



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
CUAUTITLÁN**

**EVALUACIÓN DE LA MEZCLA DE LAS PLANTAS  
MEDICINALES: *CALENDULA OFFICINALIS*  
(CALÉNDULA), *AMPHIPTERYGIUM ADSTRINGENS*  
(CUACHALALATE), *TRIGONELLA*  
*FOENUMGRAECUM* (FENOGRACO) Y *KHOLERIA*  
*DEPPEANA* (TLALCHICHINOLE).**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA  
P R E S E N T A:**

**MARÍA DE JESÚS NAVA ALTAMIRANO**

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



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## *AGRADECIMIENTOS*

*A DIOS que me ha heredado el tesoro más valioso que puede dársele a un hijo "sus padres" y darme la oportunidad de formar parte de una familia muy unida, por haberme permitido cumplir con este sueño y poder compartirlo con las personas que más quiero.*

*A mi mamá GUARINA ALTAMIRANO ALARCÓN por todos tus desvelos, sacrificios por ser el más grande ejemplo de amor, fortaleza, lucha y perseverancia con lo que has forjado mi carácter para levantarme frente a los obstáculos, por los momentos que has estado conmigo para darme siempre las palabras acertadas que me impulsan a seguir adelante, mil gracias MAMITA.*

*A mi papá JESÚS NAVA MARTÍNEZ porque eres un ejemplo a seguir porque has luchado y con tu sudor y sacrificio siempre has logrado que nunca nos falte nada y constantemente me has impulsado a seguir adelante sin importar las adversidades que se presenten, muchas gracias PAPIITO.*

*A mi hermana PAULA por el apoyo incondicional, por tu paciencia para explicarme todas mis dudas cuando era pequeña y por todo el cariño que me has brindado.*

*A mi hermano JOSÉ porque ERES un gran apoyo pues con tus palabras lograste que no desistiera en el camino y lograra terminar con esta faceta, thanks for all the love you gave me and while you're in the sky always be alive in my heart, always remember you...*

*A mi hermana VIOLETA por estar conmigo cuando más te necesito, por tu apoyo incondicional y todo el cariño que me brindas.*

*A mis sobrinos JOSÉ H., PABLO, LIDIA, ALE y WENDY, por ser parte fundamental de mi vida gracias por todos los momentos alegres y algunos tristes que hemos vivido juntos por que con su presencia logran llenar de alegría la casa, por las grandes charlas y por ser mis cómplices...*

*A todos los ángeles que desde el cielo me guían, que fueron y son parte esencial de mi existencia (ABUE CIRI, ABUE VICENTA, TIO LEN, CECI, TIA CATA).*

*A todos mis primos pero en especial a AGUS G., SILVIA, GRIS, ERAS, CARINA, AURELIO, ALEJANDRO R.*

*A GUADALUPE y AIDA por brindarme su amistad e incondicional apoyo, por estar conmigo en todo momento y formar parte de mi vida.*

*A todos mi amigos QFB's: NOEMI, LUPITA, GAZ, HUGO, PEDRO, ROGELIO, ANNIA, JAVIER, EMERSON, BOLILLO, BERE, MARISOL, CARLOS BACA, CARLOS BECERRIL, JUAN S., MONA, DANIEL, EFRAIN (28), JESÚS (32), etc. por compartir sus conocimientos conmigo, por su compañía durante la carrera, porque sin sus bromas y sonrisas la FESC no hubiera sido igual.*

*A mis profesoras LIDIA y LUPITA por dedicar parte de su valioso tiempo a este proyecto, por tenerme muchísima paciencia y compartir sus conocimientos conmigo además de brindarme su amistad y apoyo incondicional.*

*A mi profesora JUANA CABRERA por ser mi maestra durante mi carrera y brindarme su valiosa amistad.*

*A mi UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, CCH VALLEJO Y FES-CUAUTITLÁN, por darme la oportunidad de aprender y forjarme como profesional.*

*A los miembros del JURADO que además fueron mis profesores a lo largo de la carrera, por las aportaciones y observaciones realizadas a este trabajo y por toda la disposición siempre mostrada.*

SE AGRADECE LA ASESORIA TECNICA A:

- ❖ DR. ENRIQUE PINZÓN ESTRADA.
- ❖ DR. ISMAEL TORRES SALDAÑA
- ❖ DR. VICTOR MANUEL SALGADO ALFARO.

RESPONSABLES DE LA UNIDAD DE BIOTERIO DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO.

*Cuando comienzas, el camino se ve tan largo que a veces quisieras abandonarlo, pero pasa el tiempo y te das cuenta que en menos de lo que esperabas has caminado tanto que las metas que pensabas que eran lejanas están cada vez más cerca, aunque sabes que siempre querrás más, hoy cuando llego a una de esas tantas metas y sueños que tengo, me doy cuenta que renunciar no es la mejor elección y que aunque me falta mucho camino por andar en la estación que me encuentro me hace llenar de gran felicidad y satisfacción, porque este no es un logro mío sino de toda mi familia.*

*MARÍA DE JESÚS NAVA ALTAMIRANO.*



## ÍNDICE GENERAL

	Pág.
ÍNDICE DE TABLAS .....	IV
ÍNDICE DE FIGURAS .....	IV
ÍNDICE DE GRÁFICAS .....	IV
RESUMEN .....	1
1.-INTRODUCCIÓN .....	2
2.-OBJETIVO .....	4
2.1.-Objetivos Específicos .....	4
2.2.-HIPOTESIS .....	4
3.-GENERALIDADES .....	5
3.1.-Aspectos generales del estómago .....	5
3.2.-Estructura general del intestino delgado .....	6
3.3.-Fisiología y anatomía gastrointestinal .....	9
3.4.-Capas del tubo digestivo .....	10
3.5.-Funciones de la mucosa .....	11
3.5.1.-Factores endógenos y exógenos agresivos de la mucosa .....	12
3.5.1.1.-Factores protectores de la mucosa .....	13
3.5.1.2.-Glándulas fúndicas .....	15
3.6.-Factores agresivos de la mucosa gástrica .....	16
3.6.1.-Producción del ácido clorhídrico .....	16
3.7.-Hormonas Gastrointestinales .....	17
3.8.-Motilidad y vaciamiento gástrico .....	19
3.8.1.-Motilidad intestinal .....	19
4.-ÚLCERA PÉPTICA .....	20
4.1.-Aspectos generales de la úlcera péptica .....	20

	Pág.
4.2.-Causas que conllevan a una úlcera péptica .....	22
4.3.-Etiología y patología de una úlcera péptica .....	25
4.6.-Terapia de la úlcera péptica .....	27
4.4.-Signos y síntomas durante la úlcera péptica .....	26
4.5.-La úlcera péptica en México .....	26
4.6.1.-Tratamiento farmacológico .....	27
4.6.1.1.- Agentes antimicrobianos .....	28
4.6.1.2.-Prostaglandinas .....	29
4.6.1.3.-Agentes protectores de la mucosa .....	30
4.6.2.-Tratamiento no farmacológico .....	32
5.-MODELOS EXPERIMENTALES FARMACOLÓGICOS PARA INDUCIR ÚLCERA PÉPTICA .....	32
6.-FITOFARMACOLOGÍA .....	35
7.-MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE PLANTAS MEDICINALES .....	40
7.1.-Extracción discontinua o simultánea .....	41
7.2.-Extracción continua o progresiva .....	42
7.3.- Extracción con Disolventes .....	42
7.4.- Destilación .....	43
7.5.- Preparados .....	43
8.-Monografías de las plantas medicinales: <i>Kholeria deppeana</i> F. (Tlalchichinole), <i>Calendula officinalis</i> L. (Caléndula), <i>Trigonella foenumgraecum</i> L. (Fenogreco) y <i>Amphipterygium adstringens</i> (Cuachalalate) .....	45
8.1.- <i>Kholeria deppeana</i> F. (Tlalchichinole) .....	45



	Pág.
8.2.- <i>Calendula officinalis</i> L. (Caléndula) .....	47
8.3.- <i>Trigonella foenumgraecum</i> L. (Fenogreco) .....	50
8.4.- <i>Amphipterygium adstringens</i> S. (Cuachalalate) .....	52
9.-PARTE EXPERIMENTAL .....	54
9.1.-Material .....	54
9.2.-Método .....	55
9.2.1.-Inducción de la úlcera péptica .....	55
9.2.2.-Preparación de la mezcla de la infusión de las cuatro plantas medicinales: Tlalchichinole, Fenogreco, Caléndula y Cuachalalate .....	55
9.2.3.-Evaluación del efecto antiulceroso de la mezcla de la infusión de las cuatro plantas medicinales .....	57
	59
10.-METODOLOGÍA .....	
11.-RESULTADOS .....	60
12.-DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	66
13.- CONCLUSIONES .....	69
14.-BIBLIOGRAFÍA .....	70

<b>INDICE DE TABLAS</b>	Pág.
Tabla No. 1. Diferentes tipos de úlcera gástrica .....	21
Tabla No. 2. Dosis para preparar la infusión .....	56
Tabla No.3. Índice de úlcera de lote control en estómago .....	60
Tabla No.4. Índice de úlcera de lote control en duodeno .....	60
Tabla No.5. Índice de úlcera de lote dosis terapéutica 2.8mg/Kg en estómago .....	61
Tabla No.6. Índice de úlcera de lote dosis terapéutica 2.8mg/Kg en duodeno .....	61
Tabla No.7. Índice de úlcera de lote dosis alterna 5.6mg/Kg en estómago .....	62
Tabla No.8. Índice de úlcera de lote dosis alterna 5.6 mg/Kg en duodeno .....	62
Tabla No.9. Porcentaje de daño y porcentaje de recuperación en las dosis .....	64

<b>INDICE DE FIGURAS</b>	Pág.
Figura No.1. Regiones del estómago y tipo de células .....	5
Figura No. 2. Porción del tracto digestivo .....	7
Figura No.3. Vellosoidad intestinal .....	9
Figura No. 4. Producción de HCl .....	17
Figura No. 5. Úlcera péptica .....	21
Figura No. 6. Bacteria <i>Helicobacter pylori</i> en el organismo .....	23
Figura No. 7. Fisiopatogenia de la Úlcera péptica asociada a la infección por <i>H. pylori</i> .....	24
Figura No.8. En el desarrollo de úlceras por AINES .....	25
Figura No.9. Aplicaciones industriales y beneficios de plantas medicinales .....	38
Figura No.10. Utilización de los preparados de plantas medicinales .....	38
Figura No. 11. <i>Kholeria deppeana</i> F. “Tlalchichinole” .....	46
Figura No. 12. <i>Calendula officinalis</i> L. “Caléndula” .....	48
Figura No. 13. <i>Trigonella foenumgraecum</i> “Fenogreco” .....	52
Figura No. 14. <i>Amphipterygium adstringens</i> “Cuachalalate” .....	53

<b>INDICE DE GRAFICAS</b>	Pág.
Gráfica No.1. Índice de Úlcera en Estómago .....	63
Gráfica No.2. Índice de Úlcera en Duodeno .....	63



## RESUMEN

La úlcera péptica es una patología que se caracteriza por la pérdida de la integridad fisiológica del tracto digestivo, principalmente en el estómago y primera porción del intestino delgado, existen diversos factores etiológicos que la pueden producir (Bucciarelli, 2007); por esto, el presente trabajo fue desarrollado con el propósito de comprobar la efectividad terapéutica de una mezcla de cuatro plantas medicinales las cuales fueron: *Calendula officinalis* (Caléndula), *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate), *Trigonella foenumgraecum* (Fenogreco) y *Kholeria deppeana* (Tlalchichinole) que se encuentran presentes en un suplemento alimenticio llamado **Gastrinol®**, el cual según su recomendación es utilizado como tratamiento curativo frente a la úlcera péptica. Cabe mencionar que en estudios previos se ha encontrado que estas plantas medicinales presentan efectos curativos como antiulcerosos, antiinflamatorios, cicatrizantes, antihemorrágicos, etc. Para comprobar científicamente que la dosis utilizada en el suplemento alimenticio produjera el efecto terapéutico, entonces se preparo una infusión y se administro a diferentes dosis (2.8 mg/Kg, terapéutica y 5.6 mg/Kg, alterna) a ratas Wistar hembras como tratamiento curativo después de haberles inducido úlcera péptica. La inducción se realizó por medio de la administración de una solución al 2 % de naproxeno sódico en alcohol de caña al 40 % cada 8 horas durante 2 días como lo marca el modelo de inducción de lesiones erosivas a nivel gastrointestinal CARDANFESC. De los resultados obtenidos se concluye que las 2 dosis utilizadas fueron insuficientes para obtener una recuperación significativa de la úlcera péptica como lo demostró el análisis estadístico de ANOVA.



## 1.-INTRODUCCIÓN

La medicina tradicional en México es muy común por ello un 60% de la población las utiliza como terapia alternativa ya que existe una vasta variedad de plantas medicinales con efectos terapéuticos sobre afecciones gástricas pues algunas poseen una significativa actividad antiulcerogénica, esto puede ser debido a la presencia de diversos metabolitos, por ejemplo se dice que la existencia de flavonoides o lactonas sesquiterpénicas puede producir un efecto citoprotector. La utilización de plantas medicinales como terapia alternativa y/o complementaria tiene muchos beneficios pues es accesible, ya que tiene muy bajo costo, y se cree no produce efectos secundarios o acciones contrarias a las deseadas, tiene una amplia distribución geográfica y cuenta con una gran variedad de especies (Álvarez, 1999).

La úlcera péptica es una de las enfermedades más importantes del aparato digestivo y representa un problema médico-social a nivel mundial debido a la alta incidencia, amplia distribución geográfica, morbilidad y consumo de medicamentos. Se estima que casi el 20 % de los individuos pueden sufrir ulceraciones pépticas durante su vida, pues existen diversos factores responsables de esta lesión tales como el estrés, dieta, tabaco, alcohol y cierto tipo de medicamentos (Bucciarelli, 2007). Son numerosas las estrategias farmacológicas y no farmacológicas usadas para el tratamiento y prevención de esta afección, incluyéndose una serie de medicamentos tradicionalmente empleados (inhibidores de la motilidad intestinal, antibacterianos, antiácidos, etc.), sin embargo estos agentes aún no han resuelto definitivamente el problema ya que encarecen los tratamientos de manera significativa además de producir efectos secundarios y provocar acciones contrarias a las deseadas (Álvarez, 1999).

Además se estima que casi el 50 % de la población mundial esta infectada por *Helicobacter pylori*, microorganismo asociado a enfermedades como la úlcera péptica y linfoma gástrico. Este hecho a impulsado el desarrollo de estrategias



alternativas de tratamiento a través del análisis de sustancias vegetales con efecto gastroprotector (Ohsugi, 1997).

Por todo lo anterior el propósito de la realización de este proyecto es evaluar el efecto antiulceroso de la mezcla de cuatro plantas medicinales: *Calendula officinalis* (Caléndula), *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate), *Trigonella foenumgraecum* (Fenogreco) y *Kholeria deppeana* (Tlalchichinole), que se reportan en el suplemento alimenticio y a la dosis recomendada por este producto, considerando que existen estudios previos realizados por investigadores como Navarrete (1999, 2005), Marukami (2001), Yoshikawa (2001), Estrada (1985), Martínez (2005) y Bucciarelli (2007) cuyos resultados reportaron efectos antiulcerosos, antiinflamatorios, cicatrizantes, antihemorrágicos para Cuachalalate y Caléndula y en estudios realizados en el laboratorio se encontraron efectos antiulcerosos para Tlalchichinole, pero las dosis utilizadas son completamente diferentes a las recomendadas por el suplemento alimenticio.



## 2.-OBJETIVO

Evaluar el efecto antiulceroso producido por la mezcla de las plantas *Calendula officinalis* (Caléndula), *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate), *Trigonella foenumgraecum* (Fenogreco) y *Kholeria deppeana* (Tlalchichinole) mediante la administración de la infusión a ratas Wistar para comprobar si la dosis recomendada por el suplemento alimenticio **Gastrinol®** produce dicho efecto.

### 2.1.-Objetivos Específicos

- Inducir una úlcera péptica a ratas Wistar mediante la administración de alcohol y naproxeno como agentes ulcerosos.
- Administrar una infusión compuesta de plantas medicinales: *Calendula officinalis* (Caléndula), *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate), *Trigonella foenumgraecum* (Fenogreco) y *Kholeria deppeana* (Tlalchichinole) con efecto antiulceroso a ratas, para determinar cuál es el mejor tratamiento a diferentes dosis (terapéutica o alterna) para erradicar la úlcera producida.
- Observar con ayuda del microscopio estereoscópico el efecto producido por la administración de la infusión de la mezcla de las cuatro plantas medicinales como agente antiulceroso.

### 2.2.-HIPOTESIS

Si la mezcla de plantas medicinales como *Calendula officinalis* (Caléndula), *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate), *Trigonella foenumgraecum* (Fenogreco) y *Kholeria deppeana* (Tlalchichinole) tiene efecto antiulceroso entonces al administrarla por vía oral a ratas durante 7 días, la úlcera desaparecerá.

### 3.-GENERALIDADES

#### 3.1.-Aspectos generales del estómago

El estómago es la primera porción del aparato digestivo en el abdomen, excluyendo la pequeña porción de esófago abdominal, este realiza funciones exocrinas y endocrinas, funcionalmente podría describirse como un reservorio temporal del bolo alimenticio deglutido hasta que se procede a su tránsito intestinal, una vez bien mezclado en el estómago. Sirve para que el bolo alimenticio se transforme en una papilla que de ahí será llamada quimo a través de secretar un líquido ácido llamado jugo gástrico el cuál con ayuda de la pepsina inicia la digestión de proteínas; de igual manera con ayuda de una lipasa gástrica digiere a los triglicéridos (Andreoli, 1999 y Junqueira, 2005).

En el estómago se identifican 4 regiones: cardias, fundus, cuerpo y píloro. El borde interno cóncavo se llama curvatura menor del estómago y el borde lateral convexo es la curvatura mayor. Las regiones del fundus y el cuerpo poseen una estructura microscópica idéntica y, por lo tanto, histológicamente solo se contemplan 3 regiones (Michel, 2005).

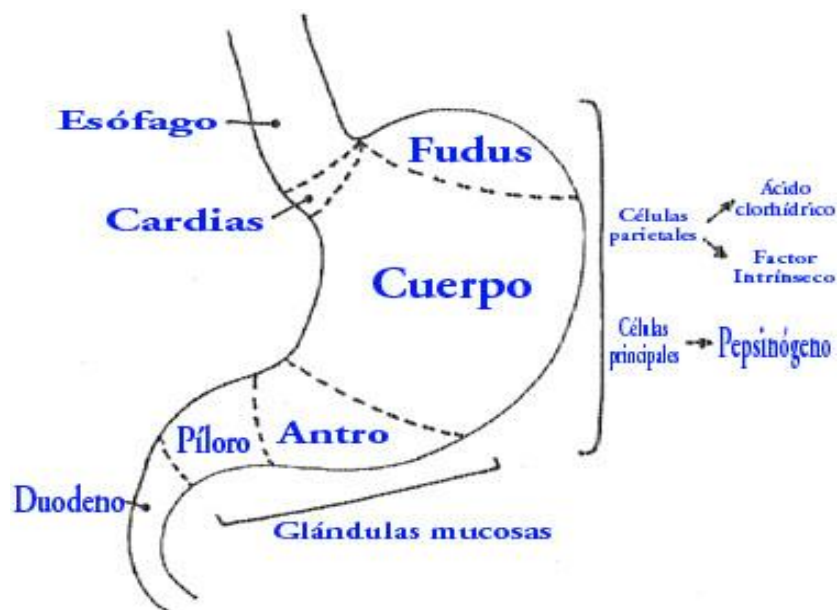


Figura No.1. Regiones del estómago y tipo de células que son secretadas por fundus y cuerpo así como las glándulas mucosas por píloro y antro (<http://enciclopedia.us.es/images/d/de/Estomago2.jpg/> 2010).



