipo de contracciones mueven el quimo hacia delante (en dirección oral-caudal) y hacia atrás, además incrementan la exposición de este a la mucosa **(Mc Phee, 2003)**.

**Las contracciones tónicas** consisten en contracciones relativamente prolongadas que aíslan un segmento del intestino de otro; es decir, se lleva a cabo un estímulo en una región y en otra se lleva una relajación (respuesta), al parecer la elongación del intestino libera serotonina que activa las neuronas sensitivas que a su vez activan el plexo mientérico **(Ganong, 2003)**.

Las contracciones de segmentación y las contracciones tónicas hacen más lento el tránsito en el intestino delgado y esto se acentúa cuando existe alimento **(Ganong, 2003)**.

### **2.3.2.3.- LA INHIBICIÓN DE LA MOTILIDAD GÁSTROINTESTINAL**

La inhibición puede ser producida por mecanismos tanto nerviosos como hormonales, así por ejemplo, la estimulación de las fibras adrenérgicas simpáticas bloquea la activación ganglionar producida por la estimulación vagal preganglionar (acetilcolina o la gastrina) y por lo tanto inhibe la motilidad gástrica **(Ganong, 2002)**.

La administración intraduodenal de glucosa o grasa inhibe la motilidad gástrica y produce una relajación marcada en el cuerpo-fondo del estómago en el hombre. Además estos factores implican un efecto motor relacionado con el retraso del vaciado gástrico; la neurotensina, la colecistoquinina y la proteína vasoactiva intragástrica (VIP) pueden favorecer el retardo del vaciado gástrico **(Olbe, 1994)**.

### 3.- ÚLCERA PÉPTICA

Entre los trastornos frecuentes se encuentra la alteración de la secreción de ácido dando por resultado la enfermedad ácido-péptica, otro es la pérdida de la secreción del factor intrínseco resultando en la incapacidad para absorber la vitamina B<sub>12</sub>, lo cual se manifiesta como anemia perniciosa (**Ganong, 2003**).

La úlcera péptica es por definición, una pérdida de la mucosa epitelial que se extiende a través de la mucosa (*musculares mucosae*) en las partes del tubo digestivo expuestas al jugo gástrico (esófago bajo, estómago, parte superior del duodeno) (**Stevens, 2002**).

Otra definición es dada por Sodeman (**1984**) e indica que la úlcera péptica es el resultado de una necrosis continua y localizada del tracto gastrointestinal, así como de un proceso de digestión del revestimiento del tubo digestivo, por consecuencia queda una zona desnuda de moco y desprotegida quedando expuesta a los jugos gástricos.

Se señala como úlcera péptica a dos tipos de entidades patológicas; la úlcera gástrica y la úlcera duodenal, tienen sintomatologías semejantes y la diferencia radica en el sitio anatómico que es dañado; el estómago en la úlcera gástrica y el duodeno (intestino delgado) en la úlcera duodenal (**Benítez, 1998**).

Hoy en día existen algunas alteraciones fisiopatológicas que surgen tras la formación de úlceras en estas zonas y que se han logrado diferenciar, así en la úlcera gástrica se presenta un incremento en el número de células parietales en el estómago, además de una mayor secreción y un aumento en el reflujo lo que ocasiona un acelerado vaciamiento gástrico; en consecuencia mayor carga ácida que esta en contacto con el duodeno 30 minutos después de su ingesta, cuando un gran porcentaje de la comida ha sido consumida o vaciada por el estómago (**Mc Phee, 2003**).

En la úlcera péptica existen tres complicaciones principales:

**Perforación:** Si la destrucción tisular supera los intentos de confinarla y repararla, el proceso se puede extender con rapidez a través de la pared del órgano conduciendo a la perforación (**Mc Phee, 2003**).

**Hemorragia:** La necrosis tisular se puede extender a profundidad suficiente para afectar la pared de una arteria grande, la cual tiende a quedar incorporada en una cicatriz fibrosa, que puede provocar una hemorragia torrencial que se manifiesta como hematemesis y/o melena que puede ser mortal (**Mc Phee, 2003**).

**Obstrucción:** En donde una cicatriz fibrosa progresiva experimenta retracción, distorsión y engrosamiento de la pared habitualmente en el extremo inferior del esófago o en la región pilórica del estómago, el estrechamiento puede originar una estenosis con obstrucción parcial o incluso completa de la luz (**Stevens, 2002; Mc Phee, 2003**).

Una de las maneras de apreciar estas diferencias es a nivel microscópico, observando la profundidad de éstas; si existe la pérdida de la mucosa y su consecuente recuperación sin formación de cicatrices se le denomina erosión, pero si se llega a estratos más profundos que la mucosa se le denomina úlcera (**Stevens, 2002; Mc Phee, 2003**).

Una úlcera tiene perdida no solo de la mucosa sino de tejido conjuntivo, de tejido muscular y hasta una posible perforación con regeneración mediante el desarrollo de tejido de granulación, estas lesiones no localizadas se encuentran presentes a lo largo de diferentes partes del estómago, esófago y duodeno (**Mc Phee, 2003**).

En ocasiones la úlcera penetra en vasos sanguíneos provocando hemorragias o perforando la pared intestinal, penetrando en órganos vecinos o creando una perforación libre en la cavidad peritoneal. Generalmente existe una actividad regeneradora que puede lograr la curación de la úlcera, siempre y cuando se este protegiendo del jugo gástrico (**Sodeman, 1984; Mc Phee, 2003**).

La úlcera péptica se ha clasificado también según la severidad y el tiempo que esta se encuentre presente; denominándose de dos tipos, la llamada úlcera péptica aguda y la úlcera péptica crónica (**Sánchez, 1991**).

Una úlcera péptica aguda se caracteriza por unos bordes y un fondo donde el tejido conjuntivo es escaso o no existe, en tanto que una úlcera péptica crónica posee gran cantidad de tejido fibroso en los bordes y en la base de las criptas (donde se une con la glándula, **figura 2; Sánchez, 1991; Olbe, 1994**).

Existen factores que pueden ocasionar una úlcera péptica pero desde un punto de vista crónico son:

- 1.- Alteraciones en la absorción de nutrientes necesarios para el mantenimiento de sus funciones.
- 2.- Una inflamación constante (**Mc Phee, 2003**).
- 3.- Que la gastrina dañe a las células secretoras de ácido en el estómago, como sucede en la anemia perniciosa o con la ingesta excesiva de bebidas alcohólicas; en estos casos la concentración de gastrina es elevada (**Ganong, 2003**).

Los cuadros agudos como los cuadros crónicos se alternan y pueden durar meses o años (**Sánchez, 1991**).

Se sabe que una de las complicaciones de la úlcera péptica es el sangrado, así como los fenómenos obstructivos y la perforación hacia órganos vecinos o el peritoneo (**Schöön, 1991**).

Las medidas que se han recomendado para este padecimiento se basan en evitar los factores causales conocidos en la población de alto riesgo tales como la tensión, el consumo de café, transgresores agresivos para la mucosa (como ciertos alimentos y medicamentos) (**Stevens, 2002**).

### 3.1.- CAUSAS QUE PERMITEN LA PRESENCIA DE ULCERAS PÉPTICAS:

- 1.- El desequilibrio en la secreción del jugo gástrico, el cuál puede ser por diferentes circunstancias, una de ellas es el síndrome de Zollinger-Ellison, en éste se presentan tumores llamados gastrinomas, los cuales producen secreción de ácido en forma prolongada, estas se presentan en estómago, pero sobretodo en el páncreas (**Ganong, 2003**).
- 2.- El grado de desprotección ocasionado por una disminución en la producción de la barrera mucosa gastroduodenal, un ejemplo es la infección por la bacteria *Helicobacter pylori* que rompe la barrera de la mucosa de la misma manera que lo hace la aspirina y otros AINE's (los cuales se utilizan para tratamiento del dolor y de la artritis) (**Ganong, 2003; Olbe, 1994**).
- 3.- La presencia de un reflujo duodenogástrico excesivo, debido a un intento de neutralizar el ácido gástrico por los jugos duodenales (**Mc Phee, 2003**), esto se ha observado en los pacientes con úlcera duodenal generalmente presentan una hipersecreción del ácido, que se debe al aumento en masa del número de células parietales, además de que se manifiesta un aumento de la sensibilidad a la gastrina exógena y endógena. El aumento de la sensibilidad se debe probablemente a un defecto de varios mecanismos inhibitorios como lo son la acidificación antral, la acidificación duodenal y la grasa del intestino delgado (**Ganong, 2003**).

**La acidificación antral** tiene como fin regular la secreción del ácido por medio de una interacción entre la gastrina y la somatostatina; se ha encontrado que la acidificación gástrica bloquea la liberación de gastrina en las células G; sin embargo se ha identificado factores que estimulan la liberación de gastrina tales como: etanol, vinagre, café, condimentos y bebidas carbonatadas (**Ganong, 2003; Olbe, 1994**).

**La acidificación duodenal** del bulbo duodenal reduce fuertemente la secreción del ácido estimulada por pentagastrina sin estimular la

secreción pancreática; la acidificación del duodeno produce una secreción pancreática acelerada (Olbe, 1994). La acidificación del duodeno libera secretina; la secretina tiene un efecto farmacológico, el inhibir la secreción del ácido gástrico (Ganong, 2003).

**La grasa en el intestino delgado**, se reconoce que en el intestino el mecanismo de inhibición de la secreción ácida debida a la grasa intestinal, es mediada por agentes humorales liberados por el intestino delgado (ID) principalmente la enterogastrona; otros son la neurotensina, el polipéptido inhibitorio gástrico (GIP), el polipéptido inhibitorio vasoactivo (VIP) y enteroglucagón (Galvin y Szabo, 1992). La inhibición sirve para contrarrestar la secreción ácida estimulada por la gastrina, en pacientes con úlcera gastrointestinal, el efecto inhibitor de la secreción ácida por la grasa intestinal es menor que en sujetos sanos (Martínez, 1994). Se ha propuesto que la neurotensina contribuye en el efecto inhibitorio producido por la grasa del intestino delgado y algunos otros péptidos, debido a que son liberados por la grasa; además estos inhiben la secreción del ácido contribuyendo al efecto de la enterogastrona (Szabo y Goldberg, 1992).

- 4.- Un incremento en la concentración de ácidos biliares dentro del contenido gástrico (Sodeman, 1984; Olbe, 1994).

### 3.2.- ETIOLOGIA Y PATOLOGIA DE LA ULCERA PÉPTICA

En los humanos, las úlceras gástricas y duodenales se relacionan con la pérdida de continuidad en la barrera que normalmente evita la irritación y la autodigestión de la mucosa por las secreciones gástricas (Mc Phee, 2003).

Los factores que favorecen la formación de úlceras pépticas (tanto gástricas como duodenales) son las siguientes (Olbe, 1994; Stevens, 2002):

a) *Helicobacter pylori*

b) La enfermedad de Zollinger - Ellison

- c) La ingesta de AINE's
- d) La ingesta de alimentos irritantes como los picantes y bebidas carbonatadas
- e) El estrés
- f) La ingesta frecuente de bebidas alcohólicas

*Helicobacter pylori* es un patógeno muy frecuente, presente en más del 50% de la población mundial, con tasas de infección incluso mayores en los países más pobres en los cuales hay escasez de instalaciones sanitarias y una higiene personal deficiente. La vía más probable para la diseminación es la forma fecal-oral. Con una endoscopia se ha observado que la población infectada presenta inflamación (gastritis o duodenitis) (**Mc Phee, 2003**).

Haglund desde 1982 indicó que los pacientes con úlcera péptica e hipersecreción del ácido presentan un aumento del número de glándulas gástricas y que cada una de estas puede tener un número anormal de células parietales funcionando normalmente (**Haglund, 1982**).

La ingesta de indometacina, corticosteroides, fenilbutazona o reserpina predisponen a la formación de úlceras ya que tienen la capacidad de modificar las características del moco gástrico, debido a que interfieren en la reproducción de la célula epitelial o aumentan la secreción de ácido (**Shorrock, 1990**).

La secreción de ácido también es influenciada por la presencia de alimento, ya sea al reconocer su imagen, su olor, su presencia en la boca o el estómago, estado psíquico de ansiedad o hipoglucemia (**Ganong, 2003**).

En la úlcera duodenal parece que existe un menor contenido de histamina en la mucosa oxíntica, ya que en individuos con tratamientos de Cimetidina aumenta el contenido de esta (**Cambielli, M. y Civardi, R., 1991**)

### 3.3.- SIGNOS Y SINTOMAS DURANTE LA ÚLCERA PÉPTICA

Las enfermedades ulcerogénicas a nivel gastrointestinal pueden presentar uno o más de los 4 síntomas y/o signos (**Mc Phee, 2003**):

- 1) Dolor abdominal o en la porción baja del toráx a los 30 a 60 minutos después de comer o cuando el estómago está vacío.
- 2) Modificación en la ingestión de alimentos, debido a náuseas, vómito, disfagia (dificultad para deglutir), odinofagia (dolor al deglutir) o anorexia (falta de apetito).
- 3) Modificación de la motilidad (diarrea o estreñimiento).
- 4) Sangrado gastrointestinal, que generalmente es consecuencia de alguno de los anteriores.

En una úlcera se presenta dolor crónico y periódico, que surge cuando existe la ingesta de alimento. El dolor puede ser agudo o sordo y en ocasiones con ardor, vacío o pesadez en la parte alta del estómago o como una sensación de hambre. En ocasiones la presencia de úlcera péptica puede ser indolora (**Stevens, 2002**).

La presencia de náuseas, vómito, pérdida de peso cuando existe una hipersecreción ácida puede producir hipersensibilidad en la zona afectada; siendo este un factor de minorización del dolor (**Schöön, 1991**).

Las causas, consecuencias y manifestaciones difieren de uno a otro sitio anatómico, esto es, por que cada parte del tracto esta especializada para ciertas funciones (**Mc Phee, 2003**).

