



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

RESPUESTA FARMACOLÓGICA DE AGENTES
ANTIULCEROSOS EN RATAS DIABÉTICAS Y EN RATAS
CON OBESIDAD VISCERAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

AVILÉS ROSAS VICTOR HUGO

DIRECTOR:

Dr. ANDRÉS NAVARRETE CASTRO

ASESOR:

M. en F. Ma MARTHA UGALDE HERNÁNDEZ



MÉXICO, D.F

2011



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.

JURADO ASIGNADO

Presidente: M. en F. Martha Ugalde Hernández

Vocal: Dr. Andrés Navarrete Castro

Secretario: M. en C. José Luis Balderas López

Suplente: Q.F.B Mónica Mendoza Jacobo

Suplente: M. en C. Alma E. Ibarra Cazares

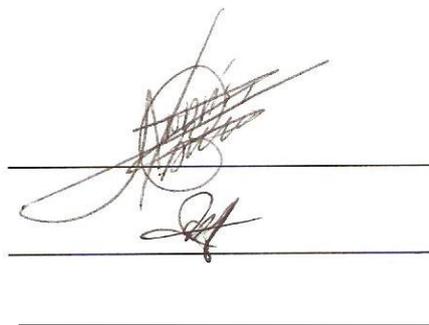
Sitio de elaboración de tesis:

Laboratorio 126 Departamento de Farmacia. Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México.

Director: Dr. Andrés Navarrete Castro

Asesor: M. en F. Ma. Martha Ugalde Hernández

Sustentante: Victor Hugo Avilés Rosas

The image shows three horizontal lines on the right side of the page. The top line has a large, complex handwritten signature in black ink. The middle line has a smaller, simpler handwritten signature. The bottom line is empty.

Agradecimientos

Este proyecto fue financiado por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico a través del proyecto DGAPA IN 210910, Programa de Apoyo a la Investigación y Posgrado a través del proyecto PAIP 6390-18, y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través del proyecto 82 613.

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar gracias a **Dios**, que me ha permitido seguir adelante y que siempre me han colocado en los lugares adecuados para poder desarrollarme como persona y que en ningún momento me ha desamparado. Gracias también porque has puesto en mi camino a personas que quiero mucho y que han influido en la realización de metas y logros que he conseguido hasta el momento. Gracias por darme la fuerza y la entereza para poder aprender de mis errores y enseñarme a nunca darme por vencido, por estar conmigo en los momentos más difíciles y sobre todo me has enseñado que nada en la vida es fácil y siempre luchar por lo que uno más quiere; los sueños se pueden conseguir si existe la dedicación y el trabajo.

Quiero agradecer a la **Universidad Nacional Autónoma de México**, nuestra máxima casa de estudios, por haberme dado la oportunidad y la satisfacción de pertenecer a sus aulas y aprender en ellas, por enseñarme a valorar y aprovechar al máximo el lugar que se tiene dentro de sus instalaciones y no defraudar a nuestra alma mater, la cual otorga todo el conocimiento y siempre forjará a profesionistas de alto rendimiento. Gracias UNAM, siempre la mejor universidad.

Gracias a la **Facultad de Estudios Superiores Zaragoza**, por haberme forjado como profesionista competente y que en sus aulas aprendí a desarrollar el conocimiento para resolver los problemas que surgen en el área química farmacéutica. Gracias FES Zaragoza, gracias por las oportunidades y el apoyo de los maestros quienes en sus esfuerzos pude alcanzar este logro.

Quiero agradecer al Laboratorio 126, del departamento de Farmacia de la Facultad de Química por haberme brindado un lugar y un apoyo para poder poner en práctica todos los conocimientos aprendidos en la FES-Z. Gracias por los recursos y los buenos momentos que viví dentro de sus instalaciones.

Quiero agradecer muy en especial al **Dr. Andrés Navarrete Castro** por haberme permitido pertenecer a su equipo de trabajo, gracias por todos los conocimientos otorgados, por las enseñanzas y lo principal, por haber

desarrollado mi pasión en la investigación. Sin él no habría puesto en práctica las habilidades adquiridas a lo largo de la carrera. Muchas gracias Dr. Andrés.

Quiero también agradecer a mis **compañeros de trabajo del laboratorio 126**, por brindarme su cariño, su amistad y su ayuda en el desarrollo del trabajo; y que siempre tenían una sonrisa al brindarme su apoyo: Dr. Héctor R., Leticia G., Everardo B., Yareth G., José Guadalupe R., Sergio C., Gabriela T., Alejandro A., M. en C. José Luis B., Magali, Cecilia; que hicieron de mi estancia en el laboratorio una experiencia genial. Gracias amigos míos.

AGRADECIMIENTOS

Muy especialmente y con gran cariño quiero agradecer a mis padres: **Irma y José Guadalupe** quienes han estado a mi lado a lo largo de la carrera, a quienes les debo lo que soy, gracias por ayudarme a conseguir una de las muchas metas que tengo en mente. Este es un sueño que he cumplido y sin su apoyo no lo hubiera logrado; gracias por los sacrificios y a sus enseñanzas, a formarme como una persona responsable. Este logro es de ustedes y también espero seguir brindándoles más satisfacciones. Estoy muy orgulloso de ustedes, por ser su hijo. Muchas gracias mamá y papá, la única manera de pagarles todo lo que han hecho por mi es brindándoles cada vez más satisfacciones y logros, los amo.

Gracias a todos mis hermanos: **Gerardo, Alejandro, Gustavo y Lety** que han estado siempre conmigo y son una fuente de inspiración para seguir adelante; para mi son una parte importante en mi vida pues de ustedes he aprendido a ser amigo y hermano, gracias por los momentos y los consejos que me han brindado, gracias por todo su apoyo, gracias por todas las experiencias vividas, gracias por las risas y las lagrimas. Los quiero muchos.

Muchas gracias a mis abuelitos **Conny, Sol y Pedro†**, ustedes siempre son mi más grande ejemplo. Me han enseñado todo lo que han tenido que vivir para poder sacar adelante a las personas que se quieren, que todo se puede lograr con trabajo, esfuerzo y dedicación. Gracias por ser mis padres y mi guía en esta vida. Gracias también a mis tíos: **Gloria, Ade, Pedro**, por enseñarme a reír sin parar y por quererme como hijo propio, los quiero mucho.

Gracias **a todos mis amigos**, que a lo largo de este trayecto han estado a mi lado otorgándome su apoyo y con quienes he vivido muchas experiencias, las cuales he disfrutado; gracias por todo a mis amigos de la **Preparatoria** y a mis entrañables amigos de la **Universidad** con quienes he pasado los mejores momentos. Gracias por su amistad y compañía. Pueden contar conmigo siempre.

"Quien no se resuelve a cultivar el hábito de pensar, se pierde el mayor placer de la vida."

Thomas Alba Edison (1847-1931)

ÍNDICE

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN	7
3. FUNDAMENTO TEÓRICO	8
3.1. Motilidad del tubo digestivo	8
3.2. Generalidades del estómago	9
3.2.1. Úlcera Gástrica	9
3.3.1.1 Incidencia	9
3.3.1.2. Manifestaciones clínicas	10
3.3.1.3. Etiología	10
3.3.1.4. Patología	12
3.3.1.5. Tratamiento	13
3.3.1.5.1. Antisecretores	13
3.3.1.5.2. Antiácidos	14
3.3.1.5.3. Citoprotectores	14
3.3. Diabetes Mellitus	14
3.3.1. Clasificación y fisiopatología	14
3.3.1.1. Diabetes Mellitus tipo 1	14
3.3.1.3. Diabetes Mellitus tipo 2	14
3.3.2. Manifestaciones clínicas	15
3.3.2.2. Complicaciones crónicas de la diabetes	15
3.3.2.2.1. Complicaciones oculares	15
3.3.2.2.2. Nefropatía diabética	15
3.3.2.2.3. Neuropatía diabética	15
3.3.2.2.4. Complicaciones cardiovasculares	16
3.3.3. Diabetes Mellitus y úlcera	16
3.3.4. Respuesta farmacológica entre diabetes y agentes antiulcerosos	16
3.3.4.1. Omeprazol	16
3.3.4.2. Cimetidina	16
3.3.4.3. Carbenoxolona y ácido 3 α -hidroximasticadienónico	16

3.4. Obesidad	17
3.4.2. Tratamiento	17
3.4.3. Obesidad y úlcera	18
3.4.4. Respuesta farmacológica entre obesidad y agentes antiulcerosos	18
3.4.5. Obesidad y Diabetes Mellitus	18
3.5. Mecanismos de gastroprotección	19
3.5.1. Factores funcionales	19
3.5.1.1. Moco, bicarbonato y fosfolípidos	19
3.5.1.2. Epitelio	19
3.5.1.3. Microcirculación	19
3.5.2. Factores neuronales	20
3.5.3. Factores humorales	20
3.5.3.1. Sulfuro de hidrógeno	20
3.5.3.2. Grupos sulfhidrilo no proteicos	20
3.5.3.3. Óxido nítrico	20
3.5.3.4. Prostaglandinas	21
3.6. Inducción de úlcera	21
3.6.2. Inducción de úlcera con etanol	21
3.7. Mecanismos de acción de compuestos a tratar	22
3.7.1. Omeprazol	22
3.7.2. Cimetidina	22
3.7.3. Carbenoxolona	23
3.7.4. Ácido 3 α -hidroximasticadienónico	23
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
5. HIPÓTESIS	24
6. OBJETIVO GENERAL	24
6.1. Objetivos particulares	24
7. MATERIAL Y METODOLOGÍA	25
7.1. Fármacos y reactivos	25
7.2. Equipos	25

7.3. Animales	25
7.4. Inducción y evaluación del daño gástrico	25
7.5. Lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas diabéticas pretratadas con agentes antiulcerosos	26
7.6. Lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas obesas pretratadas con agentes antiulcerosos	26
7.7. Diseño experimental	27
8. RESULTADOS	28
8.1. Efecto del Omeprazol sobre lesiones gástricas en ratas obesas y diabéticas	29
8.2. Efecto de la Cimetidina sobre lesiones gástricas en ratas obesas y diabéticas	30
8.3. Efecto de la Carbenoxolona sobre lesiones gástricas en ratas obesas y diabéticas	31
8.4. Efecto del Ácido 3 α hidroximasticadienónico sobre lesiones gástricas en ratas obesas y diabéticas	32
8.5. Interacción entre padecimiento y tratamiento (Omeprazol)	33
8.6. Interacción entre padecimiento y tratamiento (Cimetidina)	34
8.7. Interacción entre padecimiento y tratamiento (Carbenoxolona)	35
8.8. Interacción entre padecimiento y tratamiento (Ácido 3 α -hidroximasticadienónico)	36
9. ANÁLISIS DE RESULTADOS	37
10. CONCLUSIONES	40
11. PERSPECTIVAS	40
12. REFERENCIAS	41

1. RESUMEN

Se evaluó la respuesta farmacológica de algunos agentes antiulcerosos en obesidad visceral y diabetes inducidos experimentalmente en ratas Wistar macho.

Los animales se dividieron en diferentes grupos siguiendo un diseño de dos factores (tratamiento con dos niveles: control, agentes antiulcerosos; y estado patológico con tres niveles: normal, diabético, obeso) para evaluar el efecto gastroprotector de cada agente antiulceroso.

Para los estados patológicos, la inducción de la diabetes se realizó en un modelo animal en el cual se administró aloxano (150mg/kg i.p.) durante 3 días consecutivos y posteriormente se tomó una muestra de sangre para determinar el nivel de glucemia. Para la inducción de la obesidad visceral a los animales de experimentación se les administró una dieta de cafetería modificada rica en grasas (Prats et al., 1989; LLadó et al., 1995) por un periodo de tres meses. Los animales se pesaron periódicamente y después de realizar el experimento de gastroprotección con los diferentes agentes antiulcerosos, se les midió el contenido de grasa visceral y se pesó en forma individual. Los agentes antiulcerosos de prueba se administraron a los animales con un ayuno de 18 horas a las siguientes dosis: omeprazol (10mg/kg), cimetidina (100mg/kg), carbenoxolona (30mg/kg) y ácido 3 α -hidroximasticadienónico (30mg/kg) 30 minutos antes de inducir daño con etanol absoluto (1 mL, *i.g*).

Dos horas después de haber inducido el daño gástrico, los animales fueron sacrificados en cámara de CO₂, se extrajo el estómago, se fijaron las lesiones con paraformaldehído al 4% y se midieron las áreas de lesión con la ayuda de un microscopio estereoscópico. Los resultados obtenidos muestran que la diabetes y la obesidad visceral no modificaron la respuesta gastroprotectora de los agentes antiulcerosos omeprazol, cimetidina, carbenoxolona y ácido 3 α -hidroximasticadienónico; sin embargo se observó que los animales con obesidad visceral presentaron mayor resistencia al daño inducido con etanol, tanto aquellos tratados con el vehículo como los tratados con los diferentes fármacos antiulcerosos.

2. INTRODUCCIÓN

La úlcera es la pérdida circunstancial de la mucosa epitelial que se extiende a través de la *muscularis mucosae* en aquellas partes del tubo digestivo expuestas al jugo gástrico (Guth, 1973; Wyngaarde, 1985).

La fisiología de la enfermedad por la secreción ácida puede considerarse como un desequilibrio entre los factores agresivos (ácido clorhídrico, pepsina, infección por *Helicobacter pylori*) y las defensas locales de la mucosa (mucobicarbonato, prostaglandinas, óxido nítrico, neuronas sensibles a capsaicina y grupos sulfhidrilos (Bruntom, 1996; Tsukimi y Okabe, 2001).

Las dos causas más frecuentes relacionados con la etiología de estas enfermedad son la infección por *Helicobacter pylori* y el consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (Accarino et al., 2003)

La obesidad es una enfermedad que representa un serio problema de salud en el mundo; es el principal factor de riesgo para el desarrollo de distintas enfermedades como es la diabetes. Las alteraciones metabólicas que tienen la obesidad y la diabetes pueden alterar la respuesta fisiológica en varios aspectos, uno de ellos es la resistencia al daño gástrico causado por alimentos o sustancias irritantes, sin embargo no existen estudios que determinen la influencia de estos estados patológicos en la respuesta farmacológica de fármacos y sustancias gastroprotectoras. Es por ello que en este proyecto se evaluó la respuesta a varios agentes gastroprotectores tanto de uso clínico como en fase de investigación en estos estados patológicos. Los resultados obtenidos revelaran información del uso adecuado de diferentes agentes antiulcerosos en el padecimiento de úlcera gástrica en estos dos padecimientos.

3. FUNDAMENTO TEÓRICO

3.1. FISIOLÓGÍA DEL TUBO DIGESTIVO

El Aparato digestivo consta del tracto gastrointestinal y de algunos órganos glandulares asociados cuyas secreciones actúan en él. Las principales funciones del aparato digestivo son la digestión de los productos alimenticios y la absorción de las moléculas nutritivas hacia el torrente sanguíneo. Las actividades mediante las cuales el sistema gastrointestinal lleva a cabo estas funciones pueden subdividirse en motilidad, secreción, digestión y absorción. La motilidad consiste en los movimientos gastrointestinales que mezclan y hacen avanzar los contenidos y los impulsan a lo largo del tubo digestivo (Berne y Levy 2001).

La estructura del tracto gastrointestinal varía mucho de una región a otra, aunque existen rasgos comunes en la organización general del tejido (Berne y Levy 2001).

