



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

“EVALUACIÓN DEL EFECTO FARMACOLÓGICO DE
CUPHEA AEQUIPETALA CAV. EN RATAS”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACEÚTICA BIOLÓGICA

P R E S E N T A:

LUIS VERA SARAIT FABIOLA

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.

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCION	4
3. MEDICINA TRADICIONAL	6
3.1 LA HERBOLARIA MODERNA	6
4. HIERBA DEL CANCER (<i>Cuphea aequipetala Cav.</i>)	7
5. GENERALIDADES	11
5.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL ESTÓMAGO E INTESTINO DELGADO	11
5.1.1. ESTOMAGO	11
5.1.2. INTESTINO DELGADO	20
6. ÚLCERA PÉPTICA	27
6.1 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA	35
7. OBJETIVOS	44
8. HIPÓTESIS	44

9. MATERIAL	45
10. MÉTODOLÓGÍA	46
10.1 PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO	46
10.2 DIAGRAMA DE FLUJO	47
11. RESULTADOS	49
12. DISCUSIÓN	56
13. CONCLUSIONES	58
14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	59

EVALUACIÓN DEL EFECTO FARMACOLÓGICO DE *CUPHEA AEQUIPETALA* CAV. EN RATAS

1. RESUMEN.

En el mundo, el uso de plantas medicinales es muy amplio; México es uno de los países con una gama muy amplia de éstas y de uso muy común; además las patologías en el tracto digestivo es uno de los mayores problemas de salud, debido al mal régimen alimenticio, la úlcera péptica es quizá de los mayores problemas de salud; de aquí que el propósito de este trabajo fuera la evaluación del efecto farmacológico del extracto hidroalcohólico de la hierba del cáncer (*Cuphea Aequipetala Cav.*).

Para la evaluación del efecto farmacológico de dicha planta se realizó la inducción de úlcera péptica en ratas Wistar macho con una mezcla de naproxeno/alcohol y para el tratamiento de la úlcera con la planta antes mencionada se utilizaron las dosis 70, 90, 110,130 y 150 mg/kg de peso del extracto.

Los resultados obtenidos fueron que el efecto terapéutico es dosis dependiente; se concluye que la dosis de 150mg/Kg de peso es la que mostro un 87.19% de recuperación y es, el estómago el que tiene mejor índice de reparación.

2. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la OMS, la **medicina tradicional** es la suma total de conocimientos, habilidades y prácticas basados en teorías, creencias y experiencias oriundos de las diferentes culturas, sean o no explicables y usados en el mantenimiento de la salud, así como en la prevención, diagnosis o tratamiento de las enfermedades físicas o mentales.¹

Los medicamentos de patente hacen que se olvide una gran verdad; los remedios que provee la herbolaria también son eficaces, algunas veces tanto o más que los sintetizados en el laboratorio. De hecho, muchas de las medicinas que compramos en la farmacia contienen principios activos obtenidos de plantas medicinales que se han utilizado desde tiempos inmemorables. Dicho en otras palabras, **los pueblos**

“primitivos” empleaban básicamente las mismas medicinas que hoy nos prescriben los médicos y nos preparan los farmacéuticos. ²

El uso de plantas para tratar enfermedades es probablemente una práctica tan antigua como la humanidad misma; la medicina formal desde luego es mucho más reciente. No obstante, si la medicina se define como la habilidad para tratar y curar las enfermedades, debe considerarse a los antiguos herbolarios como los precursores de la medicina moderna.²

No se pretende sostener que los remedios vegetales tradicionales sean mejores o más seguros que los fármacos producidos en el laboratorio, ni que los herbolarios resultaran más eficaces que los médicos de hoy día. Simplemente, se quiere señalar que además de la medicina formal y de los medicamentos de patente, hay métodos terapéuticos que merecen ser revisados a la luz de los conocimientos científicos actuales.