Otros factores que complican y son consecuencia de la patología ulcero-gastrointestinal son:

1. Deshidratación.
- 2.- Sepsis.
- 3.- Sangrado.

La **deshidratación** se puede presentar como resultado de la modificación en el ingreso o salida de líquidos, debido al gran volumen de líquido que atraviesa a diario el tracto gastrointestinal (**Stevens, 2002**).

La **sepsis** puede resultar de la alteración de la función de barrera contra patógenos en el ambiente, incluso las bacterias de la misma flora bacteriana en el colon pueden incrementar en número de manera anormal (**Stevens, 2002; Mc Phee, 2003**).

La tendencia al **sangrado** es un reflejo de la vascularidad existente en el tracto gastrointestinal y de la dificultad para aplicar presión en el sitio de sangrado (**Stevens, 2002**).

### **3.4.- LA ÚLCERA PEPTICA EN MÉXICO.**

En México, ha ido en aumento proporcionalmente el índice de mortalidad a causa de la úlcera péptica y no se ha demostrado que éste haya disminuido. Aunque no se cuenta con datos precisos de incidencia de la úlcera péptica, esto se debe frecuentemente a que los individuos manifiesten no tener problemas o denominen con otros nombres a los inicios de estas afecciones (**Benítez, 1998**).

Los medicamentos utilizados para tratar padecimientos como gastritis, acidez estomacal y úlcera péptica ocupan un tiempo muy considerable en los medios masivos de comunicación en México y han obtenido éxito esto se ve reflejado en el volumen de ventas de estos productos; lo cuál de manera indirecta nos señala que la población mexicana tiene una alta incidencia de úlceras (**Espejo y Noguez, 1990**).

Se ha identificado desde 1988 que la tasa de mortalidad se incrementa de forma importante a partir de los 20 a 29 años de edad y que es mayor en el sexo masculino (**Benítez, 1998**).

En un estudio realizado con pacientes en el Hospital de Nutrición, el 10% de ellos presentó úlcera péptica, de los cuales el 66.7% tenían úlcera gástrica y el 33.3% úlcera duodenal (**Hospital de Nutrición de México, 1999**).

La edad de la población con mayor incidencia de úlcera duodenal es entre los 41 y 50 años y se ha detectado en la mujer que la incidencia de úlcera ha aumentado de 28% en 1960 al 38% en 1985. Relacionándose este aumento con el cambio a rutinas

más estresantes así como a un ritmo más acelerado en la vida cotidiana. (Benítez, 1998).

### **3.5.- TERAPIA DE LA ÚLCERA PÉPTICA**

Se puede dividir principalmente 2 tipos de tratamiento: el farmacológico y el no farmacológico.

1) El tratamiento farmacológico comprende (Espejo y Noguez, 1990; Sánchez, 1991):

- A) Los antiácidos
- B) Los antisecretores
- C) Los citoprotectores
- D) Otros (antibióticos)

2) El tratamiento no farmacológico comprende :

La cirugía (Vagotomía)

La disminución en la ingesta de sustancias irritantes (café, alcohol, alimentos)

La disminución del estrés

#### **3.5.1.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

Las sustancias utilizadas en el tratamiento sintomático de las úlceras, están dirigidos a inhibir la secreción del ácido a la vez que fortalecen la resistencia de la mucosa del tracto gastrointestinal.

##### **3.5.1.1.- ANTIÁCIDOS**

Los antiácidos son medicamentos cuya actividad consiste en neutralizar el HCl producido en las células parietales, elevando el pH gástrico e impidiendo la actividad del pepsinógeno, su actividad depende de la dosis y del tiempo que esté en contacto con el ácido. Existe una gran variedad de preparados, los absorbibles como el bicarbonato y el carbonato de calcio y los no absorbibles, como las sales de aluminio o

de magnesio, pero los más utilizados son los hidróxidos no absorbibles (**Brunton, 1996**).

Los efectos adversos principales de estos son: constipación, diarrea, síndrome de lactoalcalosis, hipercalcemia, nefrolitiasis y bloqueo intestinal de fósforo (**Bettaello, 1985**).

Se ha demostrado que los antiácidos que contienen  $Al(OH)_3$  estimulan los procesos protectores y reparadores en la mucosa gástrica. La acción de los antiácidos en la mucosa es similar al de las prostaglandinas; ya que estimulan la secreción de bicarbonato y de moco, provocando la dilatación superficial de los microvasos (**Konkurek, 1990**).

### **3.5.1.2.- ANTISECRETORES**

En este grupo de encuentran clasificados: Los anticolinérgicos, los antihistamínicos, los inhibidores enzimáticos y los antagonistas de la gastrina.

#### **ANTICOLINÉRGICOS (Antimuscarínicos )**

Por un tiempo fueron los fármacos más usados, su acción radica en bloquear la acetilcolina, inhibiendo así la secreción gástrica producida por la estimulación de esta.

Los anticolinérgicos como la atropina se desplazaron por compuestos tricíclicos que bloquean predominantemente a los receptores muscarínicos **M** de las células ganglionares de las cuales la Pirenzepina es el prototipo (**Goodman, 1993**)

El uso de la pirenzepina esta limitado por los efectos adversos que presenta como la resequead de la boca y la visión borrosa.

Los principales anticolinérgicos son: Bantine, Probantine, Daranzepina y la Telenzepina (**Bays, et al., 1990**).

## ANTIHISTAMÍNICOS (Bloqueantes H<sub>2</sub>)

Los fármacos son capaces de reducir la secreción ácida en un 70 % aumentando así el pH de 1 (valor normal) a más de 4; a su vez estos son mejor definidos como antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina, representan la clase más importante de los antiseoretos. El compuesto más utilizado es la Cimetidina (aunque actualmente existen otros como la Nizatidina, Ranitidina, Roxatidina y la Famotidina).

La Cimetidina es un inhibidor potente de la secreción gástrica estimulada por la histamina, ésta disminuye la secreción gástrica basal en pacientes con úlcera duodenal y esta en función de la dosis (**Cambielli, M y Civardi R., 1991**). Provoca una disminución en la producción de pepsina y previene la recurrencia de la úlcera gástrica. Su eficacia clínica se compara con los nuevos antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> como la Ranitidina, Famotidina y Nizatidina (**Lipsy, et al., 1990**).

En el caso de la Cimetidina los efectos adversos que han presentado son desordenes mentales, principalmente en ancianos, impotencia o pérdida de la libido, incremento de la creatinina y transaminas en el plasma, entre sus interacciones farmacológicas se ha visto que aumenta la toxicidad del Diacepam, Wafarina, Propanolol y la Teofilina.

La Ranitidina es un fármaco específico para receptores H<sub>2</sub>, inhibe los estímulos de la secreción ácido-gástrica en animales y en el hombre, provoca una reducción en el volumen y en la acidez del jugo gástrico, además disminuye la actividad péptica de dicha sustancia, esto se debe a que disminuye la conversión de pepsinógeno a pepsina e inhibe de la actividad péptica; así como un aumento en el pH gástrico. Los principales efectos adversos de la Ranitidina son cefalea, fatiga y el aumento de los niveles de transaminasa (**Goodman y Gilman, 1993**).

La Nizatidina es un fármaco que inhibe la secreción basal y la estimulación de la secreción ácido-gástrica dependiente de la dosis.

La Roxatidina, inhibe la estimulación de adenilato ciclasa por histamina, el efecto de este fármaco se compara con la Ranitidina.

La Famotidina presenta un antagonismo específico en receptores H<sub>2</sub>; produce la supresión de la secreción ácida de las células parietales, en condiciones basales y bajo la estimulación por histamina, pentagastrina, metacolina y la presencia de alimentos; disminuye además la producción de pepsina pero no del bicarbonato gástrico (Piatti, 1991).

### **INHIBIDORES ENZIMÁTICOS**

Se denomina bomba de protones a una enzima localizada en la pared de las células parietales que bombea hidrogeniones (responsables del ambiente ácido) a la cavidad gástrica. Hace pocos años se consiguió desarrollar por primera vez un fármaco capaz de inhibir la función de esta bomba: el omeprazol; este es un fármaco muy potente que consigue inhibir la secreción ácida en un 90-95 % siendo por ello más eficaz que los bloqueantes (<http://www.con tu salud.com>). Además es un compuesto derivado del benzimidazol y es el representante de esta nueva clase de fármacos (Espejo y Noguez, 1990).

En las ratas el tratamiento a largo plazo con omeprazol ocasiona que las células formen tumores carcinoides, aunque en los humanos no se haya observado, solo se ha presentado un ligero aumento de la gastrina plasmática.

### **ANTAGONISTAS DE LA GASTRINA**

Este grupo lo representa la proglumida, que es un derivado del ácido glutarámico, y que ha sido utilizado principalmente en Europa y Japón, debido a su capacidad de reducir la secreción gástrica. Este fármaco es un inhibidor de la gastrina, no inhibe las secreciones producidas por la histamina o por la acetilcolina y posee efectos de incremento en la resistencia de la mucosa y la citoprotección.

Tiene la estructura similar a la parte terminal de la gastrina lo que indica que existe una acción competitiva (Espejo y Noguez, 1990).

### 3.5.1.3) CITOPROTECTORES

La citoprotección indica un proceso de prevención de la hemorragia del daño de la mucosa gástrica, sin la inhibición de la secreción ácida. Esto está relacionado con los sitios y mecanismos de acción, de dos maneras:

- 1) Las capas epiteliales superficiales no se conservan al inicio pero son reemplazadas rápidamente por migración adyacente de las células sobrevivientes.
- 2) La influenciada por varios componentes como los factores neuroendócrinos y vasculares (**Szabo y Goldberg, 1990**).

El efecto citoprotector ha sido estudiado principalmente en el tracto gastrointestinal, existiendo dos tipos: El directo y el adaptativo.

Se le conoce como efecto citoprotector directo a la protección de la mucosa gástrica (gastroprotección) obtenida por la administración de prostaglandinas exógenas y sus derivados (**Konturek, 1990**).

El efecto citoprotector adaptativo, es la gastroprotección que puede ser inducida por la aplicación de diferentes irritantes suaves (etanol del 1% al 20%, NaCl al 5% o 5mM de taurocolato); previenen las lesiones macroscópicas de la mucosa provocadas por agentes necrosantes con efectos similares al de las prostaglandinas (**Szabo y Goldberg, 1990**).

### **PROSTAGLANDINAS Y SUS ANÁLOGOS**

Son denominados como ácidos grasos oxigenados de cadena larga derivados del ácido araquidónico y se encuentran en todas las células de los mamíferos, por lo que son sustancias de origen natural (<http://www.con tu salud.com>).

Las prostaglandinas (PG) estimulan la migración de células glandulares desde la zona protegida llevando una restauración del epitelio y una regeneración de la barrera además de sus funciones de transporte (**Konkutek, 1990**).

Solo previenen la necrosis profunda y no la descamación de las células superficiales. Las PG tienen la capacidad de estimular la síntesis y la liberación del moco, el incremento en la producción de bicarbonato y el aumento en el flujo sanguíneo en la mucosa gastroduodenal.

Se han desarrollado derivados sintéticos de las prostaglandinas, como el Misoprostol o Enprostil, que permanecen en sangre más tiempo antes de ser eliminadas en comparación con las prostaglandinas naturales (**Martínez Uribe, 1993**).

El Misoprostol es un fármaco usado en:

- 1) La protección de la mucosa gastroduodenal para contrarrestar el daño producido por los AINE's (antiinflamatorios no esteroideos).
- 2) Reducción de la estimulación de la secreción ácido-gástrica en respuesta a la estimulación de pentagastrina, histamina o la comida.
- 3) Para limitar los efectos ulcerogénicos del etanol a erosiones superficiales de las células epiteliales columnares en la mucosa gastrointestinal.

Estimula la secreción de mucus y bicarbonato. Tiene como efectos adversos diarrea, dolor abdominal, flatulencia y estreñimiento; esta contraindicado durante el embarazo (**Grazioli, 1991**).

El Enprostil posee propiedades antisecretoras u citoprotectoras al igual que el Misoprostol. A dosis sencillas (35 µg) el Enprostil reduce la producción gástrica basal y la secreción ácida estimulada por histamina, pentagastrina o el alimento.

El Enprostil además protege la microvascularidad gástrica contra los daños del etanol, protege a la mucosa de los efectos nocivos de los AINE's, es tan efectivo como la Cimetidina y más activo que el Sucralfato en la prevención del daño de la mucosa.

Sus efectos adversos son calambres abdominales y diarrea, no se recomienda a mujeres embarazadas ya que tiene efectos abortivos (**Shorrock, 1989**).

## CITOPROTECCIÓN PROSTAGLANDINA-INDEPENDIENTE

En este tipo de gastroprotección no se estimula la biosíntesis de la PG en la mucosa, tal es el caso de:

- a) Grupos sulfhidriilo
- b) Factor de crecimiento epidérmico (FCE)
- c) La somatostatina
- d) Meciadanol
- e) Antibióticos

## GRUPOS SULFHIDRILO

La cisteína, la metionina y el glutatión son compuestos con este tipo de grupos, son compuestos naturales de la mucosa gástrica que le sirven de protección, su fin es de tipo citoprotector, conservando la microcirculación vascular de la mucosa a través de la salida de radicales libres; permite la acelerada sustitución y proliferación de las células de la mucosa. Se tiene la sospecha que estos compuestos pueden estimular la síntesis de PG's o reducir la producción de los contenidos mucosos de leucotrienos C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>, las cuales favorecen la producción de lesiones ulcerosas (**Konturek, 1990; Martínez Uribe, 1993**).

## FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMICO (FCE), SOMATOSTATINA Y MECIADANOL

Los péptidos hormonales como el FCE y la somatostatina protegen a la mucosa gástrica del daño causado por agentes necrosantes, tales como la aspirina acidificada, el etanol o el taurocolato.