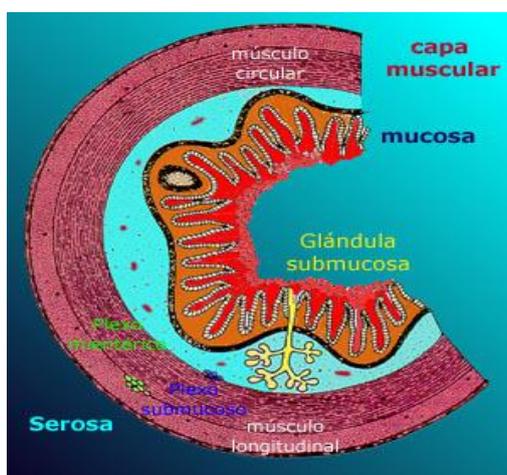


Figura 1. Musculatura de estómago

La **mucosa** está formada por un epitelio, la lámina propia y la capa muscular de la mucosa (Figura 1). El **epitelio** es una capa única de células especializadas que revisten la luz del tracto gastrointestinal. Su naturaleza varía mucho de una parte a otra del tracto digestivo. La **lámina propia** está formada sobre todo por el tejido conjuntivo laxo que contiene colágeno y fibrillas de elastina. Es rica en diversos tipos de glándulas y posee ganglios linfáticos y capilares. Por último, la **musculatura de la mucosa** es la capa interna y delgada del músculo liso intestinal. Sus contracciones provocan pliegues y crestas en la mucosa (Berne y Levy 2001).

La **submucosa** está formada principalmente por el tejido conjuntivo laxo con colágeno y fibrillas de elastina. En algunas regiones hay glándulas submucosas. Los mayores troncos nerviosos y vasos sanguíneos de la pared intestinal se hallan en la submucosa (Berne y Levy 2001).

La **musculatura externa** se encuentra constituida de forma característica por dos capas principales de células musculares lisas: una capa interna circular y otra externa longitudinal. Sus contracciones mezclan y desplazan los contenidos de la luz y los hacen avanzar a lo largo del tracto gastrointestinal (Berne y Levy 2001).

La pared del tubo digestivo contiene muchas neuronas. El **plexo submucoso (plexo de Meissner)** es una densa red de células nerviosas situada en la submucosa. Por su parte, el **plexo mientérico (plexo de Auerbach)** se localiza entre las capas circular y longitudinal del músculo liso. Los plexos submucoso y mientérico, junto con el resto de neuronas del tracto gastrointestinal, constituyen los **plexos intraparietales** o **sistema nervioso entérico** que

contribuyen a la integración de las actividades motoras y secretoras del aparato digestivo. Si se seccionan los nervios simpáticos y parasimpáticos del intestino, muchas de estas actividades continúan, debido a que son procesos controlados por el sistema nervioso entérico (Berne y Levy 2001).

3.2. GENERALIDADES DEL ESTÓMAGO

La superficie de la mucosa del estómago y duodeno saludables, son expuestos continuamente a elevadas concentraciones de una mezcla corrosiva de ácido clorhídrico, pepsina, reflujo de sales biliares, comida con consistencia y temperatura variadas, microorganismos y en ocasiones alcohol y fármacos (Shorrock y Rees, 1988).

Estos factores agresivos pueden ser tolerados gracias a los mecanismos de defensa y reparación y gracias a éstos, la mucosa mantiene su integridad (Shorrock y Rees, 1988).

La integridad de la mucosa gástrica depende del balance entre los medicamentos de defensa y de agresión. La defensa contra el ácido es la principal función de la mucosa gástrica, ya que impide la difusión del ácido hacia el lumen (Davenport, 1972).

3.2.2. ÚLCERA GÁSTRICA

La úlcera es una pérdida circunstancial de la mucosa epitelial que se extiende a través de la *muscularis mucosae* en aquellas partes del tubo digestivo expuesto al jugo gástrico (Guth, 1973; Wyngaarde, 1985). En tanto que las alteraciones restringidas sólo a la mucosa, se les denominan erosiones (Guth, 1973).

La localización más frecuente es a nivel del cuerpo del estómago o en los primeros centímetros del duodeno, aunque se pueden encontrar úlceras en el extremo inferior del esófago donde se produce reflujo.

En la úlcera duodenal, la característica más importante es el aumento de masa de las células parietales acompañado de un incremento en la capacidad secretora y del ritmo de vaciamiento gástrico lo que ocasiona un aumento en la carga ácida para el duodeno. Lo anterior ocurre durante la segunda media hora después de la ingestión de alimentos, cuando gran parte de la proteína amortiguadora ha sido degradada o vaciada por el estómago (Sodeman y Sodeman, 1984; Smith y Thier, 1989).

3.3.2.1. INCIDENCIA

A nivel mundial las úlceras gástricas y duodenales representan un importante problema de salud con una frecuencia de hasta el 70%. Este padecimiento ocupa el lugar 18° como causa de muerte. La úlcera péptica se presenta con mayor presencia en individuos entre 50 y 65 años de edad, sin un predominio claro entre hombres y mujeres (López-Bárcena, 2009).

En México alrededor de 15 mil individuos al año mueren a causa de úlcera péptica, debido a complicaciones como: hemorragias, perforaciones y obstrucción en el estómago. Se calcula que una de cada 10 personas padecerá, en algún momento de su vida, úlcera gástrica o duodenal (IMSS, 2007).

3.3.2.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La úlcera gástrica puede cursar sin síntomas, aunque puede presentarse náuseas, vómitos, anorexia, dolor en epigastrio de leve a moderado, y pérdida de peso. Estos se pueden producir por hipersensibilidad en la zona lesionada ó si existe hipersecreción de jugo gástrico (Valadez, 1989; Jerzey, 1970). Por otra parte, se pueden observar algunas complicaciones en la úlcera

péptica como son: sangrado (la más frecuente), fenómenos obstructivos y penetración hacia órganos vecinos o hacia el peritoneo (Soll, 1994).

El dolor es el síntoma más notable de la úlcera péptica, que se caracteriza por su cronicidad y periodicidad en relación con la ingestión de alimentos, debido a que estos estimulan la secreción de ácido, el cual interactúa con la zona lesionada. El dolor suele ser agudo y sordo y se describe como una sensación de ardor, vacío o pesadez en la parte alta del estómago o como hambre (Smith y Thier, 1989).

Debido a las úlceras con hemorragia, pueden observarse evacuaciones intestinales melénicas y aparecer hematemesis. La úlcera duodenal se manifiesta con dolor en epigastrio de intensidad variable que puede tornarse intenso. Sus síntomas parecen ser dependientes de la ingesta de alimento, observándose una mejora con la ingesta de alimentos y la exacerbación de los síntomas durante la noche y el amanecer, cuando el estómago ha permanecido varias horas sin ellos. Además, la enfermedad puede desarrollarse con periodicidad de los síntomas, habitualmente con una frecuencia de dos veces al año (López-Bárcena, 2009).

3.3.2.3. ETIOLOGÍA

La causa ordinaria de la ulceración es el desequilibrio entre la secreción de jugo gástrico, el grado de protección producido por la barrera mucosa gastroduodenal y la neutralización del ácido gástrico por los jugos duodenales.

El tabaco y el grupo sanguíneo "O" se consideran factores de riesgo para desarrollar una enfermedad ulcerosa. Asimismo, en situación de estrés por estado general grave se pueden desarrollar múltiples úlceras agudas en la mucosa gástrica (Accarino et al., 2003). También se han descrito factores genéticos de la enfermedad ulcerosa péptica.

Algunas enfermedades se asocian con mucha frecuencia a la incidencia de úlcera péptica (enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis e insuficiencia renal), mientras que en otras situaciones la incidencia de esta enfermedad es menor (gastritis atrófica tipo A, enfermedad de Addison, tiroiditis autoinmune e hipoparatiroidismo).

La mayoría del daño en células y tejidos de la mucosa gastroduodenal es producido por hipoxia, agentes químicos de tipo exógeno (fármacos o mediadores endógenos), agentes biológicos (bacterias y virus), reacciones inflamatorias y reacciones inmunes. Por su parte, los agentes físicos y factores genéticos son considerados agentes etiológicos con menor importancia en el daño a la mucosa gastrointestinal (Szabo, 1991).

En las úlceras tipo I, que se producen en el estómago, hay poca o ninguna hipersecreción de ácido, mientras que las úlceras de tipo II abarcan tanto úlceras gástricas como úlceras antrales, prepilóricas y duodenales y se caracterizan por la hipersecreción de ácido y trastornos provocados por los efectos de retroalimentación negativa sostenida de ácido y en la descarga de gastrina (Bruntom, 1996).

El desarrollo de la úlcera péptica es el resultado de una zona localizada de necrosis y digestión del revestimiento del tubo digestivo. Esto deja una zona sin moco en la mucosa susceptible a la posterior digestión (Sodeman y Sodeman, 1984). Todas las zonas expuestas a la acción del jugo gástrico poseen gran cantidad de glándulas mucosas: comenzando por las glándulas del tercio inferior del esófago, seguidos de las mucosas de la pared del estómago y las células del cuello de las glándulas pilóricas profundas y finalmente por las células de Brunner, localizadas en el duodeno y que secretan mucosa alcalina.

En ocasiones, la úlcera penetra vasos sanguíneos causando hemorragia, o atraviesa completamente la pared intestinal, penetrando en órganos vecinos o creando una perforación libre en la cavidad peritoneal. Casi siempre hay actividad regeneradora, que en cualquier momento puede lograr la curación de la úlcera, especialmente si ésta se protege del jugo gástrico (Sodeman y Sodeman, 1984).

Las úlceras duodenales son causadas por la secreción excesiva del ácido y pepsina por las células gástricas, la causa usual es una de las cuatro anomalías siguientes a) posible secreción de moco anormal que tiene un poder protector reducido, b) disminución de la secreción de moco, c) incapacidad de los mecanismos de retroalimentación duodeno-gástricos se limita la magnitud del vaciamiento gástrico hacia el duodeno y d) incapacidad de los mecanismos de retroalimentación de secretina pancreática y secretina-conductos biliares para producir secreción de jugo pancreático y bilis lo suficientemente alcalinos como para neutralizar el jugo gástrico a su entrada en el duodeno (Lam, 1984; Spiro, 1987).

La fisiopatología de la enfermedad por la secreción ácida puede considerarse como un desequilibrio entre los factores agresivos (ácido, pepsina, infección por *Helicobacter pylori*) y las defensas locales de la mucosa (mucobicarbonato, prostaglandinas, óxido nítrico, neuronas sensibles a capsaicina y grupos sulfhidrilos (Bruntom, 1996; Tsukimi y Okabe, 2001).

Las dos causas más frecuentes relacionados con la etiología de esta enfermedad son la infección por *Helicobacter pylori* y el consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (Accarino et al., 2003)

Cabe señalar que la infección por *Helicobacter pylori*, el cual es un bacilo gramnegativo en forma de bastón que coloniza el moco y se encuentra en la superficie luminal del epitelio gástrico. Este microorganismo es capaz de: evitar los factores de defensa del hospedero y facilitar su residencia y proliferación debido a su movilidad y la producción de ureasa. La bacteria puede inducir lesión en la mucosa mediante la secreción de lipasas y proteasas; además, lesiona las células epiteliales al causar una respuesta humoral de la mucosa y la liberación de factores quimiotácticos que desencadenan una respuesta inflamatoria (Del Valle, 2006). La infección por *H. pylori* causa gastritis inflamatoria y probablemente éste sea un factor contribuyente para la úlcera péptica, linfoma gástrico y adenocarcinoma (Blazer y Parsonnet, 1994).

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento del dolor, inflamación y fiebre, a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Los efectos terapéuticos se relacionan con la inhibición de la isoforma COX-2 cuya expresión se induce por estímulos inflamatorios; mientras que la ulceración de la mucosa está relacionada con la inhibición de ambas isoformas de COX, pero principalmente con la inhibición de la isoforma COX-1 que se expresa en el estómago de manera constitutiva y tiene un papel importante en la conservación de la integridad de la mucosa gastrointestinal (Del Valle, 2006).

Dependiendo de la concentración de ácido en el estómago, los AINEs como la aspirina, pueden causar daño directo o indirecto sobre la mucosa gástrica. Si el pH gástrico es igual o mayor al pka del fármaco, el compuesto AINE estará disociado, por lo que dañará el epitelio superficial de forma directa (Szabo, 1991b), permitiendo la retrodifusión de H⁺ y pepsina (Del Valle, 2006).

Por otra parte, el daño será causado indirectamente si el pH tiene un valor menor al pka del fármaco, debido a que el compuesto es absorbido por el estómago al estar en forma no disociada. Entonces ejercerá un efecto inhibitorio sobre la síntesis de prostaglandinas (Szabo, 1991b). La inhibición inducirá hipermotilidad gástrica, problemas microvasculares, inhibición de la secreción de moco y bicarbonato y la activación de neutrófilos. Además, el decremento del

metabolismo del ácido araquidónico por la vía de COX resultará en un incremento en la producción de leucotrienos (Laine et al., 2008).

La presencia de *H. pylori* parece agravar la úlceras producidas por la administración crónica de AINEs y favorecer mayormente la localización de erosiones y úlceras en duodeno en comparación con lesiones en el estómago (Hawkey et al., 2002).

Estudios endoscópicos de pacientes que toman AINEs de forma crónica han demostrado un porcentaje de prevalencia de úlcera péptica aproximado del 20% y datos epidemiológicos sugieren que estos fármacos incrementan el riesgo de complicaciones, que incluyen sangrado gastrointestinal y úlcera perforada; así como el riesgo de muerte (Hawkey et al., 2002).

3.3.2.4. PATOLOGÍA

La secuencia de eventos involucrados en la formación de lesiones gástricas involucran el daño químico por contacto directo; el daño químico indirecto mediante activación, liberación o inhibición de enzimas, el daño vascular indirecto, procesos inflamatorios celulares, la liberación de factores agresivos, y mecanismos de defensa insuficientes para llevar a cabo la reparación o regeneración de tejido (Szabo, 1991a).

El ácido clorhídrico y la pepsina serán determinantes en el desarrollo de una úlcera péptica, sin embargo, existen otros factores internos como la isquemia tisular o el reflujo biliar que pueden contribuir a su patogénesis (López-Barcena, 2009).

La transición del daño tisular reversible al daño irreversible es el momento más importante en la secuencia patogénica y al parecer, el paso limitante entre estos dos estados es la extensión del daño en la mitocondria y la membrana plasmática (Szabo, 1991a).

En la hipoxia, el daño a células y tejidos puede ocurrir a través de tres vías: a) el decremento en el abastecimiento de sangre (isquemia), b) la disminución en la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre y c) la inhibición de enzimas oxidativas. El resultado de cualquiera de estos tres factores es la disminución del metabolismo mitocondrial (Szabo, 1991b).

3.3.2.5. TRATAMIENTO

La secreción ácida gástrica se estimula por diversos agonistas en las células parietales. La gastrina, liberada por las células G en el antro interacciona con receptores de gastrina para promover la liberación de ácido (estimulación por vía endócrina); la acetilcolina interacciona con receptores muscarínicos tipo M3 (forma neuroendocrina a través del nervio vago). Por su parte, la histamina estimula la secreción de ácido a través de los receptores H₂ (estimulación vía paracrina) (Blecker, 1999). La célula parietal también tiene receptores para prostaglandinas E₂, cuya estimulación inhibe la secreción ácida.

La unión de la histamina estimula el sistema adenilato ciclasa, mientras que gastrina y acetilcolina activan una vía de señalización que incrementa el Ca⁺² intracelular (Page et al., 1998). Cada una de esas vías a su vez regula una serie de cascadas de cinasas que activan la bomba H⁺/K⁺-ATPasa.

La H⁺/K⁺-ATPasa es una proteína de membrana que utiliza la energía química del ATP para transferir iones H⁺ del citoplasma de las células parietales a los canalículos secretorios, intercambiándolos por K⁺ (Del Valle, 2006).