En los seres humanos, las úlceras gástricas y duodenales se relacionan sobre todo con una pérdida de continuidad de la barrera que originalmente evita la irritación y la auto digestión de la mucosa por las secreciones gástricas. Existen numerosos factores que producen que esta barrera se pierda y se inicie la úlcera en el tracto digestivo como: el microorganismo *Helicobacter pylori*, la ingesta excesiva de fármacos analgésicos anti inflamatorios (AINE's), la secreción excesiva de ácido clorhídrico como en el Síndrome de Zollinger Ellison, entre otros. ⁹

Existen sustancias que se utilizan en el tratamiento de la úlcera y todas ellas están dirigidas a inhibir la secreción del ácido en el estómago y a fortalecer la resistencia de la mucosa del tracto gastrointestinal, entre éstas tenemos a los antiácidos, a los antisecretores (antihistamínicos, anti colinérgicos) y a los cito protectores (sucralfato y análogos de prostaglandinas). ⁹

A nivel nacional la problemática de la úlcera péptica se encuentra dentro de las 20 principales causas de mortalidad general. Un estudio reporta tasas que fluctúan entre

5.16 y 7.38 por cada 100,000 habitantes; además la mortalidad por ésta es mayor en el sexo masculino y tiene un incremento progresivo con la edad, aumentando en forma importante después de los 20 años de edad. ¹⁰

Por todo lo anterior el propósito de este trabajo fue evaluar la acción farmacológica que plantas como *Cuphea aequipetala* tienen sobre el tracto gastrointestinal.

3. MEDICINA TRADICIONAL

3.1 LA HERBOLARIA MODERNA²

La fitoterapia ha comenzado a recuperar el puesto que antaño tenía junto a otros métodos curativos; alumbrada por nuevos conocimientos científicos y apoyados en un análisis objetivo, se ha ido despojando de la carga emocional y mítica que por tanto tiempo arrastró consigo. Al comprender el provecho que se puede obtener de la herbolaria, los científicos se han puesto a estudiar seriamente las plantas medicinales para determinar cuáles surten efecto, cómo y por qué lo hacen.

Por otra parte, las plantas siguen proporcionando la materia prima de gran número de los fármacos que se usan actualmente en el tratamiento de enfermedades cardiacas, infecciones, hipertensión, depresión, cáncer, asma, alteraciones neurológicas, úlceras gástricas, dolores y muchos padecimientos.

Ahora que los botánicos, médicos y farmacólogos están por fin trabajando juntos en el campo de la herbolaria, es posible que la transformen en un recurso más valioso para los miles de millones de personas que no cuentan con otros medios para la curación de sus males.

A ellos están destinados, por ejemplo, los esfuerzos que está haciendo la Organización Mundial de la Salud en colaboración con el Centro de Medicina Tradicional de la Universidad de Illinois, en Chicago, a fin de evaluar las plantas medicinales.

Los científicos participantes han comprobado el valor de 90 especies que sirven como medicamentos, y las han ordenado según 62 categorías terapéuticas que incluyen remedios para aliviar afecciones cardíacas, la gota y la hipertensión arterial, laxantes, descongestivos de las vías respiratorias, analgésicos, anestésicos, sedantes, antidepresivos, anticonceptivos y muchos más. Los países que no cuentan con una tecnología médica avanzada, donde los precios de los medicamentos de patente resultan prohibitivos, pronto podrán “cosechar” sus remedios, ya se trate de especies nativas o importadas.

4. HIERBA DEL CÁNCER^{3,4}

Nombre científico: *Cuphea aequipetala* Cav. (Ver Figura No. 1.)

Familia: Lythraceae

Sinonimia científica: *Parsonsia aequipetala* (Cav.) Standley, *Cuphea scabrida* HBK, *Cuphea virgata* Cav.

Nombres comunes: Alcancer, alfilerillo, atlanchana, cachanchillo, cordón de San Francisco guinda, hierba del ángel, hierba del descancer, miel de abeja, mirto, mirto morado, moyote, pelatito, rama roja, topo de indias, tripa de tuza. Chiapas: tzoy vomon (tzeltal/tzotzil), liclen jonon, murk'ta tzoyleb, sahaduch, tzayal nich vomol, tzayal Guamal, yahalnichwamal, yaxal nich vomol. Estado de México: guet-ushi, postpidiu, we-te-shi (mazahua). Hidalgo: apancholoa. Morelos: tozancuitlacxolli.⁴



