



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN,
CAMPO 1

EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIULCEROSO DE
LA INFUSIÓN DE TLALCHICHINOLE (KHOLERIA
DEPEEANA) EN RATAS WISTAR MACHO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A:

ADRIANA HUITRÓN SIXTO

ASESORES: M. en C. LIDIA RANGEL TRUJANO
Q. F. I. GUADALUPE KOIZUMI CASTRO



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS.

Tengo tantas cosas que agradecerte que no terminaría de escribirlas pero en esta ocasión te doy las gracias por permitirme concluir mi carrera, por mis seres queridos y por mis amistades que han hecho amena la estancia en la escuela. Gracias Señor por el don de la vida y la salud.

A MI PAPÁ.

Fuiste y serás un gran ejemplo para mí porque por ti creció en mí el interés de estudiar, porque siempre luchaste por que no nos faltara nada, porque tu sentido del humor y tu cariño formaron una familia unida. Aunque ya no estés con nosotros siempre estarás en mi mente y en mi corazón.

No tengo como agradecerte lo que hiciste por mi te AMO papito.

A MI MAMÁ.

Simplemente eres una mujer extraordinaria, tu apoyo incondicional tu amor sin interés sumadas a todas las virtudes que te caracterizan hacen que te admire que seas un gran ejemplo para mí y que no tenga palabras para agradecerte tu infinito amor. Muchas gracias mamita cualquiera me envidiaría de tener una mamá como tú.

Te AMO mamita.

Por ustedes anoto un triunfo mas a mi vida.

A MI HERMANO ESTEBAN.

Gracias hermano por estar conmigo porque se que cuando te necesite estarás apoyándome, porque compartimos una infancia llena de felicidad. TE QUIERO MUCHO.

A MI HERMANO LUIS.

Gracias hermano por tu apoyo incondicional, por tu paciencia para explicarme mis dudas, por todo el cariño que me has brindado y por la infancia tan padre que pasamos.

TE QUIERO MUCHO.

A MI SOBRINO QUIQUE.

Porque cuando llegaba de la escuela y te veía y te interesabas por lo que aprendía me entusiasma y me daban ganas de seguir aprendiendo, porque tu sonrisa y tus travesuras lograban distraerme de lo pesado que fue el día en la escuela.

AMIS AMIGOS YIBRAN, REYNALDO, AIDA Y MONTSE.

Con ustedes pase aventuras increíbles, sueños hermosos, nos planteamos metas de las cuales hoy cumpla una; ustedes me hicieron creer en lo bonito que es una amistad, gracias amigos por todos esos momentos tan alegres que pasamos y es por ello que cuando me acuerdo de la preparatoria lo primero que se me viene a la mente son ustedes. Los quiero mucho.

A MIS AMIGAS BETTY, CELESTE Y CAROL.

Por compartir sus conocimientos conmigo, por su compañía durante la carrera, porque sus bromas y sus sonrisas hicieron amena la estancia en la escuela. Gracias amigas.

A MIS PROFESORAS LIDIA Y LUPITA.

Gracias por su paciencia, tiempo y conocimientos que han compartido conmigo, por darme la oportunidad de trabajar con ustedes y por la amistad que me han brindado.

A MI PROFESORA ANDREA.

A mi profesora Andrea, porque es una mujer admirable, fuerte, inteligente.... por estar conmigo cuando la necesito por brindarme su amistad y confianza.

A MIS PROFESORES.

A todos mis profesores que en conjunto formaron a la Q.F.B. Adriana Huitrón Sixto.

A LA FES-CUAUTITLÁN.

Estoy muy orgullosa de pertenecer a la máxima casa de estudios la mejor universidad.

AL BIOTERIO DE LA FES-CUAUTITLÁN.

Gracias por donarme a los animales de experimentación, ya que la cantidad que solicite me fue obsequiada sin ningún pretexto.

DEDICATORIAS

A MI ESPOSO JOHNNY

A mi compañero, amigo y esposo le dedicó mi trabajo, porque juntos hemos formado una bonita familia porque de la mano saldremos adelante compartiendo triunfos, alegrías y tristezas.
Eres un gran esposo, cariñoso y trabajador.

TE AMO MUCHOTOTOTOTOTOTOTOTOTOTE.

A MI HIJO JOSUÉ

A mi pequeño Josué que es lo más importante en mi vida, porque ser madre es maravilloso, Josuesito deseo que este triunfó sea un ejemplo para ti, lucha por tus metas eres un niño muy inteligente, tú eres mi inspiración TE AMO HIJITO.

ÍNDICE GENERAL.

	Pág.
ÍNDICE DE TABLAS.....	IV
ÍNDICE DE FIGURAS.....	V
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	V
RESUMEN.....	1
1.-INTRODUCCIÓN.....	2
2.-GENERALIDADES.....	5
2.1.-Aspectos generales del estómago.....	5
2.2.-Estructura general del intestino delgado.....	8
2.3.-Fisiología y anatomía gastrointestinal.....	11
2.3.1.- Funciones de la mucosa.....	14
2.3.1.1.-Factores endógenos y exógenos agresivos de la mucosa.....	15
2.3.1.2.-Factores protectores de la mucosa.....	16
2.3.1.3.-Glándulas fúndicas.....	17
2.3.2.-Producción de ácido clorhídrico.....	17
2.3.3.-Hormonas Gastrointestinales.....	20
2.3.4.-Motilidad y vaciamiento gástrico.....	23
2.3.4.1.-Motilidad intestinal.....	25
3.-ÚLCERA PÉPTICA.....	25
3.1.-Causas que conllevan a una úlcera péptica.....	26
3.2.-Etiología y patología de la úlcera péptica.....	27
3.3.-Signos y síntomas durante la úlcera péptica.....	28
3.4.-La úlcera péptica en México.....	29
3.5.-Terapia de la úlcera péptica.....	30
3.5.1.-Tratamiento farmacológico.....	30
3.5.1.1.-Antiácidos.....	31
3.5.1.2.-Antisecretores.....	34
3.5.1.3.-Citoprotectores.....	36
3.5.1.4.-Antibióticos.....	41
3.5.2.-Tratamiento no farmacológico.....	42

4.-MODELOS EXPERIMENTALES FARMACOLÓGICOS PARA INDUCIR ÚLCERA PÉPTICA.....	43
4.1.-Lesión gástrica inducida por AINE'S (Método de Djahangeri, 1979).....	45
4.2.-Lesión gástrica inducida por estrés (Método de Sena y Levine, 1967).....	45
4.3.-Lesión gástrica inducida por agentes necrotizantes (Método con alcohol de Robert y Col, 1979).....	46
5.-FITOFARMACOLOGIA.....	47
6.-MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE PLANTAS MEDICINALES.....	48
6.1.-Extracción discontinua o simultánea.....	49
6.2.-Extracción continua o progresiva.....	51
6.2.-Preparados.....	52
7.-TLALCHICHINOLE.....	53
7.1.-Descripción.....	53
7.2.-Partes usadas del Tlalchichinole.....	53
7.3.-Fitoquímica.....	53
7.4.-Usos.....	54
8.-OBJETIVO.....	55
8.1.-Objetivos específicos.....	55
9.-HIPÓTESIS.....	56
10.-PARTE EXPERIMENTAL.....	56
10.1.-Material.....	56
10.2.-Método.....	58
10.2.1.-Preparación de la infusión de Tlalchichinole (<i>Kholeria deppeana</i>).....	58

	Pág.
10.2.2.-Inducción de la úlcera y evaluación del efecto antiulceroso del Tlalchichinole (<i>Kholeria deppeana</i>) por el modelo de la formación de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal (úlceras pépticas) CARDANFESC.....	58
10.3.-Técnicas para contabilizar las erosiones.....	59
11.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	60
12.-RESULTADOS.....	60
13.-DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	71
14.-CONCLUSIÓN.....	73
15.-ANEXO.....	75
16.-GLOSARIO.....	78
17.-BIBLIOGRAFÍA.....	79

ÍNDICE DE TABLAS.

	Pág.
1.- Neurotransmisores y neuromoduladores del sistema nervioso entérico.....	12
2.-Acción fisiológica de algunas hormonas gastrointestinales.....	20
3.-Fármacos utilizados en la úlcera péptica.....	32
4.-Características de los antiácidos.....	33
5.-Condiciones de las extracciones discontinuas y continuas.....	49
6.-Dosis administradas de Tlalchichinole.....	59
7 y 8.-Índice de úlcera de lote control en estómago y duodeno, así como el total de ellas.....	61
9 y 10.-Índice de úlcera de el lote con tratamiento (10mg/kg).....	62
11 y 12.-Índice de úlcera de el lote con tratamiento (20mg/Kg).....	63
13 y 14.-Índice de úlcera de el lote con tratamiento (40mg/Kg).....	64
15 y 16.-Índice de úlcera de el lote con tratamiento (80mg/Kg).....	65
17 y 18.-Índice de úlcera de el lote con tratamiento (160mg/Kg).....	66
19.-Porcentaje de recuperación antiulcerosa en estómago después del tratamiento.....	69
20.-Porcentaje de recuperación antiulcerosa en duodeno después del tratamiento.....	70
21.-ANOVA del índice de úlcera obtenida en el conteo de lesiones por el modelo CARDANFESC-2003 en estómago después del tratamiento con Tlalchichinole.....	75
22.-ANOVA del índice de úlcera obtenida en el conteo de lesiones por el modelo CARDANFESC-2003 en duodeno después del tratamiento con Tlalchichinole.....	76
23.-ANOVA del índice de úlcera obtenida en el conteo de lesiones por el modelo CARDANFESC-2003 en estómago y duodeno después del tratamiento con Tlalchichinole.....	77

ÍNDICE DE FIGURAS.

	Pág.
FIG No.1.-División anatómica del estómago.....	6
FIG No.2.-Fisiología del intestino delgado.....	8
FIG No.3.- Criptas de Liberkuhn.....	10
FIG No.4.-Representación de la producción de HCl.....	18

ÍNDICE DE GRÁFICAS.

Gráfica #1.-Índice de úlcera en estómago.....	67
Gráfica #2.- Índice de úlcera en duodeno.....	67
Gráfica #3.- Índice de úlcera en estómago y duodeno.....	68
Gráfica #4.- Comparación del índice de úlcera entre estómago y duodeno.....	68
Gráfica #5.- Curva dosis efecto gradual en estómago.....	69
Gráfica #6.- Curva dosis efecto gradual en duodeno.....	70



RESUMEN

El presente trabajo fue desarrollado con el propósito de colaborar en el estudio farmacológico de plantas medicinales como el Tlalchichinole (*Kholeria deppeana*), se dice que entre los efectos curativos de esta planta es el poder antiulceroso, para comprobarlo científicamente el extracto del Tlalchichinole es administrado vía oral a diferentes dosis, previo a la inducción de úlcera péptica en ratas Wistar macho, por lo cual se observarán disminuidas o eliminadas según la dosis administrada.

El estudio biodirigido se llevó a cabo en 36 ratas Wistar macho con un peso promedio de 300g, las cuales se mantuvieron con agua y alimento *ad libitum* durante siete días, posteriormente fueron divididas en 6 lotes de 6 ratas cada uno para someterlas a un ayuno de 24 horas e iniciar la inducción de úlcera mediante la administración vía oral con sonda de una mezcla de etanol y naproxeno sódico como lo marca el modelo de inducción de lesiones erosivas a nivel gastrointestinal CARDANFESC.

El tratamiento se realizó con la administración vía oral de las partes aéreas (flores, tallo y hojas) del extracto de Tlalchichinole al 2% (obtenido en el mercado Sonora, ubicado en el D.F, en donde se indicó que provenía de la Sierra Norte de Puebla).

Para la evaluación del efecto antiulceroso se contó el número y tamaño de las lesiones erosivas usando también el modelo CARDANFESC.

De los resultados obtenidos se concluye que la parte aérea del Tlalchichinole posee el efecto antiulceroso y éste se obtiene a la dosis de 80mg/Kg de peso.



1.- INTRODUCCIÓN.

Según cifras de la OMS en México de 100,000 defunciones que se presentan; 3,000 son causadas por úlceras pépticas (gástrica y/o duodenal) (Lozoya, 1997) por lo que hoy en día este tipo de enfermedad comienza a ser una afección frecuente en las personas, las edades más comunes en las que se presenta es entre los 41 y 50 años; por lo tanto se ha considerado una enfermedad que conlleva a un desequilibrio físico y mental desencadenando un gran problema a nivel económico y productivo (Hospital de Nutrición de México, 1999).

Se ha observado que el incremento en la úlcera péptica es más persistente en las ciudades, presentándose con mayor frecuencia en personas que fuman, consumen café, alcohol, que toman fármacos como los AINE'S o se encuentran en constante estrés (Lozoya, 1997).

En la actualidad se cuenta con diferentes medicamentos para el tratamiento de úlcera péptica como son los antiácidos, antiseoretos y citoprotectores (Sánchez, 1991); sin embargo esta enfermedad sigue teniendo un alto índice de morbilidad y mortalidad en nuestro país, esto se puede atribuir al costo que tienen los medicamentos que no se encuentra al alcance de todas las personas (Espejo y Noguez, 1990).

En tiempos recientes, ha tomado auge a nivel mundial el uso de plantas medicinales y otros productos medicinales (Olivera, 1999). En México es común el uso de plantas medicinales por los habitantes de estratos sociales bajos y de regiones rurales, ya que los medicamentos no siempre están al alcance de sus posibilidades económicas (González, 2000).

Dentro de nuestro país se tienen registradas más de 56 plantas utilizadas para tratar la úlcera, entre ellas se encuentra el Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*), hojas de Axhihuitl (*Eupatorium aschenbonicum*) (Navarrete, 1990), Sábila (*Aloe vera*), entre otras (Navarrete, 1992).



Se sabe que el Tlalchichinole (*Kohleria deppeana*) también es utilizado para tratar úlceras, sin embargo no se cuenta con la comprobación experimental, el propósito de realizar este proyecto de tesis es obtener evidencia científica o experimental del efecto antiulceroso del Tlalchichinole.

El Tlalchichinole es una planta que se puede comprar en la mayoría de los mercados regionales, de esta manera se encuentra al alcance de la población de bajos recursos y de regiones rurales, aunado a la poca accesibilidad económica de estos individuos para adquirir medicamentos de patente.

Usualmente *Kohleria deppeana* tiene varios nombres comunes, entre los que se encuentran Tlanchichinole, Tochimitillo, Tlachichinoa, Tochimitl y Tlalchichinole. Es una planta cuyo hábitat se encuentra en lugares húmedos, en bosque mixto o de pino, a veces en colinas arcillosas o bancos arenosos cerca de riveras y ríos. En cuanto a los lugares donde se puede localizar se encuentran: Hidalgo, San Pedro el Alto y Puebla (<http://www.contusalud.com.mx>).