Cuando el estómago está distendido debido a la presencia de alimento, esos pliegues se aplanan. La mucosa gástrica está tapizada por un epitelio que experimenta invaginaciones en dirección a la lámina propia, formando fosetas gástricas, en éstas desemboca la secreción de las glándulas (Flórez, 2004).

- Glándulas del cardias: están situadas alrededor de la unión gastroesofágica, están producen gastrina.
- Glándulas oxínticas, gástricas o fúndicas: se localizan sobre todo en el fondo y cuerpo del estómago y producen la mayor parte del volumen del jugo gástrico.
- Glándulas pilóricas: están situadas cerca del píloro. Segrega principalmente secreción viscosa y espesa, que es el mucus para lubricar el interior de la cavidad del estómago (Drucker, 2005).

### **3.2.-Estructura general del intestino delgado.**

El intestino delgado es la parte del tubo digestivo que inicia después del estómago y acaba en el ciego del colon. Se divide en tres porciones: duodeno, yeyuno e íleon. El duodeno, que forma parte del intestino delgado, mide unos 25-30 cm de longitud; el intestino delgado consta de una parte próxima o yeyuno y una distal o íleon; el límite entre las dos porciones no es muy aparente. El duodeno se une al yeyuno después de los 30cm a partir del píloro (Enciclopedia del cuerpo humano 1986 y Berne, 2006). El intestino delgado presenta numerosas vellosidades intestinales que aumentan la superficie de absorción intestinal de los nutrientes y de las proteínas. Al intestino delgado, principalmente al duodeno, se vierten una diversidad de secreciones, como la bilis y el jugo pancreático (Berne, 2006).

La principal función del intestino delgado es la absorción de los nutrientes pues es el principal sitio para la digestión de los alimentos y se realiza la digestión de proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, y carbohidratos necesarios para el cuerpo humano. Las glándulas de Brunner son las glándulas de la submucosa duodenal, que son características de él. El duodeno se caracteriza por su relación con el estómago, hígado y páncreas (Ganong, 2005).





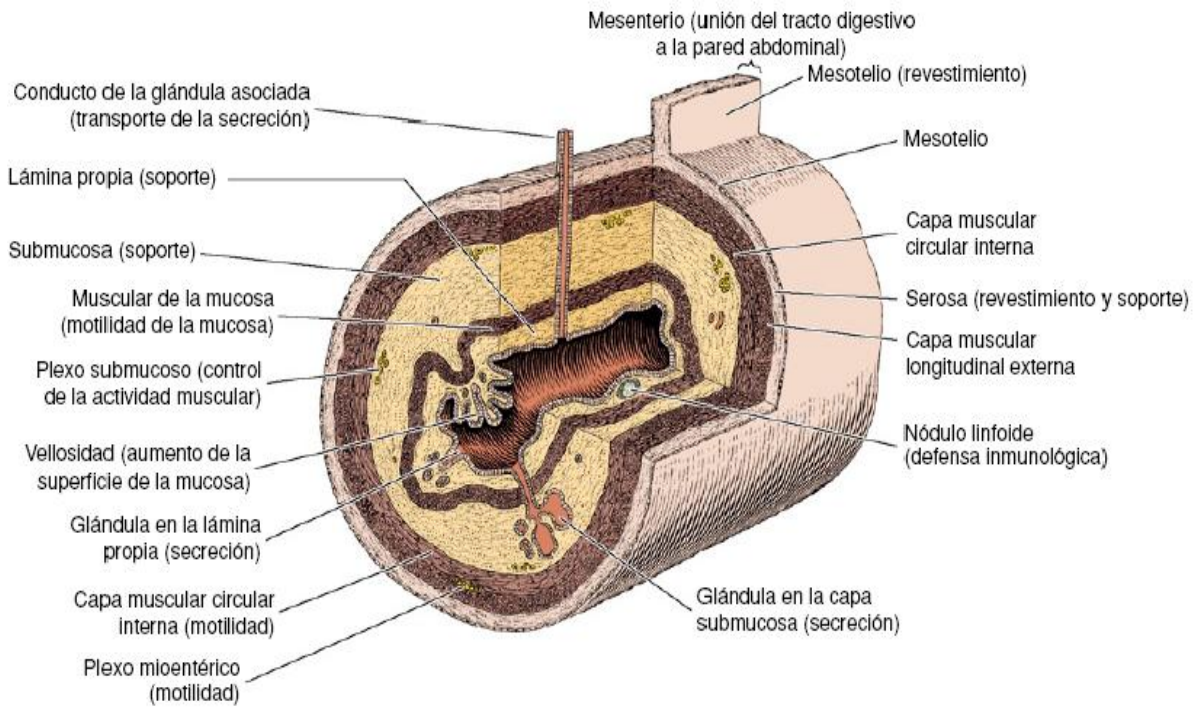


Figura No. 2. En esta figura se observa una porción del tracto digestivo con las diversas capas componentes así como la función que realizan. (Junqueira, 2005)

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

- Protección
- Absorción
- Secreción

La función absorptiva es posible por las prolongaciones de la mucosa y la submucosa hacia la luz del tubo digestivo, estas prolongaciones consisten en las siguientes especializaciones estructurales:

- Pliegues circulares
- Vellosidades
- Microvellosidades (Michel, 2005)



En toda la extensión del intestino delgado la membrana se encuentra recubierta con vellosidades, existen 20 a 40 vellosidades por  $\text{mm}^2$  de mucosa. Cada vellosidad intestinal consiste en una proyección en forma de dedo de 0.5 a 1mm, recubierta por una capa de epitelio columnar, que contiene una red de capilares y un vaso linfático (Ganong, 2005).

Los bordes libres de la célula del epitelio de las vellosidades están separadas en diminutas microvellosidades; éstas a su vez, se hallan cubiertas por el glucocáliz, una capa amorfa abundante en aminoazúcares y azúcares neutros. Las microvellosidades y el glucocáliz constituyen el borde en cepillo (Ganong, 2005).

La mucosa del intestino delgado está dispuesta en dos estructuras fundamentales:

- Las vellosidades que son proyecciones hacia la luz cubiertas predominantemente con enterocitos maduros para la absorción, con ocasionales células que secretan moco. Estas células viven sólo por pocos días, mueren y se descaman a la luz para ser parte del contenido intestinal para ser digerido y absorbido.
- Las criptas de Lieberkuhn son invaginaciones del epitelio alrededor de las vellosidades, y están cubiertas con células epiteliales más jóvenes las cuales están implicadas primariamente en secreción. Hacia la base de las criptas están las células madre, las cuales continuamente se dividen y proveen la fuente de todas las células epiteliales en las criptas y en las vellosidades. Las células madre en las criptas se dividen para formar células hijas. Una célula hija de cada división de la célula madre queda como célula madre y la otra se va a diferenciar para volverse un enterocito, una célula mucosa o célula de Paneth (Guyton, 2006).

Virtualmente todos los nutrientes, incluyendo todos los aminoácidos y azúcares, entran al cuerpo a través del epitelio que cubre las vellosidades intestinales. Cada



vellosidad contiene un lecho capilar y un vaso linfático con extremo ciego llamado el vaso quilífero central (Latarjet, 2005).

Después de cruzar el epitelio, la mayoría de las moléculas difunden en una red capilar dentro de la vellosidad y de allí a la sangre sistémica. Algunas moléculas, las grasas en particular, son transportadas no dentro de los capilares sino dentro del vaso linfático, el cual drena del intestino y rápidamente fluye dentro de la sangre vía el conducto torácico (Latarjet, 2005 y Flórez, 2004).

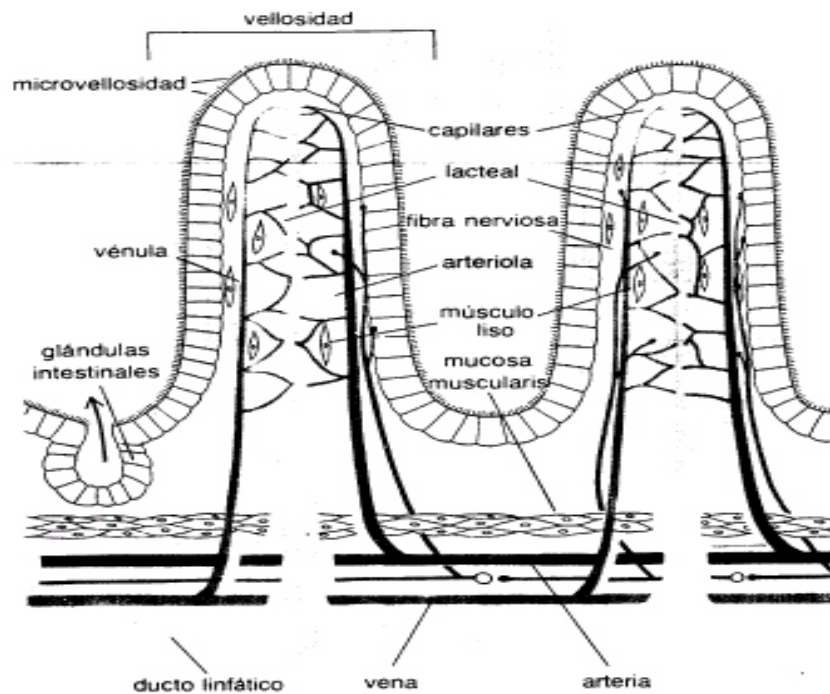


Figura No.3. Se observa la vellosidad intestinal. (Ciencias químicas, 2008)

### 3.3.-Fisiología y anatomía gastrointestinal.

La forma aplanada del estómago en reposo determina la presencia de una cara anterior, visible en el *situs abdominis*, y una cara posterior que mira a la transcavidad de los epiplones (cavidad omental), situada detrás. Asimismo, determina la presencia de un borde inferior (curvatura mayor) que mira abajo y a la izquierda, y un borde superior (curvatura menor) que mira arriba y a la derecha. Como consecuencia de los giros del estómago en período embrionario, por la curvatura mayor se continúa el estómago con el omento (epiplón) mayor, y la menor con el omento (epiplón) menor (Harrison, 1983).



La luz del estómago tiene la presencia de unos pliegues de mucosa longitudinales, de los cuales los más importantes son dos paralelos y próximos a la curvatura menor que forman el canal del estómago o calle gástrica. Los pliegues disminuyen en el fundus y en la porción pilórica (Guyton, 2006).

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

- Serosa
- Muscular
- Submucosa
- Mucosa (Ganong, 2005).

### **3.4.-Capas del tubo digestivo**

#### **Capa Serosa**

Es una membrana constituida por tejido epitelial llamado mesotelio y envuelve al estómago en toda su extensión; vasos sanguíneos y linfáticos de gran calibre atraviesan la serosa para alcanzar la pared del tubo digestivo. (Guyton, 2006).

#### **Capa Muscular**

La capa muscular posee sus fibras en distintas direcciones, dentro de ella se encuentran tres capas de musculo liso que son: interna u oblicua, medio o circular y externa o longitudinal. La capa muscular está formada de adentro hacia afuera por fibras oblicuas, el estrato circular y el estrato longitudinal. Se puede observar que el estrato circular, en algunos lugares está engrosado formando los esfínteres que regulan el paso de los alimentos (Stevens, 2002).

La capa muscular gástrica puede considerarse como el *músculo gástrico* porque gracias a sus contracciones, el bolo alimenticio se mezcla con los jugos gástricos y se desplaza hacia el píloro con los movimientos peristálticos (Guyton, 2006).





## Capa Submucosa

Es una capa gruesa formada por tejido conjuntivo moderadamente denso (tejido de sostén que conecta o une las diversas partes del cuerpo), en el cual se encuentran numerosos vasos sanguíneos, linfáticos y terminaciones nerviosas. Esta debajo de la mucosa además de que permite a la mucosa deslizarse sobre la capa muscular (Guyton, 2006).

## Capa Mucosa

La capa mucosa del estómago presenta múltiples pliegues, crestas y foveolas. Presenta a su vez tres capas:

- El epitelio
- La lámina propia de la mucosa
- La lámina muscular de la mucosa

Se detiene en el píloro, además presenta un revestimiento epitelial con glándulas mucosas formando una capa gruesa de moco gástrico, que sirve de protección contra las sustancias ingeridas, contra el ácido estomacal y contra las enzimas gástricas. Contiene las glándulas gástricas que segregan el jugo gástrico (Ganong, 2005 y Guyton, 2006).

### 3.5.-Funciones de la mucosa.

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

La barrera mucosa es la propiedad que posee la mucosa gástrica para contener una solución ácida, evitando la retrodifusión de los hidrogeniones a través de ella. La barrera mucosa así definida no es sólo una entidad anatómica, delimitada por la propia estructura del epitelio mucoso superficial de la mucosa gástrica, sino que también es





una entidad funcional en la que se integran una serie de mecanismos, que tienden a proteger a la mucosa frente a factores externos y al ácido secretado por el estómago así como la separación de la luz del tubo digestivo del resto del organismo (Berne, 2006).

La función absortiva de la mucosa permite que los alimentos digeridos, el agua y los electrólitos alcancen los vasos sanguíneos y linfáticos (Ganong, 2005). La función secretora de la mucosa consiste en proporcionar lubricación, entrega de enzimas digestivas y anticuerpos a la luz del tubo digestivo y generar hormonas de acción local y regional (Berne, 2006). La ruptura de esta barrera permite el paso de hidrogeniones, lo que unido a la acción de la pepsina producida por activación del pepsinógeno, induce una serie de alteraciones de los mecanismos defensivos, que conduce a la aparición de la necrosis del epitelio, dando lugar a erosiones o úlceras (Flórez, 2004).

### **3.5.1.-Factores endógenos y exógenos agresivos de la mucosa.**

La integridad de la mucosa gástrica dependerá por tanto de que se establezca un equilibrio entre los factores agresivos de la mucosa y los factores defensivos de la misma.

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

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

- Las sustancias que tienden a romper la barrera y producir irritación gástrica: vinagre, sales biliares, así como antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), entre los que se encuentran la aspirina y fármacos relacionados los cuales al inhibir la síntesis de prostaglandinas inhiben la secreción del moco esto trae más tendencia a hacer úlcera pues disminuye el bicarbonato e inhibe la regeneración y el flujo gástrico y duodenal. (Ganong, 2005).





- La presencia de la bacteria *Helicobacter pylori*, que tiene la capacidad de resistir al pH gástrico, por ello se establece en la zona gástrica y cuando el organismo intenta eliminarla produce un daño en la propia mucosa gástrica (Guyton 2006).
- Los ácidos no ionizados y liposolubles (ácidos alifáticos) que al difundir a través de las membranas celulares se puede producir una ligera irritación, una inflamación o hasta necrosis en el tejido gastrointestinal. Una acidez menor de 3.5 de pH dará mayor probabilidad de producir daño, a este pH el pepsinógeno es activado y transformado en pepsina (Guyton, 2006).
- El etanol es una pequeña molécula que solubiliza a los lípidos, es hidrosoluble y penetra rápidamente en los tejidos suaves, como lo es la mucosa gástrica y duodenal (Ganong, 2005).
- La nicotina y cafeína estimulan la secreción gástrica modificando así las características del moco ya que inhibe las prostaglandinas, altera el vaciamiento gástrico y disminuye la producción de óxido nítrico. (Ganong, 2005).

### **3.5.1.1.-Factores protectores de la mucosa.**

Los mecanismos responsables de la defensa de la mucosa se pueden clasificar en:

- Extrínsecos: flujo sanguíneo, secreción de moco y bicarbonato.
- Intrínseco: restitución celular inmediata, capacidad cicatrizante, permeabilidad mucosa a los H<sup>+</sup>, etc.

La correcta perfusión sanguínea, junto con un adecuado equilibrio ácido-base plasmático, facilita la rápida eliminación de los diversos agentes nocivos para la mucosa. No toda la superficie mucosa se encuentra cubierta de moco y no existe correlación entre su grosor y la protección ejercida. Además, por debajo de un pH de 1.6 – 1.8 la barrera representada por el moco-bicarbonato es incapaz de neutralizar la totalidad de los H<sup>+</sup> que intentan penetrarla y, por lo tanto, deja de existir funcionalmente como elemento protector (Flórez, 2004). Cuando la mucosa presenta lesiones más graves o extensas, la restitución resulta insuficiente y el peso de la reparación mucosa





recae entonces sobre el clásico fenómeno de cicatrización con su correlato de división celular, inflamación y angiogénesis (Drucker, 2005).

La habilidad protectora de la mucosa gastroduodenal normal contra factores agresivos endógenos y exógenos es debida a un número de procesos defensivos:

- **Capa estable de Moco y Bicarbonato:** La primera línea de defensa de la mucosa es la capa estable formada por el gel mucoso y el bicarbonato que cubren la superficie luminal mucosa y así mantienen un microambiente neutro en las células superficiales epiteliales. Además de ser parte de la capa estable, el moco sirve como lubricante, retarda la difusión de hidrogeniones y pepsina, inhibe la activación del pepsinógeno y ejerce una acción antibacteriana. Un grupo de hormonas gastrointestinales como la gastrina y secretina; la prostaglandina E2 y agentes colinérgicos estimulan la secreción de moco (Flórez, 2004). El bicarbonato es secretado al lumen por células epiteliales superficiales y parcialmente por células parietales estimuladas. El gel mucoso minimiza la pérdida luminal de bicarbonato manteniendo así un microclima neutro en la superficie mucosa. (Ganong, 2005).
- **Células Epiteliales superficiales:** La segunda línea de defensa mucosa está formada por la capa continua de células epiteliales superficiales que segregan moco y bicarbonato (contribuyendo a la capa estable) y generan prostaglandinas. Debido a la presencia de fosfolípidos en su superficie, estas células son hidrofóbicas y forman una "barrera" que previene la retrodifusión de ácido y pepsina (Berne, 2006; Flórez, 2004).
- **Renovación Celular:** La continua renovación celular, desde células progenitoras en la zona proliferativa mucosa, produce el reemplazo de células superficiales dañadas o viejas. Estas células progenitoras en la zona del cuello de la glándula, expresan receptores para el factor de crecimiento epidérmico y péptido





relacionado, usualmente lleva de 3 a 5 días reemplazar completamente el epitelio superficial (Ganong, 2005).

- **Microcirculación:** La mucosa libera oxígeno y nutrientes a la mucosa completa y remueve sustancias tóxicas. El endotelio microvascular genera vasodilatadores tales como la prostaciclina y el óxido nítrico que protegen a la mucosa gástrica contra la injuria y se oponen a la acción dañina de la mucosa de los vasoconstrictores, como leucotrieno C4, tromboxano A2 y endotelina. Cuando la microvasculatura está dañada, las células endoteliales de la microvascularidad periférica a las áreas lesionadas inician la reparación y reconstrucción de la trama microvascular a través de la angiogénesis (Guyton, 2006).
- **Prostaglandinas:** La generación permanente de prostaglandinas (PGE2 y PGI2) por la mucosa es crucial para mantener la integridad de la mucosa. Casi todos los mecanismos defensivos de la mucosa son estimulados o facilitados por prostaglandinas exógenas o endógenas. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por agentes antiinflamatorios no esteroideos o la neutralización de las prostaglandinas endógenas por anticuerpos específicos resultan en la formación de úlceras gástricas e intestinales (Guyton, 2006; Flórez, 2004).