Los objetivos principales en el tratamiento de las úlceras pépticas son la reducción de la secreción gástrica, la neutralización del ácido generado, la protección de la mucosa y en ciertos

casos la erradicación de *Helicobacter pylori* a través de la administración de diversos antibióticos.

Por ello, los fármacos empleados en el tratamiento de la úlceras pépticas suelen clasificarse en tres grupos principales: antisecretores, antiácidos y citoprotectores.

3.3.2.5.1. Antisecretores

Antihistamínicos H₂: fármacos que compiten con la histamina por los receptores tipo H₂ en las células parietales de la mucosa gástrica, lo cual reduce la secreción ácido gástrico basal y la promoción de la cicatrización de las úlceras. Ejemplos: cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina (López-Bárcena, 2009).

Inhibidores de la bomba H⁺/K⁺-ATPasa: grupo de fármacos que reducen tanto la secreción ácida basal como la inducida al inhibir de manera irreversible a la bomba H⁺/K⁺-ATPasa de la superficie de las células parietales de estómago. Ejemplo: omeprazol, lansoprazol y pantoprazol (Del Valle, 2006).

Anticolinérgicos: fármacos antagonistas competitivos a acetilcolina en los receptores colinérgicos muscarínicos presentes en las vísceras. No se emplean actualmente en la clínica, ya que solo reducen la secreción ácida en un 30% y producen efectos anticolinérgicos generalizados. Ejemplos: atropina y pirenzepina (López-Bárcena, 2009).

Antagonistas de gastrina: compuestos que impiden en menor o mayor medida la interacción de la gastrina con su receptor, presentan gran similitud con la coleocistocinina y poseen menor potencia antisecretora que los antagonistas H₂. Ejemplos: proglumida (Beauchamp et al., 1985; Hahne et al., 1981).

3.3.2.5.2. Antiácidos

Son bases débiles que neutralizan el ácido clorhídrico secretado por las células parietales, pero la duración de su efecto es corta y pueden ocasionar diarrea, hipercalcemia, bloqueo intestinal para la absorción de fósforo, hiperfosfatemia o alcalosis diseminada. Ejemplos: mezcla de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio; carbonato de calcio y bicarbonato de sodio (López-Bárcena, 2009; Bettarello, 1985; Del Valle, 2006).

3.3.2.5.3. Citoprotectores

Actúan aumentando los mecanismos de protección de la mucosa gástrica ó proporcionando una barrera física sobre la superficie de la úlcera. Ejemplos: misoprostol, un análogo sintético de PGE₁ y sucralfato, un compuesto que se une a la superficie de la mucosa gástrica e impide su erosión.

Por otra parte, la erradicación del microorganismo *Helicobacter pylori* se realiza generalmente a través de una combinación triple o cuádruple constituida por un inhibidor de la bomba de protones, metronidazol, tetraciclina y subsalicilato de bismuto (López-Bárcena, 2009).

Además del tratamiento farmacológico, el enfermo debe cambiar su estilo de vida, modificando sus hábitos alimenticios, eliminando la ingesta de alcohol y de ciertos medicamentos, así como el consumo de tabaco (López-Barcelona, 2009).

3.3. DIABETES MELLITUS

3.3.1. CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

La diabetes es un síndrome con trastorno metabólico e hiperglucemia causada por la deficiencia en la secreción de insulina o por la combinación de resistencia a dicha hormona y secreción inadecuada de la misma como compensación.

3.3.1.1. Diabetes mellitus tipo 1

La velocidad de destrucción de las células β pancreáticas es muy variable. Se presenta a cualquier edad, pero casi siempre se presenta en niños y adultos jóvenes. Es un trastorno catabólico con ausencia de insulina circulante, aumento de glucagon plasmático y ausencia de respuesta de las células β a todos los estímulos insulogénicos, por lo tanto se requiere insulina exógena para el estado catabólico, prevenir la cetosis, disminuir la concentración sanguínea de glucagon y reducir la glucemia (Wyngaarde, 1985).

3.3.1.2. Diabetes mellitus tipo 2

Representa un conjunto de trastornos que suele ocurrir sobre todo en adultos, pero que ahora se encuentra cada vez con más frecuencia en niños y adolescentes. La insulina endógena circulante es suficiente para prevenir la cetoacidosis, pero no para revertir la hiperglucemia en presencia de las mayores necesidades por la insensibilidad hística (resistencia a la insulina) (Wyngaarde, 1985).

3.3.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones clínicas de los dos tipos mayores de diabetes se mencionan en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Características clínicas de la diabetes al momento del diagnóstico. Tomado de Wyngaarde, 1985

	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Poliuria y sed	++	+
Debilidad o fatiga	++	+
Polifagia con pérdida de peso	++	-
Visión borrosa recurrente	+	++
Vulvovaginitis o prurito	+	++
Neuropatía periférica	+	++
A menudo asintomática	-	++

3.3.2.2. Complicaciones crónicas de la diabetes

3.3.2.2.1. Complicaciones oculares

- Cataratas diabéticas. La glucosilación no enzimática de la proteína del cristalino contribuye a la formación prematura de cataratas.

- Retinopatía diabética. Existen tres categorías: retinopatía de fondo o simple, consiste en microaneurisma, hemorragias, exudados y edema retiniano; la retinopatía preproliferativa con isquemia arteriolar se manifiesta con manchas algodonosas y la retinopatía proliferativa o maligna, se desarrolla por la formación de nuevos vasos.

- Glaucoma. La neurovascularización del iris de los diabéticos predispone al glaucoma de ángulo cerrado, pero es relativamente infrecuente (Wyngaarde, 1985).

3.3.2.2.2. Nefropatía diabética

La nefropatía se manifiesta por proteinuria; más tarde, conforme la función renal se deteriora, se acumula urea y creatinina en la sangre (Wyngaarde, 1985).

3.3.2.2.3. Neuropatía diabética

Se divide en periférica y autónoma.

- La neuropatía periférica se caracteriza por una pérdida funcional que aparece con un patrón en media o guante y se debe a un proceso neuropático axonal. Los nervios largos son los más vulnerables, de ahí su impacto en los pies y manos. En los nervios periféricos se retrasa la conducción nerviosa motora y sensitiva y a veces hay ausencia de la sacudida refleja del tobillo.

- La neuropatía autónoma presenta hipotensión postural, disminución de la respuesta cardiovascular, gastroparesia, diarrea intermitente (sobre todo nocturna), estreñimiento, incapacidad para vaciar la vejiga e impotencia (Wyngaarde, 1985).

3.3.2.2.4. Complicaciones cardiovasculares

- Cardiopatía. Existe microangiopatía en el corazón, lo más frecuente es que se deba a aterosclerosis coronaria.

- Enfermedad vascular periférica. La aterosclerosis se acelera mucho en las arterias más grandes. A menudo es difusa, con intensificación en ciertas áreas de flujo sanguíneo turbulento, como la bifurcación de la aorta y otros grandes vasos. Puede producir isquemia de las extremidades inferiores, impotencia y angina intestinal (Wyngaarde, 1985).

3.3.3. DIABETES MELLITUS Y ÚLCERA

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica que afecta a personas de diferentes edades y estado socioeconómico a lo largo del mundo. Es causada por una relativa o absoluta resistencia a la insulina (Harsch et al., 2003). Se ha puesto poca atención entre úlcera y diabetes debido a que paradójicamente la incidencia de úlcera es baja entre los diabéticos (Masuda et al., 1976) en tanto que la prevalencia de la infección con *Helicobacter pylori* está incrementada (Harsch et al., 2003). Sin embargo estudios recientes indican que las úlceras pépticas en el estado diabético son más severas y con frecuencia asociadas a complicaciones tales como el sangrado gastrointestinal (Harsch et al., 2003). Se ha demostrado que las ratas diabetizadas con estreptozotocina tienen mayor vulnerabilidad de la mucosa gástrica frente a varios ulcerógenos como el daño por perfusión isquémica, estrés y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (Harsch et al., 2003). El mecanismo por el cual son más susceptibles en el estado diabético incluye alteraciones del sistema antioxidante, supresión de la producción del factor de crecimiento de fibroblastos básico, alteración de la secreción de bicarbonato, alteración de la respuesta angiogénica y disfunción de las neuronas aferentes sensibles a

capsaicina involucradas en la protección de la mucosa gástrica (Tashima et al., 1998; Harsch et al., 2003).

3.3.4. RESPUESTA FARMACOLÓGICA ENTRE DIABETES Y AGENTES ANTIULCEROSOS A TRATAR

3.3.4.1. Omeprazol

Informes recientes realizados a personas con diabetes mellitus tipo 2, demuestran que la administración de agentes inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, lansoprazol) disminuyen los niveles medios de hemoglobina glucosilada (HgbA1c), comparados con personas que no los toman. Atribuido al hecho que estos fármacos incrementan los niveles séricos de gastrina, la cual se sabe regula la actividad de las células beta del páncreas. Este efecto, al parecer, obedece a una respuesta indirecta de la compensación de la gastrina debido a la reducción de la producción de ácido gástrico provocada por los inhibidores de la bomba de protones. Es decir, los inhibidores de la bomba de protones tienen un efecto indirecto para incrementar los niveles de gastrina circulante. La gastrina a su vez, tiene la capacidad de activar las células beta del páncreas para incrementar la respuesta de la insulina a la glucosa circulante, lo que resulta en una mejora en el control de la diabetes tipo 2 y como consecuencia una disminución de la glicosilación de proteínas plasmáticas. Por tal motivo se ha propuesto que los inhibidores de la bomba de protones pueden ser utilizados para tratar la diabetes mellitus tipo 2 (Mefford y Wade, 2009).

3.3.4.2. Cimetidina

Para investigar el efecto de reducción de peso de la cimetidina en pacientes con sobrepeso y con diabetes tipo 2, se diseñó un estudio de 12 semanas de intervención clínica con cimetidina (400 mg/3 veces al día), a 43 pacientes con sobrepeso y Diabetes mellitus tipo 2. Se observaron reducciones significativas en el apetito, grasa corporal, circunferencia de la cintura y tensión arterial. Una disminución significativa en las concentraciones de glucosa en sangre, HbA1c, insulina en plasma, triglicéridos y un aumento significativo de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) en ayunas. (Støa-Birketvedt et al., 1998)

3.3.4.3. Carbenoxolona y ácido 3 α -hidroximasticadienónico. Hasta la fecha no se tiene ningún estudio acerca la respuesta farmacológica que tienen en diabetes.

3.4. OBESIDAD EN MÉXICO

La obesidad constituye uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo (World Health Organization, 1999; Martorell et al., 1998). Se ha documentado que es resultado de factores genéticos y ambientales (Rankinen et al., 2005; Hill y Peters, 1998) y su presencia se asocia con el desarrollo de enfermedades crónicas, como la diabetes (Carey et al., 1997; Wild y Byrne, 2006), la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer (Kannel y D'Agostino 1996; Bergström et al., 2001; Ceschi et al., 2007). El tratamiento de la obesidad incluye modificaciones en el estilo de vida, menor consumo energético, aumento de la actividad física y en algunos casos, medicamentos o cirugía.

México registra en la actualidad cifras de personas con obesidad y sobrepeso en la historia del país y que van más allá de lo que se hubiera imaginado (García-García et al., 2010).

En un principio estas condiciones se presentaban principalmente en los estratos más altos de la sociedad y en zonas urbanas. Hoy, las cifras indican que la obesidad crece de manera más acelerada en los estratos más pobres y que las zonas rurales no están exentas de ella. Sin duda alguna, este es un tema prioritario para la agenda de la salud del país por las implicaciones que tiene en el bienestar de la población, las comorbilidades asociadas y el costo

de los servicios de salud para atenderlas. Desde los primeros años de este siglo XXI, con los resultados de la encuesta Nacional de Nutrición 1999. Rivera y Sepúlveda señalaron que “el sobrepeso y la obesidad se han convertido en una epidemia en México particularmente en adultos y son ya una preocupación” (Rivera, Sepúlveda, 1999).

La obesidad es el exceso de una masa grasa acumulada en el organismo por el efecto del desequilibrio energético positivo, aparece cuando la ingestión de alimentos es superior a las necesidades del organismo. Es posible explicar la obesidad de otro modo: ocurre cuando el gasto energético es inferior a la ingestión. Ha aumentado el consumo de alimentos y una disminución en la actividad física. Los dos procesos son el resultado de factores de orden social, cultural y económico y sus repercusiones en el estado nutricional de la población están determinadas por la articulación de elementos en ambos campos (García-García et al., 2010).

En México, el estudio de la obesidad- prevalencia, factores de riesgo, morbilidad crónica asociada, prevención y tratamiento data ya de algunas décadas. Se ha publicado información sobre la prevalencia de obesidad en poblaciones específicas, donde se ha determinado la variabilidad de los resultados según la edad, el sexo y el lugar de residencia (Williams et al., 2004).

3.4.1. TRATAMIENTO

Los fármacos empleados en el tratamiento de la obesidad; se mencionan a continuación:

- Anorexigénicos. Dentro de este grupo, el fármaco más representativo es la sibutramina, que tiene indicación en las formas graves de obesidad, en pacientes con resistencia a tratamientos previos o cuando la enfermedad se asocia a otros factores de riesgo, como la diabetes Mellitus tipo 2 y la dislipidemia. La sibutramina inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina y en menor medida de dopamina en el sistema nervioso central. Se absorbe bien por vía oral. Entre los efectos adversos destacan el aumento de la tensión arterial, sequedad de la boca, estreñimiento, cefaleas, insomnio y en algunos casos psicosis; por tal motivo no debe administrarse en personas con hipertensión, enfermedades coronarias, insuficiencia cardíaca, arritmias o accidentes cardiovasculares (Lorenzo et al., 2007).

En fechas recientes la COFEPRIS (Comisión Federal para la Prevención de Riesgos Sanitarios), ordenó retirar los medicamentos que contengan en su formulación sibutramina debido a los problemas cardiovasculares que produce (COFEPRIS, 2010).

- Inhibidores de la absorción de nutrientes. Limitan selectivamente la absorción digestiva de nutrientes que, como grasa, parecen resultar determinantes en el desarrollo de la obesidad. El orlistat es un fármaco que disminuye la absorción de la grasa en el intestino por un mecanismo de acción que consiste en unirse a los grupos serina inhibiendo a las lipasas gástricas y pancreáticas en la luz intestinal, impidiendo la hidrólisis de los triglicéridos y su conversión a ácidos grasos libres absorbibles. Este fármaco reduce alrededor de un 30% la grasa dietética absorbida. Impide la absorción de las vitaminas, por tal motivo deben administrarse preparados multivitamínicos (Lorenzo et al., 2007).

3.4.2. OBESIDAD Y ÚLCERA

Un estudio incluyó la comparación de algunos ácidos grasos de cadena larga como ácido araquidónico, ácido dihomo- γ -linolénico, ácido linoléico y ácido oléico que protegen del daño gástrico inducido con etanol, ácido taurocólico y aspirina acidificada (Mandel et al., 1994). Los ácidos araquidónico, dihomo- γ -linolénico y linoléico son precursores de la síntesis de prostaglandinas, sin embargo el ácido oleico no. No obstante los cuatro ácidos tienen propiedades gastroprotectoras similares (Mandel et al., 1994).

A pesar de tener diferente actividad gastroprotectora, tienen capacidades diferentes de elevar las prostaglandinas (PGE) en la mucosa gástrica. Los resultados de esta investigación sugieren que las prostaglandina, aunque asociadas a gastroprotección, no parece ser el único mecanismo de protección de los ácidos grasos en la mucosa gástrica de rata (Mandel et al., 1994).