A esta planta se le atribuyen varias propiedades terapéuticas entre las que se encuentran dolor de riñones, lavados vaginales en caso de leucorrea y otros flujos, para curar algunas enfermedades gastrointestinales, principalmente úlceras gástricas, así como en ciertas formas de diarrea crónica y para lavar las llagas (Navarrete, 1990).

El propósito de este trabajo es contribuir en la evaluación de tratamientos terapéuticos alternativos utilizados en la medicina tradicional mexicana, para evaluar el efecto farmacológico de la acción antiulcerosa del Tlalchichinole (*Kholeria deppeana*).



2.- GENERALIDADES

2.1.- ASPECTOS GENERALES SOBRE EL ESTÓMAGO.

El estómago es una región dilatada del tubo digestivo que esta justo debajo del diafragma. Ocupa casi todo el hipocondrio izquierdo y una gran parte del epigastrio. Recibe el bolo alimenticio macerado desde el esófago. La mezcla y la digestión parcial de los alimentos en el estómago por la acción de sus secreciones producen una mezcla líquida espesa denominada quimo (Michael y Gorden, 2005). Durante este proceso se lleva a cabo el peristaltismo dando lugar a la contracción del músculo liso en cualquier parte del estómago, produciéndose con mayor frecuencia en el antro y termina en la región pilórica; en el hombre después de la comida aparecen con frecuencia tres contracciones por minuto (Ganong, 2003).

Su forma y su orientación cambian con frecuencia según los tiempos de la digestión y la posición del cuerpo, puesto que el estómago es a la vez extensible y móvil (Ganong, 2003).

La anatomía subdivide el estómago en cuatro regiones (Figura 1).

- El cardias.
- El fundus o techo.
- El cuerpo.
- Región pilórica o antropilórica (Micael y Gorden, 2005).



DIVISIÓN ANATÓMICA DEL ESTÓMAGO.

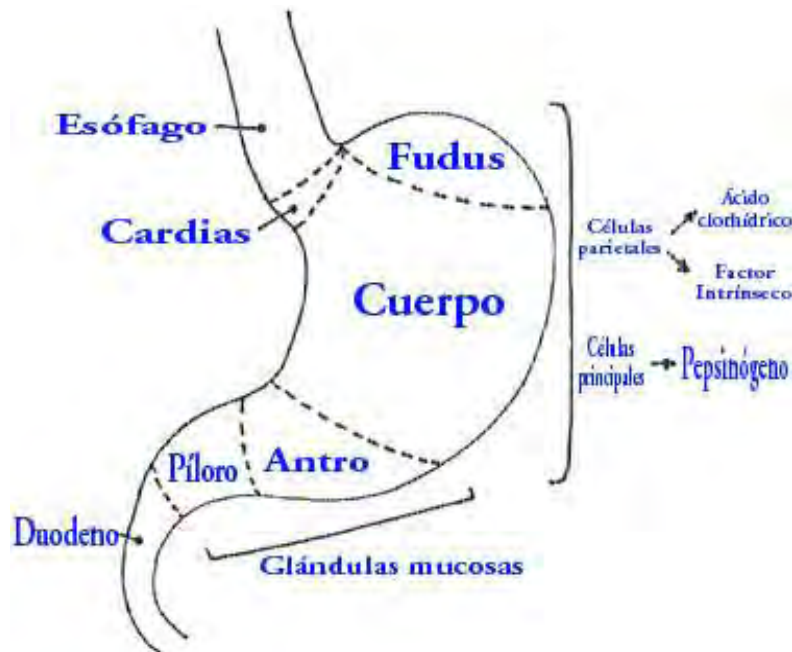


FIGURA No. 1. Regiones del estómago, y tipo de células que son secretadas por fundus y cuerpo, y las glándulas mucosas por píloro y antro.

En la superficie interna del estómago se detectan gran cantidad de orificios, estos corresponden a las foveolas, fositas o criptas gástricas, en cuyo interior desembocan las glándulas fúndicas. Estas glándulas también son llamadas glándulas gástricas y producen el jugo gástrico, están en toda la mucosa del estómago excepto en cardias y el antro pilórico (Drucker, 2005).

Las glándulas fúndicas están compuestas por tres tipos celulares con funciones diferentes.

- Células mucosas del cuello: éstas secretan un moco soluble (líquido).
- Células principales o adelomorfos: son células secretoras de pepsinógeno y una lipasa débil.
- Células parietales o delomorfos: secretan HCl y factor intrínseco (Michael y Gorden, 2005).



SISTEMA NERVIOSO ENTÉRICO.

En el estómago existen dos redes principales de fibras nerviosas intrínsecas a la vía gastrointestinal: el plexo mientérico (plexo Auerbach) y el plexo submucoso (plexo de Meissner), en conjunto constituyen al sistema nervioso entérico. El plexo mientérico, tiene a su cargo principalmente el control motor; en cambio el plexo submucoso controla la secreción intestinal, por ello el estómago actúa de manera integral con todo el juego de procesos que lleva consigo (Constanzo, 2000).

Las funciones del estómago son:

- Es un reservorio muscular, donde se acumulan los alimentos (Ganong, 2003).
- Los alimentos en el estómago son mezclados y digeridos por la acción de sus secreciones produciendo una mezcla líquida espesa denominada quimo (Ganong, 2003).
- El revestimiento del estómago no cumple una función absorbente importante, un poco de agua, sales y compuestos químicos liposolubles pueden absorberse a través de la membrana gástrica (Berne, 2006).
- Las células parietales secretan al HCl y al factor intrínseco, el cual es una glucoproteína que forma un complejo con la vitamina B₁₂, la cual es indispensable para la absorción de esta vitamina (Ganong, 2003). El ácido clorhídrico mata muchas de las bacterias ingeridas, ayuda en la digestión proteínica, proporciona el pH necesario para que la pepsina inicie la digestión de las proteínas y además estimula las salidas de la bilis y el jugo pancreático (Ganong, 2003).
- Las membranas superficiales de las células de la mucosa y de las uniones estrechas entre las células constituyen también parte de la barrera mucosa, que protege de daño al epitelio gástrico (Guyton, 2006).



2.2. ESTRUCTURA GENERAL DEL INTESTINO DELGADO.

El intestino delgado mide más de 6m, es el componente mas largo del tubo digestivo y está dividido en tres porciones anatómicas: duodeno, yeyuno e íleon.

FISIOLOGÍA DEL INTESTINO.

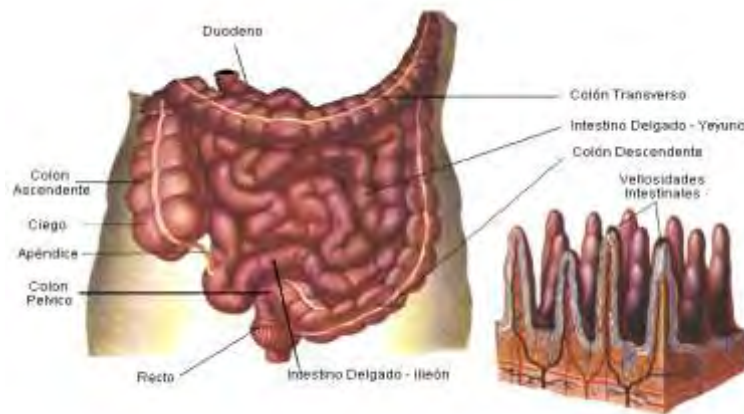


FIGURA No.2. Se muestra las divisiones anatómicas del intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon) y grueso (colón ascendente, transverso y descendente), así como las vellosidades que recubren al intestino delgado.

El duodeno mide aproximadamente 25cm de largo, es la primera porción y la más corta y ancha del intestino delgado. Comienza a la altura del píloro del estómago y termina en el ángulo duodenoyeyunal. La siguiente porción anatómica es el yeyuno, el cual mide aproximadamente 2.5m de largo, comienza en el ángulo duodeno- yeyunal y constituye los dos quintos proximales del intestino delgado. La última porción anatómica del intestino delgado es llamada íleo y mide aproximadamente 3.5m de largo, forma los tres quintos distales del intestino delgado. Termina a la altura de la válvula ileocecal, el límite entre el íleon y el ciego perteneciente al intestino grueso (Berne, 2006).

El intestino delgado es el principal sitio para la digestión de los alimentos y para la absorción de los productos de la digestión (Ganong, 2003).



El quimo gástrico entra en el duodeno hacia donde las enzimas del páncreas y la secreción biliar hepática también son enviadas para continuar el proceso de solubilización y digestión. El agua y los electrolitos que llegan al intestino delgado con el quimo y las secreciones pancreáticas y hepáticas también son reabsorbidos, en particular en la porción distal (Michael y Gorden, 2005).

La mayoría de las diferencias que hay entre la estructura del intestino delgado comparada con el esófago, el estómago y el intestino grueso, se encuentran principalmente en la mucosa. La mucosa tiene tres funciones principales: protección, absorción y secreción (Ganong, 2003).

La función absorptiva es posible por las prolongaciones de la mucosa y la submucosa hacia la luz del tubo digestivo, estas prolongaciones consisten en las siguientes especializaciones estructurales (Michael y Gorden, 2005).

- Pliegues circulares.
- Vellosidades.
- Microvellosidades.

En toda la extensión del intestino delgado la membrana se encuentra recubierta con vellosidades, existen 20 a 40 vellosidades por mm² de mucosa. Cada vellosidad intestinal consiste en una proyección en forma de dedo de 0.5 a 1mm de largo, recubierta por una capa de epitelio columnar, que contiene una red de capilares y un vaso linfático (Ganong, 2003).

Los bordes libres de la célula del epitelio de las vellosidades están separadas en diminutas microvellosidades; éstas a su vez, se hallan cubiertas por el glucocáliz, una capa amorfa abundante en aminoazúcares y azúcares neutros. Las microvellosidades y el glucocáliz constituyen el borde en cepillo (Ganong 2003).



Las glándulas intestinales (criptas de Lieberkuhn) están compuestas por epitelio simple cilíndrico que es continuo con el epitelio de las vellosidades; estas glándulas constituyen el sitio de proliferación celular, estas células se encuentran ubicadas en el epitelio de la mucosa del intestino y existen por lo menos cinco tipos celulares:

- Enterocitos: su función principal es la absorción.
- Células caliciformes: son glándulas unicelulares mucosecretantes.
- Células de Paneth: cuya función primaria es mantener la inmunidad innata de la mucosa mediante la secreción de sustancias antimicrobianas.
- Células enteroendocrinas: producen diversas hormonas endocrinas y paracrinas.
- Células M (células con micropliegues): son enterocitos modificados que cubren grandes nódulos linfáticos de la lámina propia (Ganong, 2003).

INTESTINO DELGADO. CRIPTAS DE LIEBERKUHN



FIGURA No.3. Se desea mostrar las criptas de Lieberkuhn.



2.3 FISIOLOGÍA Y ANATOMÍA GASTROINTESTINAL.

El sistema digestivo contiene cerca de 100 millones de neuronas sensitivas, interneurales y neuronas motoras en humanos. Está formado y modulado por un sistema extrínseco el cual es la inervación simpática y parasimpática del tubo digestivo y uno intrínseco que es el propio sistema entérico (los plexos submucosos y mientérico) y ambos se comunican ampliamente (Michael y Gorden, 2005).

El sistema nervioso entérico está constituido por dos redes principales de fibras nerviosas intrínsecas que conforman la vía gastrointestinal, las cuales son:

- El plexo mientérico (plexo Auerbach). Se localiza entre las capas musculares y longitudinales externa y circular media; inerva las capas del músculo liso circular y longitudinal, tiene a su cargo principalmente el control motor (Ganong, 2003).
- El plexo submucoso (plexo de Meissner). Se localiza entre la capa circular media y la mucosa, inerva el epitelio glandular, las células intestinales endocrinas y los vasos sanguíneos de la submucosa y además esta involucrado sobre todo en el control de la secreción intestinal. Es modulado por la acetilcolina, la noradrenalina, la serotonina, GABA y ATP, la mayoría de éstos se encuentran también en el cerebro (Ganong, 2003).



Tabla No 1. Neurotransmisores y neuromoduladores del sistema nervioso entérico (Michael y Gorden, 2005).

↑ aumenta. ↓ disminuye.

Sustancia	Origen	Acciones.
Acetilcolina (Ach).	Neuronas colinérgicas.	Contracción del músculo liso en la pared del intestino. Relajación de los esfínteres ↑Secreción salival. ↑Secreción gástrica. ↑Secreción pancreática.
Noradrenalina.	Neuronas adrenérgicas.	Relajación del músculo liso parietal. Contracción de esfínteres. ↑Secreción salival.
Péptido intestinal vasoactivo (VIP).	Neuronas de la mucosa y músculo liso.	Relajación del músculo liso. ↑Secreción intestinal. ↑Secreción pancreática.
Péptido liberador de gastrina (GRP) o bombesina.	Neuronas de la mucosa gástrica.	↑Secreción de gastrina.
Encefalinas (opiáceos).	Neuronas de la mucosa y músculo liso.	Contracción del músculo liso ↓Secreción intestinal.
Neuropéptido Y.	Neuronas de la mucosa y músculo liso.	Relajación de músculo liso ↓Secreción intestinal.
Sustancia P.	Secretada de manera concurrente con Ach.	Contracción de músculo liso. ↑Secreción salival.



El plexo submucoso suprime tónicamente el transporte líquido y de electrolitos, limita la capacidad de absorción intestinal, ambos procesos mediados por neurotransmisores liberados por las células motoras (Guyton, 2006).

La pérdida de función del sistema nervioso entérico tiene consecuencias clínicas graves, lo cual incluye dolor, distensión abdominal y riesgo de una perforación intestinal (Guyton, 2006).

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:

- La peristalsis esofágica.
- La relajación del esfínter esofágico inferior.
- La función del esfínter pilórico.
- El acomodo y peristalsis gástrica (Guyton, 2006).

El tubo digestivo se extiende desde el extremo proximal del esófago hasta el extremo distal del conducto anal, la pared gástrica comprende cuatro capas, de la más superficial a la más profunda son:

- 1.- Serosa.
- 2.- Muscular.
- 3.- Submucosa.
- 4.- Mucosa (Ganong, 2003).

Serosa.