Fig. No. 1 Hierba del cáncer (*Cuphea aequipetala* Cav.)
Norte de Cuernavaca, Morelos, México

Antecedentes: En el siglo XVI, Francisco Hernández la menciona por primera vez e indica que es de naturaleza fría, seca y astringente, por lo cual cura las quemaduras o las úlceras de la boca. El agua en el que se hayan remojado por algún tiempo las raíces después de machacarlas, colocada y tomada detiene el flujo de vientre, principalmente de los niños y evita el aborto. También, se usa para refrescar a los que abrasa una fuerte fiebre con alguna soltura de estómago o de vientre. Posteriormente, en el siglo XX, Alfonso Herrera indica que la hierba no estudiada, no debe usarse. Maximino Martínez la refiere tónica y vulneraria.

Descripción botánica: Es una hierba de 40 cm a 1 m de altura, su tallo es generalmente prostrado y con pelos de color violáceo o rojizo, aunque por lo común mucho mas corta, hispida con pelos largos y pubescencia tomentosa o glabrada; raíz generalmente gruesa; tallo por lo común ramificado, ascendente rastrero o procumbente, en ocasiones sarmentoso, de color rojo oscuro o morado; hojas opuestas, sesiles o sobre un pecíolo hasta de 0.7 a 1 cm de largo, laminas ovadas a lanceoladas de 0.5 a 3cm de largo por 0.4 a 1.5 cm de ancho, ápice agudo, borde entero, base aguda o redondeada, glabras o algo hispidulas, sobre todo en el envés; flores interpeciolares, pedicelos de 1 a 6 mm de largo, con un par de bractéolas pequeñas cerca del ápice; tubo calicinal morado o verdoso, de 1.3 a 2.3 mm de largo esparcidamente hispido o parcial o totalmente glabro, con 6 dientes cortos en el borde superior, poco giboso en la base; pétalos unguiculados, de color morado oscuro, desiguales de alrededor de 0.5 cm de largo los pequeños y de 0.8 a 1 cm de largo los mas grandes, aunque en ocasiones son desiguales y miden 0.5 a 1 cm de largo; estambres 11, filamentos glabros o algunos un poco pubescentes; cápsula elipsoide, de unos 8 mm de largo conteniendo alrededor de 5 semillas. Esta hierba tiene flores que salen de entre la unión de la hoja y el tallo, de color púrpura o rosa purpúreo, en forma de trompeta.²⁷

Planta nativa de México, está asociada a terrenos de cultivo de temporal, bosques tropicales, caducifolios y subcaducifolios, matorrales xerófilos, pastizales y bosques

espinosos, mesófilos de montaña, de encino, de pino, mixto de pino-encino y de junípero. Se encuentra entre los 1900 y 2200 m . Se recoge de julio a noviembre.

Distribución y comercio: Se le encuentra en los Estados de: Durango, Guerrero, Michoacán, Jalisco, Guanajuato y Estado de México. Su comercialización se emplea en autoconsumo. Además se comercializa en verde, en forma de manojos, se encuentra a la venta en los centros urbanos, tanto en puestos ambulantes como en puestos fijos de mercados públicos.²⁷

Usos tradicionales:

- Ceremonial y religioso: La hierba completa se emplea en rituales.
- Usos: para los golpes, las hojas se cosen y se aplican fomentos en la parte golpeada.
- Las hojas de esta hierba mas la sábila de monte se usan para embarazarse.
- La infusión de la parte aérea se emplea en afecciones hepáticas y contra tumores cancerosos.
- La planta hervida con sal y o en cataplasma se emplea para curar heridas y tumores.
- El cocimiento de la planta se usa para lavar heridas, granos, golpes e inflamaciones.
- También se emplea en afecciones urinarias, estomacales, ardores, afecciones en los ojos, para purificar la sangre y como somnífero.
- Además en casos de paperas, dolor de cintura, caída del pelo y como tónico y vulnerario.
- Como su nombre popular lo indica, en Michoacán y Morelos se le emplea en el tratamiento del cáncer. Sobre todo para mitigar los dolores que provoca, para eso se toma la infusión de las flores y hojas, supuestamente reduce el dolor de los tumores cancerosos, se bebe el cocimiento de las ramas o se aplica sobre los tumores externos.