3.4.3. RESPUESTA FARMACOLÓGICA ENTRE OBESIDAD Y AGENTES ANTIULCEROSOS A TRATAR

Hasta la fecha no existe algún estudio que evalúe la actividad farmacológica de los agentes antiulcerosos tratados en este trabajo y la obesidad.

3.4.4. OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus tipo 2 se debe considerar una de las más serias manifestaciones de la obesidad. Cerca de 70% de los individuos con diabetes mellitus tienen obesidad en el momento del diagnóstico. El riesgo de desarrollar este padecimiento aumenta junto con el grado y la duración de la obesidad, la distribución central del sobrepeso y los periodos de ganancia de peso. En el Estudio de la Salud de las Enfermeras (Nurses' Health Study), a través de un seguimiento de 16 años se demostró que el Índice de Masa Corporal (IMC) era el principal factor de riesgo para desarrollar diabetes, con un riesgo relativo (RR) de 38.8% cuando el IMC era superior a 35, y de 20.1%, con un IMC de 30 a 34.9. Incluso los participantes con sobrepeso tuvieron un RR de 2.67. Otros factores de riesgo que se encontraron a través de este análisis fueron el tabaquismo, el sedentarismo y una dieta rica en ácidos grasos *trans*, escasa en fibra y con un índice glucémico alto. Otro estudio con resultados similares fue el reportado por Colditz y colaboradores. En él se observó que un aumento progresivo de peso con respecto al que habían tenido los individuos a los 18 años de edad, incrementa el riesgo de padecer Diabetes Mellitus. En este sentido un aumento de 5.0 a 7.9 kg aumenta, el RR en 1.9; con uno de 8.8, a 10.9 kg, el RR aumenta a 2.7 y cuando el incremento fue de más de 20 kg, el RR subió a 12.3 (García-García et al., 2010).

3.5. MECANISMOS DE GASTROPROTECCIÓN

La protección en el tracto gastrointestinal se basa en la preservación de células y el reemplazo de tejido perdido. La penetración de agentes dañinos puede evitarse a través de la formación de barreras, dilución u otros procesos fisicoquímicos inducidos por agentes citoprotectores (Szabo, 1991b)

En general, los mecanismos para proteger la mucosa gástrica de los agentes agresivos consisten en factores funcionales, neuronales y humorales. La barrera formada por moco, bicarbonato y fosfolípidos, así como el epitelio y la microcirculación son mecanismos funcionales; la síntesis y secreción de diversos mediadores como son el sulfuro de hidrógeno, las prostaglandinas, el óxido nítrico, las lipoxinas, las citocinas y la presencia de grupos sulfhidrilo no proteicos constituyen factores humorales y mientras que las neuronas sensibles a capsaicina son factores neuronales (Tsukimi y Okabe, 2001).

3.5.1. FACTORES FUNCIONALES

3.5.1.1. Moco, bicarbonato y fosfolípidos

Como primera línea de defensa, el moco, el bicarbonato y los fosfolípidos son secretados de forma regular por las células epiteliales de la superficie gastroduodenal y funcionan como una

barrera contra la irritación mecánica producida por la comida y los agentes dañinos hidrosolubles (Szabo, 1991b).

El bicarbonato secretado da origen a un gradiente de pH en la superficie celular y el gel mucoso minimiza la pérdida de bicarbonato por lo que la superficie celular apical mantiene un pH neutro (Laine et al., 2008). Los fosfolípidos pueden excluir o retardar la absorción de agentes hidrosolubles, pero difícilmente influyen en la absorción de compuestos liposolubles (Szabo, 1991b).

3.5.1.2. Epitelio

Las membranas apicales de la célula gástrica epiteliales son capaces de resistir el daño ocasionado por altas concentraciones de ácido, independientemente de la contribución de moco, bicarbonato o flujo sanguíneo mucosal (Wallace y Granger, 1996).

Ante la lesión en la mucosa, las células epiteliales responden y migran para cubrir el defecto epitelial. *In vivo*, la reparación de la mucosa es dependiente del flujo sanguíneo y el proceso dura 15 a 60 minutos (Wallace y Granger, 1996).

3.5.1.3. Microcirculación

El flujo sanguíneo a través de capilares, arteriolas y vénulas colectoras es crucial para el mantenimiento de la estructura y las funciones de la mucosa gástrica. La microcirculación se encarga de proveer de oxígeno y nutrientes, remueve los metabolitos tóxicos (Tarnawski et al., 2005) y permite la restitución rápida de la energía requerida para reparar el daño superficial epitelial (Szabo, 1991b).

Cuando la mucosa gástrica es expuesta a un irritante o cuando la difusión inversa de ácido ocurre, existe en respuesta un marcado y rápido incremento del flujo sanguíneo, el cual permite la remoción y dilución del ácido o de los agentes nocivos. Esta respuesta es esencial para la defensa de la mucosa porque el bloqueo mecánico del flujo sanguíneo favorece el desarrollo de la necrosis hemorrágica (Tarnawski et al., 2005). Algunas proteínas plasmáticas, especialmente albúmina y ceruloplasmina, ejercen efecto gastroprotector al atrapar radicales libres (Szabo, 1991b).

3.5.2. FACTORES NEURONALES

Las neuronas sensoriales sensibles a capsaicina contribuyen a la protección de la mucosa. Se ha demostrado que la aplicación local de capsaicina produce la activación de neuronas que liberan péptidos como la sustancia P, calcitonina y neurocinina. (Arrieta et al., 2003; Tsukimi y Okabe, 2001). Además, la activación de los nervios sensoriales aferentes con capsaicina resulta en la liberación antral de somatostatina, la inhibición de la liberación de gastrina y de acetilcolina (Wallace y Granger, 1996).

3.5.3. FACTORES HUMORALES

3.5.3.1. Sulfuro de hidrógeno (H₂S)

En el sistema gastrointestinal, los estudios existentes muestran que el H₂S es un mediador que inhibe la adherencia de leucocitos al endotelio vascular, contribuye a la resistencia de la mucosa gástrica (Wallace et al., 2007) y favorece la vascularización a través de la regulación positiva de la expresión del potente factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Lowicka y Beltowski, 2007).

El H₂S generado en el sistema nervioso regula la secreción ácida, la secreción de bilis y la motilidad probablemente de forma indirecta (Kasperek et al., 2008), al actuar sobre nervios sensoriales terminales con receptores transitorios con potencial vainilloide tipo I (TRPV1). Al parecer existen niveles críticos de H₂S para actuar protegiendo o dañando la mucosa gástrica. El daño con etanol eleva los niveles de H₂S en el tejido gástrico (Chávez-Piña et al., 2010a).

3.5.3.2. Grupos sulfhidrilo no proteicos

Tienen la capacidad de atrapar y neutralizar directamente las especies reactivas de oxígeno; la molécula representante que contiene estos grupos es el glutatión (GSH). Está relacionado en diversas funciones celulares y se considera que está participa en el mantenimiento de la integridad de la mucosa. El GSH aumenta la resistencia contra el estrés oxidativo, removiendo el peróxido y previniendo la auto-oxidación irreversible de grupos sulfhidrilo no proteicos del tejido gástrico (Schulz et al., 2000).

3.5.3.3. Óxido nítrico (NO)

El óxido nítrico endógeno tiene un papel dual en la mucosa gástrica. El óxido nítrico producido por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) constitutiva es gastroprotector, mientras que el óxido nítrico producido por la NOS inducible es proulcerogénico. La enzima óxido nítrico sintasa inducible iNOS podría ser responsable de daño en tejido vía la formación de peroxinitrito (Laine et al., 2008).

Dentro de sus propiedades gastroprotectoras, el óxido nítrico regula la liberación de moco y bicarbonato, la motilidad gástrica, la microcirculación y mantiene la integridad de la mucosa (Wallace y Granger, 1996). El óxido nítrico también contribuye a la defensa de la mucosa a través de sus propiedades citotóxicas, que constituye una defensa primaria contra bacterias y parásitos ingeridos (Laine et al., 2008). Además se ha observado que el óxido nítrico regula negativamente la liberación de mediadores como la histamina, con lo cual contribuye a la inhibición de la secreción ácida (Konturek et al., 2005).

3.5.3.4. Prostaglandinas

Las prostaglandinas E₂, I₂ y F_{2α} juegan un papel muy importante en la integridad gástrica y sanación de la úlcera (Brzozowski et al., 2005). Sin embargo, diversos hábitos como el fumar, reducen la inhibición de la ciclooxigenasa la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica y duodenal (Wilson, 1991).

La inhibición de la COX no sólo reduce el efecto gastroprotector al disminuir la síntesis de prostaglandinas, sino que también debido a la acumulación de ácido araquidónico, favorece la formación de leucotrienos, compuestos inflamatorios que incrementan al daño en la mucosa (Wilson, 1991).

Las prostaglandinas inhiben la secreción ácida; estimulan la secreción de moco, bicarbonato y fosfolípidos; incrementan el flujo sanguíneo; aceleran la restitución epitelial y la reparación de la mucosa e inhiben la motilidad gastrointestinal (Tsukimi y Okabe, 2001). Además, se ha observado que la PGE₂ regula la permeabilidad endotelial *in vivo* e *in vitro* (He et al., 2008).

3.6. INDUCCIÓN DE ÚLCERA

Los modelos experimentales de úlcera deben reproducir tan cerca como sea posible este padecimiento (Glavin y Szabo, 1992) y se realizan con el propósito de evaluar la eficacia de los tratamientos terapéuticos (Silen, 1988). La úlcera gástrica puede ser producida en ratas por

una variedad de métodos tales como: ligadura del píloro, administración de etanol, de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), y puede ser inducida por estrés (Sánchez, 2003).

Las estrategias empleadas para la inducción de úlceras pépticas en animales de experimentación más empleados son la ligadura de píloro (Shay et al, 1954); el sometimiento de los animales de experimentación a condiciones estresantes (Nirmal et al., 2008) como temperaturas extremas, shock séptico (Glavin y Szabo, 1992), inmovilización, ejercicio muscular forzado y choques eléctricos (Overmier et al., 1994); la inducción de úlceras por la administración oral de AINEs (Wallace y Mcknight, 1990); y la administración intragástrica de reactivos irritantes tales como ácido acético, etanol, ácido clorhídrico 0.6M, hidróxido de sodio 0.2M o una solución hipertónica de cloruro de sodio al 25% (Okabe et al., 1971; Robert et al., 1983).

3.6.1. INDUCCIÓN DE ÚLCERA CON ETANOL

El etanol parece inducir las lesiones en la mucosa gástrica perturbando la microcirculación de la mucosa. La microcirculación juega un papel importante permitiendo que la mucosa gástrica resista las lesiones inducidas por agentes de daño luminal. La reducción de la perfusión microvascular, por vasoconstricción directa o por eliminación del tono vasodilatador endógeno, puede iniciar el desarrollo del daño de la mucosa, erosión y ulceración (Franco y Doria, 1997).

A concentraciones bajas (menores a 50%), el etanol inhibe la síntesis de moco y la secreción de bicarbonato, probablemente por inhibición directa de la anhidrasa carbónica. A altas concentraciones (50-100%), promueve la solubilización de la superficie de la mucosa gástrica, disminuye la mucina intracelular con un derramamiento luminal de mucosustancias y la salida de bicarbonato y electrolitos a través del lumen. El etanol absoluto también causa una destrucción rápida del moco de las células epiteliales con formación de áreas necróticas, permitiendo la penetración del alcohol y las macromoléculas a través del tejido subyacente, con un daño gástrico más profundo (Nariñan, 1994).

En el daño gástrico con etanol se modifican diversos factores. Por una parte, hay una disminución en la motilidad gástrica, en la producción de moco gástrico, en la producción de glutatión (GSH) endógeno, en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y en la producción de prostaglandinas. Por otra parte, el daño con etanol se relaciona con isquemia; el incremento en la generación de radicales libres, en la producción de leucotrienos y en la liberación de serotonina e histamina; así con el aumento de la permeabilidad vascular gástrica y el flujo de sodio, potasio y calcio (Glavin y Szabo, 1992).

3.7. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS COMPUESTOS TRATADOS

3.7.1. Omeprazol

Pertenece al grupo de los inhibidores de la ATPasa H^+K^+ , que es responsable del transporte del ión H^+ hacia la luz gástrica, intercambiándolo por K^+ . Interfiere, por tanto, en el último paso de la secreción ácida.

El omeprazol es una base débil que tras absorberse en el intestino delgado y pasar por la sangre, alcanza la célula parietal. A valores de pH fisiológicos, la molécula no está cargada eléctricamente y atraviesa bien las membranas biológicas. Sin embargo en un medio ácido como el existente en el canalículo secretor de la célula parietal su estructura se protona. El omeprazol es un profármaco, ya que él mismo no interacciona con la bomba de protones, sino que requiere la conversión posterior de su forma protonada en un compuesto tetracíclico activo. Este compuesto reacciona rápidamente formando uniones disulfuro con los residuos de cisteína de la cadena α del sector luminal de la ATPasa H^+K^+ , y origina el denominado complejo inhibitorio (Flórez, 1997).

3.7.2. Cimetidina

Es un antagonista competitivo específico del receptor de histamina H₂ que inhibe la secreción de ácido gástrico de la célula parietal gástrica y tiene un mínimo o nulo efecto sobre los receptores H₁. De esta manera inhibe tanto la secreción basal de ácido gástrico como la causada por estímulos como cafeína, distensión gástrica, administración de pentagastrina, etc. Reduce el volumen de jugo gástrico secretado y la concentración de hidrogeniones, afecta indirectamente la secreción de pepsina y factor intrínseco; sin embargo, no altera la absorción de vitamina B₁₂ aún en tratamientos a largo plazo. Este fármaco ejerce poco efecto sobre el músculo liso gástrico y el esfínter esofágico menor, tampoco existe evidencia clínica de que en pacientes que recibieron cimetidina las reacciones de hipersensibilidad fueron aumentadas. Cimetidina, aunque también en menor grado ranitidina, puede inhibir el sistema metabolizador de fármacos oxidantes que el citocromo P450 posee. Después de la administración oral de 300 mg de cimetidina, la producción basal de ácido gástrico se reduce en un 90% en las primeras 4 horas en la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal (MDCConsult, 2002).

3.7.3. Carbenoxolona

Es un triterpeno pentacíclico derivado del ácido glicerretínico, este metabolito secundario fue aislado de la planta *Gyiyirrhiza glabra* (Arrieta, 2001).

Se han propuesto varios mecanismos de acción para explicar su actividad biológica, entre ellos se sugiere que estimula la producción de moco gástrico, incrementa la velocidad de incorporación de varios azúcares a las glicoproteínas del interior de la mucosa, inhibe la exfoliación de la células de la mucosa, incrementa la producción de prostaglandinas e inhibe a las enzimas que las metabolizan, reduce la formación de tromboxano y regula la velocidad de síntesis de ADN y proteínas de la mucosa gástrica. El óxido nítrico se ha relacionado como un factor que contribuye a su efecto antiulceroso (Borrelli e Izzo, 2000). Se ha observado que en biopsias gástricas disminuye el metabolismo de las prostaglandinas del tipo: E₁ (PGE₁), E₂ (PGE₂) e I₁ (PGI₁) e incrementando la liberación de PGE₂ (Borrelli e Izzo, 2000). Recientemente se ha demostrado que el efecto gastroprotector de la carbenoxolona sigue la vía óxido nítrico/GMP cíclico/ canales de potasio dependientes de ATP (Chávez-Piña et al., 2010b).

Sin embargo, debido a sus numerosos efectos secundarios el uso de la Carbenoxolona es limitado, ya que produce efectos similares a los de la aldosterona, lo cual puede provocar retención de sodio e hipocalcemia, asociada con hipertensión, edema y enfermedades cardiacas (Sánchez, 2003).