### **3.5.1.2.-Glándulas fúndicas**

Glándulas oxínticas, gástricas o fúndicas son de tipo tubuloso y pueden ser simples o ramificadas, se localizan sobre todo en el fondo y cuerpo del estómago y producen la mayor parte del volumen del jugo gástrico. Están muy juntas unas con otras, tienen una luz muy estrecha y son muy profundas. Se estima que el estómago posee 15 millones de glándulas, que están compuestas por cinco tipos de células:

- **Principales:** son las células que producen el pepsinógeno (I y II), renina y lipasa gástrica, y las vierten a la luz del estómago.





- Oxínticas o parietales: son las células que segregan el ácido clorhídrico y el factor intrínseco gástrico o factor intrínseco de Castle.
- Mucosas del cuello: producen una mucosa alcalina soluble que se mezcla con el quimo y lo lubrica, lo que reduce la fricción conforme se mueve a lo largo del tubo digestivo. Son cilíndricas con microvellosidades.
- Endócrinas: pueden ser células G (liberadoras de gastrina), D (segregan somatostatina), EC (segregan serotonina) o células cebadas (liberadoras de histamina).
- Células madre: se supone que generan todos los tipos celulares, excepto las células endócrinas (Michel, 2005; Tortora, 1997).

### 3.6.-Factores agresivos de la mucosa gástrica

#### 3.6.1.-Producción del ácido clorhídrico.

El ácido clorhídrico se produce en las células parietales del cuerpo y fundus gástrico como respuesta a una serie de estímulos. Estas células exhiben un sistema de canalículos intracelulares extenso que está en comunicación con la luz de la glándula. El HCl es producido en la luz de los canalículos intracelulares. Las células parietales poseen diferentes tipos de receptores de membrana para sustancias que activan la secreción de HCl. La activación del receptor gástrico por la gastrina es el principal mecanismo para la estimulación de la célula parietal.

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

- La producción de  $H^+$  en el citoplasma de la célula parietal por la acción de la enzima anhidrasa carbónica, esta enzima hidroliza ácido carbónico a  $H^+$  y  $HCO^-$ .
- El transporte de los iones  $H^+$  desde el citoplasma a través de la membrana plasmática hacia la luz del canalículo por acción de la bomba de protónica (ATPasa de  $Na^+/K^+$ ). Al mismo tiempo, el  $K^+$  es transportado desde el canalículo hacia el citoplasma celular en intercambio por los iones  $H^+$ .
- El transporte de  $K^+$  y  $Cl^-$  desde el citoplasma de la célula parietal hacia la luz del canalículo mediante la activación de canales de  $K^+$  y de  $Cl^-$ .



- La formación de HCl se da a partir de  $H^+$  y de  $Cl^-$  que fueron transportados hacia la luz del canaliculo (Flórez, 2004; Tortora, 1997).

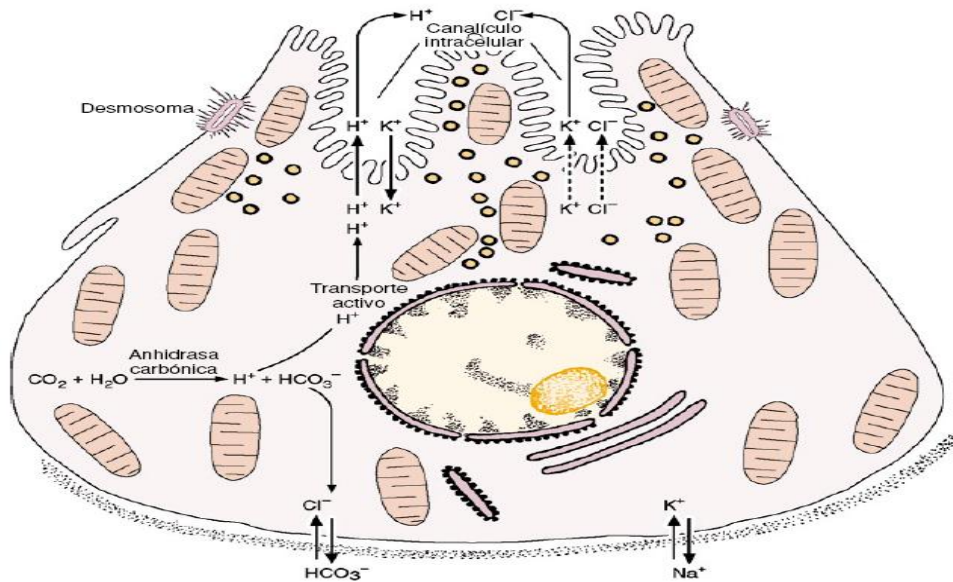


Figura No. 4. Este diagrama nos muestra a una célula parietal que indica los principales pasos en la síntesis del ácido clorhídrico. Este ácido se disocia en un ion bicarbonato ( $HCO_3^-$ ) y un protón  $H^+$ , el cual se bombea hacia la luz del estómago en intercambio de un potasio ( $K^+$ ) por medio de una ATPasa  $H^+/K^+$  (bomba gástrica). La célula activada secreta  $KCl$  pasivamente; y el  $K^+$  es intercambiado por el  $H^+$ , mientras que el  $Cl^-$  es relevante para la formación de  $HCl$  en el exterior de la célula. (Junqueira, 2005).

### 3.7.-Hormonas Gastrointestinales.

Las hormonas gastrointestinales son importantes en la regulación de secreción, motilidad, liberación de otras hormonas y absorción, se localizan en células endocrinas diseminadas por toda la mucosa gastrointestinal y bajo estímulos directos o indirectos neurales, físicos y químicos asociados a la comida estas células regulan la liberación de hormonas (Constanzo, 2000; Uribe, 1995; Fort, 1994). Las hormonas clásicas del sistema digestivo son:

- Secretina:

Es estimulada por el ácido intestinal a nivel duodenal. Su efecto inhibe la secreción de ácido gástrico, vía secreción de prostaglandinas y vía liberación de somatostatina. Disminuye el vaciamiento gástrico y estimula la secreción de Bicarbonato pancreático y biliar. Así disminuye la acidez en general del tracto gastrointestinal (Ganong, 2005).



➤ Gastrina:

El estímulo principal son las proteínas (aminoácidos) y la distensión gástrica. El efecto es el aumento de la secreción ácida y la proliferación. Es muy importante en la mucosa del estómago, páncreas y colon. Juega un rol importante en el desarrollo normal de los órganos del tracto digestivo. Se ha relacionado con la aparición de cáncer (Ganong, 2005).

➤ Colecistoquinina (CCK):

Su principal función es la regulación de la digestión de proteínas y grasas en el intestino proximal. Es estimulada por proteínas y grasas. Su origen es en las células I del intestino, hay dos tipos de receptores de CCK:

- *CCK-1 (ex A)*: está presente en el tracto digestivo mayoritariamente (en los plexos mientéricos).
- *CCK-2 (ex B)*: está presente ampliamente en el cerebro y en el estómago. Une CCK8 y gastrina con igual afinidad y no requiere sulfación. La CCK estimula la secreción pancreática (CCK-1). Contrae la vesícula y relaja el esfínter de Oddi (CCK-1). Disminuye el vaciamiento gástrico al provocar un relajamiento del músculo gástrico (CCK-1). Algunas infecciones crónicas afectan al apetito (Guyton, 2006).

➤ Polipéptido gástrico inhibidor (GIP):

El estímulo son las proteínas, grasas y carbohidratos. Su efecto es la secreción ácida y la estimulación de la liberación de insulina (péptido insulínico dependiente de glucosa).

➤ Motilina:

El principal estímulo es la distensión mecánica. Es sintetizado por células M de la mucosa duodenoyeyunal. Su efecto es el aumento de la motilidad gástrica e intestinal. Se considera el regulador endocrino del complejo motor migratorio (fase III). La eritromicina actúa a nivel de receptores de motilina, en bajas concentraciones y por vía endovenosa (Ganong, 2005).





- Otras sustancias candidatas a hormonas:

Hay una gran variedad de sustancias que tienen efecto sobre el tracto gastrointestinal, pero no cumplen con todos los criterios de hormona. Éstos son VIP, polipéptido pancreático (PP) y péptido YY (PYY) (Berne, 2006).

### **3.8.-Motilidad y vaciamiento gástrico.**

La motilidad gástrica tiene tres funciones:

- actuar como depósito de las grandes cantidades de alimentos ingeridas en cada comida
- fragmentar el alimento en partículas pequeñas y mezclarla con las secreciones gástricas
- vaciar el contenido gástrico al duodeno a una velocidad controlada (Guyton, 2006).

#### **3.8.1.-Motilidad intestinal.**

La motilidad intestinal son movimientos del intestino producidos por contracciones rítmicas del músculo intestinal, de esta manera se facilita la progresión y evacuación fecal. A esta motilidad intestinal también se la conoce con el nombre de peristaltismo.

Movimientos del intestino delgado:

- Segmentario: son unas contracciones rítmicas sin progresión, cuya finalidad es la de mezclar ese contenido para que se digiera y se absorba. Se produce la contracción en la zona posterior, después en el anterior, de manera que se mezcle pero no progrese
- Peristálticos: sirven para el tránsito intestinal. Cuando el material llega al íleon, ya ha sido absorbida el agua, pero sigue siendo un material acuoso; cuando llega al íleon se relaja la válvula ileocecal gracias a la gastrina.





Reflejos que regulan el tránsito del intestino delgado:

- Ileogástrico: consiste en que cuando el íleon está lleno, la distensión del íleon, produce un enlentecimiento en el vaciado del estómago
- Gastroileal: cuando existe mucha motilidad y secreción gástrica, se produce un aumento de la motilidad en el íleon (Flórez, 2004; Constanzo, 2000).

## 4.-ÚLCERA PÉPTICA

### 4.1.-Aspectos generales de la úlcera péptica

Una úlcera o *ulcus* es una lesión de la piel o membrana mucosa, crateriforme (con forma de un cráter, al perderse parte del tejido), y con escasa o nula tendencia a la cicatrización. Una úlcera péptica es aquella que afecta la mucosa que recubre el estómago o el duodeno (la primera parte del intestino delgado). Las úlceras pueden afectar tanto a las mujeres como a los hombres, sin importar su edad (Kalant, 1998).

Una úlcera péptica es una lesión crónica del revestimiento del estómago o del duodeno ya que es una pérdida de sustancia a nivel de la mucosa que alcanza por lo menos la muscularis mucosae, localizándose siempre en regiones del tracto digestivo expuestas a la acción del ácido clorhídrico, precisando como sustrato la existencia de mucosa de tipo gástrico o de áreas de metaplasia gástrica. Cuando la pérdida de sustancia no alcanza la submucosa se habla de "erosiones" en lugar de úlceras, que es el principio del intestino delgado (James, 2000).

Una causa de la úlcera péptica es una infección bacteriana, pero algunas úlceras son causadas por el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), como la aspirina (ácido acetilsalicílico) y el ibuprofeno. En contadas ocasiones, tumores cancerosos del estómago o del páncreas pueden causar úlceras (Spechler, 2002 y [www.ferdmeyer.com](http://www.ferdmeyer.com), 2010). De acuerdo con la duración de la úlcera se distinguen la úlcera aguda con una duración inferior a las dos semanas y la úlcera crónica con una duración superior a dicho tiempo. Las principales localizaciones de la úlcera péptica son el estómago y el duodeno, en este último caso a nivel de la primera porción duodenal fundamentalmente. Sin embargo, con menor frecuencia, la úlcera péptica puede



localizarse también en el esófago en zonas de epitelio de Barrett (Flórez, 2004; Goodman, 1996; Kalant, 1998).

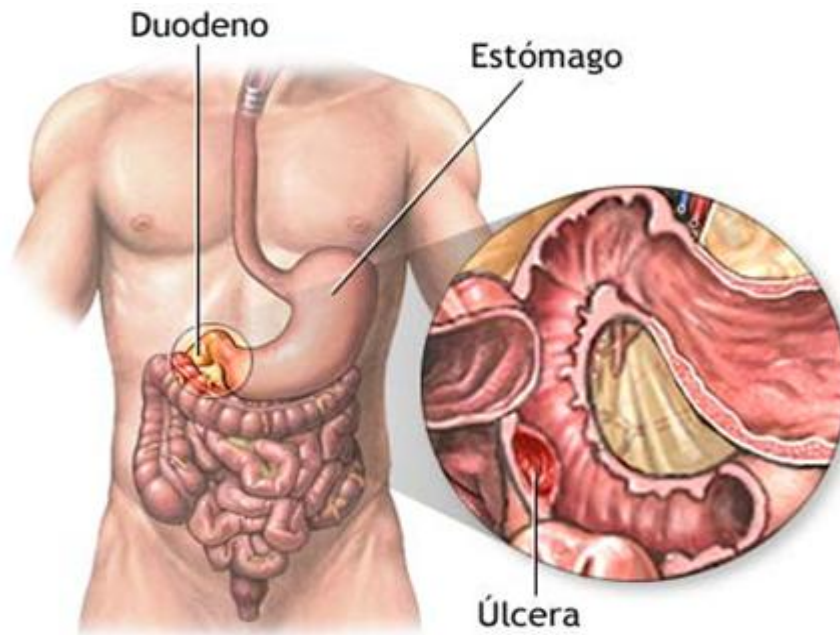


Figura No. 5. Úlcera péptica y el lugar donde se puede localizar. (www.umm.edu/graphics, 2010).

Johnson y Cols clasificaron las úlceras gástricas en tres tipos de acuerdo con su localización. Estas localizaciones guardan relación con el patrón secretor ácido del estómago. Se ha de mencionar en primer lugar que el mecanismo de producción de la úlcera gástrica y de la úlcera duodenal es diferente.

Tabla No. 1. Muestra los diferentes tipos de úlcera gástrica así como su localización (Kalant, 1998).

Clasificación de Johnson de la úlcera gástrica		
	Localización	Patrón de secreción
Tipo I	Incisura angularis cuerpo	Secreción normal o baja
Tipo II	Incisura angularis duodeno	Secreción normal o alta
Tipo III a	Pre pilórica asociada AINE's	Secreción normal
Tipo III b	Pre pilórica + duodenal	Secreción normal o alta



Las úlceras duodenales en un 84% están a 2 cm de distancia del píloro. La úlcera gástrica se forma generalmente en la unión del fondo gástrico y el antro, mayormente en curvatura mayor (Mycek, 2005). Las úlceras de manera común se producen cinco veces más en el duodeno, y se presentan con mayor frecuencia en varones que en mujeres. La edad también es un factor importante ya que es entre los 30 y 55 años de edad cuándo se presentan las úlceras duodenales, mientras que las úlceras gástricas son más frecuentes entre los 55 y 70 años de edad (Lawrence, 2003).

Entre las complicaciones principales de una úlcera péptica se encuentran:

- Dolor de estómago de carácter agudo, repentino y persistente.
- Evacuación de heces sanguinolentas o negras (melenas).
- Vómito de sangre o con aspecto de poso del café.
- Perforación: cuando la úlcera perfora la pared del estómago ó el duodeno (en tal caso es frecuente que el afectado además de gastralgia sufra un desmayo).
- Hemorragia: cuando el ácido del estómago o la úlcera rompen un vaso sanguíneo (www.escuela.med.puc.cl, 2009).

#### **4.2.-Causas que conllevan a una úlcera péptica.**

Las más comunes son:

- Abuso de bebidas embriagantes
- La erosión o debilitamiento de la capa protectora del revestimiento del estómago
- Infección del estómago con la bacteria *H. pylori*
- Abuso de analgésicos tales como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE's)
- Tabaquismo
- Síndrome de Zollinger-Ellison (Flórez 2004 y Kalant 2000).

Según diversos reportes publicados en la literatura médica, hasta 70% de los individuos con enfermedad ulcerosa gástrica tienen infección por *Helicobacter pylori* y dicho porcentaje asciende a 95% en los sujetos con úlceras duodenales pues este





microorganismo causa tanto daños anatómicos como funcionales. En el estómago afecta funcionalmente: incremento de HCl, aumento de secreción de gastrina y aumento del vaciamiento gástrico, y anatómicamente lesiona las células parietales alterándolas dando como resultado una metaplasia intestinal (Rev. Tribuna Médica, 2009; Lahaierg 2000; www.medilegis.com, 2010)

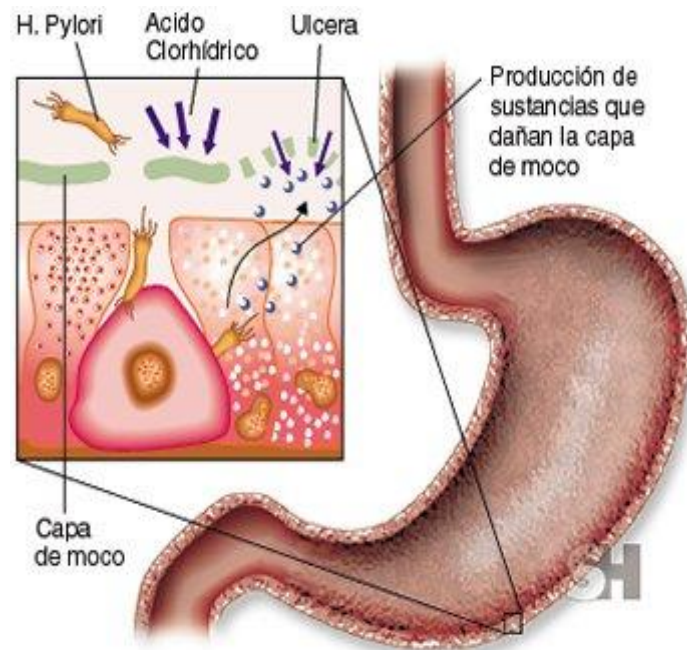


Figura No. 6. Esta figura muestra como entra la bacteria *Helicobacter pylori* al organismo (Rev. Tribuna Médica, <http://www.medilegis.com/2009>).

En el duodeno desencadena funcionalmente: disminución de bicarbonato, aumento de la acidez y acción motora del duodeno, y anatómicamente: daño sobre células intestinales e implantación de células foveolares en su lugar, es poco frecuente en jóvenes (puede llegar al 20 %). En pacientes mayores de 65 años se presenta en 60 – 75 % (Brenner, 1997). *Helicobacter pylori* posee factores que favorecen su permanencia como lo es el poder de adherencia que no permite que éste sea arrastrado por el tránsito gástrico.

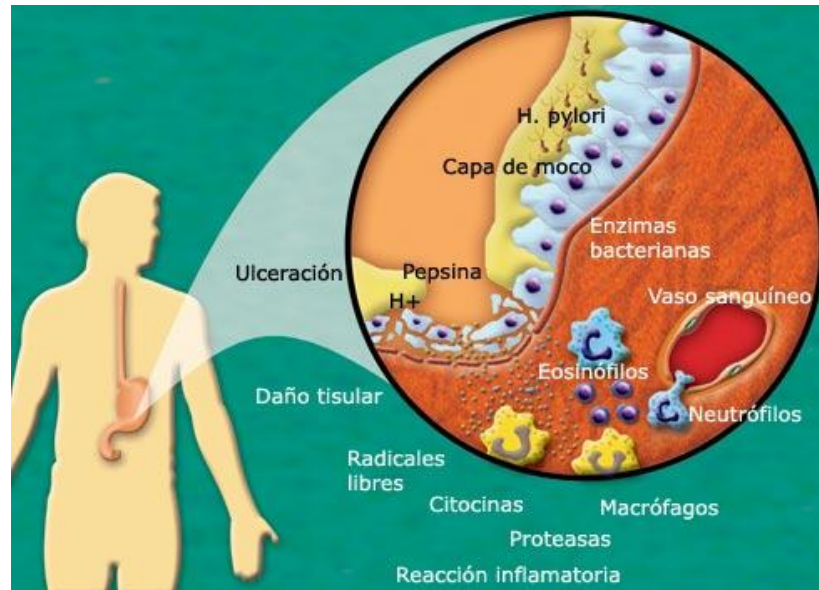


Figura No. 7. Fisiopatogenia de la Úlcera péptica asociada a la infección por *H. pylori*. Mediante la acción de las denominadas enzimas de adaptación, la bacteria altera los mecanismos protectores de la mucosa y facilita el proceso de ulceración (Rev. Tribuna Médica, <http://www.medilegis.com/2009>).