- En varios estados del país se le emplea también para tratar otros males que involucran algún proceso inflamatorio e infeccioso, para el lavado o aplicación de cataplasmas en las heridas (ya sean contusas, infectadas o con llagas), golpes, inflamaciones en general (incluyendo las de la piel o del estómago), tumores o padecimientos que se manifiestan en la piel como infecciones, granos, llagas, o en caso de rozadura en los niños.
- Por lo general, se utiliza el cocimiento de toda la planta para aplicar lavados o fomentos en la zona afectada, a veces también se ingiere tres veces al día, para quitar el dolor, ya sea solo o acompañado de otras plantas como la hierba mora y el romero.
- Como se ha dicho, en ocasiones las hojas son machacadas se aplican como emplasto sobre el área inflamada.
- La hierba del golpe junto con la hierba del cáncer y la hierba mora son utilizadas en Jalapa, Veracruz, para el tratamiento de la enfermedad denominada *pocholocas*, caracterizada por el brote de granos por todo el cuerpo de los niños y en ocasiones de los adultos. Con las plantas mencionadas se lava la piel para obtener alivio.
- La infusión de la parte aérea, por vía oral, se emplea en algunos padecimientos de tipo digestivo como son; diarreas, disentería, dolor, ardor o infecciones del estómago y problemas del hígado. Para esto, en el DF, se toma en ayunas, combinada con ajeno (*Artemisia absinthium*), *tatalencho* y romero (*Rosmarinus officinalis*).⁴
- Para mejorar el apetito las parteras de Morelos dan a la embarazada un té digestivo elaborado con la raíz de esta planta junto con estafiate, hierba del ángel y raíces de yolochichitl.
- Su cocimiento se ocupa para “baños de señoras “ en Veracruz.
- En Chiapas en lavados contra flujos vaginales.
- En Hidalgo a las parturientas después del baño de temascal, se les frota la espalda y cadera con las hojas machacadas. Modo de empleo: los tallos y hojas cocidas y en fomentos.

Usos biomédicos: No se encontró reporte científicos de su evaluación clínica o terapéutica por profesionales y académicos de la salud.

Fitoquímica: Esta hierba contiene grasa sólida, caucho, aceite esencial, ácido tánico 5.35%; clorofila y materia colorante amarilla, un glucósido, resina ácida, glucosa, principios pécticos 8.85%; dextrina, almidón, sales minerales y celulosa.⁵

Toxicidad: Se ha señalado que esta planta es algo venenosa, aunque no se dan detalles sobre esta observación. También popularmente se indica que esta planta es algo tóxica.⁵

En la hierba del cáncer se indican usos medicinales desde la época prehispánica (Francisco Hernández). Desde entonces se describe la aplicación en casos de úlceras de la boca, quemaduras, que son afecciones de la piel, para las cuales también en la actualidad se prescribe su uso. Aunque, como su nombre común lo indica, se utiliza para el cáncer, es difícil establecer la precisa patología que tiene esta denominación a nivel popular. Ninguna investigación experimental se ha realizado sobre esta planta por lo que constituye un tema de enorme interés a los ojos de la ciencia actual. Es necesario confirmar sus efectos y establecer la seguridad de su uso.

5. GENERALIDADES

5.1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL ESTÓMAGO E INTESTINO DELGADO ¹⁷

5.1.1. ESTÓMAGO

El aparato digestivo es una serie de órganos huecos que forman un largo y tortuoso tubo que va de la boca al ano.

Forma y relaciones del estómago

El estómago se localiza en la parte alta del abdomen. Ocupa la mayor parte de la celda subfrénica izquierda. La parte de estómago que queda oculta bajo las costillas, recibe el nombre de Triángulo de Traube, mientras que la porción no oculta se denomina Triángulo de Labbé.⁷

Topografía: Hipocondrio izquierdo y epigastrio. El cardias (extremo por donde penetra el esófago) se localiza a nivel de la vértebra D11, mientras que el píloro lo hace a nivel de L1. Sin embargo, hay considerable variación de unos individuos a otros.