3.7.4. Ácido 3- α -hidroximasticadienónico

La corteza de *Amphiterygium adstringens* (Cuachalalate) cuenta con estudios que demuestran sus propiedades antiulcerosas (Navarrete et al, 1990). Mediante estudios experimentales se ha comprobado la actividad antiulcerosa de los extractos acuosos de la corteza, la cual no se relaciona con el efecto antagonista de los receptores H₂ de la Histamina (Navarrete et al., 1990). También se ha demostrado que varias fracciones del extracto metanólico de la corteza de esta planta tienen un efecto gastroprotector (Navarrete et al., 1998). El ácido 3- α -hidroximasticadienónico es uno de los compuestos responsables de la actividad gastroprotectora de esta planta medicinal mexicana, junto con el ácido 3-epi-oleanólico y el β -Sitosterol. En su mecanismo de acción intervienen los grupos sulfhidrilos no proteicos (Arrieta et al., 2003).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A nivel mundial las úlceras gástricas y duodenales representan un importante problema de salud con una frecuencia de hasta el 70% y que ocupa el lugar 18 como causa de muerte.

Por otro lado la obesidad representa un serio problema de salud pública en el mundo; dada su magnitud, incremento y el efecto negativo que ejerce sobre la salud de la población. Por lo cual se considera, como el principal factor de riesgo para el desarrollo de distintas enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes.

Las alteraciones metabólicas que tienen la obesidad y la diabetes pueden alterar la respuesta fisiológica en varios aspectos, uno de ellos es la resistencia al daño gástrico causado por alimentos o sustancias irritantes, sin embargo no existen estudios que determinen la influencia de estos estados patológicos en la respuesta farmacológica de fármacos y sustancias gastroprotectoras cuando el daño gástrico es inducido con etanol. Es por ello que en este proyecto se valoró la respuesta a varios agentes gastroprotectores tanto de uso clínico como en fase de investigación en estos estados patológicos. Los resultados derivados de esta investigación arrojan información importante para el uso adecuado de los agentes gastroprotectores en los pacientes con diabetes y obesidad visceral.

5. HIPÓTESIS

Las alteraciones metabólicas ocasionadas por la diabetes y la obesidad visceral inducidas experimentalmente en ratas macho Wistar, provocará que los animales con estas patologías sean más susceptibles al daño gástrico inducido por etanol y consecuentemente la respuesta a los fármacos antiulcerosos de uso clínico y sustancias en fase de investigación será menor a la que presenten los animales a los que no se les indujo estas patologías experimentales con respecto a los animales control.

6. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la diabetes y la obesidad visceral inducidas experimentalmente en ratas macho Wistar sobre la actividad gastroprotectora de algunos agentes antiulcerosos como omeprazol, carbenoxolona, cimetidina y ácido 3 α -hidroximasticadienónico en el daño gástrico inducido con etanol.

6.1. OBJETIVOS PARTICULARES

Evaluar la actividad protectora de los agentes antiulcerosos omeprazol, carbenoxolona, cimetidina y ácido 3 α hidroximasticadienónico en ratas macho Wistar con diabetes (inducida con aloxano), utilizando en el modelo de daño gástrico inducido por etanol.

Evaluar la actividad protectora de los agentes antiulcerosos omeprazol, carbenoxolona, cimetidina y ácido 3 α hidroximasticadienónico en ratas macho Wistar con obesidad visceral (inducida con dieta rica en grasas) utilizando el modelo de daño gástrico inducido por etanol.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. FÁRMACOS Y REACTIVOS

Los compuestos carbenoxolona, omeprazol, cimetidina y tween 80 fueron adquiridos de Sigma Aldrich (St Louis MO USA). El etanol absoluto empleado fue grado reactivo (Baker). El ácido 3 α -hidroximasticadienónico fue extraído de la corteza de *Amphiterygium adstringens* (Cuachalalate), aislado y purificado en el laboratorio 126 de la Facultad de Química.

7.2. EQUIPO

Los niveles de glucosa se midieron usando un glucómetro One Touch Ultra (Jonhson and Jonhson company).

Las áreas de lesión se midieron usando un microscopio estereoscópico (x10) Olympus modelo HIGHLIGHT 3000-1, provisto de un micrómetro ocular.

7.3. ANIMALES

Se utilizaron ratas Wistar macho de 60-90 días de edad, con un peso entre 170-200g para la inducción de la diabetes, provenientes de Centro UNAM (Harlan México S.A de C.V.).

Se utilizaron ratas Wistar macho de 21 días de edad, con un peso entre 30-50 g para la inducción de obesidad, provenientes de Centro UNAM (Harlan México S.A de C.V.).

En todos los procedimientos en los que se utilizaron animales de experimentación se siguieron los lineamientos marcados por la Norma Oficial Mexicana NOM062-ZOO-1999. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Todos los animales de experimentación se colocaron en compartimentos individuales con un piso de malla metálica y se sometieron a un periodo de ayuno de 18 horas, con acceso a agua *ad libitum* antes de realizar los experimentos. Los resultados representa el promedio al menos 10 animales.

7.4. INDUCCION Y EVALUACIÓN DEL DAÑO GÁSTRICO

El daño gástrico se indujo empleando el método descrito por Robert y colaboradores (1979), el cual consiste en la administración intragástrica de 1 mL de etanol absoluto por medio de una cánula metálica (longitud 76 mm y espesor 20 mm), seguido de un periodo de 2 horas donde se produce el daño gástrico.

Pasado este tiempo, se sacrificaron los animales en una cámara de CO₂. En cada animal de experimentación se realizó un corte transversal en la región abdominal, se colocó una pinza a nivel del esófago y una en el duodeno y se introdujeron por medio de una jeringa aproximadamente 10 ml de una solución de paraformaldehído al 4% en el estómago. Se disectó el tejido y se colocó en una caja de petrí con disolución de paraformaldehído al 4% durante 15 minutos.

El órgano se abrió a lo largo de la región antimesentérica del duodeno y la curvatura mayor del estómago. Se midieron las zonas dañadas del tejido con la ayuda de un microscopio estereoscópico (x10) provisto de un micrómetro ocular y se determinó el área total dañada en cada estómago en mm². Finalmente, para la presentación de los datos, las áreas de lesión se graficaron como el índice de úlcera (mm²) por cada tratamiento.

7.5. LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS POR ETANOL EN RATAS DIABÉTICAS PRETRATADAS CON AGENTES ANTIULCEROSOS

Los animales se dividieron en diferentes grupos siguiendo un diseño de dos factores (tratamiento con dos niveles: control, agentes antiulcerosos; y estado patológico con tres niveles: normal, diabético, obeso) para evaluar el efecto gastroprotector de cada agente antiulceroso.

Se utilizó como modelo de diabetes la inducción de hiperglucemia por la administración de aloxano (i.p. 150mg/kg) en solución isotónica durante 3 días consecutivos y posteriormente se

tomó una muestra de sangre para corroborar el padecimiento (Joo et al., 2009). El grupo control fue tratado con solución salina isotónica. Las ratas administradas con aloxano que presentaron valores de glucosa ≥ 300 mg/dL se incluyeron en el experimento.

Para observar la actividad gastroprotectora de algunos agentes antiulcerosos como omeprazol, carbenoxolona, cimetidina y ácido 3 α -hidroximasticadienónico en los animales con diabetes, se realizó el siguiente procedimiento: a las ratas se les indujo el padecimiento; al cuarto día se colocaron en ayuno de 18h en compartimentos metálicos individuales con acceso a agua *ad libitum* antes de realizar los experimentos. Al quinto día se midieron nuevamente los niveles de glucosa para confirmar la hiperglucemia en las ratas con administración previa de aloxano y se comenzó el experimento.

A cada grupo correspondiente de animales se les administró omeprazol, carbenoxolona, cimetidina y ácido 3 α -hidroximasticadienónico (10mg/kg, 30mg/kg, 100mg/kg y 30mg/kg, i.g, disueltos en solución salina 0.9% y tween 80, respectivamente) y después de 30 minutos se les indujo el daño gástrico descrito en el punto 7.4.

7.6. LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS POR ETANOL EN RATAS OBESAS PRETRATADAS CON AGENTES ANTIULCEROSOS

La dieta experimental utilizada para inducir la obesidad visceral en ratas machos Wistar denominada "dieta de cafetería" (Prats et al., 1989; LLadó et al., 1995) . Consiste en una dieta rica en grasas y azúcares que contiene alimento balanceado para rata 2g (HarlanTeklan Global), queso fresco 3g, chocolate (Abuelita Nestlé) 1g, tocino ahumado (Kir) 7g, zanahorias 9g, galletas (Chokis, Gamesa) 2g, papas fritas (Sabritas) 1g, Cacahuete tostado (MaferPremium)1g, pan dulce 3g, tortilla 5g y bolillo 2g. Al agua de beber se adicionó 150 g de sacarosa y 150 g de leche (Nido, Nestlé) por litro. La dieta fue preparada diariamente y se colocó en recipientes metálicos dentro de la caja de alojamiento. Para el grupo control la dieta consistió en agua (30mL) y alimento balanceado para rata (HarlanTeklan Global) 23g/caja. El tratamiento se proporcionó durante 3 meses.

Una semana antes de comenzar el tratamiento se retiró la dieta de cafetería y se les proporcionó solamente alimento balanceado para rata (HarlanTeklan Global) y agua *ad libitum*.

Para observar la actividad protectora de algunos agentes antiulcerosos como omeprazol, carbenoxolona, cimetidina y ácido 3 α -hidroximasticadienónico en obesidad visceral, se realizó el siguiente procedimiento: A las ratas se les indujo el padecimiento. Se colocaron en ayuno de 18hr en compartimentos metálicos individuales y con libre acceso al agua *ad libitum*.

A cada grupo correspondiente de animales se les administró omeprazol, carbenoxolona, cimetidina y ácido 3 α -hidroximasticadienónico (10mg/kg, 30mg/kg, 100mg/kg y 30mg/kg, i.g, disueltos en solución salina 0.9% y tween 80, respectivamente) y después de 30 minutos se les indujo el daño gástrico descrito en el punto 7.4.

7.7. DISEÑO EXPERIMENTAL.

Para la realización de este trabajo se utilizó un diseño experimental de dos factores para cada uno de los fármacos evaluados de acuerdo al Cuadro 2:

Cuadro 2. Diseño experimental para evaluar el efecto del daño gástrico para cada fármaco evaluado.

	Normal	Diabéticas	Obesas
Vehículo			
Agente antiulceroso			

Para evaluar la significancia estadística del efecto de la obesidad visceral y la diabetes tipo 2 experimental para cada fármaco se realizó el análisis de varianza de dos vías para dos niveles del factor tratamiento (solución salina y agente antiulceroso) y tres niveles para el factor patología (Animales Normales, diabéticos y obesos). Se utilizó el software SigmaPlot 11.0 para hacer este análisis.

8. RESULTADOS

La actividad gastroprotectora de omeprazol (Figura 2), cimetidina (Figura 3), carbenoxolona (Figura 4) y ácido 3 α -hidroximasticadienónico (Figura 5) fue la misma en animales normales como en animales diabetizados experimentalmente, sin embargo en los animales con obesidad visceral el índice de úlcera que refleja el daño gástrico fue menor tanto en el grupo control, como en el grupo tratado con cada uno de estos fármacos (Figura 2-5).

8.1. Efecto del Omeprazol sobre lesiones gástricas en ratas obesas y diabéticas

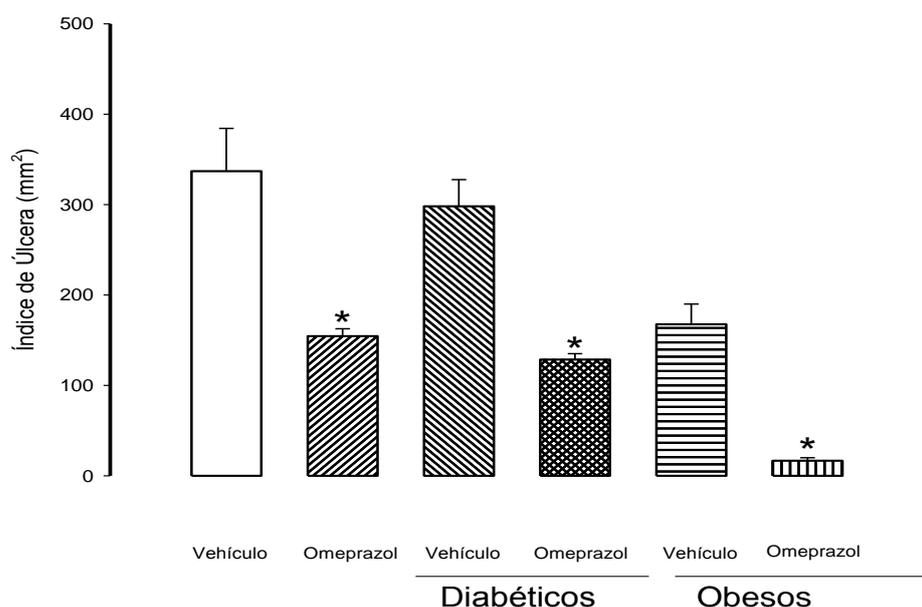


Figura 2. Efecto del Omeprazol (10mg/kg, i.g) sobre las lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas pretratadas con aloxano (Diabéticos) y en ratas pretratadas con dieta especial de cafetería (Obesos). Cada barra representa el promedio \pm EEM. *P<0.05 con respecto al control en cada uno de los padecimientos analizado con la prueba ANADEVa de dos vías, seguido de las comparaciones múltiples por pares utilizando el método de Holm-Sidak.

8.2. Efecto de la Cimetidina sobre lesiones gástricas en ratas obesas y diabéticas

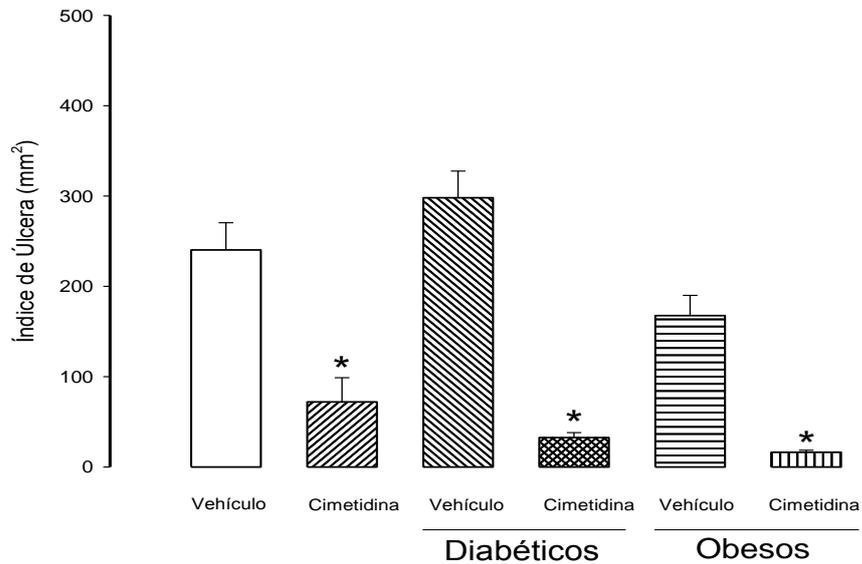


Figura 3. Efecto de cimetidina (100mg/kg, i.g) sobre las lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas pretratadas con aloxano (Diabéticos) y en ratas pretratadas con dieta especial de cafetería (Obesos). Cada barra representa el promedio \pm EEM. * $P < 0.05$ con respecto al control en cada uno de los padecimientos analizado con la prueba ANADEVa de dos vías, seguido de las comparaciones múltiples por pares utilizando el método de Holm-Sidak.