El FCE no afecta la generación de PG's mucosas, este es un polipéptido producido por las glándulas salivales y las de Brunner. Su acción es estimular la síntesis de RNA y DNA en la mucosa y además favorece el crecimiento y la

reproducción celular, conjuntamente acelera la reparación de la mucosa (**Benítez, 1998**).

Algunos fármacos antiulcerosos como el Sucralfato o el bismuto coloidal enlazan el FCE y lo llevan a la zona ulcerada.

El Meciadanol es un flavonoide, que no afecta al ácido o a la pepsina, este es un inhibidor de la actividad histidina-descarboxilasa; tiene una acción gastroprotectora contra el daño formado por el etanol y la aspirina; es el único citoprotector que no tiene como mecanismo de acción la síntesis de PG's endógenas (**Konturek, 1990**).

Los prostaglandinas fueron las primeras sustancias denominadas como citoprotectores (**Robert, et al., 1979**), pero hoy en día existen más citoprotectores catalogados como de tipo adaptativo, estos son:

- 1) El Sucralfato
- 2) El Carbenoxolona
- 3) Las sales de bismuto

### **SUCRALFATO**

Es conocida también como la sal de aluminio de sacarosa con ocho grupos sulfato. El Sucralfato inhibe la actividad péptica por la acción directa sobre la pepsina y los ácidos biliares (**Samloff y O-dell, 1985**).

Forma una barrera que impide la actividad del HCl y de los ácidos biliares sobre la zona lesionada y actúa como antiácido local para liberar iones aluminio alrededor de la zona lesionada y tiene la capacidad de absorber la pepsina y los ácidos biliares (**Espulgues y Espulgues, 1992**).

Se ha demostrado que es capaz de formar un complejo con el factor de crecimiento epidérmico (FCE) cargando y liberando dicha sustancia del cráter ulceroso, por lo que estimula la reepitelización de la mucosa promoviendo activamente el proceso de recuperación.

Se le puede atribuir la habilidad de potenciar los factores de defensa de la mucosa gástrica a través de 3 diferentes mecanismos:

- 1) Estimulación de la secreción del moco a través de la modificación de su viscosidad y un incremento de la habilidad de retardar la difusión inversa de iones  $H^+$ .

La polimerización de la molécula de octosulfato de sacarosa se lleva a cabo principalmente con la formación de una sustancia viscosa que representa la forma activa del Sucralfato, inhibiendo además la actividad péptica por acción directa sobre la pepsina y ácidos biliares. La afinidad por la base del cráter es mucho mayor que por la superficie epitelial esto es benéfico, recubriendo donde hay más daño (**Nagashima, 1981**).

- 2) Una producción alta de hidróxidos, en presencia de sustancias ácidas como las secreciones gástricas se producen algunos iones de hidróxido de aluminio y el compuesto residual queda cargado negativamente, este se une parcialmente a la proteína desnaturalizada y cargada positivamente, que se encuentra en la base de la úlcera.
- 3) La activación de las prostaglandinas gástricas, al ser el Sucralfato un agente irritante suave por la forma de sacarosa que presenta.

El modo de acción no depende de la modificación del pH gástrico, ya que no interactúa con la absorción de cualquier fármaco administrado al mismo tiempo, en los humanos se ha observado que se absorbe en muy pequeñas cantidades (**Martínez Uribe, 1993**).

La incidencia y la gravedad de los efectos colaterales del Sucralfato son muy bajas, tales efectos son la constipación, una sensación de sequedad bucal, diarrea, náuseas, malestar gástrico, erupción, prurito y mareos. En algunos reportes clínicos se sugiere que puede interferir con una variedad de medicamentos y sustancias entre los que destacan Tetraciclina, Fenitoína, Warfarina y Digitoxina (**Sánchez, 1991**).

Con ello se puede decir que el Sucralfato, incrementa la resistencia de la mucosa al ácido mediante la formación de proteínas y de complejos adherentes alrededor de la úlcera (**Ganong, 2003**).

### **CARBENOXOLONA**

Es un triterpeno pentacíclico derivado de la hidrólisis del ácido glicirrízico, fue de los primeros fármacos en emplearse en la vida moderna para el tratamiento de úlceras gástricas y que no afectarían la secreción gástrica.

Se desconoce su mecanismo de acción, al parecer ayuda a aumentar la capacidad autoprotectora de la mucosa por incremento del moco especialmente de una sustancia, el denominado N-acetilneuramínico, además reduce la descamación celular, ayudando a que madure la mucosa gástrica.

Este fármaco puede inhibir la acción de la 15-OH-prostaglandin-deshidrogenasa, con una acumulación de prostaglandinas en la mucosa gástricas (**Espejo y Noguez, 1990**). Los principales efectos adversos de la Carbenoxolona son hipertensión, retención de sodio e hipofosfatemia.

### **SALES DE BISMUTO**

Las preparaciones de Bismuto trivalente tienen propiedades terapéuticas, como en el caso del conocido Subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol) y el Subcitrato de Bismuto coloidal (CBS) que son los más comunes en la administración parenteral, a pesar de no tener la capacidad neutralizante de ácido sustancial, inhiben la actividad de la pepsina, aumentan la secreción de moco e interactúan con proteínas en la zona lesionada (cráter ulceroso), se cree que pudiera ser por la formación de una barrera de difusión del ácido.

Este tipo de compuestos tiene una afinidad selectiva para recubrir la úlcera que no se extiende a la mucosa gástrica normal, la cubierta formada por las sales de

Bismuto aísla la base de la úlcera de la digestión ácido-pepsina, mientras se lleva a cabo el proceso de reparación (que se encuentra apresurado por la presencia de macrofagos) (**Gorbach, 1990**)

Los compuestos de bismuto apoyan la síntesis de prostaglandina endógena, y producen el desprendimiento de *Campilobacter pylori* (**Malfertheiler, 1993; Gorbach, 1990; Martínez Uribe, 1993**).

Se considera que estos fármacos poseen la misma eficacia que los antagonistas H<sub>2</sub> en el tratamiento de la úlcera péptica, entre sus ventajas se encuentra el tener menor índice de recaídas en pacientes que siguen este tipo de tratamiento en comparación con los pacientes que emplean como tratamiento la Cimetidina o la Ranitidina.

El uso por largos periodos o su administración a altas dosis produce cansancio, ataxia media, dolor de cabeza (en su fase temprana), progresando a movimientos mioclínicos, disartria, confusión severa, alucinaciones, encefalopatía, osteodistrofia y hasta la muerte; se ha encontrado que favorece la formación de cálculos biliares (**Vademécum, 2000**).

Las sales que presentan mas comúnmente estas reacciones adversas son el Subnitrito y el Subgalato, pero no así el Subcitrato y el Subsalicilato de Bismuto.

Es por ello que se recomienda su empleo a intervalos cortos y con vigilancia profesional (**Gorbach, 1990**).

#### **3.5.1.4) (OTROS) ANTIBIÓTICOS**

- A) Sulglicótido
- B) Esaprazol
- C) Alginato

## SULGLICÓTIDO

Este es un glicopéptido en forma de sal de sodio y actúa como un agente que cubre la mucosa, su acción esta relacionada con la síntesis de PG's gastrointestinales e interviene en el mecanismo de estabilización de la estructura lisosomal de las células de la mucosa (**Martínez, 1993**).

## ESAPRAZOL

Tiene un efecto citoprotector, resulta ser más efectivo cuando existen deficiencias de los mecanismos de defensa de la mucosa que cuando que cuando las lesiones se relacionan con la secreción gástrica.

Interviene en mecanismos de defensa tales como:

- Actividad citoprotectora que depende pobremente de la liberación de PG's endógenas.
- Incremento de la producción de moco, propiciando con ello la renovación de la barrera protectora (**Zuccari, 1990**).

## ALGINATO

Las preparaciones que contienen ácido algínico son una clase reciente de fármacos, que tienen la capacidad de poner una barrera mecánica el reflujo esofágico.

Su actividad resulta de la transformación precisa de la suspensión de este polímero a gel ayudándose de las secreciones de jugo gástrico, protegiendo así la mucosa de las inducidas por el HCl, además al flotar este sobre el contenido gástrico evita el reflujo (**Benítez, 1998**).

### 3.5.2.- TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

#### VAGOTOMÍA

Se reconoce que la activación vagal directa de las células parietales es el mecanismo que contribuye significativamente a la secreción basal del ácido y del polipéptido pancreático.

Una vagotomía es el retiro de nervios vagales en el tórax, en el cuello y en la porción proximal del estómago; además de ello se quita una porción de la mucosa antral gástrica.

Posterior a una vagotomía se realiza una prueba de insulina positiva, ya que es un indicador postoperatorio de que existe alguna inervación vagal en el área de las células parietales; ya que se sabe que la hipoglucemia insulínica activa nervios vagos y causa aumentos en los niveles sanguíneos de epinefrina, a la que a su vez libera gastrina y cuando es liberada promueve la secreción de ácido gástrico, por lo tanto, si llegase a existir residuos de fibras vagales en una vagotomía, estos estimulan una secreción ácida en estómago (**Martínez, 1993**).

La secreción basal del ácido en pacientes con úlcera péptica se reduce fuertemente (60%) mediante todos los tipos de vagotomía, incluyendo la vagotomía gástrica proximal.

Los tratamientos farmacológicos han disminuido esta opción, sin embargo en ocasiones la úlcera duodenal y prepilórica se tratan con **vagotomía** combinada con el retiro de la mucosa ántica secretora de gastrina (**Benítez, 1998**).

#### **4.- MODELOS EXPERIMENTALES FARMACOLOGICOS PARA INDUCIR ÚLCERA PÉPTICA.**

Los modelos experimentales son una serie de procedimientos sistemáticos empleados en estudios científicos; estos se desarrollan para explicar las relaciones que pueden existir entre los diferentes aspectos de la información; un buen modelo integra en forma consistente y ordenada varias referencias y datos, ayuda a reproducir infinidad de veces una acción y con ello observar lo que en una sola ocasión no se permite estudiar y analizar **(Sutton, 1998)**.

Se emplean modelos in vivo con animales que son adecuados para las evaluaciones y diagnósticos de la actividad preclínica.

Los modelos experimentales para la inducción de úlceras tienen como fin el evaluar la eficacia de los tratamientos terapéuticos, estos deben reproducir el padecimiento lo más semejante como sea posible **(Galván y Szabo, 1992)**.

Las úlceras gástricas pueden ser producidas en ratas por una variedad de métodos:

- 1- Ligado de píloro
- 2- Formación de úlceras por estrés. (Ejercicio forzado, cirugías de la columna vertebral, aplicación de choques eléctricos, frío)
- 3- Por la administración estandarizada de AINE's (ácido acetilsalicílico e indometacina)
- 4- Administración de sales biliares
- 5- Administración de etanol absoluto o en varias concentraciones (20-100%)
- 6- Administración de solución de glucosa concentrada

Todos los anteriores se fundamentan en alterar los mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal, se conoce que existe en el estómago un equilibrio entre los factores agresores (HCl y pepsina) y los mecanismos protectores.

Pueden ser clasificados, de acuerdo a su acción de transgresión a los siguientes mecanismos de defensa:

1. La barrera muco-bicarbonato que crea un gradiente constante de pH necesario para mantener neutra la superficie de las células epiteliales.
2. Los surfactantes (fosfolípidos anfotéricos) que aumentan la hidrofobicidad de las membranas haciéndolas más resistentes a agentes hidrofílicos agresores. Junto con los surfactantes se encuentran los sulfhídricos no proteicos que se ligan a radicales libres protegiendo así el epitelio.
3. Provisión de nutrientes o el suministro de oxígeno.
4. Secreción de iones  $H^+$  (alterados la incorporación de los agentes nocivos e irritantes).

Estos modelos son utilizados por que representan los agentes etiológicos más comunes en la patología de la úlcera péptica humana; permiten contar el número de úlceras, medir su tamaño y su evaluación es semicuantitativa debido a que la puntuación atribuida a los diferentes tipos de lesión proporciona un índice (índice de lesión) que refleja la gravedad de la lesión de la mucosa (Benítez, 1998).

Como los agentes inductores de la úlcera ejercen una acción lesiva por diferentes mecanismos, es necesario reconocer el mecanismo por el cuál lo realiza; algunos de ellos son:

#### **4.1.- LESIÓN GÁSTRICA INDUCIDA POR AINE'S. (MÉTODO DE DJAHANGURI, 1979)**

La indometacina, el ácido acetil salicílico (aspirina) y el naproxeno son antiinflamatorios no esteroidales (AINE's) que al ser administrado oralmente produce lesiones gástricas por inhibir la biosíntesis de prostaglandinas ( $PGE_2$ ), cuya función principal es la de estimular la secreción de moco y de ácido; además de lesionar directamente la mucosa.

#### **4.2.- LESIÓN GÁSTRICA INDUCIDA POR ESTRÉS (MÉTODO DE SENAY Y LEVINE, 1967)**

El estrés inducido por la inmovilización y manutención de los animales en frío produce lesiones hemorrágicas agudas en la mucosa gástrica, semejantes a las úlceras inducidas por el estrés en el hombre. La patogenia se relaciona principalmente a la activación de centros hipotalámicos que aumentan la contractilidad muscular gástrica, la secreción de ácido gástrico y alteración en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica ((Garrick y col., 1986; Galvin y Szabo, 1992).

La estimulación por estrés activa nervios vagales que estimulan la secreción de la gastrina, mediante la liberación del péptido liberador de la gastrina (GRP) y otras fibras vagales se libera acetilcolina que actúa incrementando las secreciones del ácido y la pepsina (Guslandi y Titobello, 1984). Por tal motivo se le reconoce como un mecanismo complejo multifactorial (Kleiman y Col., 1988).