Otros componentes bacterianos hacen más severo el daño de la mucosa y debilitan los mecanismos protectores; la lipasa y la fosfolipasa A producidas por *H. pylori* no sólo degradan los lípidos del moco, haciéndolo menos viscoso, sino que lesionan las membranas celulares. A medida que el proceso avanza, la inflamación es más significativa y como resultado del daño tisular, disminuye la producción de moco y bicarbonato, con lo que la mucosa deviene más susceptible a la acción lesiva del ácido y la pepsina (Bosques, 2003).

La segunda causa del desarrollo de úlceras gástricas y duodenales es el consumo rutinario de AINE's para el manejo de diversas afecciones dolorosas y enfermedades inflamatorias crónicas; los AINE's inhiben de forma selectiva a la ciclooxigenasa-2 (COX-2), la principal enzima implicada en la producción de prostaglandina en la mucosa gastrointestinal y en la citoprotección gástrica. Ello conduce a la reducción significativa de la síntesis gastrointestinal de prostaglandinas (en particular las prostaglandinas E2 e I2), moléculas que ejercen un importante papel citoprotector al mantener el flujo sanguíneo de la mucosa y promover la secreción de moco y bicarbonato (Lawrence, 2003).

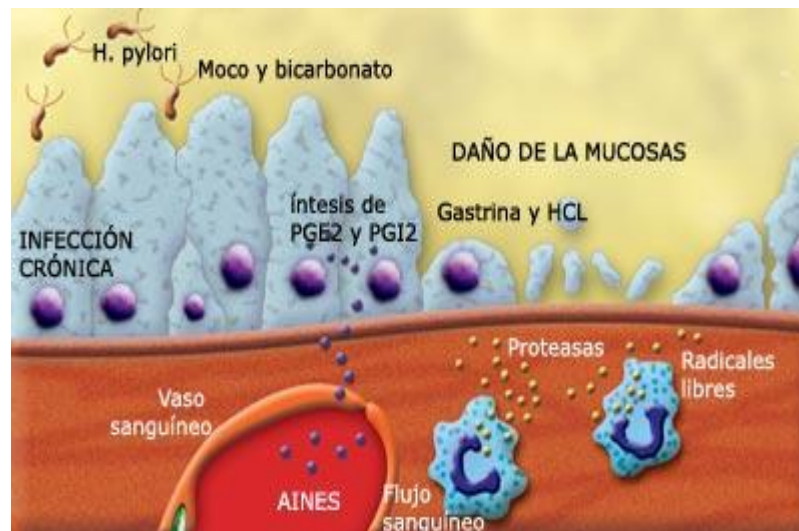


Figura No.8.- En el desarrollo de úlceras por AINES intervienen varios factores que incluyen: el efecto citotóxico directo de los medicamentos, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas protectoras de la mucosa y la inflamación crónica (Rev. Tribuna Médica, <http://www.medilegis.com/2009>).

El síndrome de Zollinger-Ellison, consiste en el desarrollo de múltiples lesiones ulcerativas en la mucosa gástrica y duodenal, a consecuencia de la producción exagerada de gastrina por parte de un tumor endocrino, casi siempre maligno, que por lo regular suele localizarse en el páncreas o el duodeno (gastrinoma). Las grandes cantidades de gastrina secretadas por el tumor liberan histamina, la que a su vez, promueve la secreción de ácido clorhídrico al actuar sobre los receptores H2 de las células parietales (Jensen, 2004).

Causas menos comunes:

- Trastornos autoinmunitarios (como anemia perniciosa): Son los causados por una respuesta inmune contra los propios tejidos del cuerpo.
- Ingerir o beber sustancias corrosivas o cáusticas (como las sustancias tóxicas)
- Infección viral, especialmente en personas con un sistema inmunitario débil ([www.infogastro.es/1028607/](http://www.infogastro.es/1028607/), 2009).

#### 4.3.-Etiología y patología de una úlcera péptica.

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



Como ya se menciono anteriormente los factores que favorecen la formación de úlcera péptica son:

- Tomar frecuentemente alcohol
- Uso regular de ácido acetilsalicílico (*aspirina*), naproxeno u otros antiinflamatorios no esteroides (AINE's)
- Fumar cigarrillo o masticar tabaco
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Reflujo del contenido duodenal hacia el estómago
- Ingesta de alimentos irritantes
- Tratamientos de radiación (Longstreth, 2004).

#### **4.4.-Signos y síntomas durante la úlcera péptica.**

- Dolor o ardor abdominal en la boca del estómago.
- Indigestión abdominal: Se refiere a la sensación de malestar abdominal, que posiblemente incluye eructo, una sensación de sentirse lleno, distensión y náuseas.
- Heces negras, también llamadas sangre en las heces, alquitranadas, melena. Las úlceras estomacales causadas por ibuprofeno, naproxeno o aspirina son causas comunes de sangrado del tracto gastrointestinal superior.
- Pérdida del apetito.
- Náuseas.
- Vómitos, algunas veces con sangre o con aspecto de granos de café. El vómito se presenta después de un sangrado gastrointestinal del tracto superior (Aldoori, 1997; Berne, 2006).

#### **4.5.-La úlcera péptica en México.**

Es una enfermedad frecuente: se presenta en 20 % de la población mayor de 50 años. Habitualmente se localiza en estómago y duodeno (parte inicial del intestino delgado), y además se relaciona con la bacteria *Helicobacter pylori*, principal causante





de úlcera duodenal (hasta el 90 %), así como por el hábito al tabaquismo e ingesta de alcohol y estrés.

Por ello, especialistas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) recomiendan evitar la automedicación y modificar malos hábitos en el estilo de vida (www.elpais.com, 2010)

Puede afectar a cualquier edad y sexo, pero existe cierto predominio de la úlcera gástrica en el sexo femenino y mayores de 50 años; la duodenal es más frecuente en los hombres y puede presentarse desde los 30 años. De acuerdo con estadísticas, la úlcera péptica representa del 45 al 50 % de todos los casos de hemorragia del tubo digestivo alto; la mortalidad de los pacientes que la presentan puede ser del 10 al 20%. El 80 % de los pacientes con hemorragia por úlcera péptica son controlables, 20 % va a requerir tratamiento endoscópico urgente para detener la hemorragia y un porcentaje similar requerirá tratamiento quirúrgico. En el IMSS se cuenta con tratamiento para el manejo agudo de urgencia y crónico de la úlcera péptica y sus complicaciones (www.elpais.com, 2010).

#### **4.6.-Terapia de la úlcera péptica.**

La terapéutica médica usual de la úlcera péptica se clasifica en dos:

- Terapia Farmacológica
- Terapia No Farmacológica

##### **4.6.1.-Tratamiento farmacológico.**

El tratamiento depende de la causa específica ya que se reconocen tres factores principales:

- ✓ La infección con la bacteria gram negativa *Helicobacter pylori*
- ✓ El incremento de la secreción de ácido clorhídrico
- ✓ La defensa inadecuada de la mucosa contra el ácido gástrico (Espejo, 1991; Spechler, 2002).





Aunque algunas de las causas desaparecen con el tiempo el enfoque terapéutico incluye el erradicar la infección provocada por *Helicobacter pylori*, reducir la secreción de ácido gástrico o neutralizarlo así como suministrar agentes protectores de la mucosa gástrica (Sánchez 1991).

Se puede recomendar el uso de medicamentos como los antiácidos o reguladores de la acidez gástrica complementándose con una dieta libre de grasas e irritantes, además de llevar una vida más tranquila combinada con ejercicio.

Los fármacos empleados para el tratamiento de la enfermedad por úlcera péptica son:

- Agentes antimicrobianos
- Bloqueadores del receptor de Histamina H<sub>2</sub>
- Prostaglandinas
- Inhibidores de la bomba de protones
- Agentes antimuscarínicos
- Antiácidos
- Agentes protectores de la mucosa (Litter, 1992; Mycek, 2005).

#### 4.6.1.1.- Agentes antimicrobianos

La terapéutica óptima de los pacientes con enfermedad de úlcera péptica e infectados con *Helicobacter pylori* requiere tratamiento antimicrobiano (Godshall, 2002). El resultado de la erradicación de *H. pylori* es una rápida cicatrización de la úlcera péptica activa con tasas bajas de recurrencia (menos de 15 % en comparación de 60 a 100 % por año en pacientes con úlcera inicial cicatrizada mediante la terapéutica antsecretora habitual).

Los principales fármacos antimicrobianos son:

- **Compuestos de bismuto**

Algunas preparaciones coloidales de bismuto pueden acelerar la curación de las úlceras gástricas y duodenales, ya que actúan estimulando la producción de prostaglandinas y de la pepsina, además de que poseen un efecto anti- *H. pylori* al ser





metales pesados (Flórez, 2004). Sus principales inconvenientes es que oscurecen las heces y que en niños pueden dar lugar a efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central; entre ellos se encuentran subnitrato de bismuto, subcitrato de bismuto y el dicitrato bismuto de tripotasio del cual se cree que además de su acción protectora de las mucosas, es activo contra la *Campilobacter pylori*. También por su actividad contra esta bacteria se utiliza el metronidazol conjuntamente con H<sub>2</sub> bloqueadores con buenos resultados (Kalant 1998; Goodman 1996; Lednicer 1977).

#### **4.6.1.2.-Prostaglandinas**

Una prostaglandina es cualquier miembro de un grupo de compuestos lipídicos derivados enzimáticamente de ácidos grasos y que tienen importantes funciones en el organismo. Cada prostaglandina contiene 20 átomos de carbono, incluyendo un anillo ciclopentano. Son mediadores, y tienen diversos efectos fisiológicos muy potentes (Zuccari, 1990; [www.prostaglandina.com/2009](http://www.prostaglandina.com/2009)).

#### **Mecanismo de Acción**

Las prostaglandinas naturales E1, E2, A1 y el derivado sintético PGI<sub>2</sub> inhiben la secreción ácida gástrica estimulada por la alimentación, la histamina o la gastrina; poseen una potente actividad antisecretora cuando se administra parenteralmente y se ha sugerido su uso en el tratamiento de úlceras gástricas (Goodman, 1996; Remington, 2003).

#### **Farmacocinética**

Tienen una vida media muy corta, se ha demostrado que solo el 3% de una dosis I V. de PGE-2, permanecía en el plasma después de 90 segundos y el 95% es inactivado a través de la circulación pulmonar. En los primeros dos minutos la mayor parte se metaboliza (Remington, 2003).





## Reacciones adversas

- náuseas
- vómito
- diarreas
- cefalea
- mareos
- cólico abdominal
- taquicardia (Goodman, 1995; Harper, 2004).

### 4.6.1.3.-Agentes protectores de la mucosa

Estos compuestos son conocidos como citoprotectores, poseen varias acciones que incrementan los mecanismos de protección de la mucosa ya que previenen la lesión, reducen la inflamación y cicatrizan las úlceras existentes (Mycek, 2005 y Brunton 2003).

#### ➤ **Sucralfato**

Es una molécula compleja que presenta en su estructura una porción hidrato de carbono y una porción inorgánica (aluminio, sulfato).

### **Mecanismo de Acción**

Se cree que su acción antiulcerosa se debe a la formación de un complejo con las proteínas mucosas adyacentes a la úlcera, que constituiría una barrera protectora contra la agresión del ácido gástrico, la pepsina y las sales biliares. Además, la actividad de pepsina en el jugo gástrico se reduce en 32% en los pacientes que reciben sucralfato, a la vez que absorbería sales biliares en el nivel duodenal. Además previene la lesión de la mucosa por agentes químicos y se ha señalado que su acción protectora de la mucosa gástrica se debe también al aumento de la concentración de la prostaglandina mucoprotectora PgE<sub>2</sub> (Rang, 2002, Katzung, 2005 y Loelb, 1986).







## Farmacocinética

La absorción sistémica luego de su administración oral es mínima (3%-5%), no tiene biotransformación metabólica ni atraviesa el circuito útero hepático y se elimina principalmente por las heces (Litter, 1992).

## Reacciones adversas

- diarrea
- náusea
- vómito
- mareos
- reacciones de hipersensibilidad (Vademécum México/ medicamentos/1350).

### ➤ Análogos de las prostaglandinas (misoprostol)

Es un análogo de la prostaglandina E1, que previene la formación de úlceras tanto gástricas como duodenales. Aumenta los mecanismos de defensa naturales de la mucosa gástrica y la curación de los desórdenes relacionados con la acidez, probablemente por un incremento en la producción del moco gástrico y la secreción de bicarbonato en la mucosa (Graham 1998 y Katzung, 2005).

## Mecanismo de Acción

El Misoprostol es un antisecretor ya que inhibe la secreción basal y nocturna del ácido gástrico por acción directa sobre las células parietales, disminuye la secreción de pepsina en condiciones basales pero no la estimulación de la histamina (Graham 1998).

## Farmacocinética

El Misoprostol es rápidamente absorbido por vía oral. Las concentraciones plasmáticas del Misoprostol ácido, que es biológicamente activo, disminuyen cuando la dosis es tomada con los alimentos. La disponibilidad del Misoprostol ácido se reduce





por su uso combinado con antiácidos, pero este efecto no parece ser clínicamente importante. Duración de su acción: De 3 a 6 horas. Su eliminación es renal y fecal (Graham 1998 y Silverstein, 1995).

### **Reacciones adversas**

- hemorragia
- producción de contracciones uterinas
- aborto ([www.masterfarma.com/producto\\_cytofine.2009](http://www.masterfarma.com/producto_cytofine.2009) y Silverstein, 1995).

### **4.6.2.-Tratamiento no farmacológico.**

- Extirpación de grandes cantidades del estómago
- Prohibición del tabaco
- Evitar el consumo de alcohol
- Mantener una dieta balanceada
- Eliminación de aspirina, AINE's, o alguna otra sustancia que sea capaz de irritar la mucosa
- Disminución de situaciones que causen estrés
- Emplear terapias alternativas basadas en plantas medicinales para la prevención y/o recuperación de las lesiones gástricas

## **5.-MODELOS EXPERIMENTALES FARMACOLÓGICOS PARA INDUCIR ÚLCERA PÉPTICA.**

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





Se emplean modelos *in vivo* con animales que son adecuados para las evaluaciones y diagnósticos de la actividad preclínica. Los modelos experimentales para la inducción de úlceras tienen como fin el evaluar la eficacia de los tratamientos terapéuticos, estos deben reproducir el padecimiento lo más semejante como sea posible (Martínez, 2005).

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

#### **a) Lesión gástrica inducida por AINE´S (Método de Djahangeri, 1979)**

La indometacina, el ácido acetilsalicílico (aspirina) y el naproxeno son antiinflamatorios no esteroideos (AINE´s) que al ser administrados oralmente producen lesiones gástricas al inhibir la biosíntesis de prostaglandinas (principalmente PGE2), cuya función principal es la de estimular la secreción de ácido y moco; además de lesionar directamente la mucosa (Araiza, 2007).

#### **b) Lesión gástrica inducida por estrés (Método de Sena y Levine, 1967)**

El estrés inducido por la inmovilización y manutención de los animales en frío produce lesiones hemorrágicas agudas en la mucosa gástrica semejantes a las úlceras inducidas por el estrés en el hombre. La patogenia se relaciona principalmente a la activación de centros hipotalámicos que aumentan la contractilidad muscular gástrica, la secreción de ácido gástrico y alteración en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica (Huitrón, 2009).

La estimulación por estrés activa nervios vágales que estimulan la secreción de la gastrina, mediante la liberación del péptido liberador de la gastrina (GRP) y otras fibras vágales, se libera acetilcolina que actúa incrementando las secreciones del ácido y la pepsina; por tal motivo se le reconoce como un mecanismo complejo multifactorial (Araiza, 2007).





### c) Lesión gástrica inducida por agentes necrotizantes (Método con alcohol de Robert y Col, 1979)

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

- Disminución de la motilidad gástrica
- Aumento en el flujo de calcio
- Disminución en la producción de moco gástrico
- Aumento en el flujo de sodio potasio
- Aumento en la producción de radicales libre
- Aumento en la liberación de histamina
- Aumento en la producción de leucotrienos
- Aumento en la isquemia
- Disminución en la producción de prostaglandinas
- Aumento en la permeabilidad vascular gástrica
- Diminución en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica (Martínez, 2005)

Los alcoholes son sustancias químicas que solubilizan a los lípidos, estos son miscibles con agua y penetran rápidamente en los tejidos suaves, como lo es la mucosa gástrica disminuye la mucina intracelular con una salida luminal de bicarbonatos y electrolitos a través del lumen. Otro de los efectos tóxicos es la producción de una necrosis directamente en la mucosa, la lesión se caracteriza por la presencia de focos hiperémicos y hemorrágicos, comprometiendo exclusivamente el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica (Estrada, 1985). Mientras que a concentraciones bajas el alcohol inhibe la síntesis de moco y la secreción de bicarbonato. En general la patogénesis involucra una alteración metabólica (inhibición del transporte de sodio) y su cambio físico por la modificación de la solubilidad lipídica, afectando la zona proliferativa (Galván y Szabo, 1992).



## 6.-FITOFARMACOLOGÍA

Se sabe que el ser humano ha hecho uso práctico de plantas para alimentarse y curarse, desde tiempos inmemoriales, aprendiendo primero del comportamiento de los animales y luego a través de su propio instinto, generado en base al método del acierto y el error (conocimiento empírico). De esta manera supo distinguir entre especies beneficiosas y dañinas (Alonso, 2004).

La medicina practicada antes de la llegada de europeos está referenciada en numerosos documentos históricos como códices y libros sagrados, pudiendo apreciarse incluso en esculturas y pinturas murales, sin olvidar las ricas tradiciones orales milenarias que demuestran la importancia de la Fitoterapia.

El estudio de la herbolaria medicinal y su conocimiento ancestral deben ser objeto de estudio por parte de científicos sociales en colaboración con biólogos, químicos y farmacéuticos, a fin de proporcionar formas alternativas de mitigar malestares y de resolver problemas de salud (Madaleno, 2007 y 2008).

La medicina complementaria y alternativa se define como el conjunto diverso de sistemas, prácticas y productos, médicos y de atención de la salud, que no se considera actualmente parte de la medicina convencional, como la acupuntura, la quiropráctica, el masaje, medicina tradicional basada en el uso de plantas medicinales y la homeopatía. La gente emplea terapias de medicina complementaria y alternativa de diversas formas. Existen diferencias entre medicina complementaria, alternativa, tradicional e integrativa ya que son diferentes entre sí:

- La medicina convencional, fundamentalmente la farmacológica o la estrictamente médica, es medicina alopática o alópata; también, medicina occidental, formal, ortodoxa y ordinaria y biomedicina (Meyers, 1998).
- La medicina complementaria: se utiliza conjuntamente con la medicina convencional.
- La medicina alternativa: se utiliza en lugar de la medicina convencional.





- La medicina tradicional: abarca una serie de terapias y prácticas que difieren mucho de un país a otro y de una región a otra la practican otros profesionales de la salud, como el fisioterapeuta, los psicólogos, terapeutas ocupacionales, paramédicos, podólogos y enfermeros titulados.
- La medicina integrativa: combina terapias médicas formales y terapias de la medicina complementaria y alternativa para las cuales existen datos científicos de alta calidad sobre su seguridad y eficacia (Médicos US, 2009).