8.3. Efecto de la Carbenoxolona sobre lesiones gástricas en ratas obesas y diabéticas

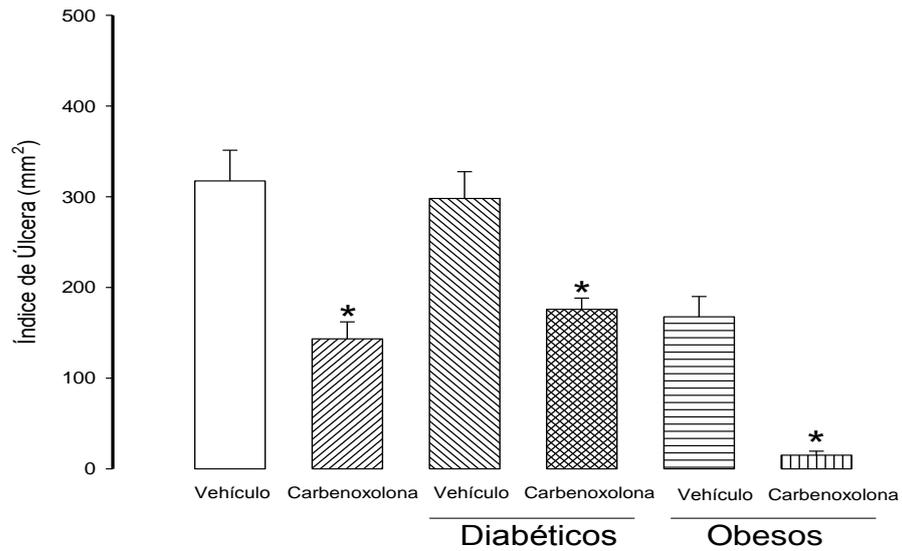


Figura 4. Efecto de carbenoxolona (30mg/kg, i.g) sobre las lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas pretratadas con aloxano (Diabéticos) y en ratas pretratadas con dieta especial de cafetería (Obesos). Cada barra representa el promedio \pm EEM. *P<0.05 con respecto al control en cada uno de los padecimientos analizado con la prueba ANADEVÁ de dos vías, seguido de las comparaciones múltiples por pares utilizando el método de Holm-Sidak.

8.4. Efecto del Ácido 3 α -hidroximasticadienónico sobre lesiones gástricas en ratas obesas y diabéticas

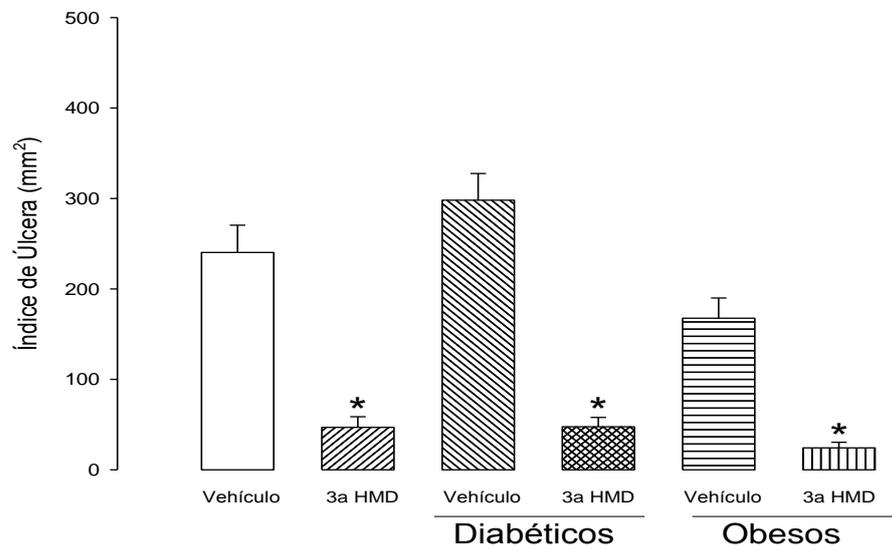


Figura 5. Efecto del ácido 3 α hidroximasticadienónico (3 α HMD, 30mg/kg, i.g) sobre las lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas pretratadas con aloxano (Diabéticos) y en ratas pretratadas con dieta modificada de cafetería (Obesos). Cada barra representa el promedio \pm EEM. *P<0.05 con respecto al control en cada uno de los padecimientos analizado con la prueba ANADEVA de dos vías, seguido las comparaciones múltiples por pares utilizando el método de Holm-Sidak.

Cuadro 2. Cantidad de grasa visceral y porcentaje que presentaron los animales

EXPERIMENTO	PESO CORPORAL (g)	GRASA (g)	%
Omeprazol	402.88 ± 25.87	16.27 ± 5.29	4.03 ± 1.31
Carbenoxolona	397.33 ± 32.4	18.69 ± 6.86	4.70 ± 1.72
Ácido 3 α -HMD	401.76 ± 36.8	19.18 ± 8.29	4.77 ± 2.06
Cimetidina	404.84 ± 18.62	24.72 ± 6.05	6.10 ± 1.49
Control	266.75 ± 29.31	3.10 ± 1.84	1.17 ± 0.76

Los resultados representan la media \pm EEM de al menos 10 animales

Cuadro 3. Niveles de glucemia que presentan los animales por cada experimento

EXPERIMENTO	Niveles de glucemia mg/dL	
	Normoglucemia	Hiper glucemia
Omeprazol	97.40 ± 22.30	330.00 ± 15.5
Carbenoxolona	102.33 ± 12.27	367.63 ± 35.3
Ácido 3 α HMD	92.50 ± 12.58	330.81 ± 23.54
Cimetidina	99.55 ± 9.76	257.81 ± 29.74
Control	97.51 ± 1.70	99.00 ± 22.63

Los resultados representan la media \pm EEM de al menos 10 animales

8.5. Interacción entre padecimiento y tratamiento (Omeprazol)

En las tres condiciones experimentales [animales control (normales), animales diabéticos y animales con obesidad visceral] el omeprazol (Figura 6), la cimetidina (Figura 7), la carbenoxolona (Figura 8) y el ácido 3 α -hidroximasticadienónico (Figura 9) protegieron del daño gástrico inducido con etanol, indicando que el estado patológico no afecta su efecto antiulceroso. Sin embargo, los agentes antiulcerosos ejercen un mayor efecto protector en ratas obesas con respecto a las ratas normales y a las ratas diabéticas (Figura 6-9).

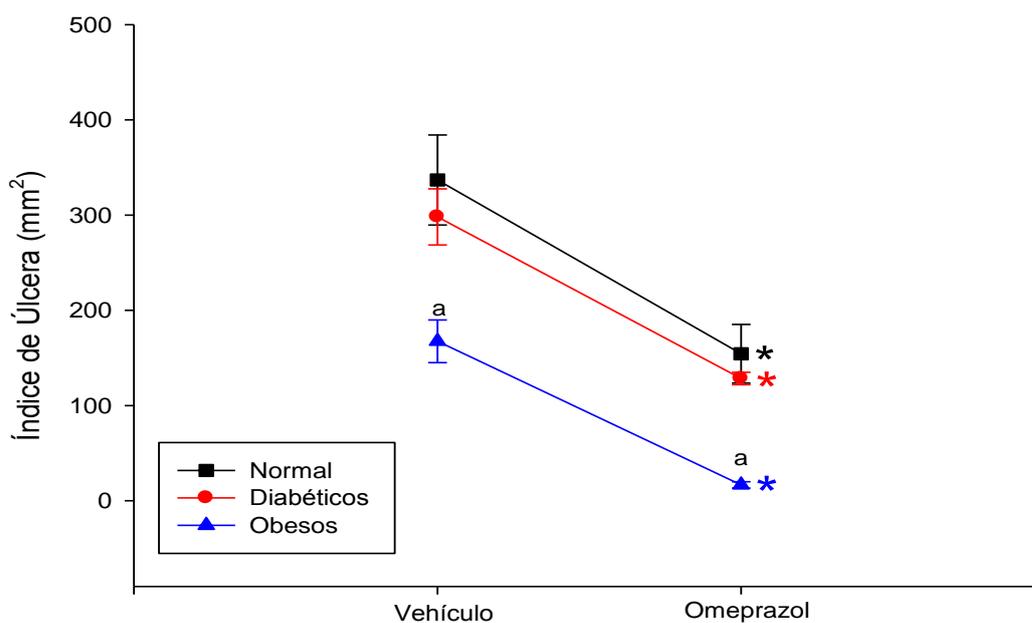


Figura 6. Interacción entre el padecimiento (diabético-obeso-normal) y el tratamiento (vehículo-Omeprazol). Cada barra representa el promedio \pm EEM. * $P < 0.05$ con respecto al control en cada uno de los padecimientos con la prueba de ANADEVa de dos vías, seguido de las comparaciones múltiples por pares utilizando el método de Holm-Sidak. ^aLos animales obesos presentaron menor daño que los otros dos grupos de manera significativa ($p < 0.05$).

8.6. Interacción entre padecimiento y tratamiento (Cimetidina)

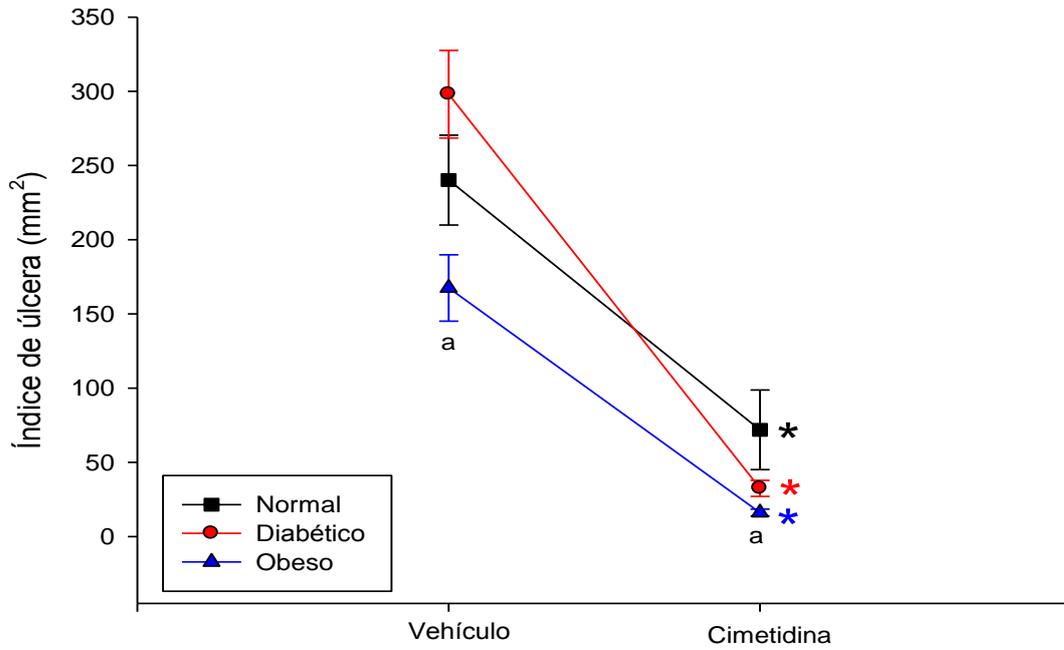


Figura 7. Interacción entre el padecimiento (diabético-obeso-normal) y el tratamiento (vehículo-Cimetidina). Cada barra representa el promedio \pm EEM. * $P < 0.05$ con respecto al control en cada uno de los padecimientos con la prueba de ANADEVa de dos vías, seguido de las comparaciones múltiples por pares utilizando el método de Holm-Sidak. ^aLos animales obesos presentaron menor daño que los otros dos grupos de manera significativa ($p < 0.05$).

8.7. Interacción entre padecimiento y tratamiento (Carbenoxolona)

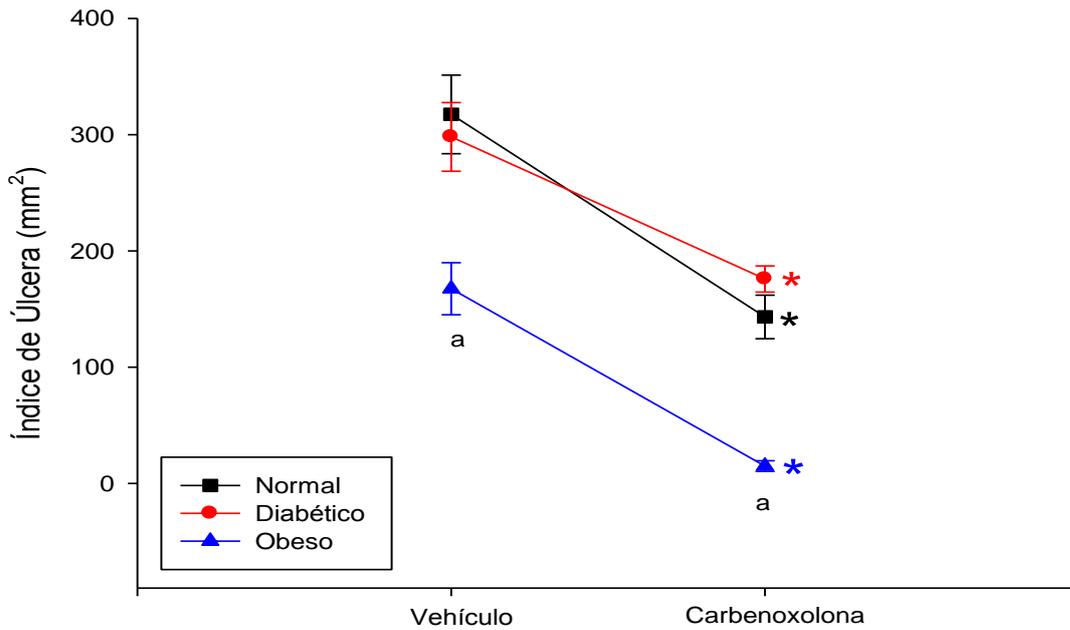


Figura 8. Interacción entre el padecimiento (diabético-obeso-normal) y el tratamiento (vehículo -Carbenoxolona). Cada barra representa el promedio \pm EEM. * $P < 0.05$ con respecto al control en cada uno de los padecimientos con la prueba de ANADEVa de dos vías, seguido de las comparaciones múltiples por pares utilizando el método de Holm-Sidak. ^aLos animales obesos presentaron menor daño que los otros dos grupos de manera significativa ($p < 0.05$).