Es una membrana compuesta por una capa de epitelio simple llamado mesotelio. Vasos sanguíneos y linfáticos de gran calibre y troncos nerviosos atraviesan la serosa para alcanzar la pared del tubo digestivo (Ganong, 2003).



Capa muscular.

La muscular consiste en dos capas concéntricas de músculo liso relativamente gruesas. Las células de la capa interna se denominan capa con orientación circular, la capa externa recibe el nombre de capa con orientación longitudinal. Entre las dos capas musculares hay una delgada lámina de tejido conjuntivo. Dentro de este tejido conjuntivo está el plexo mientérico que contiene los somas (células ganglionares) de neuronas parasimpáticas posganglionares y de neuronas del sistema nervioso entérico, así como vasos sanguíneos y vasos linfáticos (Guyton, 2006).

Capa submucosa.

La submucosa es una capa gruesa, que contiene vasos sanguíneos y linfáticos, un plexo nervioso y a veces glándulas; permite a la mucosa deslizarse sobre la capa muscular (Guyton, 2006).

Capa mucosa.

Es igualmente gruesa y con pliegues longitudinales. Se detiene en el píloro. Presenta un revestimiento epitelial con glándulas mucosas. Contiene las glándulas gástricas que segregan el jugo gástrico.

2.3.1 FUNCIONES DE LA MUCOSA.

Como se mencionó anteriormente, la estructura del esófago, del estómago y el intestino delgado y grueso difiere de manera considerable; la mayoría de las diferencias está en la mucosa. La mucosa tiene tres funciones principales: protección, absorción y secreción.

El epitelio de la mucosa sirve como barrera que separa la luz del tubo digestivo del resto del organismo (Berne, 2006).



La función absorbente de la mucosa permite que los alimentos digeridos, el agua y los electrolitos alcancen los vasos sanguíneos y linfáticos (Ganong, 2003).

La función secretora de la mucosa consiste en proporcionar lubricación, entrega de enzimas digestivas y anticuerpos a la luz del tubo digestivo y generar hormonas de acción local y regional (Berne, 2006).

2.3.1.1. FACTORES ENDÓGENOS Y EXÓGENOS AGRESIVOS DE LA MUCOSA.

Además de la secreción excesiva de HCL, otro de los factores endógenos agresivos a la mucosa es la producción excesiva del jugo pancreático, lo que sucede frecuentemente en una pancreatitis (Guyton, 2006).

En forma exógena existen factores agresivos que pueden romper el equilibrio gástrico como son:

- Las sustancias que tienden a romper la barrera y producir irritación gástrica: etanol, vinagre, sales biliares, así como otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), un ejemplo es la aspirina y fármacos relacionados los cuales al inhibir la síntesis de prostaglandinas inhiben la secreción de moco (Ganong, 2003).
- Los ácidos no ionizados y liposolubles (ácidos alifáticos) que al difundir a través de las membranas celulares pueden producir desde una ligera irritación hasta una inflamación o necrosis en el tejido gastrointestinal (Guyton, 2006).
- La presencia de la bacteria *Helicobacter pylori*, que tiene la capacidad de resistir el pH gástrico, por ello se establece en la zona gástrica; cuando el organismo intenta eliminarla produce un daño en la propia mucosa gástrica (Guyton, 2006).
- Etanol (Ganong, 2003). El etanol es una pequeña molécula que solubiliza a los lípidos, es hidrosoluble y penetra rápidamente en los tejidos suaves, como lo es la mucosa gástrica y duodenal.
- La nicotina y cafeína que al estimular la secreción gástrica, modifican las características del moco (Ganong, 2003).



2.3.1.2. FACTORES PROTECTORES DE LA MUCOSA.

Entre los factores protectores de la mucosa se encuentran:

- 1) La propia mucosa tiene tres funciones principales una de ellas es la protección, ya que el epitelio de la mucosa sirve como barrera que separa la luz del tubo digestivo del resto del organismo.
- 2) Las prostaglandinas promueven el flujo sanguíneo y la secreción del moco (Ganong, 2003).
- 3) El moco visible forma una gruesa cubierta viscosa gelificada que se adhiere a la superficie epitelial y protege contra la abrasión de los componentes más ásperos del quimo (Ganong, 2003).
- 4) El bicarbonato tiene la función de mantener un pH neutro y contribuye a la llamada barrera fisiológica de la mucosa gástrica, ya que su alta concentración protege al epitelio del contenido del jugo gástrico (Guyton, 2006).
- 5) Las glándulas cardiales ayudan a proteger el epitelio esofágico contra el reflujo ácido del estómago (Michael y Gorden, 2005).
- 6) Las membranas superficiales de las células de la mucosa y de las uniones estrechas entre las células constituyen también parte de la barrera mucosa, que protege de daño al epitelio gástrico (Berne, 2006).
- 7) Una bomba propia, cuya función es la difusión de iones sodio, hidrogeniones y potasio para mantener un gradiente de concentración ácido adecuado (Guyton, 2006).



2.3.1.3 GLÁNDULAS FÚNDICAS.

En la mucosa gástrica se encuentran las glándulas fúndicas ó gástricas, están compuestas por cuatro tipos celulares diferentes:

- Células mucosas del cuello.
- Células principales o adelomorfias.
- Células parietales o delomorfias.
- Células enteroendocrinas.
- Células indiferenciadas (Guyton, 2006).

Las células mucosas del cuello secretan un moco soluble (líquido). Las células principales están ubicadas en la parte profunda de las glándulas fúndicas, son células secretoras de pepsinogeno y una lipasa débil. Al contacto con el jugo gástrico ácido, el pepsinogeno se convierte en pepsina, una enzima proteolítica (Guyton, 2006).

Las células parietales secretan HCl y factor intrínseco, estas células se encuentran en el cuello de las glándulas fúndicas. Las células enteroendocrinas secretan somatostatina (células D) y gastrina (células G) (Ganong, 2003).

2.3.2. PRODUCCIÓN DEL HCl.

Las células parietales secretan HCl, estas células exhiben un sistema de canalículos intracelulares extenso que está en comunicación con la luz de la glándula. El HCl es producido en la luz de los canalículos intracelulares.

Las células parietales poseen diferentes tipos de receptores de membrana para sustancias que activan la secreción de HCl. La activación del receptor gástrico por la gastrina, una hormona peptídica gastrointestinal, es el principal mecanismo para la estimulación de la célula parietal (Figura 4).



Luego de la estimulación ocurren varios fenómenos en la producción del HCl, como son:

- 1) La producción de H^+ en el citoplasma de la célula parietal por la acción de la enzima anhidrasa carbónica. Esta enzima hidroliza ácido carbónico a H^+ y HCO^- .
- 2) El transporte de los iones H^+ desde el citoplasma a través de la membrana plasmática hacia la luz del canaliculo por acción de la bomba protónica (ATPasa de Na^+/K^+). Al mismo tiempo, el K^+ es transportado desde el canaliculo hacia el citoplasma celular en intercambio por los iones H^+ .
- 3) El transporte de K^+ y Cl^- desde el citoplasma de la célula parietal hacia la luz del canaliculo mediante la activación de canales de K^+ y de Cl^- .
- 4) La formación del HCl se da a partir de H^+ y de Cl^- que fueron transportados hacia la luz del canaliculo (Ganong, 2003).

PRODUCCIÓN DE ACIDO CLORHIDRICO.

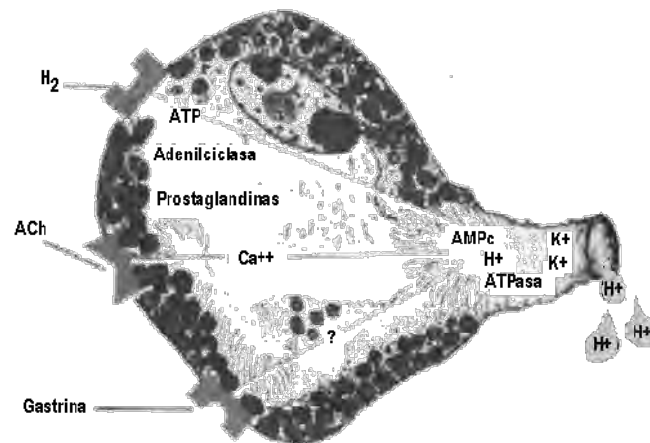


FIGURA No 4. La gastrina estimula a la célula parietal, por tanto se inicia la producción de H^+ por la acción de la anhidrasa carbonica, los H^+ se transportan desde el citoplasma a la luz del canaliculo por medio de la ATPasa iniciandose así el intercambio ionic K^+ por H^+ . El Cl^- se transporta desde el citoplasma hacia la luz del canaliculo mediante la activación de canales de K^+ y de Cl^- .



El ácido clorhídrico se encuentra en una concentración que va de 150 a 160 mmol/L y le imparte al jugo gástrico su pH bajo (<1.0 a 2.0) e inicia la digestión de las proteínas de la dieta. Como el HCl es bacteriostático, la mayoría de la bacterias que entran en el estómago con los alimentos digeridos son destruidas (Ganong, 2003), otra de las funciones que tiene el HCl es estimular la salida de la bilis y el jugo pancreático (Guyton, 2006).

Factores que modulan la secreción de HCl.

- 1) Fisiológicamente la gastrina estimula la secreción gástrica de ácido y de pepsina. En la actualidad se ha aclarado que la vía principal por la que la gastrina estimula la secreción de ácido es por medio de la célula parietal (Guyton, 2006).
- 2) Existen fibras vagales que liberan acetilcolina que actúa en forma directa sobre células localizadas en el cuerpo y fondo del estómago, proporcionando una mayor secreción de ácido (Guyton, 2006).
- 3) Los estados psíquicos presentan efecto sobre la secreción gástrica, los cuales se median principalmente en la vía de los vagos. Así, el miedo y la depresión disminuyen la secreción gástrica (Guyton, 2006).
- 4) El alimento en el estómago acelera el incremento de la secreción gástrica producida por la vista y el olor del alimento también por la presencia de alimento en la boca (Guyton, 2006).



2.3.3 HORMONAS GASTROINTESTINALES.

Existen hormonas que proporcionan un mejor funcionamiento del sistema gastrointestinal, y se clasifican en dos familias:

1) La familia de la gastrina, de la cual son miembros:

- La gastrina: estimula la secreción gástrica de ácidos y de pepsina, así como la estimulación del crecimiento de la mucosa del estómago y de los intestinos delgado y grueso.
- Colecistocinina (CCK) produce la contracción de la vesícula biliar incrementado la secreción del jugo pancreático abundante en enzimas. Esta hormona aumenta la secreción de la secretina para producir un jugo pancreático alcalino. También inhibe el vaciamiento gástrico, ejerce efecto trófico sobre el páncreas, puede intensificar la motilidad del intestino delgado y del colon. Asimismo, se dispone de alguna evidencia de que, junto con la secretina, aumenta la contracción del esfínter pilórico y, por tanto, evita el reflujo de los contenidos duodenales hacia el estómago (Ganong, 2003., Guyton, 2006).

2) La familia de la serotonina, cuyos principales miembros corresponden a:

- Secretina: incrementa la secreción del bicarbonato por las células ductales del páncreas y las vías biliares; por tanto ocasiona la producción del jugo pancreático acuoso y alcalino, el cual llega al duodeno y neutraliza el ácido proveniente del estómago.
- Polipéptido inhibidor gástrico (GIP): se produce en las células de la mucosa de duodeno y yeyuno, no posee una actividad inhibidora gástrica, pero estimula la secreción de insulina; con frecuencia se le llama polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa.
- La acción integrada de la gastrina, CCK, secretina y GIP, facilitan la digestión y empleo de los nutrimentos absorbidos (Guyton, 2006).



Tabla No 2. Acción fisiológica de algunas hormonas gastrointestinales (Ganong, 2003).

Acción principal.			
Hormona	Sitio de síntesis	Estimula	Ihibe.
Gastrina.	Estómago.	Secreción ácida gástrica.	Vaciamiento gástrico.
Colecistocinina (CCK).	Duodeno. Yeyuno.	Contracción de la vesícula biliar. Secreción de enzimas pancreáticas. Secreción de ion bicarbonato por el páncreas. Crecimiento pancreático.	Vaciamiento gástrico.
Secretina.	Duodeno.	Secreción de enzimas pancreáticas. Secreción de ion bicarbonato por el páncreas. Crecimiento pancreático.	Secreción ácida gástrica.
Péptido inhibidor gástrico (GIP).	Duodeno Yeyuno.	Liberación de insulina.	Secreción ácida gástrica.
Motilina.	Duodeno. Yeyuno.	Motilidad gástrica Motilidad intestinal.	



Continuación de la tabla No 2. Acción fisiológica de otras hormonas en el tubo digestivo (Ganong, 2003).

Acción principal.			
Hormona.	Sitio de síntesis.	Estimula.	Inhibe.
Candidatos hormonales.			
Polipéptido pancreático.	Páncreas.		Secreción de enzimas pancreáticas. Secreción de ion bicarbonato por el páncreas.
Péptido YY.	Íleon. Colon.		Secreción ácida gástrica. Vaciamiento gástrico
Péptido similar glucagón 1 (GLP-1).	Íleon. Colon.	Liberación de insulina.	Secreción ácida gástrica. Vaciamiento gástrico.
Hormonas paracrinas.			
Somatostatina.	Mucosa de todo el tubo digestivo.		Liberación de gástrica. Secreción ácida gástrica. Liberación de otras hormonas gastrointestinales.



Histamina.	Mucosa de todo el tubo digestivo.	Secreción ácida gástrica.	
Hormonas neuroendocrinas.			
Bombesina.	Estómago.	Liberación de gastrina.	
Encefalinas.	Mucosa y músculo liso de todo el tubo digestivo.	Contracción del músculo liso.	Secreción intestinal.
Péptido intestinal vasoactivo (VIP).	Mucosa y músculo liso de todo el tubo digestivo.	Secreción pancreática Secreción intestinal.	Contracción del músculo liso. Contracción esfinteriana.

2.3.4 MOTILIDAD Y VACIAMIENTO GASTRICO.

La motilidad se refiere a la contracción y relajación de las paredes y esfínteres del tubo digestivo, son tres los componentes de la motilidad gástrica: a) relajación de la región bucal del estómago para recibir el bolo de alimento procedente del esófago, b) contracciones que reducen el tamaño del bolo y lo mezclan con secreciones gástricas para iniciar la digestión, y c) contracciones que impulsan el quimo al interior del intestino delgado (Constanzo, 2000).