Cuando se usan solas se las suele llamar "alternativas". Cuando se usan junto con la medicina convencional, se las suele llamar "complementarias"(Médicos US, 2009).

La lista de lo que se considera medicina convencional, complementaria y alternativa cambia continuamente, ya que una vez se comprueba que una terapia determinada es eficaz e inocua, ésta debe incorporarse al tratamiento convencional de la salud, dejando de ser alternativa, al igual que cuando surgen enfoques nuevos para la atención sanitaria.

Aún ante los grandes avances científicos y tecnológicos en la medicina alopática el uso de las plantas medicinales en la práctica médica tradicional no solo ha sobrevivido, sino que ha experimentado un notable crecimiento ya que su uso representa una alternativa económica para el cuidado de la salud (Alonso, 2004).

Una reciente encuesta realizada en el continente Americano sobre el status de la Medicina Tradicional, Complementaria y Alternativa (TRM/CAM) por el Centro para la Promoción de la Salud en Kobe, de la OMS, observo que los fitofármacos ocupan el primer lugar en todas las terapias TRM/CAM (Alonso, 2004); por ello, ahora se dice que la Fitofarmacología es la ciencia que se encarga del estudio y empleo de fitofármacos, sus mecanismos de acción, su aplicación terapéutica, interacciones, contraindicaciones y efectos adversos (Fitoterapia Vademécum de prescripción, 2003).

La Fitofarmacología y los fitofármacos han tenido un intenso desarrollo internacional. Por ello, hoy en día existen una gran variedad de fitofármacos dedicados





y empleados en el uso de distintas enfermedades, entre las cuales destacan los problemas en el sistema gástrico, tales como la diarrea, esofagitis por reflujo, las úlceras pépticas y duodenales, el cáncer gástrico, etc. (Alonso, 2004).

Es importante señalar, que el término de fitofármaco, no debe confundirse con el de planta medicinal, por tal motivo la Organización Mundial de la Salud ha denominado a los fitofármacos como productos medicinales acabados y etiquetados cuyos ingredientes activos estandarizados, están formados por partes aéreas o subterráneas de plantas u otro material vegetal, o combinaciones de éstos, en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales. Por material vegetal se entienden: jugos, resinas, aceites vegetales y cualquier otra sustancia de naturaleza semejante (Figuroa, 2009),.

En México, a los productos derivados de las plantas tienen diferentes denominaciones: medicamento herbario, remedio herbario, y algunas veces por la regulación de salud pasa al rubro de complementos alimenticios, y se expenden sin receta médica en gran cantidad (Figuroa, 2009).

Existen en el mundo unas 250 mil especies vegetales de las cuales sólo se conocen científicamente el 10 % de ellas, considerándose como medicinales alrededor de 12 mil especies en total. Esto no significa que el resto no sea medicinal, sino que aun carecen de evidencia científica que las avale como tales (Figuroa, 2009).

Los fitofármacos se ubican en un terreno intermedio entre la medicina formal actual y la medicina tradicional herbolaria, entre lo científico y lo empírico, lo que provoca en el médico especializado desconocimiento acerca del lugar que deben ocupar los mismos. Además, se ignoran las reglas de su empleo racional dentro del marco de la terapia medicamentosa moderna en el tratamiento de diversas patologías, tanto con fines preventivos como curativos (Ordoñez, 2007).

Los fitofármacos suelen aplicarse en la terapéutica de tratamientos de afecciones leves o moderadas, así como de afecciones crónicas suaves o moderadas, ya que no se les consideran especialmente útiles en situaciones agudas o de emergencia (Vanaclocha, 2003).



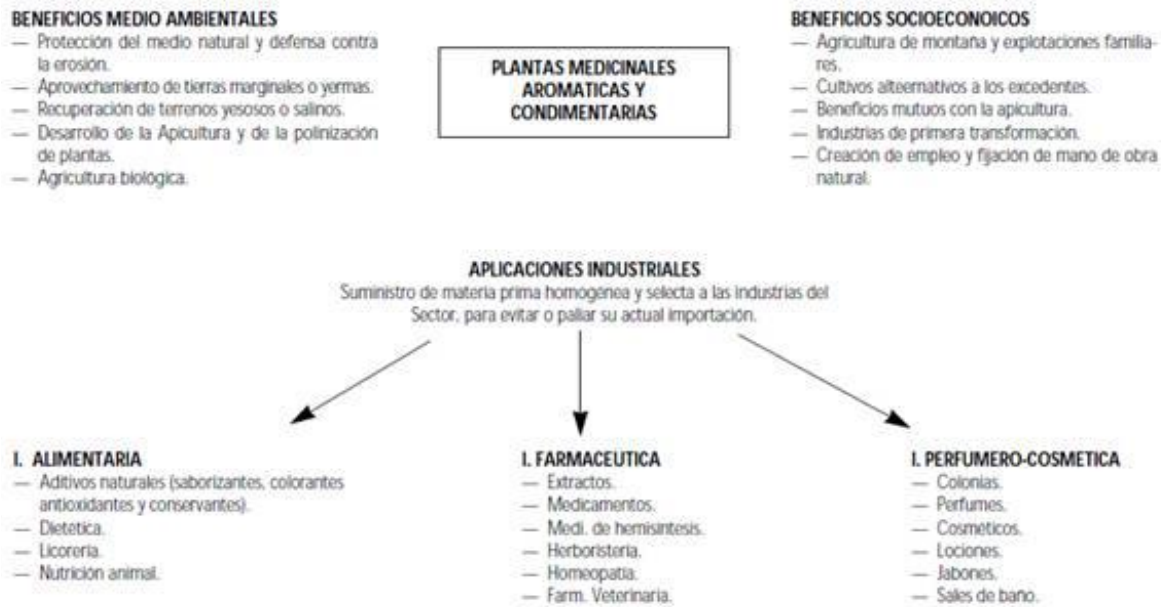


Figura 9. Aplicaciones industriales y beneficios que traen consigo el utilizar plantas medicinales, aromáticas y condimentarias. (Alonso, 2004).

La Organización Mundial de la Salud ha señalado que el 80% de las personas que viven en los países en desarrollo utiliza la medicina tradicional herbolaria para resolver sus problemas de salud. Tomando en cuenta que el 80% de la población mundial reside en países en desarrollo, se puede calcular que el 64% de la población mundial hace uso de las plantas medicinales en forma no industrializada. Por tal motivo la OMS definió en China en 1980 a las “Plantas medicinales” como todo vegetal que contiene en uno o más de sus órganos sustancias que pueden ser utilizados con fines terapéuticos o preventivos que son precursores de hemisíntesis quimiofarmacéutica. Sin embargo, poco se conoce sobre el consumo y aceptación que tiene la población en general y los profesionales de la salud, sobre estos medicamentos (Ordoñez, 2007).



Figura 10. Régimen de utilización de los preparados a bases de las plantas medicinales en la sociedad en general (Vanaclocha, 2003).





Cabe mencionar que los tallos, hojas, flores, semillas, raíces o frutos no pierden sus propiedades medicinales al secarse, siguiendo inalterables hasta un año después de la cosecha. Sin pretender debatir los beneficios y avances de la medicina moderna, no debemos olvidar que la farmacopea de nuestras culturas postmodernas está basada sobre conocimientos ancestrales (Vanaclocha, 2003). Las presentaciones más comunes de fitofármacos que podemos encontrar hoy en día son:

- Preparados a base de droga pulverizada: Capsulas, Grageas, Comprimidos, Suspensiones
- Preparados a base de droga cortada: Tisanas
- Preparados líquidos para administración oral o tópica: Gotas, Jarabes, Pociones, Elixires, Linimentos, Emulsiones
- Formas semisólidas de aplicación externa: Pomadas, Ungüentos, Cremas, Geles, Tabletas
- Otros preparados: Enemas, Colodiones, Preparados para Inhalación, Supositorios, Óvulos vaginales, Tés, Soluciones, Extractos, Fluidos, Tinturas, etc. (Vanaclocha, 2003 y Ordoñez. 2007).

Sin embargo hay que recordar que entre los problemas relacionados con la calidad de los fitofármacos están:

- ✓ Los fitofármacos son mezclas de múltiples constituyentes.
- ✓ Los principios activos no siempre son conocidos.
- ✓ Pueden no existir métodos de análisis selectivos.
- ✓ Los compuestos de referencia no siempre están disponibles comercialmente.
- ✓ Variabilidad del material vegetal (biodiversidad)
- ✓ Influencia en el proceso de recolección, desecación y almacenamiento.
- ✓ Influencia en el proceso de extracción (Vanaclocha, 2003).

En México ha sido ampliamente documentado el uso de plantas como remedios para el cuidado de la salud. Numerosas publicaciones etnobotánicas describen el empleo de los recursos herbolarios, lo que hace de las plantas no sólo un recurso





natural sino parte de la historia y presente del país y un importante segmento de la “cultura médica tradicional” preservado a través de generaciones, que en algunos grupos de la población continúa siendo el único recurso para el tratamiento de las enfermedades.

Debido a ello, la Secretaría de Salud reconoció la importancia de crear un marco de regulación para el control de las plantas medicinales como recursos terapéuticos. De tal forma, a partir de 1998 la Secretaría de Salud reconoció al “medicamento herbolario” dentro de la medicina oficial (Romero, 2003) y forma parte importante de los recursos terapéuticos que emplea la medicina tradicional mexicana y que han presentado una alternativa para la salud de los diferentes grupos étnicos del país (Santillán, 2008).

Entre las plantas comúnmente utilizadas para curar problemas gástricos se encuentran la *Anthenis nobilis* (Manzanilla amarga), *Erythraea centarium* (Centáurea Menor), *Foeniculum vulgare* (Hinojo), *Pimpinella anisum* L. (Anís Verde), *Illicium verum* Hook (Anís estrellado), *Mentha piperina* L. (Menta), *Glycyrrhiza glabra* L. (Regaliz), *Melissa officinalis* (Melisa), *Caléndula officinalis* L. (Caléndula), *Amphipterygium adstringens* S. (Cuachalalate), *Trigonella foenumgraecum* L. (Fenogreco) y *Kholeria deppeana* F. (Tlalchichinole).

## 7.-MÉTODOS DE EXTRACCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS DE PLANTAS MEDICINALES.

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

- Identificación botánica del material: género, especie, origen, etc.
- Selección de la parte vegetal a extraer: hojas, raíces, flores, semillas, etc.
- Inactivación de los sistemas enzimáticos del vegetal cuando se trabaja con material fresco, lo cual se consigue sumergiendo el vegetal en alcohol caliente unos minutos (Kuklinski, 2003).

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





- La cantidad de agua. Cuanto mayor sea la cantidad de agua; más rápido se liberan los principios activos dentro de la planta.
- Existen interacciones entre los principios activos presentes en la planta, una vez en solución dan una mayor solubilidad o menor en otros casos.
- La temperatura. La infusión o el cocimiento a una temperatura cercana a los 100°C favorece la extracción. No obstante, a veces conviene hacer la extracción con agua fría, ya que puede no interesar determinados principios activos que se extraen con la ayuda del calor. En otros casos existen sustancias termolábiles que necesita menor temperatura para extraerse.
- El tiempo. La duración del contacto de la planta con el agua.
- El sistema de extracción empleado (Kuklinski, 2003).

### **7.1.-Extracción discontinua o simultánea.**

Se sumerge la droga en el disolvente, por lo que la totalidad de la droga contacta con el disolvente utilizado para la extracción y la difusión de las principios activos se producirá en todas direcciones hasta alcanzar el equilibrio (Domínguez, 1985).

Incluye varios procedimientos como:

- a) Infusión: Es muy adecuada para las drogas aromáticas, ya que los aceites esenciales que contienen se evaporan a temperaturas mayores que las precisas para preparar la infusión. La infusión se realiza sumergiendo las partes troceadas de la planta en una cantidad de disolvente (agua hirviendo) y se deja reposar unos 15 minutos removiendo de vez en cuando y se filtra a continuación mediante un tamiz o papel de filtro (Kuklinski, 2003).
- b) Maceración: Se utiliza cuando los principios activos son muy solubles y la estructura de la droga es muy permeable al disolvente (hojas, flores). Es una extracción que se realiza a una temperatura ambiente de entre 15° y 20° y consiste en poner en contacto la droga seca triturada con el disolvente (agua o alcohol) manteniéndolo todo en agitación durante un tiempo determinado que depende de las características de la droga y de la naturaleza de los principios activos y a continuación se decanta; los tiempos concretos de maceración vienen





también determinados por el tipo de droga a extraer (Domínguez, 1985 y Kuklinski, 2003).

- c) Decocción: La decocción es una extracción en agua de determinadas partes vegetales, a la cual se le da un cierto tiempo de ebullición. Dependiendo de la consistencia de las partes a extraer, se darán tiempos de decocción más o menos largos durante los cuales se deberá ir reponiendo el agua evaporada. Una vez enfriado, se filtra, y se exprime el residuo. Una vez hecha la decocción hay que filtrar el líquido mediante un paño, exprimiendo bien el líquido de las partes cocidas (Kuklinski, 2003).

## **7.2.-Extracción continua o progresiva.**

El disolvente utilizado para la extracción se va renovando y actúa en una sola dirección.

- a) Soxhlet: Es un sistema de extracción sólido – líquido en el que la extracción se realiza en un aparato que consta de un matraz de fondo plano un cuerpo extractor y un refrigerante, en el cuerpo extractor se coloca el disolvente orgánico y la droga, generalmente envuelta en un material poroso que permita el contacto con el disolvente. El disolvente orgánico se va reciclando durante el proceso mientras que los principios activos se van concentrando en el matraz inferior (Kuklinski 2003).
- b) Percolación: Se realiza a temperatura ambiente. La droga se coloca en una columna y está en contacto permanente con el disolvente que gotea por la parte superior de la columna, atraviesa toda la zona donde se encuentra la droga con los principios activos (Kuklinski 2003).

## **7.3.- Extracción con Disolventes**

Consiste en poner en contacto la droga con un disolvente capaz de solubilizar los principios activos. Los principios activos deben pasar de la droga al disolvente de manera que se obtenga un extracto líquido. Posteriormente dicho extracto se puede concentrar mayor o menor cantidad de disolvente tomando en cuenta las características





de la droga, naturaleza del disolvente, temperatura así como el tiempo de contacto entre la droga y el disolvente (Domínguez, 1985 y Romo 1985).

#### **7.4.- Destilación**

Se basa en la diferente volatilidad de los componentes de la droga, lo cual permite la separación de componentes volátiles de otros que son menos o nada volátiles. Se suelen hacer destilaciones por arrastre de vapor o hidrodestilación que facilitan la extracción de principios activos volátiles (Kuklinski, 2003).

#### **7.5.- Preparados**

Se llaman preparados galénicos a todos aquellos remedios de origen vegetal. Se debe al célebre médico de la antigüedad Claudio Galeno, el cual preparaba todos sus medicamentos con materias primas extraídas de los vegetales.

Hoy en día la industria farmacéutica elabora múltiples preparados con drogas tanto químicas como vegetales en variados formatos, tales como comprimidos, jarabes, inyectables, etc. (Domínguez, 1985). En la farmacopea oficial se describe cada remedio, su composición, forma de comprobación y conservación (Maldonado, 1997). Normalmente son preparados que se venden libremente en las farmacias, o que se elaboran de manera muy sencilla por el paciente en su propia casa, en forma de apósitos, infusiones, decocciones, etc. Sólo en aquellos en que los productos contienen sustancias de acción violenta se precisa receta médica. Las plantas medicinales pueden aprovecharse de distintas formas: jarabes, jugos, extractos, tinturas, ungüentos e infusiones (Romo, 1985)

Para obtener las sustancias activas de las plantas medicinales, se recurre frecuentemente a la técnica de la extracción, este proceso consiste en incorporar las sustancias activas de una planta a un líquido, que generalmente suele ser agua o alcohol; se puede realizar en frío o en caliente, y el producto resultante puede ser una solución más o menos concentrada en función de la sustancia de origen, o espesarse por propio interés en base a la aplicación que se le vaya a dar, que puede ser para





administrar por vía oral, o externamente en forma de baños, lavados, compresas, cataplasmas, colirios, lociones, etc. (Kuklinski 2003 y Lara, 2002).

#### ➤ **Tinturas**

Son preparaciones líquidas obtenidas a temperatura ambiente mediante maceración o percolación o incluso por disolución de los extractos secos. Su concentración de principio activo es inferior a la que posee la droga, regularmente la relación entre la planta y disolvente puede variar entre 10% y 20%, aproximadamente 5 gramos de tintura equivalen a 1 gramo de planta seca. Como su nombre indica, se trata de productos líquidos de variadas coloraciones, según el producto empleado en su elaboración ([www.natureduca.com/2010](http://www.natureduca.com/2010)).

#### ➤ **Infusiones**

Son líquidos extractivos acuosos obtenidos por la acción poco prolongada del agua a temperatura próxima a la ebullición sobre las drogas, seguidos de una maceración que puede durar hasta unos 30 minutos (Kuklinski 2003).

#### ➤ **Decocciones**

Son líquidos extractivos obtenidos por contacto de la droga con el disolvente acuoso a ebullición durante un tiempo relativamente largo. La concentración de principio activo en la decocción es inferior a la concentración de la droga (Kuklinski 2003 y [www.natureduca.com/2010](http://www.natureduca.com/2010)).

#### ➤ **Extractos**

Son preparados obtenidos por concentración parcial o total de los líquidos extractivos (Kuklinski, 2003).





**8.-Monografías de las plantas medicinales: *Kholeria deppeana* F. (Tlalchichinole), *Calendula officinalis* L. (Caléndula), *Trigonella foenumgraecum* L. (Fenogreco) y *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate).**

### **8.1.-*Kholeria deppeana* F. (Tlalchichinole)**

#### **Nombres comunes**

Campanita, clanchinchol, flor de cacahuate, valletilla, tlachichinoá, tochimitillo.

#### **Descripción**

Esta planta pertenece a la familia botánica *Gesneriaceae*, su hábitat se encuentra en lugares húmedos, bosque mixto o de pino. En México se encuentra en Veracruz, Oaxaca, Guerrero, Morelos, Hidalgo y Chiapas.

Usualmente arbusto erecto de hasta 2 m de alto, los tallos a veces débiles y reclinados en otras, las láminas de un par más o menos desigual, oblongo-lanceoladas a oblongo-ovaladas, la mayoría de 5-17 cm de largo, acuminadas, obtusas o agudas en la base y a menudo oblicuas, los márgenes crenados a serrados, densamente y suavemente pilosas a velutinosas en ambas superficies con pelos multiseptados extendidos o adpresos, pálidas por abajo, la costa y las venas a menudo rojizas a marrón; pedúnculos la mayoría de 3-8 cm de largo, con 3-4 flores.

Las flores miden de 1-3 cm de largo, los pedicelos subtendidos por un par de brácteas lineares o estrechamente oblanceoladas; cáliz densamente corto-veloso o pilósulo con pelos extendidos o adpresos, los lóbulos comúnmente ampliamente o estrechamente triangulares y agudos, a veces recurvados de 2-4 mm de largo, pero frecuentemente haciéndose abruptamente subulados en el ápice, entonces de 3-6 mm de largo; corola de 2-2.5 cm de largo, de color rojo brillante o rojo-anaranjado por fuera y densamente pilósulos con pelos rojizos, amarillos por dentro, los lóbulos marcados con rojo por dentro; estambres corto-exsertos; estilo pubescente; cápsula de 6-9 mm de largo, densamente pubescente (Lara, 1996 y Martínez, 1989).



## Partes usadas del Tlalchichinole

Las hojas y las flores.