8.8. Interacción entre padecimiento y tratamiento (Ácido 3 α - hidroximasticadienónico)

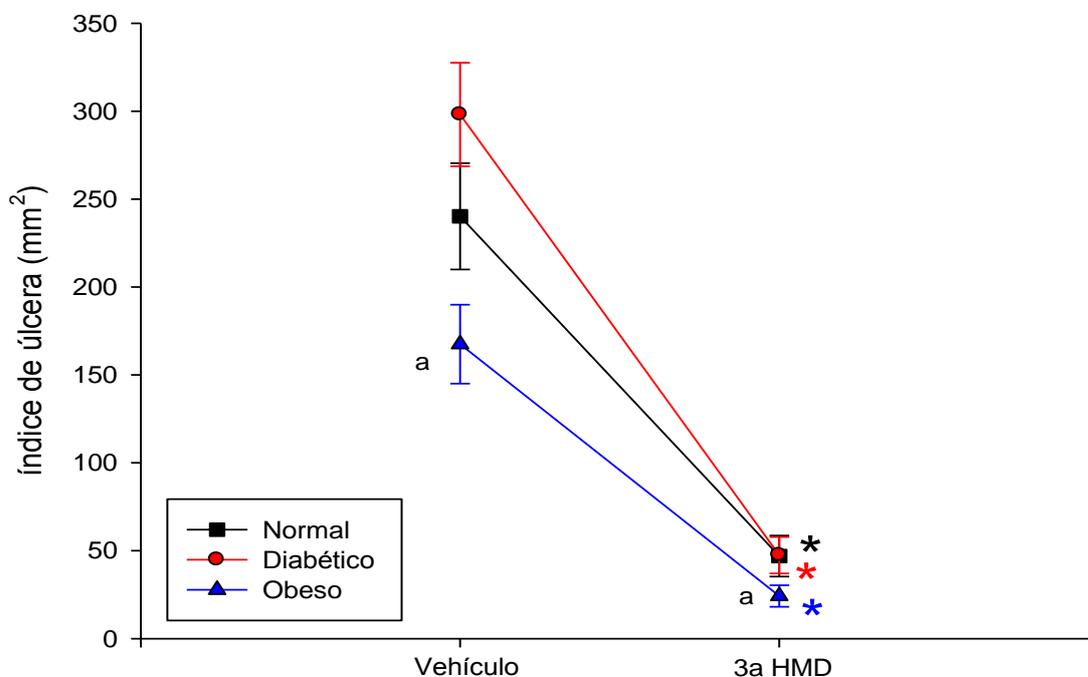


Figura 9. Interacción entre el padecimiento (diabético-obeso-normal) y el tratamiento (vehículo -ácido 3 α hidroximasticadienónico). Cada barra representa el promedio \pm EEM. * $P < 0.05$ con respecto al control en cada uno de los padecimientos con la prueba de ANADEVa de dos vías, seguido de las comparaciones múltiples por pares utilizando el método de Holm-Sidak. ^aLos animales obesos presentaron menor daño que los otros dos grupos de manera significativa ($p < 0.05$).

9. ANÁLISIS DE RESULTADOS

La obesidad visceral y la diabetes inducida experimentalmente en ratas Wistar macho no modificaron la respuesta gastroprotectora de los agentes antiulcerosos omeprazol, cimetidina, carbenoxolona y ácido 3 α -hidroximasticadienónico. En todos los casos se observó que los animales con obesidad visceral presentaron mayor resistencia al daño gástrico inducido con etanol, tanto en los animales tratados con el vehículo como en los animales tratados con los diferentes agentes antiulcerosos.

Es bien conocido que el etanol produce daño en la mucosa gástrica de 1 a 3 minutos después de su aplicación intragástrica y persiste por más de 2 horas, provocando áreas de hiperemia y hemorragia focales (Chandranath et al., 2002). Además, la administración intragástrica de etanol incrementa la permeabilidad y el daño vascular de los capilares cercanos a la superficie luminal pero no en la capa muscular, lo que indica que existe una alteración del flujo sanguíneo como origen de las lesiones gástricas inducidas por etanol (Chandranath et al., 2002; Franco y Doria, 1997). También se ha observado un decremento de los niveles de prostaglandinas después de la administración de etanol (Chávez- Piña y Navarrete, 2009; Chave-Piña et al., 2010a), este decremento se debe más a la necrosis de las células epiteliales que a la inhibición de ciclooxigenasas, ya que tales células son las responsables de la secreción de prostaglandinas (Chávez- Piña y Navarrete, 2009). El hecho de que los animales con obesidad visceral presentaran menor daño gástrico tanto con el vehículo como con el fármaco antiulceroso puede estar relacionado con algunos estudios realizados por Mandel y colaboradores (1994), en el que los ácidos grasos como el ácido araquidónico, ácido dihomo-[γ]-linolénico, ácido linoléico, y ácido oleico protegen del daño gástrico inducido con etanol, ácido taurocólico y aspirina acidificada (Mandel et al., 1994). Los resultados indican que los ácidos araquidónico, dihomo-[γ]-linolénico y linoléico son precursores de la síntesis de prostaglandinas, sin embargo el ácido oleico no. No obstante los cuatro ácidos tienen propiedades gastroprotectoras similares (Mandel et al., 1994). La explicación a esta diferencia es que tanto el ácido dihomo-[γ]-linolénico y oleico incrementan el contenido de glicoproteínas del epitelio gástrico (Mandel et al., 1994). Es así que los animales con obesidad visceral pueden tener un incremento en la síntesis de prostaglandinas y en la producción de glicoproteínas del moco gástrico.

Corroborando lo antes mencionado, la disminución del índice de úlcera observado en los tratamientos con animales obesos, se puede atribuir nuevamente, a la dieta modificada de cafetería adaptada a alimentos consumidos en México, pues esta dieta fue rica en grasas y así pudo dar protección a la mucosa gástrica.

Adicionalmente, existen estudios que demuestran que algunos compuestos tal como la miel y diferentes carbohidratos (como es el caso de una mezcla de glucosa, fructosa, sacarosa, maltosa) pueden prevenir el daño gástrico por un mecanismo que implica la liberación de algunos agentes de protección. Un estudio realizado en ratas en el que se evaluó el efecto protector de diferentes carbohidratos, en los modelos de etanol absoluto, indometacina y ácido acetil salicílico acidificado (AAS-HCl). Los resultados demostraron una tendencia a disminuir las lesiones gástricas inducidas por estos agentes (Gharzouli et al., 2002).

Con estos antecedentes se puede explicar la tendencia a un menor daño observada en los animales obesos, y esto se puede atribuir a que en la dieta modificada de cafetería y adaptada a la dieta mexicana, se incluía agua azucarada para complementar la inducción de la obesidad.

Estudios previos describen que la leptina controla el crecimiento del tejido adiposo a través de su acción a nivel de sistema nervioso central. De hecho, la administración local de la leptina en las regiones del hipotálamo reduce la ingesta de alimentos y el peso corporal en los animales. La leptina es una hormona que regula la ingesta de alimento (Vázquez et al 2008). Por tal motivo la leptina tiene como función un balance de energía y de saciamiento a través de impulsos que se dirigen al hipotálamo para controlar el consumo de alimentos (Vázquez et al., 2008).

Un estudio realizado en 1999, indicó que la leptina y la colecistocinina (CCK) intervienen en la protección del estómago y por tanto reducen el índice de ulceración tras haber inducido daño con etanol al 75%. La leptina y CCK tienen actividad gastroprotectora similar a la obtenida con la PGE₂, pero a diferencia de PGE₂, fueron altamente eficaces en la reducción de la ingesta de alimentos y los efectos protectores de la leptina, la CCK y la PGE₂ fueron acompañados por el aumento significativo del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica lo que sugiere que la protección está mediada, al menos en parte, por la hiperemia gástrica (Konturek et al., 1999) y esto se representa en la figura 10, la cual esquematiza el efecto de ácidos grasos para estimular la síntesis de PG (Brunton et al., 2006).

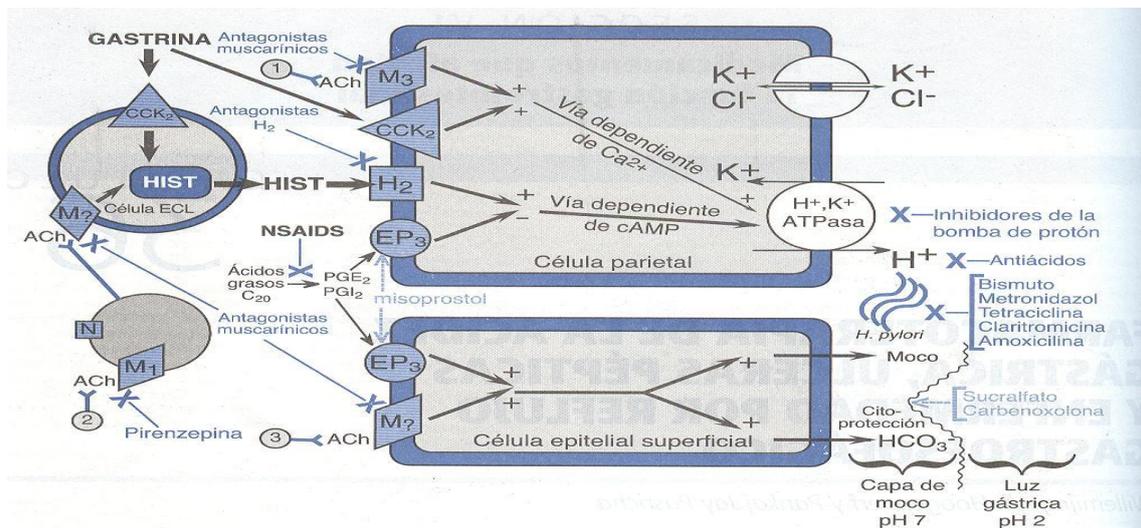


Figura 10. Síntesis de prostaglandinas (PGE₂) a partir de ácidos grasos C₂₀ (ácido araquidónico). (Brunton et al., 2006).

Entonces puede existir una estrecha relación de protección a la mucosa gástrica, principalmente por 3 factores; los cuales se deben al agua azucarada, la dieta modificada mexicana rica en grasas y por la leptina. Por tal motivo, los resultados obtenidos en los animales obesos presentan una protección mayor con una disminución de índice de úlcera.

El estado patológico no altera la protección para fármacos con diferente mecanismo de acción: el omeprazol, un inhibidor de la bomba de protones; la cimetidina, un antagonista de los receptores de histamina tipo H₂ (Lorenzo et al., 2007), la carbenoxolona un gastroprotector que inhibe la degradación de prostaglandinas (Wan y Gottfried, 1985) y cuyo mecanismo se lleva a cabo por la vía de la elevación de los niveles de óxido nítrico que conduce a la activación de la guanilato ciclasa elevando los niveles de GMPc y a la activación de los canales de potasio dependientes de ATP (Chávez-Piña et al., 2010b) y el ácido 3 α hidroximasticadienónico en el que participan las prostaglandinas y los grupos sulfhidrilos no proteicos (Arrieta et al., 2003).

Los resultados obtenidos con los animales diabetizados con aloxano y úlcera inducida con etanol parecen contradictorios a los antecedentes existentes en este tema (Tashima et al., 1998; Harsch et al., 2003) ya que se ha encontrado que hay mayor susceptibilidad al daño gástrico de los animales diabetizados con estreptozotocina frente a varios agentes ulcerógenos (Harsch et al., 2003). Sin embargo en los resultados encontrados en el presente estudio no se observó diferencia con respecto al grupo control en la susceptibilidad al daño gástrico inducido con etanol. Esto puede deberse a que, en primer lugar, la diabetes se indujo con aloxano y no con estreptozotocina y se han encontrado resultados contradictorios en otro tipo de experimentos cuando la diabetes se induce con uno u otro agente diabetogénico (Kumar y Reddy, 1999). En segundo lugar, entre los agentes ulcerogénicos que se han estudiado en los animales diabetizados con estreptozotocina no se encuentra el etanol (Harsch et al., 2003). Es bien sabido que el mecanismo por el cual el etanol induce el daño gástrico es muy distinto al que se presenta con otros agentes ulcerogénicos como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (Chávez-Piña y Navarrete, 2009). Los resultados obtenidos en el presente trabajo son acordes con las observaciones clínicas reportadas, ya que en ellas se menciona que la incidencia de la úlcera péptica es baja en los pacientes diabéticos (Masuda et al., 1976), aunque la severidad de la úlceras en estos pacientes es mayor y con complicaciones (Harsch et al., 2003). Un estudio comparativo de la respuesta al daño gástrico inducido con etanol en animales diabetizados con estreptozotocina y con aloxano es necesario que se realice para poder comprender mejor cuál es el efecto del estado patológico diabético frente al daño de este ulcerogénico. Realizar un estudio de la respuesta ulcerogénica de varios agentes que dañen la mucosa gástrica en animales diabetizados con aloxano para observar los diferentes daños.

En tanto, los resultados obtenidos nos muestran que bajo las condiciones experimentales utilizadas en este estudio no se encontraron diferencias significativas entre los animales diabéticos y los animales controles frente al daño gástrico inducido con etanol.

10. CONCLUSIÓN

1. La hiperglucemia y la obesidad visceral inducida experimentalmente en ratas Wistar no modifican la respuesta gastroprotectora de los agentes antiulcerosos omeprazol, cimetidina, carbenoxolona y ácido 3 α -hidroximasticadienónico
2. Los animales con obesidad visceral presentaron mayor resistencia al daño gástrico inducido con etanol, tanto en los animales tratados con el vehículo como en los animales tratados con los diferentes agentes antiulcerosos.

11. PERSPECTIVAS

Evaluar el efecto protector de los agentes antiulcerosos en un modelo animal que incluya ambos padecimientos (obesidad visceral y diabetes), puesto que en este experimento se evaluaron los efectos de los agentes antiulcerosos en los padecimientos por separado.

Realizar un estudio en el que se demuestre la acción de la leptina que tiene sobre el estómago para corroborar la disminución de daño gástrico en animales obesos.

Realizar un estudio comparativo de la respuesta al daño gástrico inducido con etanol en animales diabetizados con estreptozotocina y con aloxano

Realizar un estudio de la respuesta ulcerogénica de varios agentes que dañen la mucosa gástrica en animales diabetizados con aloxano.

12. REFERENCIAS

- Accarino A, Ponce J. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas, Asociación Española de Gastroenterología, Ediciones Doyma, S.L., Madrid España, 2003: 83-95.
- Atngervalgi L, Erhard O, Klas-Erikle H. The Gastric Mucosa in Diabetes Mellitus a functional and histopathological study. *Acts Medica Scandinavica*, 1961; 169, fasc. 3.
- Arrieta J, Benitez J, Flores E, Castillo C, Navarrete A. Purification of Gastroprotective Triterpenoids from the Stem Bark of *Amphiterygium adstringens*; role of Prostaglandins, Sulfhydryls, Nitric Oxide and Capsaicin-Sensitive Neurons. *Planta Medica*, 2003; 69: 905-9.
- Arrieta J. Síntesis y valoración de la actividad gastroprotectora de esteres del β -Sitosterol. Tesis Maestría. Escuela Superior de Medicina IPN, 2001.
- Beauchamp RD, Townsed CM, Singh P, Glass EJ, Thompson JC. Proglumide, a gastrin receptor antagonist, inhibits growth of colon cancer and enhances survival in mice. *Ann Surg*, 1985; 202: 303-309.
- Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J cancer*, 2001; 91(3): 421-30.
- Berne R, Levy M. Motilidad del tubo digestivo. Secreciones gastrointestinales. Fisiología. 3a edición. Ed. Harcourt. Madrid, España, 2001; 354-398.
- Blecker, U. Gastritis and peptic ulcer disease in childhood. *Eur J Pediatr*; 1999;158: 541-546.
- Bettarello A. Antiulcer therapy past to present. *Dig Dis Sci*, 1985; 30: 362-425.
- Blazer M, Parsonnet J. Parasitisms by "show" bacterium *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. *J. Clin. Invest*, 1994; 94: 4-8.
- Borrelli F, Izzo A. The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytother Res*, 2000; 14: 581-91.
- Brzozowski T, Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowska I, Pawlik T. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *J Physiol Pharmacol*, 2005; 56: 33-55.
- Brunton L. Agents control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. J. Hardman. P. Molinoff, Ruddon y A. Goodman (Eds). Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 9 ed. Ed. McGraw Hill. USA, 1996; 901-917.
- Brunton L. Agents control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. J. Hardman. P. Molinoff, Ruddon y A. Goodman (Eds). Goodman and Gilman. The pharmacological basis of therapeutics. 10 ed. Ed. McGraw Hill. USA, 2001; 901-917.
- Carey VJ, Walters EE, Colditz GA, Solomon CG, Wliett WC, Rosner BA, Speizer FE, Manson JE. Body fat distribution and risk of noninsulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*, 1997; 145(7): 614-9.
- Ceschi M, Gutzwiller F, Moch H, Eichholzer M, Probst-hensch NM. Epidemiology and pathophysiology of obesity a cause of cancer. *Swiss Med Wkly*, 2007; 137(3-4): 50-6.
- Chandranath S, Bastaki S, Singh J. A comparative study on the activity of lansoprazole, omeprazole and PD-13450 on acidified ethanol-and indometacina-induced gastric lesions in the rat. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*, 2002; 29:173-80.
- Chávez-Piña AE, Navarrete A. Gastroprotective Triterpenoids: Pharmacological Mechanism. In A. Varela and J. Ibañez (Eds). Medicinal Plants: Classification, Biosynthesis and Pharmacology. Novascience Publishers. New York. USA. 2009, pp 97-138.
- Chávez-Piña AE, Tapia-Álvarez GR, Navarrete A. Inhibition of endogenous hydrogen sulfide synthesis by PAG protects against ethanol-induced gastric damage in the rat. *Eur Pharmacol* 2010a, 630 131–136.