El esófago determina la incisura cardial, que sirve de válvula para prevenir el reflujo gastroesofágico. Hacia la izquierda y arriba (debajo de la cúpula diafragmática) se extiende el fundus [tuberosidad mayor] (ocupado por aire y visible en las radiografías simples), que se continúa con el cuerpo, porción alargada que puede *colgar* más o menos en el abdomen, luego progresivamente sigue un trayecto más o menos horizontal y hacia la derecha, para continuar con la porción pilórica, que consta del antro pilórico y del conducto pilórico cuyo esfínter pilórico lo separa del duodeno. En este punto la pared se engrosa de manera considerable por la presencia de abundantes fibras circulares de la capa muscular que forman el esfínter pilórico.

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.¹²

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.

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.

La pared gástrica consta de una serosa que recubre tres capas musculares (longitudinal, circular y oblicua, citadas desde la superficie hacia la profundidad). La capa submucosa da anclaje a la mucosa propiamente dicha, que consta de células que producen moco, ácido clorhídrico y enzimas digestivas.

El estómago tiene unos sistemas de fijación en sus dos extremos, los cuales quedan unidos por la curvatura menor a través del omento (epiplón) menor. A nivel del cardias existe el ligamento gastrofrénico por la parte posterior, que lo une al diafragma.

Por la parte pilórica queda unido a la cara inferior del hígado por el ligamento gastro hepático, parte del tumulto menor. Estos sistemas de fijación determinan sus relaciones con otros órganos abdominales. Sin embargo, y debido no sólo a los giros del estómago, sino también al desarrollo embrionario del hígado, las relaciones del estómago se establecen a través de un espacio que queda por detrás, la cavidad omental o transcavidad de los epiplones.¹²

Irrigación arterial del estómago¹⁷

La irrigación corre a cargo de ramas de la aorta abdominal. El tronco celíaco da lugar a la arteria gástrica izquierda, que recorre la curvatura menor hasta anastomosarse con la arteria gástrica derecha, rama de la arteria hepática común (que a su vez sale también del tronco celíaco); estas dos arterias llegan a formar lo que es la coronaria gástricamente superior. De esta arteria hepática común surge también la arteria gastroduodenal, que da lugar a la arteria gastroepiploica derecha que recorre la curvatura mayor hasta anastomosarse con la arteria gastroepiploica izquierda, rama de la arteria esplénica (que proviene del tronco celíaco); estas forman lo que es la

coronaria gástrica inferior. Esta irrigación viene complementada por las arterias gástricas cortas, procedentes de la arteria esplénica que alcanzan el fundus del estómago.

Retorno venoso del estómago

El retorno venoso es bastante paralelo al arterial, con venas gástricas derecha e izquierda, además de la vena prepilórica, que drenan en la vena porta; venas gástricas cortas y gastroepiploica izquierda que drenan en la vena esplénica; vena gastro epiploica derecha que termina en la mesentérica superior. A través de las venas gástricas cortas se establece que entre el sistema de la vena porta y de la vena cava inferior por medio de las venas de la submucosa del esófago. En casos de hipertensión portal (la sangre que penetra en el hígado por medio de la vena porta no puede alcanzar la cava inferior, por lo que se acumula retrógradamente en las venas que drenan y forman la vena porta), la sangre dilata estas anastomosis normalmente muy pequeñas, dando lugar a las várices esofágicas. Si estas várices se rompen puede ocurrir una hemorragia mortal.

Drenaje linfático del estómago

El drenaje linfático viene dado por cadenas ganglionares que recorren la curvatura mayor (nódulos gastroepiploicos derechos e izquierdos y nódulos gástricos derecho e izquierdo). Se complementan con los ganglios linfáticos celíacos y pilóricos. Estos ganglios tienen gran importancia en el cáncer gástrico y hay que extirparlos en caso de extensión del cáncer. Existen 15 grupos ganglionares que son:

- **Barrera 1 (N1):** corresponde a los ganglios perigástricos.
 - Grupo 1: cardial derecho
 - Grupo 2: cardial izquierdo
 - Grupo 3: curvatura menor
 - Grupo 4: curvatura mayor
 - Grupo 5: suprapilóricos