## Fitoquímica

El Tlachichinole contiene:

- Triterpenos: ácido ursólico, ácido oleanoico, ácido 2- $\beta$ , 3- $\beta$ -dihidroxi-olean-12-en-28 oico, ácido 2- $\alpha$ , 3- $\alpha$ -dihidroxi-olean-12 en-oico (Lara, 1996).
- enzimas
- ácidos grasos
- volátiles
- cera
- grasas
- resinas
- taninos
- ácidos orgánicos
- glucosa
- aceite esencial
- dextrina
- celulosa (Martínez, 1997 y Pérez, 1993)



Figura No. 11. *Kholeria deppeana* F. "Tlalchichinole" (<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/db/Kohleria.JPG/220px-Kohleria.JPG>, 2010)





## Usos

Tiene una gran actividad antimicrobiana y tradicionalmente se recomienda su uso en el tratamiento de dolor de riñones, para tratar problemas gastrointestinales, principalmente úlcera gástrica, diarrea crónica, llagas y lavados vaginales, en caso de leucorrea y otros flujos. Para un cocimiento, utilizar 8 g de hojas y flores secas en 250 ml de agua. Tomar como agua de uso. En llagas o para uso vaginal, usarse en forma de lavado (Lara, 1996).

### 8.2.-*Calendula officinalis* L. (Caléndula)

#### Nombres comunes

Caléndula, maravilla, virreina, clavel de muerto, marquesita, china.

#### Descripción

Pertenece a la familia botánica *Compositae/Asteraceae*. Se trata de una planta que se viene utilizando en la región mediterránea desde la época de los antiguos griegos, y con anterioridad ya era conocida por los hindúes y los árabes por sus cualidades terapéuticas como una hierba medicinal así como un tinte para telas, productos de alimentación y cosméticos, aunque muchos de los usos populares que se le han atribuido no se han podido demostrar científicamente (Fitoterapia Vademecum de Prescripción, 2003).

La Caléndula es una planta aromática anual, se caracteriza por tener una altura de 30-50 cm, provista de tallos robustos vellosos y angulosos con hojas sentadas oblongo-espátuladas (Martínez, 1997). Capítulos terminales, solitarios, con flores ligulares amarillo-rojizo, brillantes, su fruto es un aquenio espinoso y curvado. Originaria del centro y este de Europa, se cultiva en jardinería en la Región Mediterránea ([www.fichas.infojardin.com/perennes-anuales/2010](http://www.fichas.infojardin.com/perennes-anuales/2010) y [www.hierbitas.com](http://www.hierbitas.com), 2010).



## Partes usadas de la Caléndula

Partes que se usan medicinalmente son las flores y las hojas, la droga vegetal está constituida por las inflorescencias o capítulos enteros. También se utilizan los flósculos aislados (INI: Atlas de plantas medicinales, 1994).



Figura No. 12. *Caléndula officinalis* L. "Caléndula" (<http://www.floresyplantas.net/flores-plantas/plantas-de-temporada/la-calendula-officialis/>, 2010)

## Fitoquímica

- Aceite esencial (0.1-0.4 %) rico en derivados mono y sesquiterpénicos oxigenados tales como: mentona, isomentona,  $\gamma$ -terpineno,  $\alpha$ -muroloeno,  $\gamma$  y  $\delta$ -ionona, 5,6-epoxi- $\beta$ -ionona, sesquiterpeno, cariofileno, cariofilencetona.
- Esteroles libres y esterificados: sitosterol, estigmasterol, isofucosterol.
- Triterpenos pentacíclicos arnidiol, faradiol,  $\alpha$  y  $\beta$  – amirina, ácido faradiol-3-mirístico, lupol, taraxasterol, calenduladiol, etc.
- Saponósidos: calendulósidos A, B, C D, D<sub>2</sub>, F G y H.
- Flavonoides: glucósidos flavónicos derivados del quercetol y del isoramnetol.
- Carotenoides:  $\beta$ -caroteno, calendulina, zeína, neolicocina, flavoxantina, licopeno, luteína, etc.
- Resina.
- Mucílago (1.5 %).
- Polisacáridos inmunoestimulantes: ramno-arabino-galactano.



- Ácidos orgánicos: málico (6.8 %).
- Poliacetilenos.
- Sustancia amarga: calendeno (sesquiterpenolactona).
- Taninos (Marukami, 2001; Yoshikawa, 2001; Alonso, 2004)

### **Propiedades Medicinales:**

- Antiséptico, con marcada actividad ante a estafilococos (aceite esencial)
- Parasiticida, activo frente a Trichomonas (mono y sesquiterpenos oxigenados)
- Antiedematoso-antiinflamatorio
- Antimicrobiana gracias a su riqueza en flavonoides
- Cicatrizante, reepitelizante (mucílago, flavonoides, triterpenos, carotenos).
- Estrogénico, emenagogo (flavonoides, fitosteroles, aceite esencial).
- Aperitivo-eupéptico (calendeno)
- Colerético (aceite esencial, flavonoides)
- Emoliente
- Emenagoga ([www.fichas.infojardin.com/2010](http://www.fichas.infojardin.com/2010))

### **Usos**

#### ✓ **Uso medicinal**

- Ayuda a desinfectar y cicatrizar.
- Alivia heridas, llagas, granos y otras afecciones de la piel.
- También se recomienda para baños vaginales ya que ayuda a eliminar la leucorrea o flujo blanco que sale algunas veces con mal olor y picazón.
- Puede usarse para tratar hemorroides sangrantes.

### **Plantas con las que se puede combinar**

Como antiséptica y cicatrizante: Cola de caballo y encino.

Como emenagoga: Borraja, manzanilla y ruda.

Como digestiva: Agastache, manzanilla y ruda ([www.hierbitas.com/Calendula.2010](http://www.hierbitas.com/Calendula.2010)).





### **8.3.-*Trigonella foenumgraecum* L. (Fenogreco)**

#### **Nombres comunes**

Fenogreco, alholva, trigonella, heno griego.

#### **Descripción**

Pertenece a la familia botánica *Leguminosae/Fabaceae*. Se trata de una planta herbácea anual, caracterizada por presentar una altura cercana a los 60 cm; hojas trifoliadas con bordes dentados, flores papilionáceas blanco-amarillentas, solitarias, hacen su aparición desde mediados de verano, su fruto es en forma de vaina de 5 a 8 cm de largo, con 10-20 semillas cuadrangulares y amarillentas en su interior. Es una de las plantas medicinales más antiguas. El Papiro de Ébers, documento médico egipcio del siglo XV a.C., ya la recomendaba como emplasto para curar las quemaduras. Hipócrates destaca las propiedades curativas del mucílago contenido en su harina. En los países árabes todavía se cultiva como planta forrajera para el ganado. Se le dio el nombre de foenum graecum (heno griego) debido a que se cultivaba ampliamente en todos los países mediterráneos, y en especial en Grecia, a pesar de provenir originalmente del Oriente Medio principalmente de India, Rusia, China y Marruecos (Fitoterapia Vademecum de Prescripción, 2003).

#### **Partes usadas del Fenogreco**

Las semillas de la planta son muy ricas en mucílagos y en proteínas. En uso interno tienen una suave acción laxante, además de desinflamar y proteger todas las mucosas digestivas (acción emoliente de los mucílagos). Esto hace que se estimulen todos los procesos digestivos, facilitando un mejor aprovechamiento de otros alimentos (Lara, 1996).

Como además la alholva aporta proteínas de fácil asimilación (27% del peso de las semillas), minerales (hierro, fósforo, azufre) y vitaminas, las mujeres orientales la utilizan para redondear su figura, satisfaciendo así el gusto estético de sus esposos (García ,1986).





Aunque hoy se dispone de muchos tipos de reconstituyentes, la harina de semillas de alholva sigue siendo un remedio muy aconsejable para los inapetentes, delgados y anémicos. Provoca aumento del apetito y engorde naturales. Se ha utilizado con éxito en la convalecencia de los tuberculosos. Quizá la aplicación más extendida hoy de la alholva sea la externa (INI: Atlas de plantas medicinales, 1994).

### **Fitoquímica**

- Saponinas: fenugrequina (0.8-2.2 %), diosgenina (0.8-2.2 %), yamogenina, gitogenina, tigogenina, neotigogenina y fenugrina.
- Lípidos insaturados: ácidos linoleico, linolénico, oleico y palmítico.
- Glúcidos: estaquiosa, trigofenósidos A-G y mucílagos (galactomananos).
- Alcaloides: trazas de trigonelina, gencianina, colina y carpina.
- Flavonoides: apigenina, luteolina, kaempferol, quercetina, vitexina, isovitexina, tricina, naringenina y saporetina (Fitoterapia Vademecum de Prescripción, 2003; Alonso, 2004).

### **Usos**

Las decocciones hechas con semillas de alholva, producen una pasta rica en mucílagos, muy efectiva en los siguientes casos:

- Hemorroides, aplicándola directamente sobre el ano en forma de cataplasma fría, o en baño de asiento; las desinflama y reduce.
- Afecciones de la piel: heridas tórpidas (difíciles de cicatrizar), úlceras, grietas de los pezones y de los labios, aplicándola en cataplasma; las limpia y permite su cicatrización (González, 2000).
- Igualmente resulta útil en caso de abscesos, furúnculos o diviesos (granos de pus), y en la celulitis, ya que favorece el drenaje y limpieza de la piel; Articulaciones inflamadas o dolorosas: artritis, artrosis, reumatismo articular; también en forma de cataplasma caliente (Martínez, 1989).





Figura No. 13. *Trigonella foenum-graecum* "Fenogreco" ([http://www.dfarmacia.com/farma/ctl\\_servlet?\\_f=37&id=13101544](http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13101544), 2010).

#### **8.4.-*Amphipterygium adstringens* S. (Cuachalalate)**

##### **Nombres comunes**

Cuachalalate o Cuachinala

##### **Descripción**

*Amphipterygium adstringens* vegeta en la selva baja caducifolia de los estados de Michoacán, Guerrero, Puebla (Tehuizingo, Coehtzala, Chiautla de Tapia, Ixcamilpa de Guerrero, Izúcar de Matamoros, etc.) y Morelos (Cuernavaca, Tepoztlán, Yautepec, Acatlipa, Xochitepec, Alpuyeca, Coatlán) En general, la especie existe en la tierra caliente, en los climas semitropicales y templados, en elevaciones a partir de 100 metros a 3 mil metros sobre el nivel del mar (González, 2000 y García, 1986). El Cuachalalate es un planta que pertenece a la familia botánica *Julianiaceae*, crece hasta una altura de 6 metros o más; tiene un tronco torcido y corteza de color gris marrón; al final de cada ramilla hay un manojito de hojas compuestas de cinco hojuelas sésiles, aserradas, con dientecillos redondeados, casi todas abovedadas, en el anverso son verde opaco y en el reverso verde grisáceo; el fruto consiste en nueces alongadas,

abultadas, aladas de 2.5 a 5 cm de largo y de color verde pálido (INI: Atlas de plantas medicinales, 1994; Pérez 1982).

### Partes usadas del Cuachalalate

La corteza, fresca o seca. La corteza se seca a la sombra y en un lugar bien ventilado, se prepara también en polvo. Extracto metanólico (Navarrete 1999; Fernández, 2002).

### Fitoquímica

- En la corteza de los tallos (triterpenos ácidos 3- isomasticadienónico, y epi-oleoanólico, el esteroide –sitosterol)
- En las hojas (el ácido cuachalálico que también es un triterpeno)
- En la corteza: triterpenos ácidos instipolinásico, oleanólico, masticadienónico e hidroxi-masticadienónico (Navarrete 1999 y 2005; Olivera, 1999).

### Usos

- alivia úlceras gástricas y colitis
- es cicatrizante y antiinflamatorio
- combate piquetes de moscos y acné
- ayuda a limpiar los riñones (Lara, 1996; Araiza, 2007; García, 2006)



Figura No. 14. *Amphipterygium adstringens* "Cuachalalate" (<http://mundovital.files.wordpress.com/2008/12/cuachalalate-corteza.jpg>, 2010).



## 9.-PARTE EXPERIMENTAL

### 9.1.-Material

#### Material Biológico

- 24 ratas Wistar hembras con un peso promedio de 260 g.
- Plantas medicinales:
  - *Calendula officinalis* L. (Caléndula) esta planta fue identificada en el herbario Facultad de Estudios Superiores Iztacala con el número de registro 1842 IZTA, en donde se informo que pertenece a la familia botánica *Compositae/Asteraceae*.
  - *Amphipterygium adstringens* S. (Cuachalalate) esta planta fue identificada en el herbario Facultad de Estudios Superiores Iztacala con el número de registro 1843 IZTA, en donde se informo que pertenece a la familia botánica *Julianiaceae*.
  - *Trigonella foenumgraecum* L. (Fenogreco) esta planta fue identificada en el herbario de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala con el número de registro 1846 IZTA, en donde se informo que pertenece a la familia botánica *Leguminosae/Fabaceae*.
  - *Kholeria deppeana* F. (Tlalchichinole) esta planta fue identificada en el herbario medicinal del IMSS con el número de registro 15503, en donde se informo que pertenece a la familia botánica *Gesneriaceae*.

Todas las plantas fueron adquiridas en el mercado de Sonora de la Ciudad de México.

#### Material químico:

- Tabletas de Naproxeno (GI) de 500 mg
- Alcohol al 38 %
- Cloroformo
- Solución Salina Fisiológica.







## Equipo:

- Microscopio Estereoscópico binocular. VAN GUARD 12625F serial. No. 004367.
- Balanza para animales US PAT No. 2729.439 2618-5lb capacity.
- Sondas para administración oral
- Estuche de disección
- Tabla de disección.

## 9.2.-Método

### 9.2.1.-Inducción de la úlcera péptica

Se utilizaron 24 ratas Wistar Hembras de 250 a 300 g de peso corporal, donados por el bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campo 1 de la UNAM, los cuales fueron puestos en condiciones de laboratorio una semana antes del ensayo, con agua y alimento *ad-libitum*. Los animales se dividieron en cuatro lotes de 6 ratas cada uno:

1. Lote blanco
2. Lote control
3. Lote dosis terapéutica (2.8 mg/Kg)
4. Lote dosis alterna (5.6 mg/Kg)

El día del ensayo al lote blanco solo se les administró agua y a las ratas de los lotes control, dosis terapéutica y dosis alterna se les indujo la úlcera péptica privándolos de alimento por 24 horas, pero con libre acceso al agua. Al término del ayuno, a cada animal se le administró 1 mL/300 g de peso corporal de una solución preparada de 2 % de Naproxeno en alcohol de caña al 40 % cada 8 horas durante 2 días. A partir del inicio de la administración de la solución ulcerosa, los animales fueron alimentados de nuevo hasta el término del ensayo.





### 9.2.2.-Preparación de la mezcla de la infusión de las cuatro plantas medicinales: Tlalchichinole, Fenogreco, Caléndula y Cuachalalate.

Para preparar la infusión primero se peso cada una de las plantas medicinales previamente pulverizadas en las siguientes cantidades:

- Dosis terapéutica 2.8 mg/Kg: 47.5 mg de *Caléndula officinalis* (Caléndula), 113.25 mg de *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate), 47.5 mg de *Trigonella foenumgraecum* (Fenogreco) y 23.75 mg de *Kholeria deppeana* (Tlalchichinole).
- Dosis alterna 5.6 mg/Kg: 95 mg de *Calendula officinalis* (Caléndula), 236.5 mg de *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate), 95 mg de *Trigonella foenumgraecum* (Fenogreco) y 47.5 mg de *Kholeria deppeana* (Tlalchichinole).

Se puso agua a calentar, una vez que llego a su punto ebullición se retiro del fuego y se midieron 25 mL a los cuáles se les agrego la mezcla de plantas, se tapo y se dejo enfriar para su posterior filtración esto se hizo para cada una de las dos dosis 2.8 y 5.6 mg/Kg, respectivamente.

Cuadro No. 1 Dosis para preparar la infusión de la mezcla de las plantas medicinales

Planta	Dosis Terapéutica mg/kg	Dosis Alterna mg/kg
<b><i>Amphipterygium adstringens</i> S.(Cuachalalate)</b>	1.43	2.86
<b><i>Calendula officinalis</i> L. (Caléndula)</b>	0.5714	1.11428
<b><i>Trigonella foenumgraecum</i> L. (Fenogreco)</b>	0.5714	1.11428
<b><i>Kholeria deppeana</i> F. (Tlalchichinole)</b>	0.2857	0.5714
Mezcla de las plantas.	2.8	5.6
Densidad	1 g/mL	1 g/mL





Estas dosis fueron obtenidas por que en el mercado existe un complemento alimenticio **Gastrinol®** y según su recomendación ayuda a la erradicación de la gastritis y está hecho a base de plantas medicinales con las siguientes cantidades:

- *Amphipterygium adstringens* (Cuachalalate) corteza 100 mg/1tab.
- *Trigonella foenumgraecum* (Fenogreco) semillas 40 mg/1tab.
- *Calendula officinalis* (Caléndula) flores 40 mg/1tab.
- *Kohleria deppeana* (Tlalchichinole) hojas-flores 20 mg/1tab.

Tomando en cuenta que esta dosis es para una persona de 70 Kg se hizo la correspondiente relación para el peso de un animal de 300 g aproximadamente y se obtuvo una dosis de 2.8 mg/Kg (dosis terapéutica) y se busco obtener una mejor recuperación doblando la cantidad de la dosis y se obtuvo una dosis de 5.6 mg/Kg (dosis alterna) para hacer la comparación entre las dosis. A los lotes de dosis terapéutica y dosis alterna se les administro 0.3 mL de su correspondiente infusión cada 8 horas durante siete días. A los animales del lote control se les administró agua natural.

### **9.2.3.-Evaluación del efecto antiulceroso de la mezcla de la infusión de las cuatro plantas medicinales**

Una vez concluido el periodo de experimentación se sacrificaron por exceso de anestesia (éter) en una cámara. Posteriormente se les extrajo el estómago y una porción de duodeno para el análisis de las lesiones, se realizó un corte en la curvatura mayor del estómago así como a lo largo del duodeno y se lavaron con solución salina fisiológica. Para observar y contabilizar, se divide el estómago y el duodeno (sin cortar) en tres secciones:

- ✓ Proximal
- ✓ Media
- ✓ Distal.