#### **4.3.- LESIÓN GÁSTRICA INDUCIDA POR AGENTES NECROTIZANTES (MÉTODO CON ALCOHOL DE ROBERT Y COL, 1979)**

Los factores involucrados en la inducción de úlcera gástrica con etanol son los siguientes:

- Disminución en la producción de moco gástrico.
- Aumento de la producción de radicales libres.
- Aumento en la difusión back-ácida.
- Disminución de la motilidad gástrica.
- Aumento de la liberación de histamina.
- Aumento en el flujo sodio potasio.
- Aumento en el flujo de calcio.
- Aumento en la producción de leucotrienos.
- Disminución en la producción de prostaglandinas.
- Disminución en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica.
- Aumento en la isquemia.
- Aumento en la permeabilidad vascular gástrica (Martínez Uribe, 1993).

Los alcoholes son sustancias químicas que solubilizan a los lípidos, estos son miscibles con agua y penetran rápidamente en los tejidos suaves, como lo es la mucosa gástrica o la duodenal.

Los alcoholes primarios incrementan la fluidez de la membrana hasta su posible solubilización, este es uno de los efectos bioquímicos en su acción citotóxica a nivel gástrico (**Kalort, 1996**).

El alcohol a concentraciones elevadas lesiona la mucosa gástrica por producir una necrosis directamente en la mucosa, independientemente de cualquier efecto en la secreción ácida.

La lesión se caracteriza por la presencia de focos hiperémicos y hemorrágicos, comprometiendo inclusivamente el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica (**Estrada, 1985**).

A concentraciones bajas el etanol inhiben la síntesis de moco y la secreción de bicarbonato; las altas concentraciones de alcohol promueve la solubilización de la mucosa gástrica disminuye la mucina intracelular con una salida luminal de bicarbonato y electrolitos a través del lumen. El etanol también causa una destrucción del moco y de células epiteliales llegando hasta lesiones necróticas profundas.

Muchas de las soluciones concentradas de alcohol son hiperosmóticas, esto les ha adjudicado la inducción de daño microvascular y las lesiones hemorrágicas a nivel de mucosa.

Este tipo de sustancias estimulan la formación de las lesiones vasculares, debido al efecto directo de la penetración del alcohol a la célula y un control indirecto de la liberación de productos vasoactivos. Además se ve modificada la permeabilidad de la mucosa gástrica en especial para los iones y las macromoléculas, ocasionando una difusión inversa de iones hidrógeno (difusión back-ácida), así como un incremento en la concentración del sodio luminal.

En general la patogénesis involucra una alteración metabólica (inhibición del transporte de sodio) y su cambio físico por la modificación de la solubilidad lipídica, afectando la zona proliferativa (**Galván y Szabo, 1992**).

## 5.- FITOFARMACOLOGÍA

La OMS estima que el 25% de los medicamentos tienen como fuente de materia prima a las plantas. Además se tiene documentado que de 119 plantas conocidas el 95% de ellas se utiliza en la medicina.

La literatura científica demuestra que varias especies vegetales y diferentes compuestos químicos producen efectos benéficos sobre el tracto gastrointestinal, tales como los triterpenoides, flavonoides y alcaloides.

La validación de plantas medicinales a través de métodos farmacológicos constituye una estrategia alternativa en la búsqueda de agentes terapéuticos nuevos. Históricamente la mayoría de las plantas fueron incluidas en las primeras farmacopeas debido a su reputación terapéutica.

La potencialidad de las sustancias para provocar efectos indeseables fue reconocida durante las primeras ocasiones en que se empleó con fines terapéutico.

Los griegos como Hipócrates ya habían citado algunos efectos indeseables ocasionados por medicamentos.

En las últimas décadas se ha hecho mucho hincapié sobre la vigilancia y el manejo de medicamentos, se ha profundizado tanto en este aspecto, que se han abandonado y hasta en cierto momento descartados las consecuencias del empleo de plantas con fines terapéuticos, hay que reconocer que cualquier sustancia que entre al organismo puede ocasionar efectos indeseables y no solo eso también puede causar daños irreversibles, por tal motivo el uso de estas plantas con propiedades presuntas propiedades terapéuticas debe ser racional y con estudios científicos que lo avalen.

Hoy en día se ha bombardeado de manera exagerada en los medios de comunicación, hablando en el área farmacológica, que las plantas o sustancias que provengan de éstas es lo más natural y que no tienen efectos indeseables, riesgos o complicaciones, sin embargo esto visto desde el punto de vista farmacológico no tiene bases sustentables.

En un sentido amplio Joseph-Eladi define a un fármaco como toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo y a un fitofármaco **lo describe como toda sustancia química activa, proveniente de una determinada planta, capaz de interactuar con un organismo vivo, ya sea su acción benéfica o nociva; terapéutica o tóxica.** Si estos no son adecuadamente administrados pueden producir efectos indeseables para quien lo consume.

Un fitofármaco puede prepararse a partir de:

- 1) Las partes vegetales cortadas o pulverizadas
- 2) Los jugos de las plantas
- 3) Las tinturas, las maceraciones en aceite y los destilados
- 4) Los extractos de las partes de la planta, obtenida por diferentes procedimientos con solventes (**Heinze, 1998**).

La medicina herbolaria forma parte de una terapéutica farmacológica racional, dentro de la medicina científica; no son medicamentos para un tratamiento agudo o de urgencia, sino de uso crónico y constante; por ello su empleo durante la hospitalización es limitada (**Romahn, 1994**).

## **6.- METODOS DE EXTRACCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE PLANTAS MEDICINALES**

Los principales principios activos de las plantas medicinales pueden ser administrados como se encuentran en la planta desecada o en la planta fresca; o bien, pueden ser extraídos mediante diversas técnicas.

Según Arias (**1999**) la extracción depende de varios factores como son:

1. **La cantidad de agua.** Cuanto mayor sea la cantidad de agua, más rápido se liberan los principios activos dentro de la planta.
2. Existen interacciones entre los principios activos presentes en la planta, una vez en solución dan una mayor **solubilidad** o menor en otros casos.
3. **La temperatura.** La infusión o el cocimiento a una temperatura cercana a los 100°C favorece la extracción. No obstante, a veces conviene hacer la

En un sentido amplio Joseph-Eladi define a un fármaco como toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo y a un fitofármaco **lo describe como toda sustancia química activa, proveniente de una determinada planta, capaz de interactuar con un organismo vivo, ya sea su acción benéfica o nociva; terapéutica o tóxica.** Si estos no son adecuadamente administrados pueden producir efectos indeseables para quien lo consume.

Un fitofármaco puede prepararse a partir de:

- 1) Las partes vegetales cortadas o pulverizadas
- 2) Los jugos de las plantas
- 3) Las tinturas, las maceraciones en aceite y los destilados
- 4) Los extractos de las partes de la planta, obtenida por diferentes procedimientos con solventes **(Heinze, 1998).**

La medicina herbolaria forma parte de una terapéutica farmacológica racional, dentro de la medicina científica; no son medicamentos para un tratamiento agudo o de urgencia, sino de uso crónico y constante; por ello su empleo durante la hospitalización es limitada **(Romahn, 1994).**

## **6.- METODOS DE EXTRACCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE PLANTAS MEDICINALES**

Los principales principios activos de las plantas medicinales pueden ser administrados como se encuentran en la planta desecada o en la planta fresca; o bien, pueden ser extraídos mediante diversas técnicas.

Según Arias **(1999)** la extracción depende de varios factores como son:

1. **La cantidad de agua.** Cuanto mayor sea la cantidad de agua, más rápido se liberan los principios activos dentro de la planta.
2. Existen interacciones entre los principios activos presentes en la planta, una vez en solución dan una mayor **solubilidad** o menor en otros casos.
3. **La temperatura.** La infusión o el cocimiento a una temperatura cercana a los 100°C favorece la extracción. No obstante, a veces conviene hacer la

extracción con agua fría, ya que puede no interesar determinados principios activos que se extraen con la ayuda del calor. En otros casos existen sustancias termolábiles que necesitan menor temperatura para extraerse.

4. **El tiempo.** La duración del contacto de la planta con el agua.
5. **El sistema de extracción** empleado.
6. **El grado de pulverización de la planta.** Aumenta la extracción cuanto más fino es su tamaño, pero hasta ciertos límites.

El método de extracción utilizado depende del tipo de planta a emplear (caracteres organolépticos), de la concentración de principios activos y de sus propiedades farmacológicas.

Las principales técnicas extractivas según (**González, 1975 y Arias, 1999**) son: decocción (**tisana o digestión**), té, infusión, tintura, maceración, percolación, zumos, diálisis y destilación, de los cuales la infusión y la decocción son los más usados, más sencillos y tradicionales.

#### **A) DECOCCIÓN o COCIMIENTO:**

La operación consiste en cocer a fuego moderado durante 15 minutos la planta o una parte de ella en agua hirviendo, en un recipiente cerrado para evitar la evaporación; Cuando se trata de partes duras de la planta se muelen y posteriormente se sigue el mismo procedimiento.

Se utiliza para obtener principios activos de raíces, tallos fuertes y cortezas.

- **TISANAS**

Estas son preparaciones en que se emplea al agua como vehículo extractivo; en este proceso ocurre un fenómeno de difusión celular; en el momento en que están en contacto aquellos principios activos de la planta con el agua.

En la planta seca los protoplasmas celulares están retraídos hacia las paredes celulósicas de rigidez indeformable, con lo cual se llenan de finas películas de aire, estas son expulsadas y sustituidas por agua. La difusión celular y por tanto la extracción de principios activos permanecerá mientras no se alcance un equilibrio osmótico entre protoplasma celular y líquido extractivo.

- **DIGESTIÓN**

Se trata de macerar la planta en agua a una temperatura que oscila alrededor de 50°C, durante un tiempo determinado. Se utiliza sobre todo para el agotamiento de los principios activos resinosos o cuando los disolventes empleados son grasos.

## **B) MACERACIÓN:**

Esta es un procedimiento en el cuál se deja reposar la parte de la planta o su totalidad en agua templada durante 12 a 24 horas, esta se deja sumergida y se emplea el líquido en que se dejó reposar. Este procedimiento generalmente se emplea cuando las sustancias activas que se desean obtener se perderían o se ven modificadas por el calor (termolábiles).

Esta forma de extracción se suele emplear para plantas ricas en mucílagos como las semillas de lino.

Maceración-Decocción: se utiliza para ciertas tisanas, compuestas de partes vegetales duras y tiernas, en donde está indicado ponerlas en maceración antes de cocerlas.

### **C) TINTURA:**

Es una variación de la maceración, la variante es el empleo de alcohol no desnaturalizado o de vino y su posterior cerrado en vidrio de manera hermética por tiempo indefinido.

En estos procesos se lleva a cabo mediante una maceración, pero la extracción de los principios activos no es con agua, sino con alcohol-agua, con un grado alcohólico determinado (dependiendo de los principios activos de cada planta, del tiempo y la parte de la planta utilizada, ya sea hojas, flores, tallos o corteza).

La relación entre planta y disolvente puede variar del 10 al 20%. Aproximadamente 5 gramos de tintura equivale a 1 gramo de planta seca, aunque debe tenerse en cuenta que la extracción no es total y además es relativamente selectiva.

Las tinturas tienen la ventaja de ser preparaciones muy simples y sin manipulaciones posteriores. Su grado de alterabilidad es pequeño comparado con otros tipos de extractos y tienen la ventaja de que llevan incluidas las esencias de las plantas, que son solubles en el alcohol.

### **D) INFUSIÓN**

Se vierte el agua hirviendo sobre la planta colocada en un recipiente cerrado, a fin de evitar la pérdida de principios activos y se deja en reposo de 5 a 15 minutos, filtrándose y tomándose inmediatamente. Generalmente se utiliza para flores, hojas y tallos tiernos.

### **E) PERCOLACIÓN O LIXIVIACIÓN**

En este caso el agua, alcohol u otro disolvente atravesaría una columna llena de planta pulverizada, arrastrando durante el proceso los principios activos. Como sucede con el café.

## **F) DIÁLISIS**

En esta técnica la membrana semipermeable permite una selección de las sustancias arrastradas por el disolvente.

## **G) ZUMOS o JUGOS**

Que pueden ser acuosos o grasos. Normalmente se emplean para este tipo de extracción prensas hidráulicas que por medio de la presión liberan sustancias líquidas de la planta.

## **H) DESTILACIÓN**

Otro importante método extractivo es la DESTILACION, empleado en el caso en los principios activos volátiles. Con otros métodos gran parte de estas esencias se pierden por ser evaporadas al aplicar calor.

Con este proceso se obtienen dos tipos de destilados:

Destilados acuosos o polares en el que se obtienen aceites esenciales

Destilados alcohólicos que son también llamados esencias o quintaesencias, espíritus.

El agua tiene un poder extractivo pequeño, comparada con otros disolventes también empleados. Uno de ellos y el más usado es el etanol. Otros disolventes utilizados pueden ser: éter, cloroformo, acetona, propilenglicol, etc.

Se puede elevar la concentración de principios activos procedentes de una tintura, cocimiento o jugo de las plantas por medio de la evaporación del disolvente, sea etanol o sea agua. Dado que esta evaporación dañaría y alteraría los principios activos, deberá siempre hacerse al vacío, con lo cual se consigue que la evaporación se haga a una temperatura que no supere los 50°C, ya que el punto de ebullición de

un líquido depende de la presión a la que esté sometido. Disminuyendo esta presión se consigue disminuir el punto de ebullición.

Existen diversos aparatos para tal efecto, dependiendo del resultado que se quiera conseguir.

- Concentradores a vacío (conocidos como rotavapores).
- Nebulizadores o atomizadores: producen una evaporación instantánea haciendo atomizar el líquido a través de una corriente de aire caliente, así se obtienen los nebulizados.
- Liofilizadores, es un buen sistema aunque muy caro. Consiste en enfriar a muy bajas temperaturas, después por medio de una potente fuente de vacío el disolvente solidificado por el frío, pasa directamente a vapor, sin pasar por estado líquido. A este proceso se le llama sublimación y así se obtiene los liofilizados.