El alimento en la boca se mezcla con la saliva y se impele al esófago, luego, las ondas peristálticas en éste mueven el alimento al estómago, lo anterior se resume en lo siguiente:

La relajación receptiva está mediada vagalmente y se desencadena por los movimientos de la faringe y del esófago. Las ondas peristálticas controladas por el ritmo electrónico básico (REB) gástrico inician poco después y barren hacia el píloro. La contracción del estómago distal producida por cada onda se denomina sístole antral y puede durar hasta 10 segundos; las ondas se presentan 3 a 4 veces por segundo (Guyton, 2006).

Con el ingreso del alimento al estómago, el fondo y la porción superior del cuerpo de este se relajan y acomodan el alimento. Enseguida comienza el peristaltismo en la porción inferior del cuerpo para mezclar y moler el alimento, y así permitir el paso de porciones pequeñas semilíquidas a través del píloro (Ganong, 2003).

El estómago es un órgano inteligente que permite modificar la velocidad del vaciamiento de su contenido, según sean las características físicas y químicas del alimento.

- Vaciamiento gástrico de alimentos líquidos: los alimentos comienzan a vaciarse casi de inmediato, el tiempo medio es de 20 minutos.
- Vaciamiento gástrico de alimentos sólidos o semisólidos: en promedio el estómago requiere de 1 hora para vaciar una comida ligera de pan y una bebida, y de 3 h para una comida más elaborada.

Además existen factores adicionales de vaciamiento gástrico: como la osmolaridad, el volumen, la composición, el tamaño de las partículas y el pH de los alimentos; de este modo los alimentos isoosmolares se vacían con mayor rapidez del estómago que los alimentos hipotónicos o hipértónicos, los alimentos con alto contenido de grasas se vacían con mas lentitud que los ricos en carbohidratos (Drucker, 2005).



De igual forma la velocidad a la que se vacía el estómago en el duodeno depende del tipo de alimento ingerido; ejemplo: 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 ocurre después de una comida que contenga grasas (Berna, 2006).

2.3.4.1 MOTILIDAD INTESTINAL.

La motilidad del intestino delgado sirve para mezclar el quimo con enzimas digestivas y secreciones pancreáticas, exponer los nutrientes a la mucosa intestinal para su absorción e impulsar el quimo no absorbido a lo largo del intestino delgado hacia el interior del intestino grueso (Costanzo, 2000).

3.- ÚLCERA PÉPTICA.

Una úlcera péptica es una zona de la mucosa erosionada por acción digestiva del jugo gástrico, se presentan con más frecuencia en los primeros centímetros de duodeno a lo largo de la curvatura menor del extremo antral del estómago, y más raramente en el extremo inferior del esófago, donde con frecuencia es debido al reflujo de los jugos gástricos (Meyers, 1998).

La definición de Awrence (2003), señala que la ulcera péptica es una rotura en la mucosa gástrica o duodenal que se origina cuando los factores agresivos de la mucosa normal están deteriorados o son superados por los factores agresivos, como el ácido y la pepsina; las úlceras se extienden a través de la mucosa muscular y suelen ser mayores a 5mm de diámetro.



Las úlceras de manera común se producen cinco veces más en el duodeno, y se presentan con mayor frecuencia en varones que en mujeres. La edad también es un factor importante ya que es entre los 30 y 55 años de edad cuando se presentan las úlceras duodenales, mientras que las úlceras gástricas son más frecuentes entre los 55 y 70 años (Awrence, 2003).

Entre las complicaciones principales de las úlceras pépticas encontramos:

- Hemorragia: es la más frecuente, es la primera causa de muerte, afecta la pared de una arteria grande, quedando como una cicatriz fibrosa, provocando una hemorragia torrencial.
- Perforación: es la destrucción tisular que se extiende con rapidez perforando la pared del órgano.
- Penetración: puede causar una pancreatitis; también puede afectar otras estructuras, como la vía biliar, el hígado o el colon.
- Obstrucción: es menos frecuente que la hemorragia o la perforación, se presenta en su mayoría en el canal pilórico, la obstrucción es causada por una cicatriz fibrosa la cual distorsiona y engruesa la región pilórica causando un estrechamiento conllevando a una total o parcial obstrucción de la luz.

3.1 CAUSAS QUE CONLLEVAN A UNA ÚLCERA PÉPTICA.

En la actualidad se reconocen cuatro causas principales de úlcera péptica:

- AINES
- Infección crónica por *Helicobacter pylori*.
- Estados hipersecretores ácidos como el síndrome de Zollinger-Elison.
- Un incremento en la concentración de ácidos biliares dentro del contenido gástrico (Olbe, 1994).



Los AINES inhiben de forma selectiva la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la principal enzima implicada en la producción de prostaglandina en la mucosa gastrointestinal y en la citoprotección gástrica (Awrence. 2003).

H. pylori debilita el revestimiento mucoso que protege el estómago y el duodeno, lo cual permite que el ácido afecte la superficie sensible que se halla por debajo de dicho revestimiento. Por efecto tanto del ácido como de las bacterias, esa superficie delicada se irrita y se forma una llaga o úlcera (Lahaierg. 2000).

El síndrome de Zollinger-Elison es un padecimiento causado por la producción anormal de la hormona gastrina produciendo altos niveles de ácido clorhídrico en el estómago.

3.2 ETIOLOGÍA Y PATOLOGÍA DE LA ÚLCERA PÉPTICA

Cualquier mecanismo que aumente la producción de jugo gástrico, o que suprima los mecanismos de defensa contra el mismo, puede provocar una úlcera péptica (Meyers, 1998).

Entre los factores que favorecen la formación de úlceras pépticas (tanto gástricas como duodenales) se encuentran:

- La ingesta de AINES, los cuales reducen la resistencia de la mucosa.
- El reflujo del contenido duodenal hacia el estómago (Meyers, 1998).
- Infección por *H. pylori*.
- Estados hipersecretorios de ácidos como el síndrome de Zollinger –Elison.
- El estrés.
- La ingesta de alimentos irritantes como los picantes y bebidas carbonatadas.
- La ingesta frecuente de alcohol.



La incidencia de úlceras gástricas inducidas por AINE'S es del 10 al 20% y de 2 a 5% de úlcera duodenal en los usuarios crónicos de AINE. Esto inhibe de forma selectiva la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la principal enzima implicada en la producción de prostaglandina en la mucosa gastrointestinal y en la citoprotección gástrica (Awrence, 2003).

La frecuencia de infección por *H. pylori* en pacientes con úlcera duodenal es cerca de 70 a 75%, muchos de los pacientes infectados por *H. pylori* tienen aumento en la secreción ácido gástrica (Awrence, 2003). La vía de transmisión es fecal-oral, la tasa de infección es mayor en los países más pobres en los cuales se carece de instalaciones sanitarias y una higiene personal deficiente (Araiza, 2003).

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

3.3 SIGNOS Y SÍNTOMAS DURANTE LA ÚLCERA PÉPTICA.

La manifestación fundamental de la úlcera péptica puede presentarse con uno o mas de los cuatro signos y/o síntomas (Awrence, 2003):

- Dolor localizado al epigastrio, se describe como penetrante, sordo, doloroso o “similar al hambre”.
- Presencia de náuseas, anorexia o vómito.
- Modificación de la motilidad (diarrea o estreñimiento).
- Sangrado gastrointestinal, por tanto la prueba de sangre oculta en heces es positiva en la tercera parte de los pacientes, ya que generalmente es consecuencia de los anteriores.



La rotura de la mucosa gástrica o duodenal conlleva a un dolor sordo doloroso. Algunas personas sienten alivio del dolor con la ingesta de alimentos o antiácidos y una recurrencia del dolor de 2 a 4 horas, por el contrario hay personas que manifiestan un empeoramiento del dolor al ingerir comida (Awrence, 2003).

Con las úlceras gástricas pueden producirse náuseas y anorexia. El vómito y la pérdida de peso significativos son poco comunes con la enfermedad ulcerosa no complicada (Meyers, 1998).

Otros factores que complican y son consecuencia de la patología ulcerogastrointestinal son:

- Deshidratación.
- Sepsis.
- Sangrado.

La deshidratación se puede presentar como resultado de la modificación en el ingreso o salida de líquidos que atraviesa a diario el tracto gastrointestinal (Stevens y Lowe, 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 y Lowe, 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 y Lowe, 2002).

3.4.- LA ÚLCERA PÉPTICA 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 infecciones (Benítez, 1998).



Los medicamentos utilizados para tratar padecimientos como la 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 cual de manera indirecta nos señala que la población mexicana tiene una alta incidencia de úlceras (Espejo y Noguez, 1990).

Se han 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 (Benitez, 1998). En un estudio realizado con pacientes en el Hospital de Nutrición, el 10% de ellos presentó úlcera péptica, de los cuales el 66% 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 duodenales 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.

La terapéutica médica usual de la úlcera péptica se clasifica en dos, la farmacológica y la no farmacológica.

3.5.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Los fármacos usados son sustancias químicas simples que actúan por neutralización directa del ácido, por amortiguación del ácido, o por adsorción del ácido.

Dentro de la farmacología se encuentra (Espejo y Noguez, 1990; Sánchez 1991):



3.5.1.1 ANTIÁCIDOS.

Los antiácidos gástricos son bases débiles que reaccionan con el ácido clorhídrico gástrico para formar una sal y agua. Esto neutraliza el ácido y, al hacerlo, aumenta el pH gástrico. Los antiácidos utilizados con mayor frecuencia son el bicarbonato de sodio, el carbonato de calcio, el hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio (Remington, 2003).

La mayor parte de los antiácidos de uso actual tienen como elemento constitutivo principal hidróxidos de magnesio o de aluminio, solos o en combinación y, ocasionalmente se combinan con bicarbonatos de sodio o una sal de calcio (Katzung, 2002).



Tabla No 3. Fármacos utilizados en el tratamiento de la úlcera péptica.

Fármaco.	Clasificación.	Ejemplos.	
Antiácidos.	<ul style="list-style-type: none"> • Bicarbonato. • Hidróxido de aluminio. • Hidróxido de magnesio. 	Solos o combinados con bicarbonatos de sodio o una sal de calcio.	
Antisecretores.	<ul style="list-style-type: none"> • Anticolinérgico. 	Pirancepinas.	
	<ul style="list-style-type: none"> • Antihistaminicos. 	Cimetidina. Ranitidina. Famotidina. Nizatidina.	
	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores Enzimáticos. 	Omeprazol. Lansoprazol. Rabeprazol. Pantoprazol.	
	<ul style="list-style-type: none"> • Antagonistas de la gastrina. 	Preglumida.	
Citoprotectores.	<ul style="list-style-type: none"> • Sucralfato. 		
	Prostaglandinas y sus análogos.	Misoprasol.	
	Citoprotección Prostaglandina Independiente.	Grupo sulfhidrido.	Cisteina. Metionina. Glutación.
		Factor de crecimiento epidérmico.	
		Somatostatina.	
		Meciadanol.	
		Antibióticos.	Sulglícótidos. Esaprazol. Alginato.
	<ul style="list-style-type: none"> • citoprotectores de tipo adaptativo. 	Sucralfato, Carbenoxolona y Sales de bismuto.	



Tabla No 4. Características de los antiácidos.

Principales constituyentes de los antiácidos.				
Constituyente.	Propiedad neutralizante.	Sal formada en el estómago.	Solubilidad de la sal.	Efectos adversos.
Na HCO ₃ .	Alta.	NaCl.	Alta.	Alcalosis sistémica, retención de líquidos.
CaCO ₃ .	Moderada.	CaCl ₂ .	Moderada.	Hipercalcemia, nefrolitiasis.
Al(OH) ₂ .	Alta.	AlCl ₃ .	Baja.	Estreñimiento, hipofosfatemia; la adsorción reduce la biodisponibilidad.
Mg(OH) ₂ .	Alta.	MgCl ₂ .	Baja.	Diarrea, hipermagnesemia (en pacientes con insuficiencia renal).

En forma general los antiácidos tienen pocas reacciones adversas entre las cuales se encuentran diarrea, síndrome de lactoalcalosis, hipercalcemia y bloqueo intestinal de fósforo. Niveles sanguíneos excesivos de magnesio pueden producir depresión del SNC (Meyers, 1995).



3.5.1.2 ANTISECRETORES.

En este grupos se encuentran clasificados: los anticolinérgicos, los antihistamínicos, los inhibidores enzimáticos y los antagonistas de la gastrina (Katzung, 2002).

ANTICOLINÉRGICOS (Antimuscarínicos).

Los antagonistas colinoreceptores, en la actualidad son utilizados como complementos a los antagonistas de los receptores H₂. Los anticolinérgicos como la atropina se desplazaron por compuestos tricíclicos como lo es la pirancepina (Goodman, 1993), un antimuscarínico con actividad relativamente selectiva para los receptores gástricos M₁ muscarínicos, entre los efectos adversos se encuentra la resequedad de la boca y la visión borrosa, se usan en Europa (Katzung, 2002).

ANTIISTAMÍNICOS (BLOQUEANTES H₂).

Los antihistamínicos disminuyen la acidez del estómago al bloquear la acción de la histamina, sustancia que participa en el desencadenamiento de la secreción gástrica ácida, estos fármacos son capaces de reducir la secreción ácida en un 80 - 90% aumentando así el pH de 1 (Loebl, 1986). En la actualidad, se dispone de cuatro antagonistas de receptores H₂: cimetidina (el más utilizado), ranitidina, famotidina y nizatidina (Katzung, 2002).

La cimetidina bloquea la acción de la histamina al ocupar competitivamente los receptores de la histamina (H₂) en la mucosa gástrica. Esta, a su vez, inhibe la liberación de ácido gástrico (clorhídrico). Su eficacia clínica se compara con los nuevos antagonistas de los receptores H₂ como la ranitidina, famotidina y nizatidina (Loebl, 1986).



Los efectos adversos de la cimetidina son raros, entre ellos se encuentran la diarrea leve y transitoria, dolor muscular, mareos y erupciones, ginecomastia discreta. Ligeramente aumento de la creatinina plasmática y transaminasa sérica. Entre sus interacciones farmacológicas se ha visto que aumenta su toxicidad con warfarina y antiácidos (Loebl, 1986).

La ranitidina es un antagonista de los receptores H₂, Este fármaco inhiben la secreción ácida estimulada por gastrina e histamina, y reducen la secreción ácida estimulada por acetilcolina; la secreción de pepsina también disminuye con la reducción del volumen de jugo gástrico (Rang, 2002).

La ranitidina interactúa con la warfarina, las benzodiazepinas, el fentanilo, el metoprolol y el acetaminofeno. Se han observado reacciones adversas como cefaleas, malestar general, mareos, constipación, náuseas, dolor abdominal y erupciones cutáneas (Katzung 2002).