Los estómagos y duodenos se examinaron para poder localizar a las úlceras con el apoyo del microscopio estereoscópico, se cuantificaron y midieron las erosiones para calcular el índice de úlcera (I.U.) esto se realizó con ayuda de una caja de petri





cuadriculada (2 x 2 mm), para que de este modo se le pudiera asignar un valor a las lesiones encontradas en los órganos extraídos. Contando él numero de petequias, hemorragias y necrohemorragias, y con ellos calcular el índice de úlcera como en el siguiente ejemplo:

Diámetro de la úlcera (mm)	Grado de severidad	Núm. De úlceras encontradas	I.U
Menor de 1	1	3	3
Entre 1 y 2	2	4	8
Mayor de 2	3	1	3
Mayor a 5	4	2	8
I.U Total			22

I.U.= (No. De úlceras) (Grado de severidad acorde con el diámetro de la úlcera)

Las lesiones se evaluaron de acuerdo a la severidad y numero de cada una de ellas, según los siguientes valores:

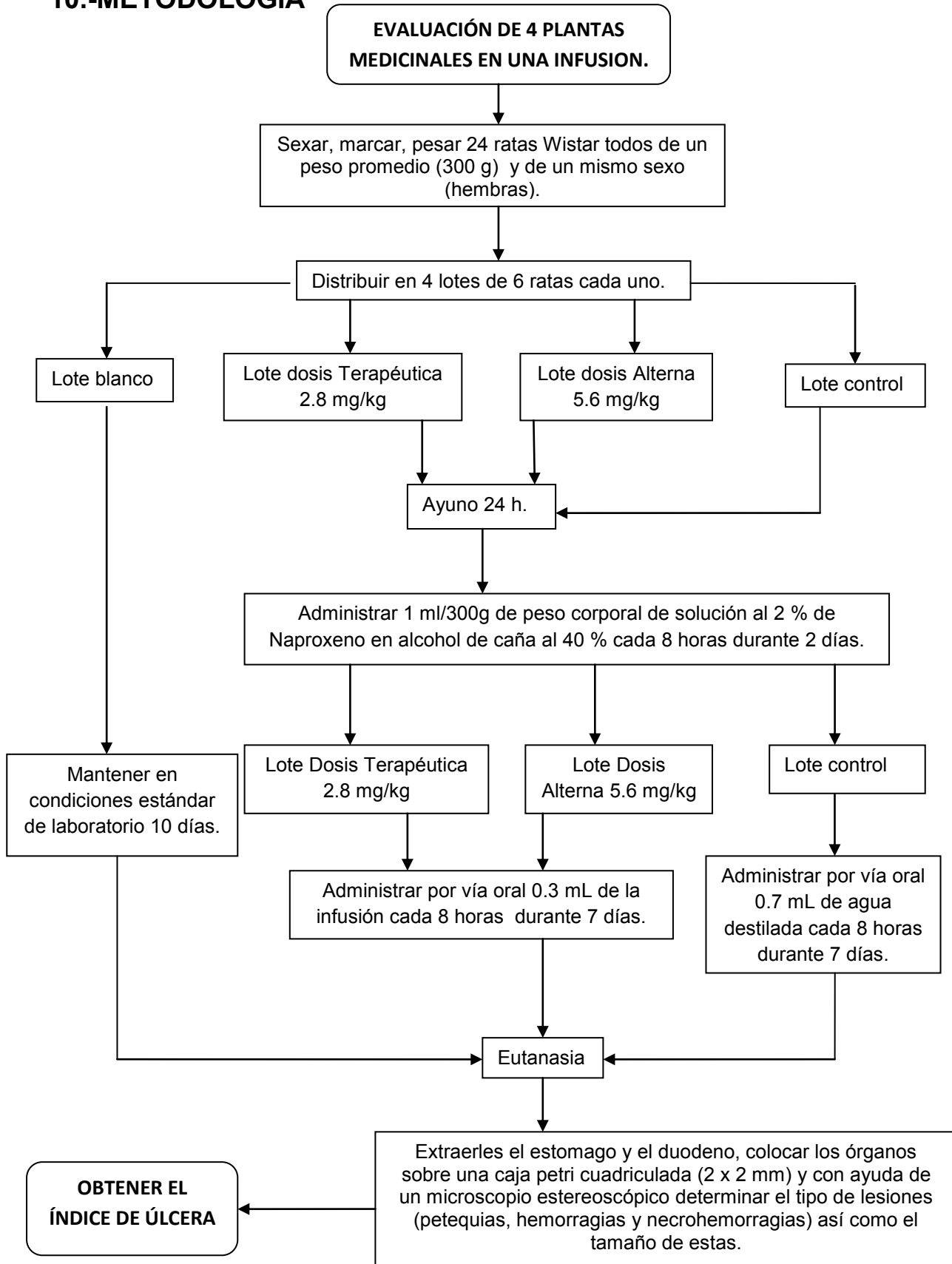
- ❖ 1 = Lesiones leves
- ❖ 3 = Lesiones de 2 a 5 mm
- ❖ 5 = Lesiones mayores a 5 mm.

El índice de la úlcera se obtuvo de la siguiente manera:

$$\text{Índice de Úlcera} = \Sigma \text{Petequias} + \Sigma \text{Hemorragias} + \Sigma \text{Necrohemorragias}$$



## 10.-METODOLOGÍA



## 11.-RESULTADOS

Tabla No.2. Índice de úlcera de lote control en estómago

Rata	Estómago (Control)			
	Grado de severidad			I.U.
	1	3	5	
1	248	51	3	302
2	212	105	5	322
3	68	184	6	252
4	39	40	2	81
5	3	0	2	5
6	41	37	1	79
$\Sigma$	611	417	19	1041
$\bar{x}$	101.83	69.5	3.16	<b>173.5</b>
$\sigma$				<b>134.61</b>

En esta tabla se puede observar que todas las ratas tuvieron un mayor número de lesiones de grado 1 en comparación con las de grado 3 y 5.

Tabla No.3. Índice de úlcera de lote control en duodeno

Rata	Duodeno (Control)			
	Grado de severidad			I.U.
	1	3	5	
1	72	50	6	128
2	83	45	6	134
3	89	32	36	157
4	34	45	9	88
5	0	54	0	54
6	46	28	13	87
$\Sigma$	324	254	70	648
$\bar{x}$	54	42.33	11.66	<b>108</b>
$\sigma$				<b>38.03</b>

En esta tabla se puede observar que las ratas tuvieron un mayor número de lesiones de grado 3 y un valor considerablemente bajo en las lesiones de grado 5, así como un bajo valor en la desviación estándar.



Tabla No.4. Índice de úlcera de lote dosis terapéutica 2.8mg/Kg en estómago

Rata	Estómago (Dosis 2.8mg/Kg)			
	Grado de severidad			I.U.
	1	3	5	
1	135	7	1	143
2	215	13	4	232
3	169	37	7	213
4	70	59	4	133
5	105	76	7	188
6	92	20	2	114
$\Sigma$	786	212	25	1023
$\bar{x}$	131	35.33	4.16	<b>170.5</b>
$\sigma$				<b>47.43</b>

En esta tabla se puede observar que todas las ratas tuvieron un mayor número de lesiones de grado 1 y la desviación estándar tiene un bajo valor.

Tabla No.5. Índice de úlcera de lote dosis terapéutica 2.8mg/Kg en duodeno

Rata	Duodeno (Dosis 2.8mg/Kg)			
	Grado de severidad			I.U.
	1	3	5	
1	54	18	1	73
2	36	8	0	44
3	20	4	2	126
4	82	37	1	120
5	80	26	11	117
6	51	15	1	77
$\Sigma$	323	108	16	557
$\bar{x}$	53.8	18	2.7	<b>92.83</b>
$\sigma$				<b>33.01</b>

En esta tabla se observa las ratas tuvieron un menor número de lesiones de grado 5, también se observa una disminución en el índice de úlcera y en la desviación estándar.





Tabla No.6. Índice de úlcera de lote dosis alterna 5.6mg/Kg en estómago

Rata	Estómago (Dosis 5.6mg/Kg)			
	Grado de severidad			I.U.
	1	3	5	
1	71	64	2	137
2	64	25	0	89
3	18	16	0	34
4	51	37	3	91
5	107	29	5	141
6	20	39	4	63
$\Sigma$	331	210	14	555
$\bar{x}$	55.2	35	2.3	<b>92.5</b>
$\sigma$				<b>41.56</b>

En esta tabla se observa que un menor índice de úlcera y una considerable disminución en las lesiones encontradas en la región del estómago.

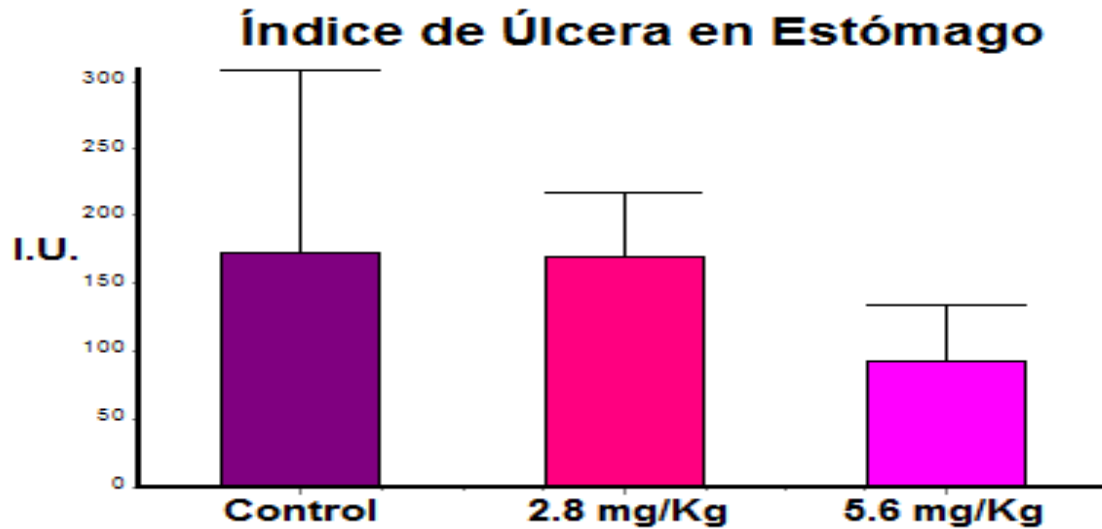
Tabla No.7. Índice de úlcera de lote dosis alterna 5.6 mg/Kg en duodeno

Rata	Duodeno (Dosis 5.6mg/Kg)			
	Grado de severidad			I.U.
	1	3	5	
1	171	53	2	238
2	78	13	4	105
3	27	14	6	52
4	11	26	1	38
5	64	40	9	131
6	26	14	5	45
$\Sigma$	377	160	27	564
$\bar{x}$	62.8	26.7	4.5	<b>94</b>
$\sigma$				<b>76.4</b>

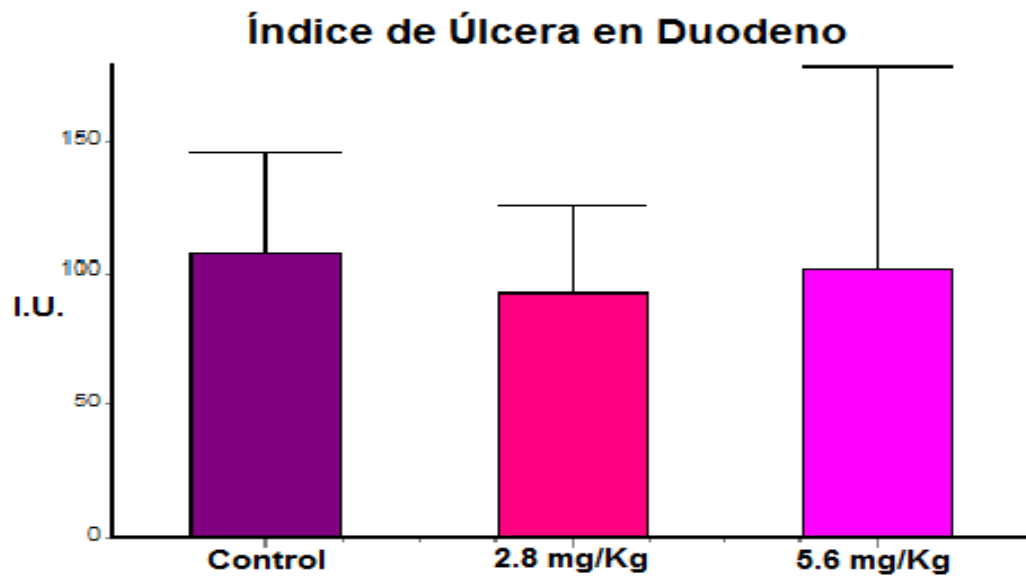
En esta tabla se observa que hay menos lesiones encontradas y el Índice de úlcera disminuyo.







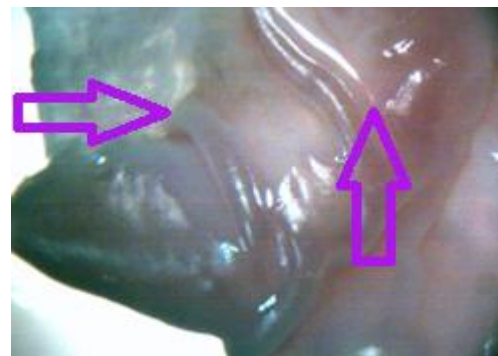
Gráfica No.1. En esta gráfica se puede observar que a la dosis de 5.6 mg/Kg se encontró la mayor recuperación de la úlcera gástrica comparada con el lote control y lote de 2.8 mg/Kg.



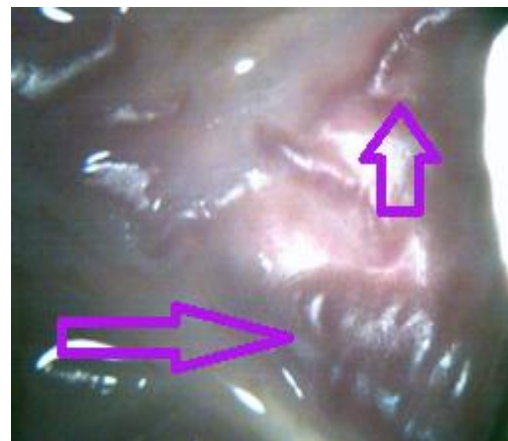
Gráfica No.2. En esta gráfica se puede observar que los índices de úlcera obtenidos en las tres diferentes dosis son semejantes y no existe gran diferencia entre los tratamientos.

Tabla No.8. Porcentaje de daño y porcentaje de recuperación en las dosis terapéutica (2.8mg/Kg) y dosis alterna (5.6 mg/Kg) en estómago y duodeno.

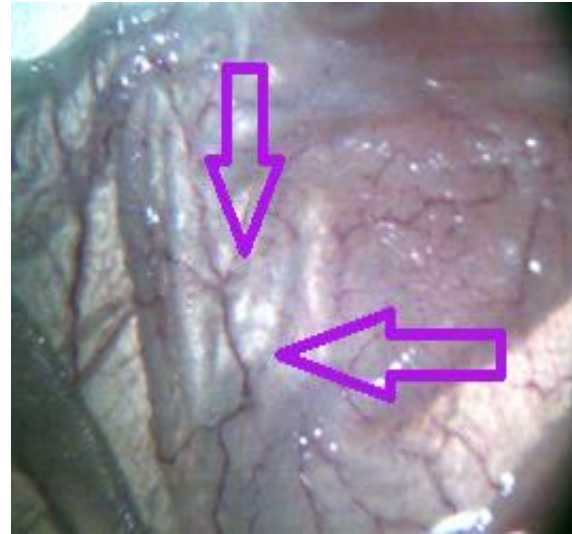
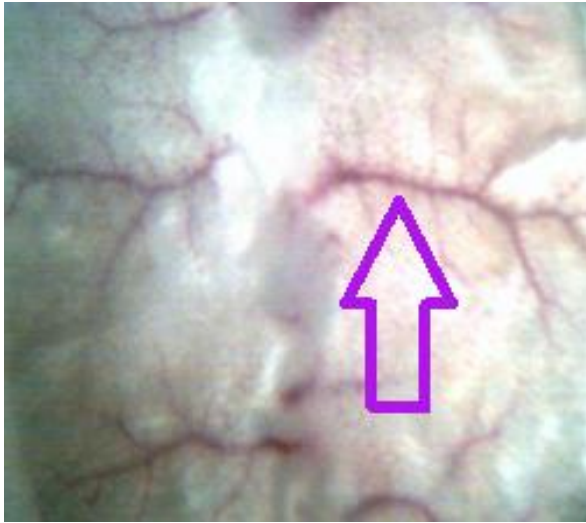
Localización	Dosis	% Daño	% Recuperación
Estómago	2.8mg/Kg	98.27	1.73
	5.6mg/Kg	53.31	46.69
Duodeno	2.8mg/Kg	85.95	14.04
	5.6mg/Kg	87.03	12.96



Figuras 16 y 17.-En estas fotografías se observa las lesiones gástricas denominadas necrohemorragias obtenidas después de la administración de la dosis de 2.8 mg/Kg de peso en el estómago.



Figuras 18 y 19.- En estas fotografías se observa que el daño obtenido después de administrar la dosis de 5.6 mg/Kg de peso disminuyó, aunque siguen observándose hemorragias en la región del estómago.



Figuras 20 y 21.- En estas fotografías se observa que el daño sigue sin cambios significativos después de administrar la dosis de 2.8 mg/Kg de peso, las lesiones que se observan son hemorragias.



Figuras 22 y 23.- En estas fotografías se observan petequias lo cual indica que el daño disminuyó después de administrar la dosis de 5.6 mg/Kg de peso, aunque sigue observándose éste en la región del duodeno.



## 12.-DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados mostrados en la gráficas 1 y 2 la úlcera péptica se indujo cuando a los animales se les administro la mezcla de naproxeno – alcohol I.U.= estómago = 173.5 y duodeno = 108, total 281.5; lo anterior se debe aún desequilibrio entre los factores protectores de la mucosa y los agentes agresores de la misma, debido a que el naproxeno forma parte del grupo de fármacos llamados AINE's, los cuales son ácidos débiles que en presencia del pH ácido habitual del estómago no están ionizados y en consecuencia su absorción es alta, además se pueden difundir a través de las membranas de las células epiteliales de la mucosa gástrica hacia el citoplasma intracelular (con un pH cercano a 7), y en ese medio los AINE's se ionizan, se hacen hidrosolubles y quedan atrapados en el interior de las células, acumulándose en su interior lo que determina la inducción de efectos tóxicos locales, entre los que se encuentra la formación de úlcera péptica (gástrica y duodenal) (Meyers, 1998). Además hay que considerar que la patogenia de las úlceras inducidas por AINE's es multifactorial, el principal fenómeno fisiopatológico involucrado es la inhibición local de la enzima COX-1, ello conduce a la reducción significativa de la síntesis gastrointestinal de prostaglandinas (en particular las prostaglandinas E2 e I2), moléculas que ejercen un importante papel citoprotector al mantener el flujo sanguíneo de la mucosa y promover la secreción de moco y bicarbonato. Los estudios más recientes acerca de los mecanismos responsables de las lesiones mucosas inducidas por los AINE's sugieren que los procesos fisiopatológicos pueden ser más complejos: la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular y las alteraciones del flujo sanguíneo mucoso también son probablemente dos factores adicionales a considerar (Andreoli, 1999). Además de lo anterior, las células epiteliales pierden su función barrera permitiendo que agentes presentes en el jugo gástrico (HCl, pepsina, etc.) originen cambios vasculares tales como vasoconstricción y dilatación arterial producidos por la liberación de mediadores vasoactivos como lo son la histamina, serotonina, leucotrieno C4; produciéndose una necrosis de los componentes celulares y del tejido conectivo de la mucosa y ando como resultado la aparición de una úlcera péptica (Brunton, 2003).





Otro mecanismo de acción local de los AINE's es la liberación por las células formadoras de moco del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), el cual regula positivamente a las moléculas de adherencia y activa neutrofilos, dirigiendo su infiltración hacia la mucosa gástrica, la reducción del flujo sanguíneo hacia la mucosa y la formación de erosiones agudas y ulceraciones. Este factor también activa la apoptosis provocando la pérdida excesiva de células de la mucosa y el desarrollo de ulceración péptica durante la fase aguda o bien la atrofia de células del epitelio en la gastritis atrófica "Gastritis C" (Drucker, 2005).

El naproxeno se disolvió en etanol, éste es una pequeña molécula que solubiliza a los lípidos, es hidrosoluble y penetra rápidamente en los tejidos suaves, como lo son los de la mucosa gástrica y duodenal, ya que a dosis muy altas provoca lesiones aumentando la secreción gástrica y pancreática, promueve la solubilización de la mucosa gástrica debido a que incrementa la fluidez de la membrana, disminuye la mucina intracelular por lo que hay una salida luminal de bicarbonatos y electrolitos a través del lumen. Este igual que los AINE's causa una destrucción del moco y de las células epiteliales causando lesiones necróticas y profundas (Galván 1992).