- Grupo 6: infrapilóricos
- **Barrera 2 (N2):** corresponde a los ganglios localizados en los troncos arteriales principales del estómago.
 - Grupo 7: arteria coronaria estomáquica o gástrica izquierda.
 - Grupo 8: arteria hepática
 - Grupo 9: tronco celíaco
 - Grupo 10: hilio esplénico
 - Grupo 11: arteria esplénica
- **Barrera 3 (N3):** corresponde a los ganglios alejados del estómago.
 - Grupo 12: ligamento hepatoduodenal
 - Grupo 13: retropancreáticos
 - Grupo 14: arteria mesentérica superior
 - Grupo 15: arteria cólica media

La extirpación oncológica siempre debe obtener la última barrera ganglionar libre.

Histología del estómago ¹⁷

La pared del estómago está formada por las capas características de todo el tubo digestivo: (Ver Figura No. 2)

1. La túnica mucosa
2. La túnica submucosa
3. La túnica muscular
4. La túnica serosa.

1. La túnica mucosa

La túnica 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

Epitelio superficial: es un epitelio cilíndrico simple mucíparo, que aparece bruscamente en el cardias, a continuación del epitelio plano estratificado no queratinizado del esófago. En el polo apical de estas células aparece una gruesa capa de moco gástrico, que sirve de protección contra las sustancias ingeridas, contra el ácido estomacal y contra las enzimas gástricas.

Aquí se encuentran glándulas como:

Glándulas del cardias: están situadas alrededor de la unión gastroesofágica. Las células endocrinas que posee en el fondo, 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. 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 oxínticas, que están compuestas por cinco tipos de células:

- Principales o zimógenas: son las células que producen el pepsinógeno (I y II)
- Oxínticas o parietales: son las células que segregan el ácido clorhídrico y el factor intrínseco gástrico o factor intrínseco de Castle.
- Mucosas del cuello: segregan mucosa alcalina.
- Endocrinas: 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 endocrinas.

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, para que el alimento pueda pasar, protegiendo así las paredes del estómago.

Lámina propia de la mucosa: formada por tejido conectivo laxo, posee glándulas secretoras de mucus y enzimas.

Lámina muscular de la mucosa: que presenta dos capas, poco diferenciadas entre sí.

2. Túnica submucosa

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.

3. Túnica muscular

Dentro de ella se encuentran tres capas de musculo liso que son : interna u oblicua, medio o circular y externa o longitudinal. La túnica muscular está formada de adentro hacia afuera por fibras oblicuas, el estrato circular y el estrato longitudinal. La túnica 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.

La túnica muscular posee sus fibras en distintas direcciones, desde más interno a más externo, teniendo fibras oblicuas, un estrato circular y un estrato longitudinal. En un corte transversal se distingue claramente esta diferencia en la disposición de las fibras musculares. Se puede observar que el estrato circular, en algunos lugares está engrosado formando los esfínteres que regulan el paso de los alimentos.

4. Túnica serosa

La túnica serosa, constituida por tejido conectivo laxo tapizado por una capa epitelial llamada mesotelio, envuelve al estómago en toda su extensión, expandiéndose en sus curvaturas para formar el omento menor, el omento mayor y el ligamiento gastrofrénico.

Fisiología gástrica

El estómago está controlado por el sistema nervioso autónomo, siendo el nervio vago el principal componente del sistema nervioso parasimpático. La acidez del estómago producida por el contenido de HCl está controlada por tres moléculas que son la acetilcolina, la histamina y la gastrina.