Chávez Piña AE, Tapia Alvarez GR, Reyes Ramirez A, Navarrete A. Carbenoxolone gastroprotective mechanism: participation of nitric oxide/cGMP/K_{ATP} pathway in ethanol-induced gastric injury in the rat *Fund Clinical pharmacol.2010b* En línea 10.1111/j.1472-8206.2010.00897.

Cheng AY, Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ*, 2005; 172(2): 213-26.

COFEPRIS. COFEPRIS ratifica ante laboratorios la orden de retirar la sibutramina. 14 Oct 2010. consulta en: <http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/LocalContent/310/8/sibutramina2b.pdf>

Colditz GA, Willett WC, Rotnitz A, Manson JE. Weight gain as a risk for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*, 1995; 122(7): 481-6.

Davenport H. The Gastric Mucosal Barrier. *Digestion* 1972; 5: (162-165).

Del Valle J. Úlcera péptica y trastornos relacionados. En: Kasper D. L., et al, (Eds.), *Harrison Principios de Medicina Interna*, México, 16 edición, McGraw Hill Interamericana, 2006; 1924-1930.

Flórez J. *Farmacología Humana. Sección VII: Aparato Digestivo*. Ed. Masson, Barcelona, España, 1997; 733-57.

Franco L, Doria D. Prostaglandins and nitric oxide in copper-complex mediated protection against ethanol-induced gastric damage. *Pharmacol Research*, 1997; 6: 395-99.

García-García E, Kaufer-Horwitz M, Pardio J, Arroyo P. La obesidad. Perspectivas para su comprensión y tratamiento. Ed. Medica Panamericana México, 2010, 21-120.

Gharzouli K, Amira S, Gharzouli A, Khennouf S. Gastroprotective effects of honey and glucose-fructose-sucrose-maltose mixture against ethanol-, indomethacin-, and acidified aspirin-induced lesions in the rat. *Exp Toxicol Pathol*. 2002;54(3):217-21.

Glavin GB, Szabo S. Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. *FASEB J*, 1992; 6: 825-827.

Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes (Lond)*, 2008; 32(1): 61-72.

Guth P. Experimental production of peptic ulcer. *Gastroenterol*. 1973; 64: (1187-88).

Hahne WF, Jensen RT, Lemp GT, Gardner JD. Proglumide and benzotript: members of a different class of cholecystokinin receptor antagonist. *Proc Nat Acad Sci USA*; 78: 6304-6308

Hawkey CJ, Wilson I, Naesdal J, Langström G, Swannell A J, Yeomans ND. Influence of sex and *Helicobacter pylori* on development and healing of gastroduodenal lesions in non-steroidal anti-inflammatory drug user. *Gut*, 2002; 51: 344-350.

He T, Lu T, d'Uscio LV, Lam C, Lee H, Katusic ZS. Angiogenic function of prostacyclin biosynthesis in human endothelial progenitor cells. *Circ Res*, 2008; 103: 80-8.

Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*, 1998; 280(5368): 1371-4.

Hu F, Manson J, Stampfer M, Colditz G, Liu S, Solomon CG. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*, 2001; 345(11): 790-7.

Igor A, Brzozowski T, Bazela K, Konturek S, Kukharsky V, Pawlik Teres, Pawlowski E, Hahn E, Konturek P. Impaired gastric ulcer healing in diabetic rats: role of heat shock protein, growth factors, prostaglandins and proinflammatory cytokines. *European J. of Pharmacology*, 2003; 481: 249-260.

IMSS, Blanca JM. Comunicado No. 390, Mueren alrededor de 15 mil mexicanos al año por úlcera péptica. Coordinación de Comunicación Social, 10/10/07 consulta en: http://www.imss.gob.mx/IMSS/IMSS_SITIOS/IMSS_06/prensa/Octubre+2007.htm

- Jerzey G. Progresos en gastroenterología. Vol. I. Ed. Científico Médica. Barcelona, España, 1970.
- Joo H, Lee Si H, Yanga Jung M, Myung G. Pharmacokinetics of drugs in rats with diabetes mellitus induced by alloxan or streptozocin: comparison with those in patients with type I diabetes mellitus. *J Pharm Pharmacol*. 2010;62(1):1-23.
- Joske RA, Finckhe S, Woon IJ, Quart. *J. Med.* 24: 269, 1955.
- Kannel WB, D'Agostino RB, Cobb JL. Effect of weight on cardiovascular disease. *Am J Clin Nutrition*, 1996; 63(3 Suppl): S419-22.
- Kasperek MS, Linden DR, Kreis Me, Sarr MG. Gasotransmitters in the gastrointestinal tract. *Surgery*, 2008; 143: 455-59.
- Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. Prostaglandins and ulcer healing. *J Physiol Pharmacol*, 2005; 56: 5-31.
- Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T, Hahn EG. Gastroprotection and control of food intake by leptin. Comparison with cholecystokinin and prostaglandins. *J Physiol Pharmacol*, 1999; 50(1):39-48.
- Kumar G, Reddy P. Reduced nociceptive responses in mice with alloxan induced hyperglycemia after garlic (*Allium sativum* Linn.) treatment. *Indian J Exp Biol*. 1999; 37: 662-666.
- Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology*, 2008; 135: 41-60.
- Lam S. Pathogenesis and pathophysiology of duodenal ulcer. *Clin. Gastroenterol*.1984; 13: 24-49.
- Lewis DA, Hanson PJ. Anti-ulcer drugs of plant origin. *Prog. Med. Chem.* 1991, 28: 201-231.
- LLadó I, Picó C, Ppalou A, Pons A. Protein and Amino Acid Intake in Cafeteria Fed Obese Rats. *Physiology and Behavior*, 1995; 3: 513-519.
- López-Bárcena J. Fármacos útiles en el tratamiento de la enfermedad acidopéptica. En: Rodríguez R., Vidrio H., Campos E. (Eds). Guía Farmacológica y Terapéutica, 2 ed., Mc Graw Hill. México, 2009; 149-153.
- Lorenzo P, Moreno A, Leza J, Lizasoain I, Moro M. Velázquez Farmacología Básica y Clínica, 17 ed., Panamericana. México, 2007; 693-697.
- Lowicka E, Beltowski J. Hydrogen sulfide (H₂S) - the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol Rep*, 2007; 59: 4-24.
- Mandel KG, Bertram TA, Eichhold MK, Pepple SC, Doyle MJ. Fatty Acid-mediated Gastroprotection Does Not Correlate with Prostaglandin Elevation in Rats Exposed to Various Chemical Insults. *Vet Pathol* 1994; 31(6): 679-88.
- Martorell R, Khan L, Hughes M, Grummer-Strawn L. Obesity in Latin American women and children. *J. Nutrition*, 1998, 28(9): 1464-73.
- Masuda H, Inoue S, Arakawa H, Koizumi K, Kubo N. Peptic ulcer in diabetes mellitus. *Gastroenterol*, 1976; 11: 1-4.
- MDCConsult. Drug Information: Cimetidine [web en línea] 2001 [visitado el 19 de septiembre de 2002]. Disponible en Internet desde: <http://home.mdconsult.com/das/drug/body/130040646/1/820.html#top>
- Mefford IN, Wade EU. Proton pumps inhibitors as a treatment method for type II diabetes. Medical hypotheses. *Journal articule*, 2009.
- Nariñan E. Ensayo biodirigido de la acción citoprotectora del extracto metanólico de *Hemiangium excelsum* (Cancerina). Tesis licenciatura. Facultad de estudios Superiores Zaragoza, UNAM, 1994.

- Navarrete A, Reyes B, Silva A, Sixtos C, Islas V, Estrada E. Evaluación farmacológica de la actividad de *Amphiterygium adstringens* (Cuachalalate). *Rev Mex Cienc Farm*, 1990; 21: 28-32.
- Navarrete A, Martínez-Urbe L, Reyes B. Gastroprotective activity of the stem bark of *Amphiterygium adstringens* in rats. *Phytother Res*, 1998; 12: 1-4.
- Navarrete A, Trejo-Miranda J, Reyes-Trejo L. Principles of root bark *Hippocratea excelsa* (Hippocrataceae) with Gastroprotective activity. *J. Ethnopharma*, 2002; 79: 383-388.
- Nirval J, Babu CS, Harisudhan T, Ramanathan M. Evaluation of behavioural and antioxidant activity of *Cytisus scoparius* link in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *BMC Complement Altern Med*, 2008; 8: 15.
- Okabe S, Roth JL, Pfeiffer CJ. A method for experimental, penetrating gastric and duodenal ulcers in rats. Observations on normal healing. *Am J Dig Dis*, 1971; 16: 277-84.
- Overmier JB, Murison R. Differing mechanisms for proactive effects of intermittent and single shock on gastric ulceration. *Physiol Behav*, 1994; 56: 913-19.
- Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B. Farmacología integrada. Ed. Mosby Harcourt Brace, Madrid, 1998; 307-310.
- Prats E, Monfar M, Castellà J, Iglesias Alemany R. Energy Intake of Rats Fed a Cafetería Diet. *Physiology and Behavior*, 1989; 45: 263-272.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YCS, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006; 14(4): 529-644.
- Rivera J, Sepúlveda AJ. Conclusiones de la Encuesta Nacional de Nutrición 1999: traduciendo resultados en políticas públicas sobre nutrición. *Salud Publica Mex*, 2003; 45(suppl 4): S565-75.
- Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, Hanchar AJ. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterol*, 1979; 77: 433-43.
- Robert A, Nezamis J, Lacasterc Davis J, Field S, Hanchar A. Mild irritants prevent gastric necrosis through adaptive cytoprotection mediated by prostagladins. *Am J Physiol*, 1983; 245: G113-G121.
- Sánchez E. Actividad gastroprotectora de Estigmasterol sobre las lesiones gástricas inducidas por etanol en ratas Wistar. Tesis de licenciatura. Facultad de Química, UNAM 2003.
- Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J. Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *Eur J Biochem*, 2000; 267: 4904-11.
- Shay D, Sun D, Gruenstein M. A quantitative method for measuring spontaneous gastric secretion in the rat. *Gastroenterol*, 1954; 26: 906-17.
- Shorrock C, Rees W. Overview of Gastroduodenal Mucosal Protection. *American Journal of Medicine*. 1988; 84: (25-32).
- Silent W. Experimental models of gastric ulceration and injury. *American J Physiol*, 1988; 255: 395-402.
- Smith H, Thier O. Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad. 2 ed. Ed. Panamericana. Buenos Aires, Argentina 1989.
- Sodeman A. y Sodeman M. Fisiopatología clínica. Mecanismos de producción de los síntomas. 6 ed. Ed. Interamericana. México 1984.
- Soll A. Úlceras gástricas, duodenal y por estrés. M. Sleinsehger, J. fordtran, B. Scharschmidet, M. Feldman y J. Cello (eds). Enfermedades gastrointestinales fisiología, diagnóstico y tratamiento, 1994 Tomo 1: 623-624.

- Spiro M. Peptic ulcer is not a disease-only a sing. *J. Clin. Gastroenterol*, 1987; 9: 623.
- Støa-Birketvedt G, Paus PN, Ganss R, Ingebretsen OC, Florholmen J. Cimetidine reduces weight and improves metabolic control in overweight patients with type 2 diabetes. [Clinical Trial, Journal Article, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non-U.S. Gov't] *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22(11):1041-5.
- Szabo S, Goldberg I. Experimental pathogenesis: drug and chemical lesions in the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol*, 1990; 174: 1-8.
- Szabo S. Gastroduodenal mucosal injury-acute and chronic: pathways, mediators, and mechanism. *J Clin Gastroenterol*. 1991a; 13: S1-S8.
- Szabo S. Mechanism of gastric mucosal injury and protection. *J. Clin Gastroenterol*, 1991b; 13: S21-S24.
- Tarnawski AS, Chai J, Jones MK. esophageal and Gastrointestinal Microcirculation: Essential for Mucosal Protection, a Target for Injury, and a Critical Component of Injury and Ulcer Healing. Ishii H, et al (Eds), *Organ Microcirculation: A Gateway to Diagnostic and Therapeutic Interventions*, Springer, Tokyo, 2005; 49-61.
- Tashima K, Korolkiewicz R, Kubomi M, Takeuchi K. Increased susceptibility of gastric mucosa to ulcerogenic stimulation in diabetic rats-role of capsaicin-sensitive sensory neurons. *British J Pharmacol*. 1998; 124: 1395-1402.
- Toumlehto J, Lindström J, Eriksson J, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by change in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*, 2001; 344(18): 1343-50.
- Tsukimi Y, Okabe S. Recent advances in gastrointestinal pathophysiology: role of heat shock proteins in mucosal defense and ulcer healing. *Biol Pharm Bull*, 2001; 24: 1-9.
- Valadez N. Síndromes gastroenterològics més freqüents en Mèxic. *Etiofidiopatogenia*. ENEP Iztacala, 1989.
- Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res*. 2008;39(8):715-28.
- Wallace L, Mcknight W. The mucoid cap over superficial gastric damage in the rat. A high-pH microenvironment dissipated by nonsteroidal antiinflammatory drugs and endothelin. *Gastroenterol*, 1990; 99: 295-304.
- Wallace JL, Granger DN. The cellular and molecular basis of gastric mucosal defense. *FASEB J*, 1996; 10: 731-40.
- Wallace JL, Dickey M, Mcknight W, Martin GR. Hydrogen sulfide enhances ulcer healing rats. *JASEB J*, 2007; 21: 4070-76.
- Wan B, Gottfried S. Cytoprotective action of carbenoxolone sodium on ethanol-induced gastric lesion in rats and its inhibition by indometacin. *J. Pharm. Pharmacol*, 1985, 37: 739-741.
- Williams K, Stern MP, González-Villalpando C. secular trends in obesity in México City and in San Antonio. *Nutr rev*, 2004; 62(7): S158-S62.
- Wild SH, Byrne CD. ABC of obesity. Risk factors for diabetes and coronary heart disease. *BMJ*, 2006; 333(7576): 1009-11.
- Wilson DE. Role of prostaglandins in gastroduodenal mucosal protection. *Gastroenterol*, 1991; 13: S65-S71.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Ginebra 1999, nùm. 894.

Wyngaarde S. Tratado de medicina interna. Vol. 1 16 ed. Interamericana México 1985.

Zanella MT, Kohlmann O, Ribeiro AB. Treatment of obesity hypertension and diabetes syndrome. *Hypertension*, 2001; 38(3Pt 2): 705-8.

Zhu L. Gastric mucosal blood flow and blood viscosity in patients with diabetes. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1993;73(8):476-8, 511.