Como mezcla etanol - AINE se produce una marcada inhibición (>50) de la reepitelización que es la inhibición de la formación de filamentos de actina el cual es un filamento proteico formado por la polimerización de moléculas globulares de actina, este filamento es el principal constituyente del citoesqueleto de todas las células eucariotas y parte del aparato contráctil del musculo esquelético, el cual es el requerimiento central involucrado en la fase temprana de la curación de la célula péptica. Cuando el etanol o un AINE es administrado individualmente tiene efectos mínimos sobre los filamentos de actina pero la combinación de etanol-AINE produce la desaparición casi total de estos filamentos en el citoplasma, correlacionado con la inhibición de la migración celular (Araiza, 2007).

Los resultados estadísticos (ANOVA), mostraron que en estómago e intestino delgado no se obtuvo efecto terapéutico en ninguna de las dosis administradas (graficas 1 y 2), cuando se compara con el lote control, lo cual puede deberse a que las dosis





administradas y que son las recomendadas en el marbete del suplemento alimenticio no produjeron el efecto curativo; hay que notar que las dosis fueron de 2.8 y 5.6 mg/Kg, y en estudios realizados por Navarrete y col, encontraron que para Cuachalalate, la dosis es mayor a 100 mg/Kg y lo mismo ocurre con las otras plantas (Navarrete, 2005). Esto se predice debido a que en otros estudios realizados en el laboratorio, se ha encontrado que el Cuachalalate proveniente de Estados como Morelos y Puebla, su dosis terapéutica como extracto acuoso fue de 50 y 100 mg/Kg (Martínez, 2005 y Araiza, 2007); también en experimentos realizados en el mismo lugar, se ha obtenido la dosis para Tlalchichinole, la cual fue de 80 mg/Kg (Huitrón, 2009). A su vez en 1999, Olivera encontró que el Cuachalalate posee a los ácidos masticadienoico y alfa-hidromasticadienoico, y éstos poseen un efecto cicatrizante, antiinflamatorio y gastroprotector (Navarrete, 1990, 2005; Pearson, 2004).

En la Caléndula se han aislado glucósidos, que de acuerdo con Marukami y Yoshikawa (2001) poseen efecto gastroprotector, además de promover el vaciamiento gástrico; otro de los metabolitos que contiene esta planta son triterpenos, a los cuales se les atribuye efecto cicatrizante y antiinflamatorio.

En relación al Fenogreco (Pérez, 1993) encontró que contiene mucilagos, a estos metabolitos se les atribuye efectos rehidratantes, cicatrizantes y antiinflamatorios sobre la pared gástrica (Martínez, 1989).

En cuanto al Tlalchichinole, éste posee polisacáridos, taninos y resinas; a las primeras se les atribuye acciones protectoras de las zonas inflamadas e irritadas de la mucosa, los taninos ejercen una acción antiinflamatoria y son protectores de la pared venosa, además de favorecer la reepitalización (García, 1999; Huitrón, 2009). Lo anterior nos llevo a la decisión de que fueron las dosis administradas las que no favorecieron a la recuperación de la mucosa





### 13.- CONCLUSIONES

- Se logro inducir úlcera péptica en ratas Wistar hembras por medio del modelo CARDANFESC.
- No se obtuvo recuperación ni en estómago ni en duodeno con las dosis de 2.8 y 5.6 mg/Kg administradas durante los 7 días del tratamiento.

### RECOMENDACIONES

Este estudio se realizo considerando la dosis que recomiendan en el marbete del suplemento alimenticio **Gastrinol®** (*Amphipterygium adstringens* 100 mg/1tab; *Trigonella foenumgraecum* 40 mg/1tab; *Calendula officinalis* 40 mg/1tab y *Kholeria deppeana* 20 mg/1tab. con un total de 200mg/1tab.) lo cual hace pensar que habría que exhortar a este tipo de productos que realicen estudios en cuanto a la posología ya que se tienen reportados estudios donde se encontró efecto terapéutico a dosis mayores. O bien que se especifique cuales serian las condiciones optimas para una mejor administración tomando en cuenta la duración del tratamiento, también si este podría ser más efectivo al tomarlo como tratamiento preventivo en lugar de curativo, pues debido a la escasa información que se posee en cuanto a los componentes de las plantas son necesarios estudios adicionales que permitan identificar cuáles son los principios activos responsables de la actividad gastroprotectora de cada una de ellas.





## 14.-BIBLIOGRAFÍA

1. Bucciarelli, A., 2007, "Plantas medicinales de Argentina con actividad gastroprotectora", *Ars Pharmaceutica, Universidad de Granada*, 48 (4), pp361-369.
2. Álvarez, A; 1999, "Gastric antisecretory and antiulcer activities of an ethanolic extract of *Bidens pilosa* L." *Ethnopharmacology*, Vol. 67, pp 333-340.
3. Ohsugi, M., 1997, "Traditional Medicines" *Ethnopharmacology*, Vol. 14, pp186-191.
4. Navarrete, A; et.al. 1999, "Evaluación farmacológica de la actividad antiulcerosa del Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*)", *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 21 28-32.
5. Navarrete, A; et.al. 2005, "Gastroprotection and effect of the simultaneous administration of *Cuachalalate (Amphipterygium adstringens)* on the pharmacokinetics and anti-inflammatory activity of diclofenac in rats". *J Pharm Pharmacology. Dec;57(12):1629-36*
6. Marukami, T; et.al. 2001, "Structures of new ionone and sesquiterpeneglycosides from Egyptian *Calendula officinalis*". *Medicinal flowers IV. Chem Pharm Bull Tokyo, Japan*49:974-8.
7. Yoshikawa, M; et.al. 2001, "Hypoglycemic, gastric emptying inhibitory, and gastro protective principles and new oleanane-type triterpene oligoglycosides, calendasaponins A, B, C, and D, from Egyptian *Calendula officinalis*." *Medicinal flowers. III. Chem Pharm Bull Tokyo, Japan*; 49:863-70.
8. Estrada, L., 1985, "Avances en las investigaciones sobre plantas medicinales", Universidad Autónoma de Chapingo, México, pp. 64-67.
9. Martínez, D., 2005, "Evaluación farmacológica de la acción antiulcerosa de la una infusión de la corteza de Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) precedente de la prueba". Tesis FES-Cuautitlán. UNAM, México. pp. 45-60.
10. Andreoli, T; 1999, "Compendio de medicina interna", 4ª, Mc Graw-Hill, México, D.F; pp.282-286.
11. Junqueira, L; 2005, "Histología básica", 6ª, Massón, España, pp.314, 318, 321.







12. Michel, P; **2005**, “Histología, texto y atlas a color con biología celular y molecular”, 4<sup>a</sup>, Medica Panamericana, Buenos Aires, pp. 1024-1034.
13. <http://enciclopedia.us.es/images/d/de/Estomago2.jpg>, 6 de febrero de **2010**.
14. Flórez, J., **2004**, “Farmacología humana”, 3<sup>a</sup>, Massón, Barcelona, pp. 601, 604-608, 757-770
15. Drucker, R. **2005**, “Fisiología Médica”, El manual Moderno, México D.F; pp.747-757.
16. “Enciclopedia de Anatomía y Atlas del cuerpo humano”, **1986**, Volumen 4: Fascículo 25, Edissa., Bogotá Colombia, pp. 24 – 25.
17. Berne, L., **2006**, “Fisiología”, 4ta., Elsevier, Madrid España, Capítulo 34: Secreciones gastrointestinales, pp. 470-474.
18. Ganong, F., **2003**, “Fisiología Médica”, 20 ed. El Manual Moderno, México D.F. Sección 5: Función Gastrointestinal. pp., 523-545.
19. Guyton, A., **2006**, “Fisiología Médica”, 11<sup>a</sup>, Madrid, España. Capítulo 64: Secreción Gástrica. pp. 795-799.
20. Latarjet, M., **2005**, “Anatomía Humana”, 4<sup>a</sup>, Medica Panamericana, Buenos Aires, Tomo 2, Capítulo 22: Sistema digestivo pp. 850-858.
21. Harrison, **1983**, “Medicina interna”, 4<sup>a</sup>, La prensa medica Mexicana, México, pp. 1619-1624.
22. Stevens A.; **2002**, “Histopatología básica, atlas y texto en color”, 4<sup>a</sup>, Elsevier, España, pp.125.
23. Tortora, G., **1977**, “Principios de anatomía y fisiología”, Harper & Row Latinoamericana, México, pp.474 – 475.
24. Constanzo, L., **2000**, “Fisiología”, Mc Graw-Hill, México, D.F; pp. 578-598.
25. Uribe, M., **1995**, “Tratado de medicina interna”, 2<sup>a</sup>, Panamericana, México, D.F; pp. 748-750.
26. Fort J., **1994**, “Compendio de Anatomía descriptiva”, 14<sup>a</sup>, Gili, México, pp. 660, 670, 678.
27. Kalant H., **1998**, “Principios de farmacología médica”, 6<sup>a</sup>, Oxford, pp.- 278-293.
28. James, S., **2000**, “Cursos de lo esencial de la farmacología”, 2<sup>a</sup>, Elsevier, pp.169-178.





29. Spechler, S., **2002**, "Peptic ulcers", 7<sup>th</sup>, Saunders company, pp. 747-772.
30. [www.ferdmeyer.com](http://www.ferdmeyer.com), 12 de enero de **2010**.
31. Goodman, G, **1996**, "Las bases Farmacológicas de la Terapia", ,9<sup>a</sup>, Ed. McGraw-Hill, México, D.F; pp.411-416.
32. [www.umm.edu/graphics](http://www.umm.edu/graphics), (2 de febrero de **2010**).
33. Mycek M; Harvey R; Champe P; **2005**, "Farmacología", 2<sup>a</sup>, Mc Graw Hill, México D.F; pp.281-293.
34. Lawrence, T., **2003**, "Diagnostico clínico y tratamiento", ,37<sup>a</sup> El Manual Moderno, México D.F. Capitulo 14: Aparato digestivo. pp. 315, 324-340.
35. [www.escuela.med.puc.cl](http://www.escuela.med.puc.cl), 19 de marzo de **2009**.
36. Revista Tribuna Médica, **2009**.  
<http://www.medilegis.com/bancoconocimiento/T/Tribuna102n6pamc2/pamculcera.htm> 12 de enero de **2009**.
37. Lahaierg, G., **2003**, "Helicobacter pylori", Panamericana, Buenos aires, pp. 940.
38. <http://www.medilegis.com>, 12 de enero de **2009**.
39. Brenner, H., **1997**, "Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active Helicobacter pylori infection cross sectional study" BMJ, pp.1489-1492.
40. Bosques, F., **2003**, "Comparison of Helicobacter pylori prevalence in symptomatic patients" Medical articles, pp. 60-63.
41. Jensen, R; **2004**, "Gastrinomas: advances in diagnosis and management", Neuroendocrinology magazine, pp. 80.
42. [www.infogastro.es/1028607/](http://www.infogastro.es/1028607/) 9 de diciembre de **2009**.
43. Meyers, F; **1998**, "Manual de farmacología clínica", 8<sup>a</sup>, El Manual moderno, México D.F; pp. 215-223.
44. Longstreth G. **2004**, "Infection by Helicobacter pylori in children" Department of Gastroenterology, Medical Care Program, San Diego, California, pp-34
45. Aldoori, W., **1997**, "A prospective study of alcohol, smoking, caffeine and the risk of duodenal ulcer in men" Epidemiology, 8, pp. 420-424.
46. [www.elpais.com/](http://www.elpais.com/) 6 de diciembre de **2009**





47. Espejo, G.O. y Noguez, N.A. **1990**, "Fármacos utilizados en el tratamiento de las úlceras péptica", Revisión bibliográfica Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas 21 (3):33-38
48. Sánchez, S., **1991**; "Evaluación de la actividad antiulcerosa de *menta pulegium* y *Hemianghum excelsum* en rata Wistar", Tesis FES-Zaragoza, UNAM, México.
49. Litter. **1992** "Compendio de Farmacología", 4ª, El Ateneo, Buenos Aires. Capitulo 29: Farmacología gástrica pp. 385-391 y Capitulo 30: Farmacología gastrointestinal 392-404.
50. Godshall, C., **2002**, "Treatment of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer disease", Am J. Surgery pp.183
51. Lednicer D.; **1977**, "The organic Chemistry of drug Synthesis", John Wiley and sons. pág. 2, 64, 71, 238 y 253.
52. Zuccari, G., **1990**, "Prostaglandins abd gastric mucosal protection by ezaprazole in rats", J Pharmacology, pp. 19-25.
53. <http://www.prostaglandina.com/> 20 de septiembre de **2009**.
54. Remington, A. **2003**, "Farmacía", 20ª, Medica Panamericana, Buenos Aires. Capitulo 83: Drogas analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias. pp. 1735-1737. Tomo 2.
55. Martín, D., **2005**, "Bioquímica de Harper", 14ª, El manual moderno, México, D.F; pp. 283-286.
56. Brunton, L., **2003**, "Fármacos para el control de la acidez gástrica y el tratamiento de úlceras pépticas", Hardman JG, pp.145-149.
57. Rang, P., **2002**, "Farmacología", 4ª, Panamericana, Madrid, España, pp. 318-325.
58. Katzung, B., **2005**, "Farmacología Básica y Clínica", 9ª, El Manual moderno, México D.F. Capitulo 15: Diuréticos. pp. 241-244.
59. Loebel, S., **1986**, "Manúal de farmacología", Limusa, México, D.F. Sección 2: Fármacos gastrointestinales. pp. 746-757.
60. [http://www.prvademecum.com/PRData/NEWPrincipioActivo.asp?D= 1350/](http://www.prvademecum.com/PRData/NEWPrincipioActivo.asp?D=1350/) 12 de enero de **2010**.





61. Graham, D., **1998**, "Prevention of NSAID induced gastric ulcer with misoprostol", Lancet, England, pp.1277-1280.
62. Silverstein, F., **1995**, "Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications", Internal Medicine, pp. 249-252.
63. [http://www.masterfarma.com/producto\\_cytofine.html](http://www.masterfarma.com/producto_cytofine.html) 16 de enero de **2010**.
64. Sutton, D., **1998**, "Fundamentos de Ecología: plantas medicinales", Limusa, México D.F; pp. 34.
65. Araíza, D., **2007**, "Evaluación del efecto antiulceroso del té de la corteza de cuachalalate (Amphipterygium adstringens) en ratas Wistar", Tesis FES-Cuautitlán. UNAM, México. pp. 60-65.
66. Huitrón, A. **2009**, "Evaluación del efecto antiulceroso de la infusión de Tlachichinole (Kholeria depeeana) en ratas Wistar macho", Tesis FES-Cuautitlán, UNAM, México, pp. 85-86
67. Estrada, L., **1985**, "Avances en las investigaciones sobre plantas medicinales", Universidad Autónoma de Chapingo, México, pp. 64-67.
68. Galvan G., Szabo, S., **1992**, "Experimental gastric mucosal injury: laboratory models reveal mechanism of patogenesis and new therapeutic strategies", The faseb journal, pp.825-831.
69. Alonso, J; **2004**, "Tratado de fitofármacos y nutraceuticos", Corpus Libros, Argentina, pp. 251-255, 481-485.
70. Madaleno, I., **2008**, "Etno-farmacología en Iberoamérica, una alternativa a la globalización de las prácticas de cura", Instituto de Investigaciones Científicas Tropicales.
71. [http://www.medicos.us/doctores/servicios/medicina/la\\_medicina\\_natural/](http://www.medicos.us/doctores/servicios/medicina/la_medicina_natural/) 2010
72. "Fitoterapia Vademecum de Prescripción", **2003**, 4<sup>a</sup>, Masson, Barcelona, España, pp. 15-20, 111-112, 156-159.
73. Figueroa J., **2009**, "Reflexiones respecto a las plantas medicinales y su enseñanza en Medicina", Revista Digital Universitaria. Volumen 10. Numero 9. UNAM.
74. Ordoñez, A., **2007**, "Fitofármacos: Medicina Alternativa en Comunidad Rural", Universidad Nacional de Tucumán Argentina.
75. Vanaclocha B., **2003**, "Vademécum de Fitoterapia", Omega, Barcelona, pp. 16-21.





76. "Fitoterapia Vademecum de Prescripción", **2003**, 4<sup>a</sup>, Masson, Barcelona, España, pp. 15-20, 111-112, 156-159.
77. Romero O., et.al., **2000**, "Aceptación de los Fitofármacos por médicos y pacientes de clínicas de atención primaria", Reverte, Madrid, pp. 46.
78. Santillan, M., **2008**, "Estudio etnobotánico, arquitectura foliar y anatomía vegetativa de *Agastache mexicana ssp.* y *Agastache mexicana xolocotziana*",
79. Kuklinski, C., **2003**, "Farmacognosia: estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural", Omega, Barcelona, España, pp. 9-15, 32-38, 43.
80. Domínguez, X. **1985**, "Métodos de Investigación Fitoquímica". LIMUSA. México, tercera reimpresión, pp. 47
81. Maldonado J., **1997**, "Tesis: Aprovechamiento de los Recursos Florísticos de la Sierra de Huautla, Morelos" México. UNAM. México, pp. 45
82. Romo de Vivar, A., **1985**, "Productos Naturales de la Flora Mexicana". LIMUSA. México, pp. 59-61.
83. Lara, A., **2002**, "Métodos de evaluación de la actividad farmacológica de plantas medicinales", CYTED/CNP. pp. 14.
84. [www.natureduca.com/](http://www.natureduca.com/) 10 de febrero de 2010
85. Lara F., **1996**, "Plantas Medicinales de México", UNAM. México, pp. 26
86. Martínez, M., **1989**, "Las Plantas Medicinales de México", Ediciones Botas, México, pp. 404
87. Martínez, M., **1997**, "Catalogo de nombres comunes y vulgares de plantas medicinales", Fondo de cultura económica, pp. 756-759.
88. Pérez, M., **1993**, "Tesis: Etnobotánica de la Región de Huautla, Morelos", UAEM. México, pp. 49
89. <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/db/Kohleria.JPG/220px-Kohleria.JPG>, 12 de enero de **2010**.
90. <http://fichas.infojardin.com/perennes-anuales/calendula-officinalis-marigold-maravilla-gauchas.htm> 2 de marzo de **2010**
91. <http://www.hierbitas.com/nombrecomun/Calendula.htm> 2 de marzo de **2010**.





92. INI. **1994**, "Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana". Tomo I (1-583 páginas); Tomo II (584-1193 páginas); Tomo III (1194-1786 páginas). 1a. Ed. Méx. Referencia sobre el Cuachalalate, en las páginas 542-543, del Tomo No. I).
93. <http://www.floresyplantas.net/flores-plantas/plantas-de-temporada/la-calendula-officinalis/> 15 de abril de **2010**
94. González, C., **2000**, "Plantas medicinales de Tecamac y Copalillo Guerrero", INAH, México, pp.153-161.
95. [http://www.dfarmacia.com/farma/ctl\\_servlet?\\_f=37&id=13101544](http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13101544), 10 de enero de 2010).
96. García H. **1986**, "Enciclopedia de las Plantas Medicinales Mexicanas", Gómez Hnos. editores. México, pp. 182.
97. García, K., **2006**, "Principales usos y posibles acciones farmacológicas del Cuachalalate", Universidad de las Américas, Puebla, México.
98. Fernández, J., **2002**, "Valoración del efecto cicatrizante del Cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) en lesiones cutáneas en ratas Wistar", Tesis FES Zaragoza, UNAM, México.
99. Olivera, A; et.al. **1999**, "Phytochemical study of cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*)", Journal of Ethnopharmacology, Volume 68, pp. 109-113.
100. <http://mundovital.files.wordpress.com/2008/12/cuachalalate-corteza.jpg>, 12 de enero de **2010**