La nizatidina es un inhibidor reversible de los receptores H₂, estimula la actividad contráctil del estómago, causando una disminución en el tiempo de vaciado. Este efecto puede estar relacionado con la capacidad de la nizatidina de inhibir a la acetilcolinesterasa (Katzung, 2002). Dentro de las reacciones adversas se encuentra la somnolencia, diaforesis y urticaria (Remington, 2003).

La famotidina presenta un antagonismo específico en receptores H₂; produce la supresión de la secreción ácida de las células aprietales, 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). Las reacciones adversas son cefalea, mareos, constipación y diarrea (Remington, 2003).



INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES.

La vía final común de la secreción ácida gástrica es la bomba de protones, una H⁺/K⁺ ATPasa. La esencia fisiológica de esta enzima consiste en el intercambio de iones hidrógeno por iones potasio. De esta forma el hidrógeno es secretado por la célula parietal en la luz gástrica (responsables del ambiente ácido), en intercambio de potasio (Remington, 2003). Los fármacos inhibidores de la bomba de protones son: omeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol. Son fármacos muy potentes que consiguen inhibir la secreción ácida en un 90-95%, siendo por ello más eficaces que los bloqueantes (Katzung, 2002). Los inhibidores de la bomba de protones son fármacos que requieren ser protonizados y esto sólo puede ocurrir cuando la bomba de protones se externaliza y segrega ácido.

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.

Son fármacos que aumentan los mecanismos protectores de la mucosa y/o proporcionan una barrera física sobre la superficie de la úlcera (Rang, 2002). El sucralfato es un fármaco protector de la mucosa, el cual es un disacárido cuyo mecanismo de acción implica la polimerización y la fijación selectiva al tejido ulceroso necrótico, donde puede actuar como una barrera para el ácido, la pepsina o la bilis. Además, el sucralfato puede absorber directamente sales biliares, este fármaco puede estimular la síntesis endógena de prostaglandinas (Katzung, 2002).



PROSTAGLANDINAS Y SUS ANÁLOGOS.

Las prostaglandinas son ácidos grasos oxigenados de cadena larga producida por la mucosa gástrica e intestinal y se piensa que tienen un efecto citoprotector ya que protegen las células mucosas más profundas de la lesión necrótica, el principal mecanismo de acción es la inhibición de la secreción gástrica (Katzung, 2002).

El misoprostol es un análogo estable de la prostaglandina, por tanto inhibe la secreción ácida gástrica y basal como la que se produce en respuesta a los alimentos, histamina, pentagastrina y cafeína, por una acción directa sobre la célula parietal. Mantiene o aumenta el flujo sanguíneo mucoso y aumenta la secreción de moco y bicarbonato.

El misoprostol se usa para prevenir la lesión gástrica que puede ocurrir con el uso crónico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los efectos adversos son diarrea y calambres abdominales; también pueden producirse contracciones uterinas (Rang, 2002).

CITOPROTECCIÓN PROSTAGLANDINA-INDEPENDIENTE.

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

- Grupo sulfhidrilo.
- Factor de crecimiento epidérmico (FCE).
- La somatostatina.
- Meciadanol.
- Antibióticos.



GRUPOS SULFHIDRILO.

La cisteína, la metionina y el glutatión son compuestos con este tipo de grupos, son naturales de la mucosa gástrica que 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 estros compuestos pueden estimular la síntesis de prostaglandinas o reducir la producción de los contenidos mucosos de leucotrienos, las cuales favorecen la producción de lesiones ulcerosas (Konturek, 1990; Martínez, 1993).

FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (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 prostaglandinas 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-d 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 prostaglandinas endógenas (Konturek, 1990).



Las prostaglandinas fueron las primeras sustancias denominadas como citoprotectores, pero hoy en día existen más citoprotectores catalogados como de tipo adaptativo, estos son:

- El Sucralfato.
- El Carbenoxolona.
- Las sales de bismuto.

SUCRALFATO.

El sucralfato reduce la secreción ácida en un 50% siendo este su efecto más importante. Este citoprotector forma un complejo que se adhiere a la úlcera junto con el exudado proteináceo del sitio ulceroso; este complejo cubre el lugar donde se encuentra la úlcera y lo protege contra los ataques del ácido, la pepsina y las sales biliares.

Estudios realizados indican que el sucralfato aumenta la síntesis de prostaglandina, lo que incrementa la protección de la mucosa, al estimular la secreción de moco y bicarbonato (Remington, 2003).

Los efectos indeseados son escasos; el más común es el estreñimiento, que ocurre en el 0-15% de los pacientes tratados. Menos frecuentes son: sequedad de boca, náuseas, vómito, cefalea y erupciones (Rang, 2002).



CARBENOXOLONA.

La carbenoxolona es un derivado sintético del ácido glicirrico (una sustancia extraída del regaliz). No está claro el mecanismo de acción, pero se piensa que implica un incremento en la producción, secreción y viscosidad de moco intestinal. Se ha limitado la utilidad clínica de este fármaco ya que entre sus efectos colaterales se encuentran hipertensión, retención de líquidos e hipopotasemia. La carbenoxolona todavía sigue bajo investigación en EUA (Katzung, 2002).

SALES DE BISMUTO.

Los compuestos de bismuto actúan fijándose selectivamente a una úlcera, recubriéndola y protegiéndola del ácido y la pepsina. Forman un complejo glucoproteína-bismuto con el moco que tiende a crear una barrera protectora contra la digestión péptica ácida.

Otro mecanismo de acción sugerido incluye la inhibición de la actividad de la pepsina, y la estimulación de la prostaglandina que a su vez estimula la secreción de moco y bicarbonato; por último tiende a estimular el factor de crecimiento epidérmico, por tanto acelera la curación de la úlcera (Remington, 2003; Katzung, 2002).

El subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol) se ha usado para estudios en EUA. El bismuto de dicitrato tripótasio se ha probado extensamente en Europa (Katzung, 2002).

Las sales de bismuto (subcitrato de bismuto coloidal, dicitratobismuto tripótasio) se usan en pautas de combinación para tratar la infección de *H. pylori*, posee efecto tóxico sobre el bacilo y también puede prevenir su adherencia a la mucosa o inhibir sus enzimas proteolíticas (Rang, 2002).



Cuando estos compuestos se combinan con antibióticos, como el metronidazol y tetraciclina, se ha visto que los índices de curación de úlceras son hasta de 98% (Katzung, 2002).

Los efectos indeseados incluyen náuseas, vómitos y tiñe de negro la lengua y las heces. El bismuto es excretado por orina. Si la función renal está afectada, concentraciones plasmáticas elevadas pueden producir encefalopatía (Rang, 2002).

3.5.1.4 ANTIBIÓTICOS.

- Sulglicótido.
- Esaprazol.
- Alginato.

SULGLICÓTIDO.

Este es un glicopéptido en forma de sal de sodio y actúa como un agente que cubre la mucosa, su acción está relacionada con la síntesis de prostaglandinas 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 las lesiones se relacionan con la secreción gástrica. Interviene en mecanismos de defensas tales como:

- Actividad citoprotectora que depende pobremente de la liberación de prostaglandinas endógenas.
- Incremento de la producción de moco, proporcionando 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 éste sobre el contenido gástrico evita el reflujo (Benítez, 1998).

3.5.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.

- Extirpación de grandes porciones del estómago.
- Vagotomía.
- Disminución de situaciones que causen estrés, que podrían aumentar la secreción de ácidos.
- Prohibición del tabaco.
- Eliminación de alcohol, la aspirina u otras sustancias capaces de irritar la mucosa gastroduodenal.
- Prescripción de una dieta blanda.

VAGOTOMÍA.

El nervio vago inerva todo el intestino, excepto el tercio distal del colon, es una vía sensorial. Su función principal es identificar el contenido intestinal e informar al tallo cerebral y los centros superiores de la presencia de alimentos, actividad motora y distensión en la luz del tubo digestivo (Drucker, 2005).



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 (Martínez, 2005).

La vagotomía temporalmente bloquea casi toda la secreción gástrica y cura la úlcera en menos de una semana después de la nervación. Por desgracia, reaparece gran parte de la secreción gástrica tres a seis meses más tarde y en muchos enfermos también reaparece la úlcera. Para tratar una úlcera rara vez se lleva a cabo la vagotomía ya que en ocasiones puede ir acompañada de la atonía gástrica y en estos casos la motilidad del estómago se reduce tanto que el vaciamiento gástrico es casi nulo (Meyers, 1998).

4.- MODELOS EXPERIMENTALES FARMACOLÓGICOS 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 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 nos 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 (Martínez, 2005).



Las úlceras gástricas pueden ser producidas en ratas por una variedad de métodos (Martínez, 2005).

- Lígado de píloro.
- Formación de úlceras por estrés (Ejercicio forzado, cirugías de la columna vertebral, aplicación de choque eléctricos, frío).
- Por la administración estandarizada de AINE'S (ácido acetilsalicílico e indometacina).
- Administración de sales biliares.
- Administración de etanol absoluto o en varias concentraciones (20-100%).
- Administración de solución de glucosa concentrada.

Todos los anteriores se fundamentan en alterar los mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal ya que 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.

- La barrera muco-bicarbonato que crea un gradiente constante de pH necesario para mantener neutra la superficie de las células epiteliales.
- Los surfactantes (fosfolípidos anforéticos) que aumentan la hidrofobicidad de las membranas haciéndolas mas resistentes a agentes hidrofílicos agresores junto con los surfactantes se encuentran los sulfhidrilos no proteicos que se ligan a radicales libres protegiendo así el epitelio.
- Provisión de nutrientes o el suministro de oxígeno.
- Secreción de iones H^+ (alterados por la secreción 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 lesiones proporciona un índice de lesión que refleja la gravedad de la lesión de la mucosa (Martínez, 2005).

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 salicilico (aspirina) y el naproxeno son antiinflamatorios no esteroideos (AINE'S) que al ser administrados oralmente produce lesiones gástricas por inhibir la biosíntesis de prostaglandinas (principalmente PGE2), cuya función principal es la de estimular la secreción de moco y de ácido; además de lesionar directamente la mucosa (Araiza, 2007).

4.2 LESIÓN GÁSTRICA INDUCIDA POR ESTRÉS. (MÉTODO DE SENA 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.

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; por tal motivo se le reconoce como un mecanismo complejo multifactorial (Araiza, 2007).



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

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

- Disminución en la producción de moco gástrico.
- Aumento en la producción de radicales libres.
- Disminución de la motilidad gástrica.
- Aumento de la liberación de la histamina.
- Aumento en el flujo sodio potasio.
- Aumento en el flujo de calcio.
- Aumento en la producción de leucotrenios.
- 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, 2005).

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; a concentraciones elevadas promueve la solubilización de la mucosa gástrica disminuye la mucina intracelular con una salida luminal de bicarbonatos y electrolitos a través del lumen. Otro de los efectos tóxicos es la producción de una necrosis directamente en la mucosa, la lesión se caracteriza por la presencia de focos hiperémicos y hemorrágicos, comprometiendo exclusivamente el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica (Estrada 1985). Mientras que a concentraciones bajas el alcohol inhibe la síntesis de moco y la secreción de bicarbonato.

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 definió en China en 1980 a las “plantas medicinales” como todo vegetal que contiene en uno o más de sus órganos sustancias que pueden ser utilizados con fines terapéuticos o preventivos o que son precursores de hemisíntesis quimiofarmacéutica.

Las plantas medicinales elaboran en su metabolismo una sustancia denominada “principio activo” la cual se define como el principal responsable de las acciones y efectos farmacológicos y por tanto es de uso terapéutico, pudiendo servir para la elaboración de medicamentos (Katzung, 2002). Los principios activos son metabolitos secundarios y no son esenciales en el desarrollo de la planta. Son relativamente estables por lo que se pueden encontrar tanto en plantas frescas como desecadas (Fernández, 2002).

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.

Un fármaco es toda sustancia química capaz de interactuar con un organismo vivo, y un fitofármaco es 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 (Katzung, 2002).

Un fitofármaco puede prepararse a partir de (Kuklinski, 2000):

- Las partes vegetales cortadas o pulverizadas.
- Los jugos de las plantas.
- Las tinturas, las maceraciones en aceite y los destilados.
- Los extractos de las partes de la planta, obtenida por diferentes procedimientos.



6.- MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE PLANTAS MEDICINALES (Kuklinski, 2000).

Con el fin de mejorar el rendimiento de la extracción y la reproductibilidad de la misma hay que someter el material vegetal en estudio a una serie de operaciones preliminares:

- Identificación botánica del material: género, especie, origen, etc.
- Selección de la parte vegetal a extraer: hojas, raíces, flores, semillas, etc.
- Inactivación de los sistemas enzimáticos del vegetal cuando se trabaja con material fresco. lo cual se consigue sumergiendo el vegetal en alcohol caliente unos minutos.

Según Martínez (2005) la extracción depende de varios factores como son:

- La cantidad de agua. Cuanto mayor sea la cantidad de agua; más rápido se liberan los principios activos dentro de la planta.
- Existen interacciones entre los principios activos presentes en la planta, una vez en solución dan una mayor solubilidad o menor en otros casos.
- 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.
- El tiempo. La duración del contacto de la planta con el agua.
- El sistema de extracción empleado.



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.

Tabla No 5. Condiciones de las extracciones discontinuas y continuas.

Extracciones discontinuas.	Temperaturas (T).	Tiempo.	Disolventes.
Maceración.	T ambiente.	Horas-días.	Agua, mezclas, hidroalcohólicas, glicerina.
Digestión.	T mayor a la ambiental.	Horas-días.	Agua, mezclas, hidroalcohólicas, glicerina.
Infusión.	T próxima a ebullición	1-2 minutos, hasta 30 minutos.	Agua.
Decocción.	T de ebullición.	15-30 minutos.	Agua.

Extracciones continuas.	Temperatura.	Tiempo.	Disolventes.
Percolación.	T ambiente.	Variable.	Variados.
Soxhlet.	T de ebullición.	Variable.	Disolventes orgánicos.



6.1.-EXTRACCIÓN DISCONTINUA O SIMULTÁNEA.

La extracción discontinua consiste en sumergir la droga en el disolvente, por lo que la totalidad de la droga contacta con el disolvente utilizado para la extracción y la difusión de los principios activos se producirá en todas direcciones hasta alcanzar el equilibrio (Kuklinski, 2000).