## 7.- CUACHALALATE *Amphipterygium adstringens* Shiede ex Schiecht (Sin. *Juliana adstringens* Schlecht) (Martínez, 1979)

El Cuachalalate es una planta perteneciente a la familia Julinaceae, a la división Magnoliophyta, clase Magnoliopsida, subclase Rosidae y a la orden de las Sapindales, cuyas especies se caracterizan por tener árboles resinosos, el género es americano y se encuentra desde Perú hasta México (Heywood, 1978, Rzedowsky J. 1978).

Esta planta es conocida como Cuachalalate, Volador (D.F), Quetchalatl, Cuachalala, Maceran, Matixeran, Pacheco (Michoacán), Cuichinala (Oaxaca), es una planta autóctona de México y se encuentra distribuida dentro del país en los estados de Nayarit, Jalisco, Michoacán, Guerrero, Oaxaca, Morelos y Puebla (Estrada, 1985 Martínez 1979).

Su nombre proviene del náhuatl kojchalalajtli, koj-kuautli-árbol; chalalajtli-chala-chichalaca-guajolote silvestre (Gonzalez et al., 2000).

El Cuachalalate es una planta medicinal de uso común en la República Mexicana, su corteza se expende en muchas regiones del país, se le atribuyen varias propiedades terapéuticas, como cicatrizante, calmante, antibiótico, disolución de cálculos biliares, agente hipocolesterolemiante, antimalárico, antiinflamatorio, anticancerígeno, para endurecer las encías, antiséptico y antiulceroso (Martínez, 1979; Estrada, 1985; Navarrete, 1982; Díaz, 1974).

### 7.1.- DESCRIPCIÓN.

Es un árbol pequeño de 5 a 8 metros de altura, tronco generalmente torcido con pocas ramas, corteza lisa morena grisácea o gris con grandes escamas engrosadas y suberificadas; sus hojas están dispuestas en espiral aglomeradas en las puntas de las ramas, de 6 a 13 cm. incluyendo el pecíolo, compuesto de 3 a 5 foliolos; planta dioica; flores masculinas en panículas aglomeradas de hasta 15 cm. de largo; florea de mayo a julio en un clima cálido-seco, el fruto es una nuez abultada y alargada, de una cáscara seca, indehiscente, fibrosa, sobre pedicelos aplanados y

acrescentes hasta formar una especie de ala de 3 a 4 cm., de color café-rojizo con una o dos semillas aplanadas de 0.5cm de largo (**Estrada,1985**).

Habita en el clima cálido, semicálido y templado a una altitud que va desde los 100 hasta los 3000 metros sobre el nivel del mar. Crecen en zonas perturbadas de bosque tropical caducifolio y subcaducifolio, de matorral xerófilo, bosque espinoso, mesófilo de montaña y pino-encino (**Akrele, 1992**).

## **7.2.- ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL CUACHALALATE**

En el siglo XVI, Francisco Hernández la define como "Su corteza es fría y secante".

En el siglo XX, Maximino Martínez la registra como anticancerosa, antipalúdica, astringente, se emplea para la fiebre tifoidea.

Posteriormente la Sociedad Farmacéutica Mexicana la registra como astringente.

## **7.3.- FITOQUÍMICA**

En la corteza del árbol se han encontrado los triterpenos ácidos 3- $\alpha$ -masticadienoico, 3-epimasticadienoico, isomasticadienoico y epi-oleanólico; Los compuestos bencílicos ácido 6-heptadecil-6-monodecil y 6-pentadecil-salicílico; El esteroil  $\beta$ -sitosterol.

En la hoja se ha identificado el ácido cuachachalálico (triterpeno) (**Akrele, 1992**).

De la corteza se han aislado los triterpenos ácido instipolinástico, oleanólico, masticadienólico y 3- $\alpha$ -hidroximasticadienólico, una mezcla de ácidos anacárdicos y aldehídos fenólicos (**Olivera, 1999**).

Los estudios fitoquímicos realizados se han enfocado principalmente a la corteza del árbol; ya que es la parte de la planta que se emplea para ejercer el efecto terapéutico; en esta se ha detectado mediante cromatografía en papel y espectroscopia IR la presencia de la sarsapogenina (**González y Delgado, 1962**).

En posteriores estudios se aislaron los ácidos masticadienónico y 3 $\alpha$ -hidroximasticadienónico (**Navarrete, 1982**) y se ha reportado la presencia de un ácido triterpénico, el ácido instipolinácico (**Domínguez, 1983**).

Se ha reportado la separación e identificación de varios ácidos triterpénicos (**Domínguez, 1983; Soriano y Navarrete, 1987; Navarrete, 1989**) 4 derivados tirucalanos y 3 ácidos alquilanacardicos (**Navarrete, 1989**).

También se han encontrado 2 mezclas de cadenas largas de fenoles, una de ellas de ácidos fenólicos y otra de aldehídos fenólicos (**Mata R, 1991**). La mezcla ácida disminuye ligeramente los niveles de colesterol (6%) mientras que la mezcla de aldehídos la aumenta ligeramente (**Mata, 1993**).

#### **7.4.- ETNOBOTÁNICA Y ANTROPOLOGÍA:**

- ❖ Es usado principalmente para tratar úlceras, cáncer de estómago, coleditis (**Mantle, 2001**) y gastritis. Se remoja la corteza hasta que el agua tome color y se da a beber como agua de uso (**Estrada, 1985**).
- ❖ Para las heridas se bebe su cocimiento o se pone en polvo sobre ellas y se macera en agua y con esta se lavan.
- ❖ Los granos, heridas o llagas se curan mediante la ingestión del cocimiento o la aplicación de la goma blanca o resina de la corteza sobre la zona afectada.
- ❖ También se usa la corteza, al dejar hervir agua se agrega la corteza hasta pintar, lavando la herida o llaga una vez al día y además se esparce molida. En rozaduras se lava una vez al día durante 5 días.
- ❖ Ese mismo cocimiento se toma o se pone en fomentos sobre tumores o cáncer.
- ❖ Así mismo se usa en mordeduras y picaduras de animales venenosos, como cicatrizante, en infecciones vaginales, flujo vaginal, inflamación, infección, caída de la matriz y ovarios, haciéndose lavados (**Estrada, 1985**).

- ❖ Se usa para el cachán o cachanes, enfermedad considerada por las parteras tradicionales, que contraen las mujeres púerperas como consecuencia de que les entra frío al interior del cuerpo (**Olivera, 1999**).
- ❖ Para la tos se puede preparar un jarabe con la corteza, añadiendo además una ramita de cuatecomate, árnica, alcohol, miel de abeja y bagazo de caña, administrándose una cucharada cada hora el tiempo necesario.
- ❖ En enfermedades del riñón, incluyendo dolor e inflamación, se ingiere 3 veces al día la cocción de la corteza (**Romahn, 1994**).
- ❖ Usada como analgésico para el dolor de la cintura, cabeza, espalda, pulmones, hernias, reumas o punzadas.
- ❖ Es usado en malestares digestivos, dolor e inflamación del estomago, infección del hígado, vesícula, contra la tifoidea, inflamación de las encías, fuegos en la boca, afecciones respiratorias, inflamación de las anginas, resfriados, tuberculosis, enfermedades pulmonares, para enfermedades relacionadas a la sangre y circulación ya que actúa como desintoxicante, para curar varices y úlceras varicosas.
- ❖ Es empleado como astringente y antiséptico natural, cura el acné (**Mata, 1991**).
- ❖ Otras aplicaciones medicinales de las que se tiene noticias son: fiebre intermitente, paludismo, calentura, caída del cabello, manchas en la piel, gangrena y diarrea (**Lozoya, 1997**).
- ❖ En Japón es usado en preparados para detener y evitar la caída del cabello (**Tsuru, 1993**).
- ❖ Para el tratamiento de las hemorroides se usa las bolsas de té (**Garza, 1999**).
- ❖ Además se han estudiado sus propiedades para actuar como filtro solar. El extracto de Cuachalalate tiene la capacidad de absorber las radiaciones ultravioleta (**Quintanar et al, 1994; Fernández, 2002**).

## **8.- OBJETIVO.**

### **8.1.- OBJETIVO GENERAL**

❖ Evaluar la actividad farmacológica de la corteza del Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) procedente del estado de Puebla, mediante la utilización de un modelo de formación de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal (CARDANFESC), para la inducción de úlcera péptica a ratas Wistar hembra y la consecuente administración la infusión de la corteza de esta planta a diferentes dosis para la realización de una curva dosis-efecto gradual.

### **8.2.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

❖ Inducir úlcera péptica de tipo farmacológico mediante la administración de una mezcla de alcohol y naproxeno sódico al 2% a ratas Wistar hembra para comprobar la formación de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal.

❖ Evaluar la acción farmacológica antiulcerosa de una infusión de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) a diferentes dosis mediante una curva dosis-efecto gradual en ratas Wistar hembra, para determinar mediante el análisis microscópico la mejoría en la cicatrización de úlceras y evidenciar así la acción antiulcerosa.

## HIPOTÉISIS

1. Debido a que se han encontrado extractos metanólicos y hexánicos de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) con actividad farmacológica antiulcerosa se propone que extractos acuosos como la infusión de dicha planta pudieran tener actividad antiulcerosa a nivel gastrointestinal.
2. Hoy en día se cuenta con estudios farmacológicos realizados a extractos metanólicos y hexánicos los cuales indican una actividad antiulcerosa dependiente de la dosis, por ello se propone que la infusión de la corteza posee un efecto dependiente de la dosis.
3. Debido a que no se cuentan con estudios farmacológicos de la infusión de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) se propone la realización de una curva dosis-efecto gradual de la infusión de dicha planta encontrar su posología y asegurar su manejo.

## 9.- PARTE EXPERIMENTAL

### 9.1.- MATERIAL Y MÉTODOS

#### 9.1.1.- MATERIAL DE LABORATORIO

Vidrio de reloj	Sonda gástrica metálica para rata Wistar.
2 Vaso de precipitado de 100ml.	6 Cajas para animales.
2 Vaso de precipitado de 250ml.	6 Cajas petri.
1 vaso de precipitado de 500ml.	Estuche de disección.
Probeta graduada de 100 ml.	Frascos viales de 100ml.
Mechero Bunsen con manguera de látex.	1 lupa.
Varilla de vidrio.	Algodón.
Papel filtro.	Cubre bocas.
1 Embudo.	Tabla de disección.
1 Tripie.	Guantes de látex.
1 Tela de asbesto.	
2 Jeringas de 3 ml.	
2 Jeringas de 5 ml.	

#### 9.2.-EQUIPO

1 Microscopio estereoscópico binocular.  
1 Balanza digital. HP-120T. OHAUS 120g\*0.1 g.  
1 Balanza granataria.  
1 Balanza para animales.

#### 9.3.- REACTIVOS

100g de corteza de Cuachalalate. pulverizada procedente de Puebla.	Naproxeno.
Tabletas de naproxeno (500mg).	Agua.
Solución saturada de ácido picrico.	Éter etílico.
Alcohol etílico absoluto.	Solución salina fisiológica.

#### 9.4.- MATERIAL BIOLÓGICO

70 ratas Wistar hembra donadas por el bioterio de la Facultad de Medicina de C.U. área de Posgrado:

Corteza pulverizada de Cuachalalate obtenida en el mercado de Sonora, D.F. y en donde se indicó que provenía de Puebla.

## 9.5.- METODOLOGÍA

Las ratas con promedio de 300g de peso se mantuvieron en el laboratorio en el laboratorio con agua y alimento ad libitum durante 7 días. Pasado este tiempo se tomaron 35 ratas para estandarizar el modelo de inducción de úlcera (**CARDANFESC**) y las 35 restantes para realizar la curva dosis-efecto gradual.

### 9.5.1.- Estandarización de la inducción de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal (úlceras pépticas) mediante la administración de mezcla de AINE's (naproxeno sódico) y etanol.

El primer grupo de ratas se distribuyeron en 7 lotes de 5 animales cada uno y se le administró las siguientes mezclas (Tabla 5):

**Tabla 5.- Mezcla de soluciones etanólicas con naproxeno empleada para la estandarización de la úlcera péptica.**

Lote 1	<b>Mezcla 1: 98 ml de etanol absoluto (100%) y 2 g de naproxeno sódico.</b>
Lote 2	Mezcla 2: 98 ml de etanol 96% y 2 g de naproxeno sódico.
Lote 3	<b>Mezcla 3: 98 ml de etanol 90% y 2 g de naproxeno sódico.</b>
Lote 4	Mezcla 4: 98 ml de etanol 80% y 2 g de naproxeno sódico.
Lote 5	<b>Mezcla 5: 98 ml de etanol 70% y 2 g de naproxeno sódico.</b>
Lote 6	Mezcla 6: 98 ml de etanol 60% y 2 g de naproxeno sódico.
Lote 7	<b>Mezcla 7: Solución salina fisiológica (1.5 g/100ml).</b>

Antes de la administración de la mezcla, se mantuvieron en ayuno de alimento por 12 horas. A cada lote se le asignó una mezcla. Administrando 1ml de la mezcla por cada 300 g de peso cada 3 horas, 3 veces durante un día a cada una de las ratas.

La variable a evaluar fue el tiempo en que se producía la úlcera requerida para el estudio, sin que los animales murieran por esta inducción; por lo que cada día se sacrificó a una de las ratas de cada lote.

### **9.5.2.- PREPARACIÓN DE LA CORTEZA DE CUACHALALATE AL 2.4%:**

Se preparó una infusión de corteza de Cuachalalate, de la siguiente manera:

Se puso a calentar agua hasta ebullición y se dejó consumir hasta llegar a 100ml, se apagó la lumbre y se alejó el vaso de la fuente de calor, posteriormente se agregó 2.4g de la corteza de Cuachalalate; se dejó reposar durante 10 minutos, se filtró y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

### **9.5.3.- Inducción de la úlcera y evaluación del efecto antiulceroso de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) por el modelo de formación de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal (úlcera péptica) CARDANFESC.**

El segundo grupo de ratas hembras se distribuyeron en 5 lotes de 7 ratas cada uno. Para la inducción de la úlcera gástrica se empleó una mezcla de 98ml de etanol al 70% y 2 g de naproxeno, organizado de la siguiente manera (tabla 6 y 7):

**Tabla 6.- Inducción de la úlcera gástrica por el modelo CARDANFESC**

Lote 1	<b>Administración de solución salina.</b>
Lote 2, 3, 4, 5	Administración de 1ml de la mezcla por cada 300 g de peso, cada 3 horas, 3 veces durante un día a cada una de las ratas.