MACERACIÓN: Consiste en poner en contacto la droga seca triturada con el disolvente utilizado para la extracción a temperatura ambiente, manteniendo todo en agitación durante un tiempo determinado que depende de las características de la droga y de la naturaleza de los principios activos. A continuación se decanta el conjunto obteniéndose por una parte el extracto líquido con los principios activos.

La maceración se utiliza cuando los principios activos son muy solubles y la estructura de la droga es muy permeable al disolvente. Es útil principalmente para la extracción de principios activos termolábiles (Kuklinski, 2000).

DIGESTIÓN: Es un método extractivo similar a la maceración pero en el que se trabaja a temperaturas más elevadas (Kuklinski, 2000).

INFUSIÓN: Se trabaja con un disolvente (agua) a temperatura próxima a la ebullición, en el que se introduce la droga que se quiere extraer y a continuación se deja enfriar el conjunto hasta temperatura ambiente (Kuklinski, 2000).

DECOCCIÓN O COCIMIENTO: Se pone en contacto la droga con el disolvente (agua) y el conjunto se lleva a temperatura de ebullición durante 15-30 minutos. Una vez enfriado se filtra y se exprime el residuo. La decocción se aplica sobre todo a drogas vegetales duras.



Tanto en las infusiones como en la decocción se utiliza como disolvente el agua, por tanto no resulta un método adecuado para extraer principios activos hidrolizables. Por otra parte se ha de tener en cuenta la poca estabilidad en el tiempo de los extractos acuosos obtenidos, de ahí la conveniencia de preparar las infusiones y las decocciones en el momento en que se van a utilizar (Kuklinski, 2000).

6.2.-EXTRACCIÓN CONTINUA O PROGRESIVA.

Son métodos que consisten en poner en contacto la droga con el disolvente adecuado y mantener en todo momento el desequilibrio entre la concentración de principio activo en la droga y en el disolvente para que se produzca la difusión celular, el disolvente utilizado para la extracción continua se va renovando y actúa en una sola dirección. Mediante estos procedimientos se puede llegar a la extracción práctica completa de los principios activos de las drogas (Kuklinski, 2000).

PERCOLACIÓN: Es un procedimiento que se realiza a temperatura ambiente. Las partes de la planta se colocan en una columna y está en contacto permanente con el disolvente que gotea por la parte superior de la columna; atraviesa toda la zona donde se encuentra la droga con los principios activos, los va extrayendo y, por la parte inferior, se recogen los líquidos extractivos que contienen los principios activos. Dentro de los inconvenientes es el consumo elevado de disolventes (Kuklinski, 2000).

SOXHLET: Es un sistema de extracción sólido-líquido en el que la extracción se realiza en un aparato que consta de un matraz de fondo plano, un cuerpo extractor y un refrigerante. En el matraz de fondo plano se coloca el disolvente orgánico, se lleva a ebullición y los vapores del disolvente ascienden por el tubo lateral y llegan al refrigerante donde condensan y caen sobre la droga situada en el cuerpo extractor.

El disolvente orgánico se va reciclando durante el proceso mientras que los principios activos se van concentrando en el matraz inferior (Kuklinski, 2000).



6.2.-PREPARADOS.

TINTURAS: Son preparaciones líquidas obtenidas a temperatura ambiente mediante maceración o percolación o incluso por disolución de los extractos secos. La concentración de principio activo de las tinturas es inferior a la que posee la droga, regularmente la relación entre la planta y disolvente puede variar del 10% al 20%. Aproximadamente 5 gramos de tinturas equivale a 1 gramo de planta seca. En las tinturas vegetales el disolvente es una mezcla hidroalcohólica (el grado alcohólico depende de los principios activos de cada planta, del tiempo y la parte de la planta utilizada, ya sea hojas, flores, tallos o corteza) (Kuklinski, 2000).

INFUSIONES: Son líquidos extractivos acuosos obtenidos por acción poco prolongada del agua a tempera próxima a la de ebullición sobre las drogas, seguido de una maceración que puede durar hasta unos 30 minutos (Kuklinski, 2000).

DECOCCIONES: Son líquidos extractivos obtenidos por contacto de la droga con el disolvente acuoso a ebullición durante un tiempo relativamente largo. La concentración de principio activo en la decocción es inferior a la concentración de la droga (Kuklinski, 2000).

EXTRACTOS: Son preparados obtenidos por concentración parcial o total de los líquidos extractivos (Kuklinski, 2000).



7.- TLALCHICHINOLE (*Kholeria deppeana*).

TLALCHICHINOLE (*Kholeria deppeana*) esta planta tiene varios nombres, entre los que se encuentran tochimitillo, tlachichinoa, tlanchichinol, tochomitl. Es una planta cuya hábitat se encuentra en lugares húmedos, en bosque mixto o de pino, a veces en colinas arcillosas o bancos arenosos cerca de riveras y ríos, dentro de nuestro país esta planta vegeta en Morelos, Hidalgo, Puebla, Veracruz, Oaxaca, Guerrero y Chiapas (Martínez, 1993).

7.1.- DESCRIPCIÓN.

Es una planta semiherbácea, de 1 a 2m de altura, ramosa, cubierta por denso tomento ferruginoso rojizo, hojas opuestas, ovaloblongas, algo inequiláteras, aserradas, acuminadas y muy vellosa, casi afelpada: miden de 14 a 18 cms, incluyendo el pecíolo que alcanza 1.5 a 2 cms. Las flores se producen en umbelas cuadrifloras, axilares: son rojas y finamente tomentosas. Cáliz con cinco dientes; corola tubulosa, bilabiada, con uno de los labios tripartido, cuatro estambres desarrollados y uno estéril, adheridos a la corola; gineceo supero, estilo simple con estigma truncado, fruto capsular con dos lóculos y numerosas semillas (Martínez, 1993).

7.2.- PARTES USADAS: las hojas y las flores.

7.3.- FITOQUÍMICA.

La fotoquímica es la ciencia que se encarga del estudio de los productos químicos que producen o forman parte estructural de los vegetales.

Según el profesor Carlos Herrera, el Tlalchichinole contiene: enzimas, ácidos grasos, volátiles, cera, grasas, resinas, taninos y otros ácidos orgánicos, glucosa, aceite esencial, dextrina, principios pécticos, celulosa, sales (Martínez, 1993).

El tanino, la resina y las grasas son los principios que existen en mayor abundancia y probablemente el poder curativo de la planta se debe a la resina, al tanino, o a ambas cosas a la



vez. Luisa Escalante encontró 39.55% de tanino y no excluye la posibilidad de que contenga algún alcaloide o glucósido (Martínez, 1993).

7.4.- USOS.

Se usa en cocimiento para curar algunas enfermedades gastrointestinales, principalmente la úlcera gástrica, así como ciertas formas de diarrea crónica. Se usa también para lavar las llagas y para lavados vaginales en caso de leucorrea y otros flujos (Martínez, 1993).



8.- OBJETIVO.

Evaluar el efecto farmacológico del tallo y las hojas del extracto del Tlalchichinole (*Kholeria deppeana*) originario de la Sierra Norte de Puebla, sobre úlceras pépticas inducidas mediante la utilización de un modelo de formación de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal (CARDANFESC) en ratas Wistar macho, para considerar a éste como una alternativa en el tratamiento de úlcera péptica.

8.1.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Inducir úlcera péptica a ratas Wistar macho mediante la administración de una mezcla de alcohol-naproxeno al 2% para posterior tratamiento.

Evaluar la actividad farmacológica del extracto del Tlalchichinole mediante una curva dosis respuesta para determinar el efecto antiulcerosos de *Kholeria deppeana*.



9.-HIPÓTESIS.

Si el Tlalchichinole es administrado vía oral a diferentes dosis y tiene efecto antiulceroso, entonces las úlceras pépticas inducidas en ratas Wistar macho se observarán disminuidas o eliminadas dependiendo de la dosis.

10.- PARTE EXPERIMENTAL.

10.1.- MATERIAL.

- ❖ Vidrio de reloj.
- ❖ Vasos de precipitado de 100 ml.
- ❖ Vasos de precipitado de 250 ml.
- ❖ Vaso de precipitado de 100 ml.
- ❖ Mechero de Bunsen con manguera de látex.
- ❖ Varilla de vidrio.
- ❖ Papel filtro.
- ❖ Embudo.
- ❖ Tripie.
- ❖ Tela de asbesto.
- ❖ Jeringas de 3 ml.
- ❖ Jeringas de 5 ml.
- ❖ Sonda gástrica metálica para rata Wistar.
- ❖ Cajas para animales.
- ❖ Cajas petri.
- ❖ Estuche de disección.
- ❖ Lupa.
- ❖ Algodón.
- ❖ Cubrebocas.
- ❖ Tabla de disección.
- ❖ Guantes de látex.



EQUIPO.

- ❖ Microscopio estereoscópico binocular. VAN GUARD 12625F serial No. 004367
- ❖ Balanza digital. Hp-120T. OHAUS 120g *0.1g.
- ❖ Balanza granataria. OHAUS 2610g
- ❖ Balanza para animales. US PAT No 2,729.439 2618-5lb capacity.

REACTIVOS.

- ❖ Tabletas de naproxeno (500 mg).
- ❖ Solución saturada de ácido pícrico.
- ❖ Alcohol etílico absoluto.
- ❖ Agua.
- ❖ Éter etílico.

MATERIAL BIOLÓGICO

- ❖ 36 ratas Wistar macho donadas por el bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, las cuales se mantuvieron con agua y alimento *ad libitum* durante siete días.
- ❖ 200gr de la parte aérea (tallos, hojas y flores) del Tlalchichinole (*Kholeria deppeana*), cuya planta fue identificada en el herbario medicinal del IMSS con el número de registro 15503, en donde se informó que pertenece a la familia botánica *Gesneriaceae*.



10.2.- MÉTODO.

Mantener las ratas con promedio de 300g de peso en el laboratorio con agua y alimento *ad libitum* durante siete días. Pasado este tiempo dividir las ratas en 6 lotes de 6 ratas para la realización de una curva dosis-efecto gradual.

10.2.1.- Tratamiento del extracto del Tlalchichinole (*Kholeria deppeana*).

- 1.- Calentar 120ml de agua hasta ebullición y agregar 2g de la parte aérea de la planta y dejar consumir hasta llegar a 100ml, volver a agregar 20ml de agua para su ebullición durante cinco minutos, pasado este tiempo se debe tener un volumen de 100ml. Repetir lo anterior 3 veces mas, filtrar y dejar enfriar a temperatura ambiente.

10.2.2.- Inducción de la úlcera y evaluación del efecto antiulceroso del Tlalchichinole (*Kholeria deppeana*) por el modelo de la formación de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal (úlceras pépticas) CARDANFESC.

1. Distribuir las ratas Wistar macho en 6 lotes de 6 ratas cada uno.
2. Mantener en ayuno de alimento por 24hrs.
3. Inducir la úlcera péptica empleando una mezcla de 98ml de etanol al 70% y 2g de naproxeno.
4. A los 6 lotes de ratas, administrar 0.6ml de la mezcla por cada 300g de peso, cada cinco horas, 3 veces durante un día.
5. Al día siguiente administrar el Tlalchichinole de la siguiente manera:



Tabla No 6.- Dosis administradas del extracto del Tlalchichinole.

Lote 1.	Lote control, sin administración de Tlalchichinole.
Lote 2.	Dosis de 10 mg/Kg.
Lote 3.	Dosis de 20 mg/Kg.
Lote 4.	Dosis de 40 mg/Kg.
Lote 5.	Dosis de 80 mg/Kg.
Lote 6.	Dosis de 160mg/kg.

6. Realizar la administración por 11 días cada cinco horas, 3 veces al día.

10.3.-TÉCNICAS 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 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.

Para registrar las erosiones presentes en estos tejidos se designan los siguientes valores: la lesión de 1mm, se le registro como leve asignándole una puntuación de 1, de 2 a 5mm se le designó como moderada con un valor de 3 puntos y se consideró como severas a las lesiones mayores a 5mm, con una puntuación de 5.



11.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Con los datos obtenidos se realizó el estudio estadístico utilizando el método de análisis de varianza (ANOVA) (ver anexo).

12.- RESULTADOS.

En las siguientes tablas se muestran los resultados obtenidos del conteo microscópico de lesiones hemorrágicas y petequias, en la evaluación del efecto antiulceroso de la parte aérea de la planta del Tlalchichinole (*Kholeria depeeana*) por el modelo CARDANFESC.



Tabla No 7 y 8. Índice de úlcera de lote control en estómago y duodeno.

RATA	ESTÓMAGO.						
	Grado de severidad de la lesión					Número de petequias	Índice de úlcera (I.U)
	1	2	3	4	5		
1	0	0	12	8	15	390	425
2	0	4	6	16	15	520	561
3	0	0	18	8	10	450	486
4	0	4	15	0	5	540	564
5	0	1	9	24	35	590	659
6	0	12	18	8	15	410	463
Σ	0	21	78	64	95	2900	3158
X	0	3.5	13	10.66	15.89	483.33	526.4

RATA	DUODENO.						
	Grado de severidad de la lesión.					Número de petequias	Índice de úlcera (I.U)
	1	2	3	4	5		
1	0	8	6	4	0	310	328
2	0	0	3	8	5	395	411
3	0	6	9	0	0	370	385
4	0	6	6	8	5	410	435
5	0	10	3	12	10	380	415
6	0	6	9	8	5	295	323
Σ	0	36	36	40	25	2160	2297
X	0	6	6	6.66	4.26	360	382.9



Tabla No 9 y 10. Índice de úlcera de estómago y duodeno del lote con tratamiento 10 mg/kg.

RATA	ESTÓMAGO.						
	Grado de severidad de la lesión.					Número de petequias	Índice de úlcera (I.U)
	1	2	3	4	5		
1	0	2	15	8	25	287	337
2	0	0	15	4	0	333	352
3	0	12	18	4	5	367	406
4	0	10	9	8	5	320	352
5	0	6	12	0	0	358	376
6	0	0	9	4	5	310	328
Σ	0	30	78	82	40	1975	2205
X	0	5	13	13.66	6.66	329.16	367.5

RATA	DUODENO.						
	Grado de severidad de la lesión.					Número de petequias	Índice de úlcera (I.U)
	1	2	3	4	5		
1	0	0	9	0	0	137	146
2	0	0	12	0	0	210	222
3	0	4	3	0	0	205	212
4	0	12	6	4	0	195	217
5	1	6	6	0	0	230	243
6	0	4	3	0	5	220	232
Σ	1	26	39	4	5	1197	1272
X	0.16	4.33	6.5	0.66	0.83	199.5	212



Tabla No 11 y 12. Índice de úlcera de estómago y duodeno del lote con tratamiento 20 mg/kg.

RATA	ESTÓMAGO.						
	Grado de severidad de la lesión.					Número de petequias	Índice de úlcera (I.U)
	1	2	3	4	5		
1	1	18	12	8	0	250	289
2	1	10	9	0	0	210	230
3	0	6	9	4	5	230	254
4	0	16	12	4	0	270	302
5	0	6	6	0	0	256	268
6	0	0	9	4	5	215	233
Σ	2	56	57	20	10	1431	1576
X	0.33	9.33	9.5	3.33	1.66	238.5	262.6

RATA	DUODENO.						
	Grado de severidad de la lesión.					Número de petequias	Índice de úlcera (I.U)
	1	2	3	4	5		
1	0	0	6	0	0	130	136
2	0	2	9	4	0	150	165
3	0	2	6	4	10	120	142
4	0	2	9	0	0	150	161
5	0	8	0	4	0	210	222
6	1	6	6	0	0	175	188
Σ	1	20	36	12	10	975	1054
X	0.16	3.33	6	2	1.66	162.5	175.6



Tabla No 13 y 14. Índice de úlcera de estómago y duodeno del lote con tratamiento 40 mg/kg.

RATA	ESTÓMAGO.						
	Grado de severidad de la lesión.					Número de petequias	Índice de úlcera (I.U)
	1	2	3	4	5		
1	2	8	3	4	0	180	197
2	0	14	0	0	0	190	204
3	0	8	6	0	0	120	134
4	0	8	3	0	0	160	171
5	0	6	6	12	5	200	229
6	0	4	3	8	0	150	165
Σ	2	48	21	24	5	1000	1100
X	0.33	8	3.5	4	0.83	166.6	183.2

RATA	DUODENO.						
	Grado de severidad de la lesión.					Número de petequias	Índice de úlcera (I.U)
	1	2	3	4	5		
1	1	10	3	0	0	96	110
2	0	8	3	0	0	120	131
3	0	6	6	0	0	75	87
4	0	8	0	0	0	92	100
5	0	6	6	4	0	110	126
6	0	6	3	4	0	95	108
Σ	1	44	21	8	0	588	662
X	0.16	7.33	3.5	1.33	0	98	110.3



Tabla No 15 y 16. Índice de úlcera de estómago y duodeno del lote con tratamiento 80 mg/kg.

RATA	ESTÓMAGO.						
	Grado de severidad de la lesión.					Número de petequias	Índice de úlcera (I.U)
	1	2	3	4	5		
1	0	6	0	0	5	70	81
2	1	2	6	0	0	50	59
3	0	6	0	0	0	65	71
4	0	4	3	4	0	42	53
5	0	0	0	0	0	30	30
6	0	4	0	0	0	5	9
Σ	1	22	9	4	5	302	343
X	0.16	3.66	1.5	0.66	0.83	50.33	57.14

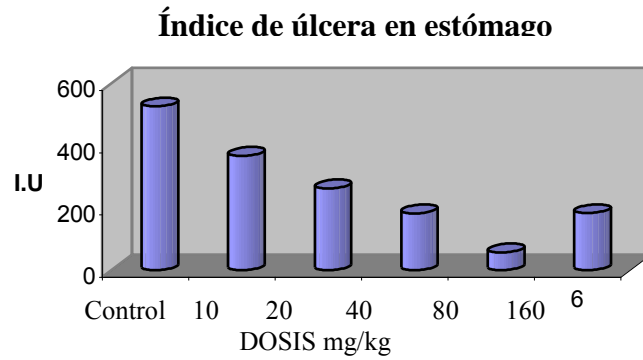
RATA	DUODENO.						
	Grado de severidad de la lesión.					Número de petequias	Índice de úlcera (I.U)
	1	2	3	4	5		
1	0	4	3	0	0	50	57
2	2	2	0	0	0	35	39
3	1	4	0	0	0	30	35
4	0	6	0	0	0	29	35
5	0	6	0	4	0	22	32
6	0	4	3	0	0	31	38
Σ	3	26	6	4	0	197	236
X	0.5	4.33	1	0.66	0	32.83	39.32



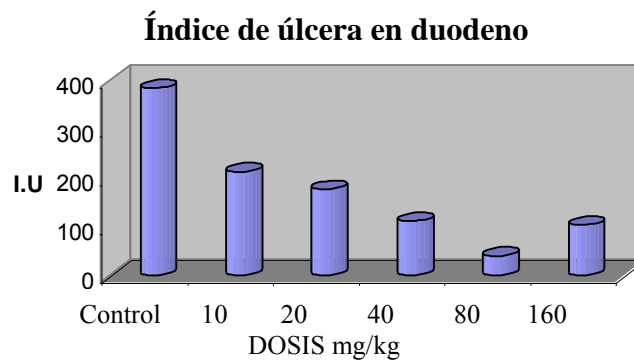
Tabla No 17 y 18. Índice de úlcera de estómago y duodeno del lote con tratamiento 160 mg/kg.

RATA	ESTÓMAGO.						
	Grado de severidad de la lesión.					Número de petequias	Índice de úlcera (I.U)
	1	2	3	4	5		
1	1	8	0	8	0	174	191
2	0	4	3	0	0	163	170
3	0	4	12	0	0	130	146
4	0	6	9	0	0	180	195
5	0	4	12	0	0	162	178
6	0	4	0	8	5	205	222
Σ	1	30	36	16	5	1014	1102
X	0.16	5	6	2.66	0.83	169	183.6

RATA	DUODENO.						
	Grado de severidad de la lesión.					Número de petequias	Índice de úlcera (I.U)
	1	2	3	4	5		
1	1	2	0	0	0	84	87
2	1	8	0	0	0	96	105
3	0	6	0	8	0	52	65
4	0	4	0	0	5	110	119
5	0	2	6	0	0	95	103
6	0	0	9	0	5	120	134
Σ	2	22	15	8	10	557	614
X	0.33	3.66	2.5	1.33	1.66	92.83	102.3



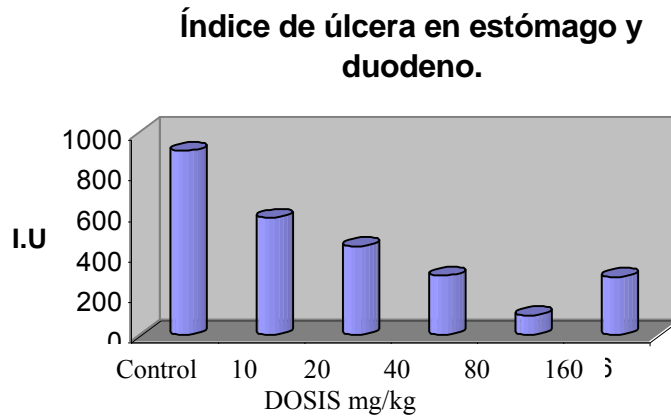
Gráfica 1.- Se muestran los promedios de los resultados obtenidos durante la evaluación de la acción antiulcerosa del extracto del Tlalchichinole en el estómago. Se puede observar que el índice de úlcera disminuye hasta una dosis de 80 mg/Kg, sin embargo al duplicar la dosis se presenta un efecto de rebote causando a mayor dosis un efecto de irritación sobre estómago.



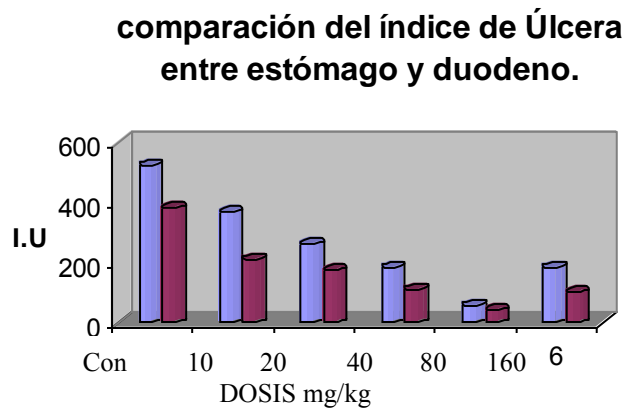
Gráfica 2.- Se muestran los promedios de los resultados obtenidos durante la evaluación de la acción antiulcerosa del extracto del Tlalchichinole en el duodeno. Se puede observar que el índice de úlcera disminuye hasta una dosis de 80 mg/Kg, sin embargo al duplicar la dosis se presenta un efecto de rebote causando a mayor dosis un efecto de irritación sobre duodeno.



En la gráfica 1 y 2 se aprecia que a dosis de 80 mg/Kg de peso existe una similitud en cuanto a los resultados tanto en duodeno como en estómago.



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 del extracto del Tlalchichinole; se observa que conforme se aumenta la dosis del Tlalchichinole se presenta una considerable disminución en cuanto al índice de úlcera, sin embargo al duplicar la dosis de 80 mg/Kg se percibe un efecto de rebote aumentando nuevamente el índice de úlcera debido a que el Tlalchichinole a esta dosis es irritante.



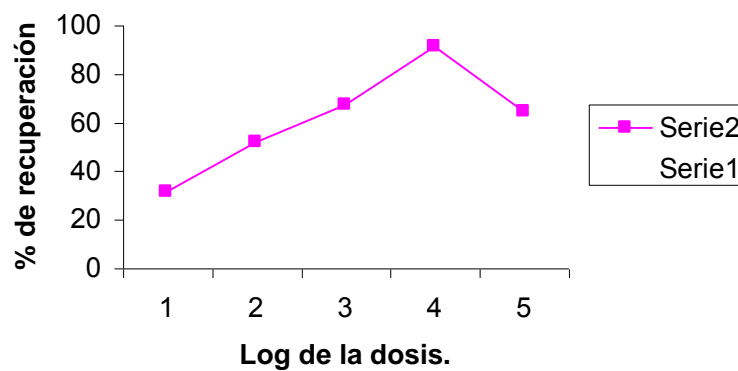
Gráfica 4.- se muestra el promedio de los resultados obtenidos durante la evaluación de la acción antiulcerosa del Tlalchichinole. Se observa que en ambos órganos el índice de úlcera disminuye conforme la dosis se aumenta asta 80 mg/Kg, siendo mayor en estómago que en duodeno. Con dosis de 160 mg/Kg se observa una reacción adversa.



Tabla No 19. Porcentaje de recuperación antiulcerosa en estómago después del tratamiento.

Dosis	Logaritmo de la dosis	% de recuperación
10	1	30.19
20	1.3	50.12
40	1.6	65.2
80	1.9	89.15
160	2.2	62.1

Curva dosis-efecto gradual en estómago

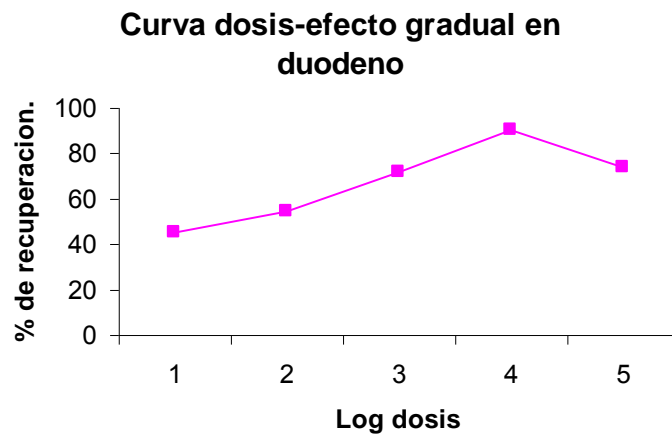


Gráfica #5.- Se muestra que el porcentaje de recuperación va aumentando conforme aumenta el logaritmo de la dosis, sin embargo al logaritmo de la dosis de 180 mg/Kg el efecto desciende.



Tabla No 20.-Porcentaje de recuperación antiulceroso en duodeno después del tratamiento.

Dosis	Logaritmo de la dosis	% recuperación
10	1	44.64
20	1.3	54.14
40	1.6	71.19
80	1.9	89.74
160	2.2	73.28



Gráfica #6. Se muestra que el porcentaje de recuperación va aumentando conforme aumenta el logaritmo de la dosis, sin embargo al logaritmo de la dosis de 180mg/Kg el efecto desciende.



13.-DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Debido a que la úlcera péptica es una enfermedad producida por el desequilibrio entre los factores protectores y agresivos de la mucosa, entre estos últimos están los factores exógenos y endógenos (HCl): dentro de los exógenos se encuentran los AINE'S y el alcohol, los cuales son aprovechados por el modelo CARDANFESC para inducir úlcera en ratas, lo anterior se comprueba en el lote control en donde se obtuvo una media de 526.4 como índice de úlcera.

El modelo se fundamenta en que el naproxeno pertenece a los ácidos arilalcanos, estos se absorben en estómago y principalmente en intestino. Una vez que se absorben:

1. Inhiben la enzima ciclooxigenasa, por tanto impiden la síntesis de prostaglandinas y de esta manera la capa estable de moco queda destruida.
2. Las células epiteliales pierden su hidrofobicidad con su consecuente pérdida de función de "barrera" permitiendo que agentes presentes en el jugo gástrico (ácido clorhídrico, pepsina, sales biliares) originen cambios vasculares (por ejemplo vasoconstricción y dilatación arterial) producidos por la liberación de mediadores vasoactivos como son la histamina, serotonina, leucotrenio C4, factor activante plaquetario; produciéndose una necrosis de los componentes celulares y del tejido conectivo de la mucosa, por lo tanto la aparición de una úlcera (Revista de Gastroenterología, vol 15, 1995).

Otro mecanismo de acción local de los AINE'S es la liberación por las células formadoras de moco del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), el cual regula positivamente a las moléculas de adherencia y activa a neutrófilos, dirigiendo su infiltración hacia la mucosa gástrica, la reducción del flujo sanguíneo hacia la mucosa y la formación de erosiones agudas y ulceraciones. Este factor también activa la apoptosis vía estímulo factor nuclear kappa B, provocando la pérdida excesiva de células de la mucosa y el desarrollo de ulceración péptica durante la fase aguda o bien la atrofia de células del epitelio en la gastritis atrófica (gastritis C).