Posterior a esto se empleó la infusión de la corteza de Cuachalalate, de la siguiente manera:

**Tabla 7.- Administración de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) para la evaluación el efecto antiulceroso**

Lote 1	<b>Administración de 1ml de solución salina fisiológica.</b>
Lote 2	<b>Administración de 1ml de solución salina fisiológica.</b>
Lote 3	<b>1 ml de la infusión con dosis de 50 mg/Kg de la de corteza de Cuachalalate.</b>
Lote 4	<b>1 ml de la infusión con dosis de 100 mg/Kg de la de corteza de Cuachalalate.</b>
Lote 5	<b>1 ml de la infusión con dosis de 200 mg/Kg de la de corteza de Cuachalalate.</b>

Se realizó cada 3 horas, 3 veces durante una semana.

#### **9.5.4.- TÉCNICA PARA CONTABILIZAR LAS EROSIONES**

Una vez transcurrido el tratamiento, se sacrificó a las ratas, por una inducción con éter etílico, se realizó la extracción del estómago y 3cm de intestino (duodeno), unidos ambos; se corta longitudinalmente el estómago a lo largo de la curvatura mayor y se continuó hasta el duodeno. Se lavaron en solución salina fisiológica para posteriormente observar al microscopio estereoscópico.

Para observar y contabilizar en el microscopio estereoscópico, se divide el estómago y el duodeno sin cortar en 3 secciones, proximal, media y distal respectivamente.

El modelo estandarizado fue exclusivamente para evaluar lesiones necrohemorrágicas, por lo que para evaluar y registrar las erosiones presentes en estos tejidos se designan los siguientes valores: la lesión de 1 mm, se le registro como leve asignándole una puntuación de 1; de 2 a 5 mm se le designó como moderada con un valor de 3 puntos; y se consideró como severas a las lesiones mayores a 5 mm, con una puntuación de 5.

#### **9.5.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Con los datos obtenidos se realizó el estudio estadístico utilizando el método de análisis de varianza (ANOVA) (VER ANEXO)

## 9.6.- RESULTADOS

La mezcla que contenía 98ml de etanol al 70% y 2g de naproxeno sódico fue la adecuada para producir las lesiones necrohemorrágicas (úlceras péptica) y fue administrada 3 veces durante 1 día.

En las siguientes tablas se muestran los resultados obtenidos del conteo microscópico de lesiones necrohemorrágicas en la evaluación del efecto antiulceroso de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) por el modelo de CARDANFESC.

**Tabla 8.- Índice de Úlceras (I.U) de lotes Blanco y Control en estómago y duodeno, así como el total de ellas.**

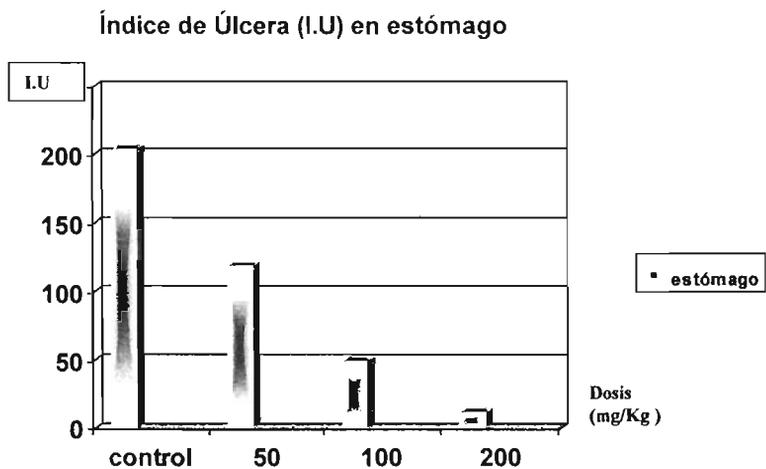
Rata	Blanco			Rata	Control		
	Estomago	Duodeno	ΣIU		Estomago	Duodeno	ΣIU
1	0	0	0	1	218	186	404
2	0	0	0	2	170	111	281
3	0	0	0	3	145	195	340
4	0	0	0	4	02	153	355
5	0	0	0	5	281	137	418
6	0	0	0	6	206	152	358
7	0	0	0	7	199	145	344
Σ	0	0	0	Σ	1421	1079	2500
Promedio	0	0	0	X	203	154	357.14

En esta tabla podemos observar que el lote control presenta en ambos órganos una cantidad alta de lesiones necrohemorrágica, siendo mayor en el estómago.

**Tabla 9.- Índice de Úlceras (I.U) de lotes con tratamiento.**

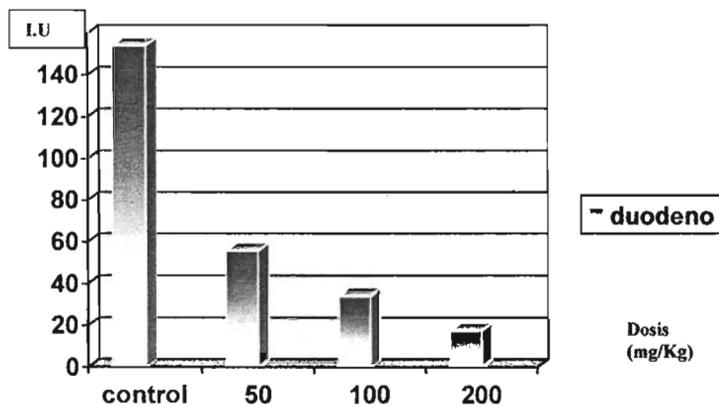
Rata	(50mg/Kg)			Rata	(100mg/Kg)			Rata	(200mg/Kg)		
	Estomago	Duodeno	ΣIU		Estomago	Duodeno	ΣIU		Estomago	Duodeno	ΣIU
1	48	28	76	1	43	39	82	1	14	14	28
2	121	9	130	2	40	6	46	2	6	4	10
3	209	48	157	3	30	35	65	3	41	32	73
4	150	50	200	4	65	46	111	4	30	26	56
5	159	84	243	5	60	35	95	5	19	16	35
6	136	89	225	6	49	41	90	6	25	16	41
7	103	82	185	7	51	38	89	7	16	15	31
Σ	826	390	1216	Σ	338	240	578	Σ	151	123	274
Promedio	118	55.71	173.14		48.28	34.28	72.25		21.57	17.57	34.25

En esta tabla se muestran los índices de úlcera de los tratamientos de 50,100 y 200 mg/Kg de la infusión de Cuachalalate, se observa por los resultados que a mayor dosis se presenta un menor índice de úlcera tanto gástrico como duodenal, notándose mejorías desde la dosis mas baja.



**Gráfica 1.-** Se muestran los promedios de los resultados obtenidos durante la evaluación de la acción antiulcerosa de la infusión de Cuachalalate en el estómago, se observa que conforme se incrementa la dosis, el índice de úlcera disminuye.

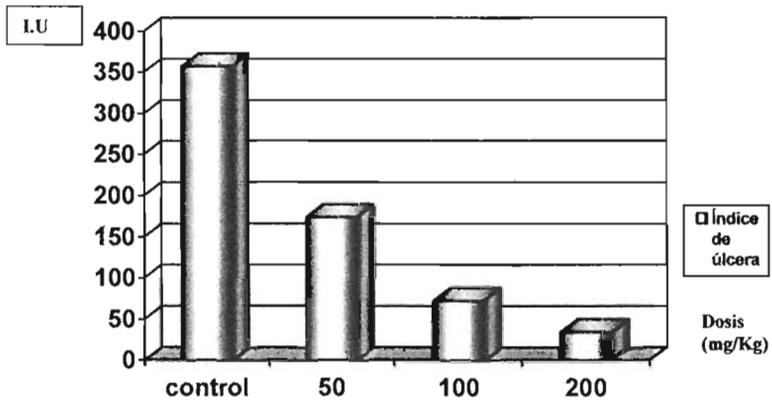
## Índice de Úlcera (I.U) en duodeno



**Gráfica 2.-** Se muestran los promedios obtenidos durante la evaluación de la acción antiulcerosa de la infusión de Cuachalalate en **duodeno**, se observa que conforme va aumentando la dosis de infusión de Cuachalalate se presenta un considerable cambio en los índices de úlcera evaluados, siendo cada vez menor conforme se aumenta la dosis en los tratamientos.

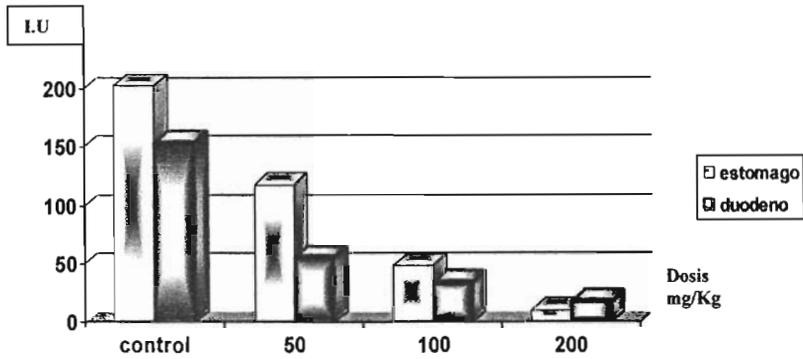
En esta gráfica y la anterior (gráfica no. 1 y 2) se aprecia que a dosis de 200 mg/ Kg de peso existe una similitud en los resultados encontrados en estómago y duodeno.

### Índice de Úlcera (I.U) péptica (estómago y duodeno)



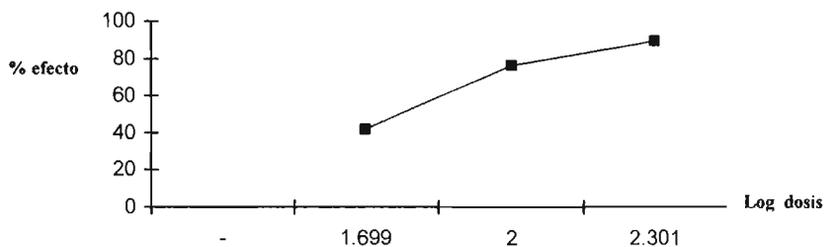
**Gráfica 3.-** Se muestran los resultados obtenidos de los promedios de índice de úlcera (I.U) evaluados en estómago y duodeno en relación a la acción antiulcerosa de la infusión de Cuachalalate, se percibe que conforme va aumentando la dosis de infusión de Cuachalalate se presenta un considerable cambio en los índices de úlcera evaluados, siendo cada vez menor conforme va aumentando la dosis en los tratamientos.

## Comparación entre el Índice de Úlcera (I.U) de estómago y duodeno



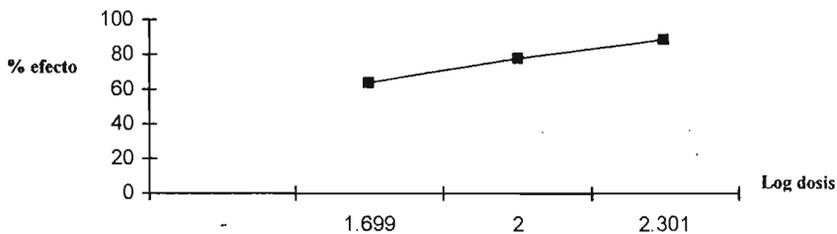
**Gráfica 4.-** Se muestran el promedio de los resultados obtenidos durante la evaluación de la acción antiulcerosa de la infusión de Cuachalalate, se observa que en ambos órganos la tendencia es la disminución de la úlcera, pero es mayor en duodeno que en estómago, con excepción de la dosis de 200mg/Kg.

### Curva dosis-efecto gradual en estómago



**Gráfica 5.-** Se muestra la relación que existe entre dosis y el % de efecto en estómago, observando que los efectos se perciben desde las dosis más pequeñas que se evaluaron y que conforme aumenta la dosis el % efecto se incrementa pero sin llegar al 100%.

### Curva dosis-efecto gradual en duodeno



**Gráfica 6.-** Se muestra la relación que existe entre dosis y el % de efecto en duodeno, se percibe los efectos desde las dosis más pequeñas que se evaluaron observando que al incrementar la dosis incrementa el % efecto pero sin llegar al 100%.

## 9.7.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la estandarización del modelo CARDANFESC se encontró que fue la mezcla de alcohol al 70% y 2 g de naproxeno en una proporción de 98ml: 2g. la adecuada para lograr los efectos requeridos para la evaluación de la corteza de Cuachalalate; se realiza esta estandarización debido a que en otros estudios realizados con Cuachalalate se había utilizado sólo uno u otro agente de los aquí mencionados (**Navarrete, 1993**), pero no se reportó cual fue el resultado en la obtención de úlceras **pépticas**, por lo cual se realiza la modificación del modelo de diversos autores como fue el de **Djahanguri, 1979**, donde se utiliza AINE's (naproxeno) y el de **Robert y Col, 1979**, el cual emplea alcohol absoluto, todo ello solo para confirmar que el daño encontrado fuera el de úlceras necrohemorrágicas y no daños superficiales, ya que estos últimos tienden a regenerarse rápidamente (**Bokus y Henry, 1985**).