Estudios realizados por Babak y Mohajer, demostraron que los AINE'S a bajas dosis (menor o igual a 0.1 mM) no afecta la reepitelización. Así como el etanol a bajas dosis (menor o igual a 0.75%) tampoco la afecta. El etanol es una pequeña molécula que solubiliza a los lípidos, es hidrosoluble y penetra rápidamente en los tejidos suaves, como lo es la mucosa gástrica y duodenal; a dosis altas provoca lesiones, aumentando la secreción gástrica y pancreática, promueve la solubilización de la mucosa gástrica debido a que incrementa la fluidez de la membrana, disminuye la mucina intracelular por lo que hay una salida luminal de bicarbonatos y electrolitos a través del lumen. Este al igual que los AINE'S causa una destrucción del moco y de las células epiteliales llegando hasta lesiones necróticas profundas (Galván y Szabo, 1992); cuando se mezcla etanol y un AINE se produce una marcada inhibición (>50) de la reepitelización. Se sugiere que el posible mecanismo intracelular involucrado en la inhibición de la reepitelización es la inhibición de la formación de filamentos de actina el cual es un filamento proteico helicoidal formado por la polimerización de moléculas globulares de actina, principal constituyente del citoesqueleto de todas las células eucariotas y parte del aparato contráctil del músculo esquelético, el cual es el requerimiento central involucrado en la fase temprana de la curación rápida de la célula péptica. La ruptura de los filamentos de actina conduce a una inhibición de la migración epitelial. Sin embargo cuando el etanol o los AINES son administrados solos tienen efectos mínimos sobre los filamentos de actina, la combinación etanol-AINE produce una desaparición casi completa de estos filamentos en el citoplasma, correlacionado con la inhibición de la migración celular (Araiza, 2007).

El tratamiento con el extracto del Tlalchichinole mostró que es dosis dependiente, ya que en estómago la dosis de 10, 20, 40 y 80 mg/Kg mostró efecto curativo pero en la dosis de 160 mg/Kg el efecto terapéutico que se observó fue menor al de la dosis de 40 y 80 mg/Kg pero mayor al 20 y 10 mg/Kg, lo que nos hace suponer que a mayores dosis se irá disminuyendo consecutivamente el porcentaje curativo, esto puede deberse a la existencia de metabolitos que a dosis altas puede provocar efectos no deseados. Por tanto al graficar la curva dosis respuesta (Gráfica #5) también mostró que la dosis de 80 mg/Kg es la más efectiva ya que logró el 89.15% de curación de úlcera.



En duodeno también mostraron efecto curativo las dosis de 10, 20, 40 y 80 mg/Kg, pero en la dosis de 160 mg/Kg el efecto terapéutico que se observó fue menor al de 80 mg/Kg pero mayor al de las dosis de 10, 20 y 40 mg/Kg por lo que a mayores dosis ira disminuyendo el porcentaje curativo. Por tanto al graficar la curva dosis respuesta (Gráfica #6) también mostró que la dosis de 80 mg/Kg es la mas efectiva ya que logro un 89.74% de curación de úlcera.

El poder curativo que tiene el Tlalchichinole se le atribuye a la composición química que contiene (taninos, polisacáridos y resinas), por un lado los taninos tienen una acción hemostática (antihemorrágica), además de ser protectores de la pared venosa, cicatrizantes y favorecer la regeneración (reepitelización). Los polisacáridos tienen una acción protectora sobre las mucosas y las partes irritadas, dicha acción protectora se debe a varios factores: a) una acción mecánica de recubrimiento de las zonas irritadas e inflamadas, aislándolas de los agentes agresivos, b) una acción antiinflamatoria, c) un efecto emoliente ya que rehidrata y suaviza la zona irritada debido a su capacidad para capturar agua. Las resinas tienen acción cicatrizante, junto con los polisacáridos y taninos logran la curación de la úlcera péptica (Máximo Martínez, 1993).

14.- CONCLUSIÓN.

- 1) Se logró inducir la úlcera péptica en ratas Wistar macho por medio del modelo CARDANFESC.
- 2) El Tlalchichinole a dosis de 80 mg/kg mostró tener el mayor efecto terapéutico, siendo de 89.15% en estómago y un 89.74% en duodeno.
- 3) Por lo anterior se puede decir que el Tlalchichinole es una planta que tiene un efecto antiulceroso tanto en estómago como en duodeno.
- 4) Se comprobó científicamente el conocimiento empírico, donde se dice que el Talalchichinole tiene efecto curativo sobre úlceras pépticas.



Comentarios.

El porcentaje curativo del Tlalchichinole tanto en estómago como en duodeno fue de 89% a la dosis de 80 mg/Kg se recomienda se valoren dosis entre esta dosis y la de 160 mg/Kg donde se inicia una disminución del efecto curativo para poder decir cual es la dosis que produce el 100% de curación.



15.-ANEXO.

Estudio estadístico. ANOVA.

Tabla No 21.-Índice de úlcera (I.U) obtenida en el conteo de lesiones, por el modelo CARDANFESC-2003 en estómago después del tratamiento con Tlalchichinole.

	Control.	Lote1 (10mg/kg)	Lote2 (20 mg/Kg)	Lote3 (40mg/Kg)	Lote4 (80 mg/Kg)	Lote5 (160 mg/Kg)	
	425	337	289	197	81	191	
	561	352	230	204	59	170	
	486	406	254	134	71	146	
	564	352	302	171	53	195	
	659	376	268	229	30	178	
	463	328	233	165	9	222	Total (Σ)
No de muestras	6	6	6	6	6	6	36
ΣX	3159	2205	1576	1100	343	1102	9485
ΣX^2	1698288	775173	418254	207288	18873	205690	3323566

ANOVA de los resultados de Índice de úlceras (I.U) de estómago (nivel de significancia de 0.005).

FV	g.l	SC	CM	Fcalc	F tablas
Trat	t-1=5	811579.637	162315.9	84.40	4.37
Error	N-t=30	57692.50	1923.0		
Total.	N-1=35	869272.137			



ANEXO.

Estudio estadístico. ANOVA.

Tabla No 22.-Índice de úlcera (I.U) obtenida en el conteo de lesiones, por el modelo CARDANFES-2003 en duodeno después del tratamiento con Tlalchichinole.

	Control.	Lote1 (10mg/kg)	Lote2 (20 mg/Kg)	Lote3 (40mg/Kg)	Lote4 (80 mg/Kg)	Lote5 (160 mg/Kg)	
	328	146	136	110	57	87	
	411	222	165	131	39	105	
	385	212	142	87	35	65	
	435	217	161	100	35	119	
	415	243	222	126	32	103	
	323	232	188	108	38	134	Total (Σ)
No de muestras	6	6	6	6	6	6	36
ΣX	2297	1272	1054	662	236	614	6135
ΣX^2	890509	275506	176434	74370	9688	65545	1492052

ANOVA de los resultados de Índice de úlceras (I.U) de duodeno (nivel de significancia de 0.005).

FV	g.l	SC	CM	Fcalc	F tablas
Trat	t-1=5	433904.86	86780.97	96.53	4.37
Error	N-t=30	26968.64	898.95		
Total.	N-1=35	460873.50			



ANEXO.

Estudio estadístico. ANOVA.

Tabla No 23.-Índice de úlcera (I.U) obtenida en el conteo de lesiones, por el modelo CARDANFES-2003 totales (estómago y duodeno) después del tratamiento con Tlalchichinole.

	Control.	Lote1 (10mg/kg)	Lote2 (20 mg/Kg)	Lote3 (40mg/Kg)	Lote4 (80 mg/Kg)	Lote5 (160 mg/Kg)	
	753	483	425	307	138	278	
	972	574	395	335	98	275	
	871	618	396	221	106	211	
	999	569	463	271	88	314	
	1074	619	490	355	62	281	
	758	560	421	273	47	356	Total (Σ)
No de muestras	6	6	6	6	6	6	36
ΣX	5455	3477	2630	1762	579	1716	15619
ΣX^2	4996475	1965211	1125176	529310	53681	501723	9171576

ANOVA de los resultados de Índice de úlceras (I.U) totales (nivel de significancia de 0.005).

FV	g.l	SC	CM	Fcalc	F tablas
Trat	t-1=5	2414828.82	482965.76	105.68	4.37
Error	N-t=30	137100.86	4570.02		
Total.	N-1=35	2551929.6			



16.- 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 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.

Hipofosfatemia: disminución de la cantidad de fosfato en sangre, menor a la normal.
Ileocecal: relativo al íleon y el ciego.

Nefroletiasis. 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.

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 que conlleva pérdida de ciertas funciones en las capas más superficiales de la pared del mismo.



17.- BIBLIOGRAFÍAS.

- 1.-Araiza Tellez, Diego, **2007**, Tesis, Evaluación del efecto antiulceroso del te de la corteza de cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) en ratas wistar. PP 60-65. FES Cuautitlán. UNAM. México.
- 2.-Awrence, Tierney. **2003**, “Diagnóstico clínico y tratamiento”, El Manual Moderno, México D.F. PP 315,324-340.
- 3.-Bauer, E. L. **1974**, Manual de estadística para químicos, Alambra, España. PP 420-423.
- 4.- 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 Q.F.B. FES. Zaragoza. UNAM. México. PP 35-37, 48-55.
- 5.- Berne, Levy. **2006**, “Fisiología”, 4ta, Elsevier, Madrid España. PP 850-875.
- 6.- Constanzo, Linda. **2000**, “Fisiología”, Mc Graw-Hill-Interamericana, México D.F. PP 578-598.
- 7.- Drucker, René. **2005**, “Fisiología médica”, El Manual Moderno, México D.F. PP 747-757.
- 8.-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.
- 9.- 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.
- 10.- Estrada, L. **1985**. Jardín botánico de plantas medicinales. Máximo Martínez. Universidad autónoma de Chapingo. México.
- 11.-Férrandez 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.
- 12.- Fort J.A. **1994**, “Compendio de anatomía descriptiva”, 14va, Gili. México. PP 660,670,678.
- 13.-Galván, G, Szabo, S, **1992**. Experimental Gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanism of patogenésis and new therapeutic strategies. The faseb journal 6: 825-831.
- 14.- Ganong, William F. **2003**. “Fisiología Médica”, 20ed, Manual Moderno, México D.F. PP 375-390, 523-545.



- 15.-González, C; Herch O; Juárez A. **2000**. Plantas medicinales de Copalillo y Tecamac Guerrero. Actores sociales de flora medicinal en México. Serie Patrimonio vivo. Instituto Nacional de Antropología e Historia. México.
- 16.- Goodman, Alfred. **1993**. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Edit. Medica Panamericana, 8ª ed. México. PP 476-498.
- 17.- Guyton, Arthur. **2006**, "Fisiología médica" 11ª, Madrid, España. PP 1230-1250.
- 18.-Hospital de nutrición de México (**1999**). Informe de trabajo sobre estudios epidemiológicos del periodo 1994-1998.
- 19.-James A. Duke, **2000**, Handbook of Medicinal Herbs, Editorial CRC Press, U.S.A. PP 48.
- 20.- Katzung, Bertram G. **2002**. "Farmacología básica y clínica", 8va, El Manual Moderno, México D.F. PP 241-244.
- 21.-Konturek, S. **1990**. Mechanism of gastroprotection. Scand J. Gastroenterol. 25 (Suppl. 174): 15-28.
- 22.- Lahaierg, Gaudreau. **2003**, "Helicobacter pylori", Panamericana, Buenos Aires. PP 940.
- 23.- Litter. **1992**. "Compendio de Farmacología". 4ta, El Ateneo, Buenos Aires. PP 350-370, 630-633.
- 24.-Loebl, Suzanne, **1986**, "Manual de Farmacología", Limusa, México, D.F. PP 746-757.
- 25.-Martínez, Máximo, **1993**, "Las plantas medicinales de México", 6ª, Ediciones Botas, México D.F. PP 210-212.
- 26.-Lozoya, X, Gomez E. **1997**. Fitofármacos. Simposium IMSS Farmasa/Schuabe. México
- 27.- 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 Q.F.B. FES Zaragoza. UNAM. México. PP 24-37.
- 28.- Meyers, Federik. **1998**, "Manual de Farmacología clínica", El Manual Moderno, México D.F. PP 215-223.
- 29.- Michael, Ross; Gorden I Kaye, Paulina. **2005**, "Histología, texto y atlas a color con biología celular y molecular", 4ta, Medica Panamericana, Buenos Aires. PP 1024-1030.
- 30.- Michel Latarjet, Alfredo Liard. **2005**, "Anatomía Humana", 4ª, Médica Panamericana, Buenos Aires. PP 850-858.



- 31.-Navarrete, C; Estrada, E. **1990**. Evaluación Farmacológica de la actividad antiulcerosa de *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate). Rev Méx. Ciencias Farm. 21: 28-32.
- 32.-Navarrete, C; Martínez E, Reyes, B. **1998**. Gastroprotective activity of the stem back of *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate). Rev. Mex. Ciencias Farm, 52: 42-55.
- 33.-Navarrete, C; Mata, R; Delgado, J. **1989**. Alkylanacardics acids from *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate). Planta Médica. 55:579.
- 34.-Olivera, A. **1999**. Phytochemical study of Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*, Schiede ex Schlecht). Journal of Ethnopharmacology. 68 (1-3), pp 109-113.
- 35.-Olbe, Lars. 1994. “concerto actual sobre la enfermedad ácido-péptica. Edit. Astra Gastrointestinal. México.
- 36.-Piatti, G. **1991**. Famotidina. In: Drugs in gastroenterology. Braga, P; Guslandi, M. Tittobello. (eds) Raven Press. New York. 158-168.
37. Rang. **2002**, “Farmacología”, 4^{ta}, Panamericana, Madrid España. PP 318-325.
- 38.- Remington, Alfonso R. Genaro. **2003**. “Farmacía”, 20^{ed}, Panamericana, Buenos Aires Bogota. PP 1735,1736.
- 39.- Revista de Gastroenterología, volumen 15, **1995**. “Factores protectores y agresivos del estómago”. PP 34-37.
- 40.-Sánchez, S. **1991**. Evaluación de la actividad antiulcerosa de *Menta pulegium* (Ticuiliche) y *Hemiangium excelsum* (Cancerina) en rata Wistar. Tesis FES Zaragoza. UNAM. México.
- 41.-Stevens, A; Lowe J; Young, B. **2002**. Wheather. Histopatología Básica. Atlas y Texto en Color. Ed. Elsevier. 4^a. Ed. España.
- 42.-Sutton, D. **1998**. Fundamentos de ecología. Edit. Limusa S.A De C.V. Noriega editores. México.
- 43.-Wayne, Daniel. **2001**, “Bioestadística”, 3^a, Limusa, México D.F. PP 296-313.
- 44.-Zuccari, G, **1990**, “Prostaglandins and gastric mucosal protection by ezaprazole in rats” Eur. J Pharmacol. 187: 19-25
- 45.- <http://www.conafor.gob.mx>.
- 46.- http://www.contusalud.com/website/fólder/sepa_enfermedades_ulceras.htm.]