El uso de estas dos sustancias se debe a que:

- 1) El naproxeno inhibe la formación de moco por inhibir la formación de prostaglandinas (PG), debido al bloqueo de la cicloxigenasa (COX) (**Flores, 1992**), lo cual se comprobó cuando a las ratas que se les indujo la úlcera presentaron cuadros de diarrea y el lote control no lo mostró.
- 2) El uso de alcohol incrementa el daño en el tracto gastrointestinal, produciendo un acortamiento intestinal, evitando así la absorción de ácidos biliares y por consecuencia una mala absorción de las grasas; en el experimento se muestra esto, por que además de la diarrea, se observó esteatorrea (cantidad abundante de grasa en las heces, superior a la normal) (**Martínez, 1993**). Además la acción erosiva que tiene el **etanol** se ve relacionada con su capacidad de solubilizarse dentro de la membrana celular, dando mayor fluidez de las sustancias que entran y salen de esta (todo tipo de sustancias hidrofílicas y lipofílicas) (**Goodman, 1993**). En la actualidad conocemos que el etanol tiene propiedades tanto hidrofílicas como lipofílicas, que le da cierto carácter para solubilizar diversas sustancias celulares, al ser hidrofílica puede intercambiarse por el agua a nivel intracelular, deshidratando a la célula y al ser lipofílica puede permanecer a nivel de la membrana celular modificando las características de esta; al verse modificada la entrada y salida

de agua y demás sustancias de intercambio membranal, plasmático y nuclear la célula muere por ser disfuncional **(Martínez, 1993)**.

El **etanol** absoluto provoca que la membrana lisosomal sea lábil y libere enzimas lisosomales y citosólicas, las cuales pueden causar daños profundos en la mucosa y agudizan el daño causado por el alcohol **(Goodman, 1993, Estrada, 1985)**

El **etanol** concentrado daña la mucosa a pesar del pH luminal además afecta los procesos homeostáticos que el cuerpo ejerce como medida de protección ante la irritación **(Ganong, 2003)**.

El **etanol** también afecta a las neuronas que inervan el estómago y el intestino por lo que además de afectar la función de las células parietales afecta a todo tipo de células que se encuentran presentes en el sistema, como en este caso las neuronas del sistema nervioso entérico lo que ocasiona la pérdida de su función **(Flores, 1992, Litter, 1984)**

En nuestro estudio el daño gástrico inducido, está asociado a la reducción de compuestos sulhídricos no proteínicos de la mucosa y que a concentraciones aproximadas al 40% el etanol da cambios en la microcirculación de la mucosa, en la permeabilidad vascular que produce disminución en la circulación, engullimiento y hemorragia focal **(Szabo y Goldberg, 1992)**.

Esto lo corroboramos con las evaluaciones realizadas durante la estandarización de la metodología identificado en los animales de laboratorio que concentraciones de **etanol** mayores al 20% inducen erosiones gástricas con incidencia y severidad, y que estas lesiones incrementan y se intensifican al aumentar la concentración etanólica.

- 3) Adicionado al uso de las 2 sustancias antes mencionadas, el estrés ocasionado por el manejo constante durante la experimentación, pudo ocasionar que el miedo produjera un vaciamiento gástrico lento, favoreciendo esto a la formación de úlcera ya que, al permanecer el quimo y estar en contacto con la mucosa por mayor tiempo, la secreción de HCl fue mayor;

causando esto irritación y agresión a la mucosa y al epitelio del estómago e intestino (**Ganong, 2003**).

- 4) Otro punto importante en la inducción de la úlcera es el ayuno en que permanecieron las ratas, ya que de acuerdo a **Olbe, 1994**, durante éste, existen secreciones endógenas de enzimas proteolíticas, de ácidos biliares y las inducidas por el jugo gástrico, que al no interactuar con el alimento, interacciona con la mucosa gástrica y duodenal disminuyendo su espesor y provocando las erosiones.

En la segunda parte de nuestro experimento donde se realiza la curva dosis-efecto gradual al Cuachalalate, encontré que:

1. La cantidad de úlceras encontradas en el lote control fue grande, ya que en estómago fue de 1421 y en duodeno de 1079, lo que comprueba lo anteriormente descrito para la inducción de úlceras en este estudio.
2. En relación a los lotes que recibieron las diferentes dosis de Cuachalalate, se obtuvo una reducción del número de úlceras dependiente de la dosis que se les administró, como se puede ver en la tabla 6, con la dosis de 200mg/Kg de peso, la cantidad de úlcera fue de 151 para estómago y 123 para duodeno, que comparando con el grupo control tuvieron una disminución significativa, aunque se desconoce el mecanismo por el cuál esta planta corrige problemas gastrointestinales de acuerdo a **Navarrete (1990)**, en sus estudios con extractos metabólicos y hexánicos, se atribuye a que el Cuachalalate puede tener un efecto citoprotector en la mucosa gástrica.
3. En relación a la curva dosis efecto gradual realizada en este estudio se encontró que dicha respuesta fue dependiente de la dosis tanto en estómago como en intestino delgado (duodeno), según referencias obtenidas en estudios fitoquímicos (**Olivera, 1999**), el Cuachalalate contiene una serie de compuestos triterpénicos, como el 3- $\alpha$  hidroximasticadienonico, el  $\beta$ -sitosterol, el ácido masticadienonico, el ácido 3-epi-oleanólico, que en conjunto pueden tener un efecto gastroprotector y cicatrizante (**Martínez, 1994**).

## 9.8.- CONCLUSIONES

1. Se estandarizó la inducción de la úlcera gastroduodenal (péptica) de tipo farmacológico mediante interacción conjunta de ayuno de 12 horas, cuadros de estrés y la administración de una mezcla de naproxeno sódico y alcohol al 70% a ratas Wistar denominándolo como **modelo de formación de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal (CARDANFESC)**.
2. Se logró la evaluación de la actividad farmacológica de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) mediante la utilización del modelo de formación de úlceras necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal (**CARDANFESC**) para la inducción de úlcera gástrica y duodenal en ratas Wistar, así como su consecuente administración de la corteza de esta planta; comprobando la acción antiulcerosa, justificando el empleo de la infusión de dicha planta para el tratamiento de éstas lesiones a nivel gastrointestinal.
3. Se logró evaluar la acción farmacológica antiulcerosa de una infusión de Cuachalalate a diferentes dosis mediante una curva dosis efecto gradual en ratas Wistar, evidenciando la acción antiulcerosa. Se indica además que la corteza pulverizada de Cuachalalate a dosis de 200mg/Kg de peso tuvo el mayor efecto farmacológico antiulceroso.

## 9.9.-COMENTARIOS

El uso de plantas medicinales en forma de extractos es importante para la obtención de nuevas materias primas (principios activos) para nuevos fármacos, sin embargo se hace indispensable el estudio científico de estas plantas en las formas comunes de administración de los individuos que las usan frecuentemente, donde se desconoce la concentración y la dosis a utilizar; por lo mismo se propone continuar con estos estudios, ya sea incrementando la dosis o realizando interacciones con otras formas.

Se está cumpliendo uno de los fines de la carrera en el área de la farmacología ya que con este trabajo se está realizando el estudio de las interacciones presentes entre las sustancias contenidas en el Cuachalalate con el organismo.

Es curioso saber que las plantas medicinales no llevan un reglamento que los regule y que además la seguridad para ser administrados, pues como sabemos cumple la función y los papeles de un fármaco (materia prima en donde se encuentran fármacos y que son apropiadas para constituir un medicamento, según la ley del medicamento 25/1990)

Desde 1990 Alonso nos hace hincapié que se detectó que  $\frac{3}{4}$  partes de la población del continente americano no cuenta con atención primaria de salud, podemos inferir que las plantas medicinales pueden llegar a constituir un recurso genuino que no solo aborda enfermedades, sino que además genera trabajos y activa el sector agrícola.

A pesar de que existen estudios con extractos (metanólicos y hexánicos) la infusión acuosa de Cuachalalate resulto altamente efectiva, el mejor efecto terapéutico fue en las dosis de 200mg/ Kg en ambos órganos (estómago e intestino delgado).

El Cuachalalate es usado popularmente por los individuos en forma de infusión, la cual es barata y sencilla de realizar además de resultar efectiva; siempre y cuando sea dosificada de manera científica.

El modelo estandarizado CARDANFESC puede ser una opción para próximos experimentos.

# ANEXO

## ESTUDIO ESTADISTICO. ANOVA

Tabla 10.- Índice de Úlceras (I.U) obtenidos en el conteo de lesiones necrohemorrágicas, por el modelo de CARDANFESC-2003 en estómago después del tratamiento con Cuachalalate.

	Bco	Control	Lote1 (50mg/kg)	Lote2 (100mg/kg)	Lote3 (200mg/kg)	
	0	218	48	43	14	
	0	170	121	40	6	
	0	145	109	30	41	
	0	202	150	65	30	
	0	281	159	60	19	
	0	206	136	49	25	
	0	199	103	51	16	Total ( $\Sigma$ )
No de muestras	7	7	7	7	7	<b>35</b>
$\Sigma X$	0	1421	826	338	151	<b>2736</b>
$\Sigma X^2$	0	299,251	105,712	17,176	4,055	<b>426,192</b>

Tabla 11.- ANOVA de los resultados de Índice de Úlceras (I.U) de estómago (nivel de significancia de 0.005)

FV	g.l	SC	CM	F calc.	F tablas
Trat	t-1= 4	191,631.83	47,907.95	<b>71.80</b>	<b>4.37</b>
Error	N-t = 31	20,683.15	667.19		
Total	N-1= 34	212,314.98			

En estas tablas se encuentran los resultados a nivel de estómago y el análisis estadísticos de varianzas (ANOVA) en donde se ve una gran diferencia entre los resultados obtenidos en cada uno de los lotes, haciendo notar que la diferencia de cada uno de estos lotes se debe al aumento de la dosis los cuales disminuyen los índices ulcerativos de estómago de manera significativa.

Tabla 12.- Índice de Úlceras (I.U) obtenidos en el conteo de lesiones necrohemorrágicas, por el modelo de CARDANFESC-2003 en duodeno después del tratamiento con Cuachalalate.

	Bco	Control	Lote1 (50mg/kg)	Lote2 (100mg/kg)	Lote3 (200mg/kg)	
	0	186	28	39	14	
	0	111	9	6	4	
	0	195	48	35	32	
	0	153	50	46	26	
	0	137	84	35	16	
	0	152	89	41	16	
	0	145	82	38	15	Total ( $\Sigma$ )
No de muestras	7	7	7	7	7	<b>35</b>
$\Sigma X$	0	1079	390	240	123	<b>1832</b>
$\Sigma X^2$	0	171,249	27,370	9,248	2,649	<b>210,516</b>

Tabla 13.- ANOVA de los resultados de Índice de Úlceras (I.U) de duodeno (nivel de significancia de 0.005)

FV	g.l	SC	CM	F calc.	F tablas
Trat	t-1= 4	78,573.43	19643.35	<b>32.50</b>	<b>4.37</b>
Error	N-t = 31	18,731.78	604.25		
Total	N-1= 34	131,942.56			

En las tablas se muestra mediante análisis estadísticos de varianza (ANOVA) que existe gran contraste entre los resultados obtenidos en cada uno de los lotes, haciendo notar que la variación en cada uno de estos lotes se debe a que al aumentar la dosis en los tratamientos disminuye los índices ulcerativos en duodeno de manera significativa.

Tabla 14.- Índice de Úlceras (I.U) obtenidos en el conteo de lesiones necrohemorrágicas, por el modelo de CARDANFESC-2003 totales (estómago y duodeno) después del tratamiento con Cuachalalate.

	Bco	Control	Lote1 (50mg/kg)	Lote2 (100mg/kg)	Lote3 (200mg/kg)	
	0	404	76	82	28	
	0	31	130	46	10	
	0	340	157	65	73	
	0	355	200	111	56	
	0	418	243	95	35	
	0	358	225	90	41	
	0	344	185	89	31	Total ( $\Sigma$ )
<b>No de muestras</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>35</b>
$\Sigma X$	0	2,500	1,216	578	274	<b>4,568</b>
$\Sigma X^2$	0	905,026	231,224	50,432	132,216	<b>1,199,898</b>

Tabla 15.- ANOVA de los resultados de Índice de Úlceras (I.U) totales (nivel de significancia de 0.005)

FV	g.l	SC	CM	F calc.	F tablas
Trat	t-1= 4	960,692.45	240173.11	<b>115.28</b>	<b>9.37</b>
Error	N-t = 31	64581.43	2083.27		
Total	N-1= 34	525,273.82			

En este cuadro se muestra mediante análisis estadísticos de varianza (ANOVA) que existe una gran variación en los resultados obtenidos en cada uno de los lotes, distinguiendo que dicha variación se debe al aumento de la dosis en los tratamientos, dicho aumento disminuye los índices ulcerativos tanto en estómago como en duodeno de manera significativa.

## GLOSARIO

**AINE's:** Analgésico antiinflamatorio no esteroideo

**Caliciforme:** tipo de células en forma de cáliz o copa localizadas en el intestino.

**Células principales:** familia de células ubicadas en el estómago que producen enzimas proteolíticas.

**Células parietales:** familia de células localizadas en el estómago que producen hidrogeniones ( $H^+$ ) necesarios para la formación de ácido gástrico, además del factor intrínseco.

**Células mucosas:** Familia de células localizadas en todo el tracto digestivo, secretan una mucosidad que contiene iones de bicarbonato, los cuales son responsables de su carácter alcalino. Estas propiedades alcalinas del moco lo capacitan para neutralizar el ácido secretado por las células parietales.

**Factor intrínseco:** es una proteína secretada en la mucosa gástrica necesaria para la absorción de vitamina B12.

**Hipocolesterolemia:** disminuye los niveles de colesterol en la sangre, por debajo de 100mg7dl.

**Hipofosfatemia:** Disminución de la cantidad de fosfato en sangre, menor a la normal.

**Ileocecal:** relativo al íleon y el ciego.

**Nefrolitiasis:** Estado patológico caracterizado por la presencia de cálculos renales.

**Modelo CARDANFESC:** Modelo fue creado y estandarizado en la FES Cuautitlán. Este un modelo de inducción lesiones necrohemorrágicas a nivel gástrico (úlceras pépticas) mediante la administración de mezcla de AINE's (naproxeno sódico) y etanol para la evaluación farmacológica de sustancias con acción antiulcerosa.

**Osteodistrofia:** Enfermedad ósea en la cual el calcio sérico disminuye y los fosfatos aumentan dando una desmineralización ósea y cambios esqueléticos.

**Plexo:** tejido entrecruzado que da la apariencia de una red, este tipo de entrecruzamiento lo realizan el tejido nervioso o las venas.

**Quimo:** Masa líquida, espesa y grisácea en la que se convierte el alimento durante los procesos digestivos.

**Sacciforme:** en forma de saco o bolsa.

**Úlcera gastroduodenal:** es una llaga localizada en el revestimiento del estómago o del duodeno del estómago que conlleva pérdida de ciertas funciones en las capas más superficiales de la pared del mismo.

## 10.- BIBLIOGRAFÍA

1. Akrele, O. (1992); Who guidelines for the assessment of herbal medicines. Fitoterapia Edit Panamericana 63:00-109.
2. Alonso, Jorge R. (1990) Tratado de fitomedicina: Bases clínicas y farmacológicas. Barcelona. España. Edit. Panamericana.
3. Álvarez, Rogelio. (1998). Enciclopedia de México. Tomo IV. México. 1894-1899.
4. Argueta Villamar, Arturo, et.al. (1994); Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana. Instituto Nacional Indigenista. México. Vol. 1.
5. Arias, D. Tomas. (1999). Glosario de medicamentos. Desarrollo, evaluación y uso. Edit. Panamericana de la salud.
6. Bays, D. y Finch, H. (1990). Inhibitors of gastric acid secretion. Natural products reports. 409-445.
7. Benítez Yáñez, Javier. (1998); Evaluación farmacológica del efecto gastroprotector de los triterpenoides de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) en rata Wistar. Tesis para la licenciatura de QFB. FES. Zaragoza. UNAM. México.
8. Berglint Oblink, KJ. (1976); A method for preparing isolated gland from de rabbit gastric mucosa. Acta physiol Scand; 96:159-9.
9. Bettarello, A. (1985). Antiulcer the therapy past to present. Dig.Dis. Sci. (11 Suppl.) 365-425.
10. Brunton, L. (1996) The pharmaceutical basis of therapeutics. 9° ed. Goodman and Gilman (EDS). Ed. Mc Graw-Hill. USA.
11. Cambielli, M y Civardi, R. (1991). H2 receptor antagonists. Cimetidine. In Drugs in gastroenterology. Braga, P., Gustandi, M., Tittobello, A. (Eds) Raven Press. New York. 90-115.
12. Díaz, G. (1974); Índice y sinonimia de las plantas medicinales de México. IMEPLAM. México.
13. Domínguez X, Franco R, García S. (1983); Plantas medicinales Mexicanas XLVIII: Estructuras del ácido instipolinácico separado de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) Revista Latinoamericana de Química. 14: 99-100.
14. Espejo, G. O. y Noguez, N.A. (1990); Fármacos utilizados en el tratamiento de las úlceras pépticas. Revisión bibliográfica Rev. Mex. Ciencias Farm. 21 (3):33-38.
15. Espulgues y Espulgues. (1992) "Farmacología gástrica"; "Velásquez farmacología" 16°ed., Ed Interamericana Mc Graw Hill, España
16. Estrada L. (1985). Jardín botánico de plantas medicinales. Maximino Martínez. Universidad Autónoma de Chapingo. México.
17. Estrada, L. (1985); Avances en las investigaciones sobre plantas medicinales en la Universidad de Chapingo, y Colegio de posgraduados, Mimeógrafo. Departamento de fitotecnia. Sección plantas medicinales. Estado de México..
18. Fernández Resenos, Jenny. (2002). Valoración del efecto cicatrizante del Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) en lesiones cutáneas de ratas Wistar. Tesis Profesional para la licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo. FES Zaragoza. UNAM. México.
19. Flores, Jesús. (1997) Farmacología humana Barcelona. Edit. Massen.S.A. España
20. Galvin, G., Szabo, S., (1992). Expenimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanism of patogénesis and new therapeutic strategies. THE FASEB journal 6: 825-831.
21. Ganong, William F. (2002). Fisiología Médica. 18 ed. Edit. El manual modemo. México.
22. Garza, F. (1999). Herbal composition for hemorrhoid treatment. Houston, USA. Patent 5869059 424/725.
23. Gipsy, R. (1990) Clinical review of histamine H2 receptor antagonist. Arch. Inter Med. 150: 745-751.
24. González Alvarez, Pedro. (1975). Yervas medicinales, como curarse con plantas. Editora y distribuidora mexicana. 1ra Edición. México DF.
25. González, C; Herch O, Juarez A, Pérez A. (2000). Plantas medicinales de Copalillo y Tecamac Guerrero. Actores Sociales de la flora medicinal en México. Serie Patrimonio vivo. Instituto Nacional de Antropología e Historia. México.

26. González, E. y Delgado J. (1962). Phytochemical investigation of *Amphipterygium adstringens*. Journal of Pharmacology Science. 51: 901-905.
27. Goodman Gilman, Alfred. (1993) Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edit. Médica Panamericana. 8ª. Ed. México.
28. Gorbach (1990). "Bismuto therapy in gastrointestinal diseases". Gastroenterology. 99: 863-887.
29. Grazioli, I. (1991). Misoprostol in: gastroenterology. Braga, P., Guslandi, M., Tittobello, A. (Eds). Raven Press. New York. 263-281.
30. Guslandi y Tittobello, (1984) Mucus stimulating proprieties of sulcralfate. In: Antiulcer drugs experimental and clinical evaluation. Bertelli (Eds). Bioscience ediprint, Genova. 217-221.
31. Haglund, U. Elander B, Fellenius E, Leth R Rehnberg O. (1982). The effect of secretagogues on isolated human gastric gland. Scand J Gastroenterol. 1982; 17:455-60.
32. Heinze, Gerardo. (1998). La fitofarmacología como tratamiento alterno en psiquiatría. Salud Mental V.21, No. 6. Diciembre. Revista de actualizaciones.
33. Heywood, V. (1978). Flowering plants of the word. Oxford University Press. E.U. A.
34. Hollander, F. (1954). Two component mucous barrier: its activity in protecting gastroduodenal mucosal against peptic ulceraction. Arch. Inter. Med. 93:107.
35. Hospital de nutrición de México (1999). Informe de trabajo sobre estudios epidemiológicos del periodo 1994-1998.
36. <http://w.w.g.anavanida.com>.
37. <http://www.auxilio.com.mx/manuales/anato2.htm>.
38. [http://www.contusalud.com/website/folder/sepa\\_enfermedades\\_ulceras.htm](http://www.contusalud.com/website/folder/sepa_enfermedades_ulceras.htm).
39. Kalort (1996). Principios de farmacología médica. 6° ed. Oxford.
40. Konkurek, S.(1990). Mechanism of gastroprotection. Scand J. Gastroenterol. 25 (Suppl.174): 15-28.
41. Litter Manuel. (1984). Compendio de Farmacología. Ed Ateneo. 3ª. ed. Argentina.
42. Lozoya, L. (1989). La medicina tradicional en la realidad político social de México. Ciencias 27-33.
43. Lozoya, X. Gomez E. (1997). Fitofármacos. Simposium IMSS Farmasa/Schuabe1. México.
44. Malcolm S. Gordon. (1980). Fisiología Animal: Principios y Adaptaciones al Medio Ambiente. Cia. Editorial Continental. México.
45. Malfetheriler, P. (1993) "Rule of infection in gastroduodenal pathology" Scand. J. gastroenterol. 23 (142 suppl.): 7-8.
46. Mantle, D. Muhamed A. Lennard T. (2001). Adverse and beneficial effects of plant extracts on skin and skin disorders. *Adverse Drug reactive toxicologycal Review*. 20:89-103.
47. Martínez Uribe, Leonor S. (1994). Evaluación de la actividad citoprotectora del extracto metanólico del *Amphipterygium adstringens*, sobre la úlcera gástrica en ratas Wistar. Tesis de licenciatura para obtener el título de Químico Farmacéutico Biólogo. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, profesional QFB. FES Zaragoza. UNAM. México.
48. Martínez, Maximino (1979). Catálogo de nombres vulgares y científicos de plantas mexicanas. Fondo de Cultura Económica. México, D.F. 1220 p.
49. Mata, R. (1993). Chemical studies and biological aspects of some mexican plants used in traditional medicine. Phytochemical potencial of tropical plants. Chapter Two. New York. 41-64.
50. Mata, R; Calzada F, Navarrete A, Del Rio F, Delgado G. (1991). Long-chain phenols from the bark of *Amphipterygium adstringens*. *Journal Ethnopharmacology*. 34, 147-154.
51. Mc Phee, Stephen, Ganong y Lingappa. (2003). Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica. Edit. El manual moderno. 4ªed. México.
52. Murrai, K. Robert. (2002). Bioquímica de Harper. El manual moderno México DF.
53. Nagashima, R., (1981): Mechanism of action of sucralfate. J. Clin. Gastroenterol. 3: 117-127.
54. Navarrete Castro Andres. (1982). Estudio químico y pruebas farmacológicas preliminares de la corteza de Julianaceae adstringens (Cuachalalate). Tesis Profesional para la licenciatura de Químico Farmacéutico Biólogo. UNAM. FES- Zaragoza. México.
55. Navarrete, C. A. et. al. (1992). Plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de la úlcera péptica en México. *Etnobotánica* 92. Córdoba. España. 490p.

56. Navarrete, C. A; Estrada E. et. al. (1990). Evaluación farmacológica de la actividad antiulcerosa de *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate). Rev. Mèx. Ciencias Farm. 21: 28-32.
57. Navarrete, C. A; Martínez, E, Reyes B. (1998). Gastroprotective activity of the stem bark of *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate). Rev. Mex. Ciencias Farm. 52:42-55.
58. Navarrete, C. A; Mata, R., Delgado, J. (1989). Alkylsuccinic acids from *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate). Planta Médica. 55:579.
59. Olbe, Lars. (1994). Concepto actual sobre la enfermedad ácido-péptica. Edit. Astra Gastrointestinal. México.
60. Olivera A. et. al. (1999). Phytochemical study of Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*, Schiede ex Schlecht). *Journal of Ethnopharmacology*. 68 (1-3), pp 109-113.
61. Organización Mundial de la Salud. (OMS). (1988) Informe de la conferencia internacional sobre atención primaria de salud. URSS.
62. Parmar, N.S., Tariq, M., et al. (1986). Evaluation of *Aloe vera* leaf exudate and gel for gastric and duodenal antiulcer activity. *Fitoterapia* 57 (5).
63. Piatti, G. (1991). Famotidina. In: Drugs in gastroenterology. Braga, P., Guslandi, M. Tittobello. (eds) Raven Press. New York. 158-168.
64. Pym, B., Sandstad, J. et al. (1990). Cost-effectiveness of Cimetidine Maintenance therapy in Chronic Gastric and duodenal ulcer. *Gastroenterology*. 99 (1) 27-35.
65. Quintanar, D., Avila J., Arroyo G. (1994). Estudio de las propiedades fotoprotectoras-cosméticas del extracto de *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate). *Ciencia cosmética*. 1:16-17.
66. Romahn de la Vega, Carlos Fco. (1994). Principales productos forestales no maderables de México. División de Ciencias Forestales. Universidad Autónoma Chapingo. México. 561 p.
67. Rzedowsky J. (1978). Vegetación de México. Edit. Limusa. México.
68. Samloff y O.dell. (1985). Inhibition of peptic activity by sucralfate. *Am J. Med.* 79: 15-18.
69. Sanchez, S.R. (1991). Evaluación de la actividad antiulcerosa de *Mentha pulegium* (Ticuiliche) y *Hemiangium excelsum* (Cancerina) en rata Wistar. Tesis FES Zaragoza. UNAM. México.
70. Schöön, I.M, Lundquist G, Rehfeld JF. (1991). A study of the effect of antral distention on gastrin in duodenal ulcer patient. *Scand J Gastroenterol.*; 21: 57-64.
71. Shorrock, C., Prescott, J. (1990). The effects of indometacin on gastroduodenal morphology and mucosal pH gradient in the healthy human stomach. *Gastroenterology*. 99:334-339.
72. Sodeman, A. W. ·Y Sodeman, M. T. (1984). Fisiopatología clínica. Mecanismos de producción de síntomas. 6ª Ed. Interamericana, México, DF.
73. Soll, AH. (1990). The actions of secretagogues on oxigen uptake by isolated mamalian parietal cell. *J.Clin. Invest* ; 1:370-80.
74. Soriano García, M., Navarrete. Et. al. (1987). Structure and stereochemistry of the methyl ester of (5 $\alpha$ , 13 $\alpha$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20S, 24Z) 3-oxolanosta-7, 24-dien-26-Oic acid (masticadienoic acid). *Acta Crystallographyca*. C34:990-992.
75. Stevens, Alan; S. Lowe James; Young Barbara. (2002). Wheather. *Histopatología Básica. Atlas y Texto en Color*. Ed. Elsevier. 4ª. Ed. España.
76. Sutton, Davis B. (1998). Fundamentos de ecología. Edit. Limusa S.A. De C.V. Noriega editores. México.
77. Szabo, S y Goldberg I., (1990). Experimental patogénesis: Drugs and chemical lesions in the gastric mucosa. *Scand. J. Gastroenterol.* 25 (Suppl. 174):1-8.
78. Tsuru, T., Tshimi K., Kusama K. Hair tonic agent. Extract of Juliana plants. Japón. Patent. JP080792 18131392.
79. Vademecum. (2000). Farmacéutico digital. 9ªed. Información Profesional Especializada. Reza editores.
80. Zuccarí, G. (1990). Prostaglandins and gastric mucosal protection by ezaprazole in rats *Eur. J Pharmacol.* 187: 19-25.