Mucosa del estómago

VÉASE TAMBIÉN LÁMINA 224

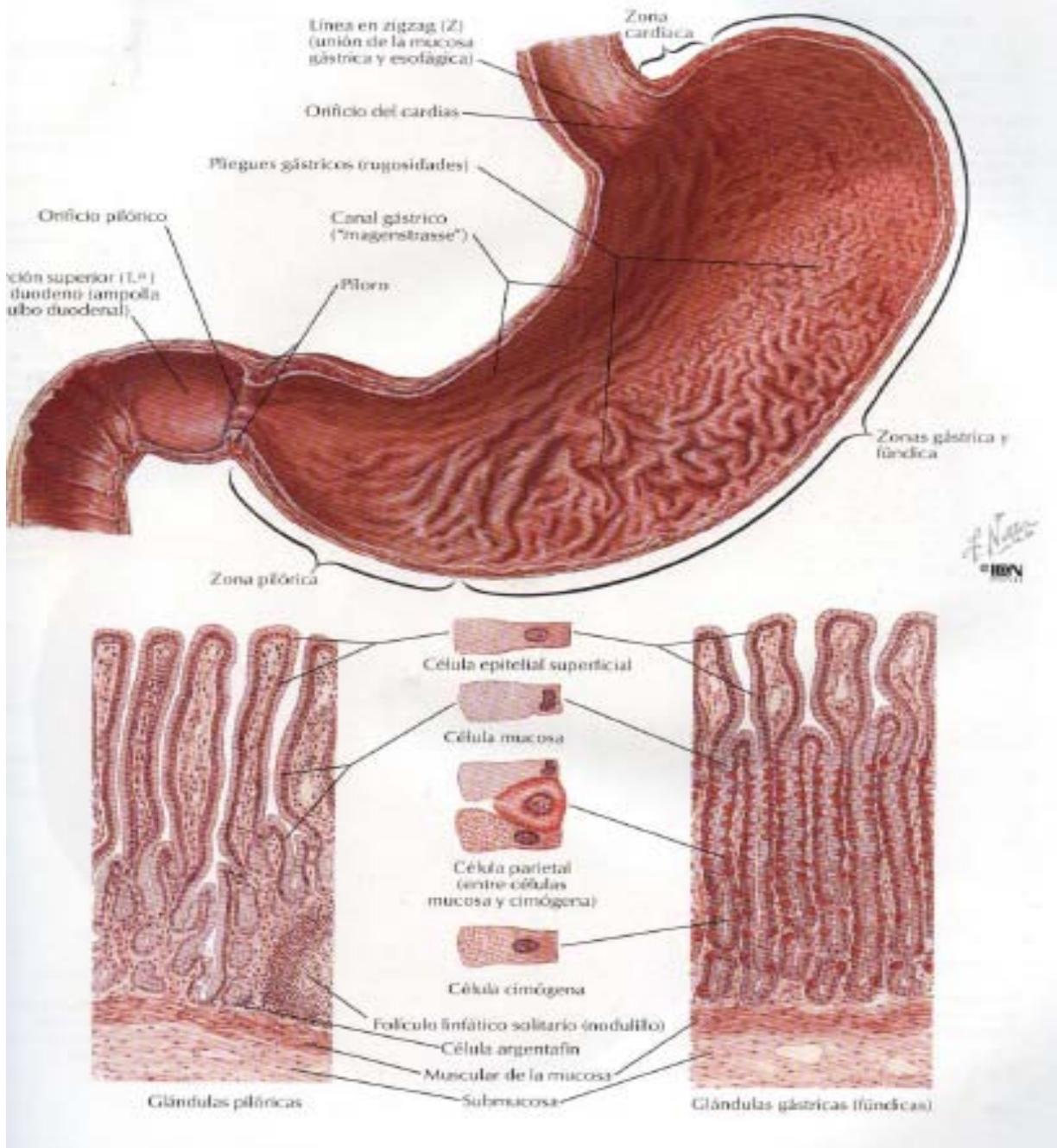


FIGURA No.2. MUCOSA DEL ESTÓMAGO. En esta figura se observan los diferentes tipos de células que se encuentran en la mucosa del estómago, ya que la mucosa intestinal está especializada en la digestión y la absorción de nutrientes.¹²

Enfermedades del estómago

- Gastritis: es la irritación de la mucosa gástrica que suele provocar su inflamación.
- Úlcera: es una herida originada por la destrucción de la mucosa gástrica.
- Cáncer gástrico.
- Enfermedad de Menetrier.
- Infección del estómago.

Históricamente, se creía que el ambiente sumamente ácido del estómago mantendría el estómago inmune de la infección. Sin embargo, un gran número de estudios ha indicado que la mayor parte de casos de úlceras de estómago, gastritis, linfoma e incluso el cáncer gástrico son causados por la infección de *Helicobacter pylori*. Uno de las causas por la que esta bacteria es capaz de sobrevivir en el estómago es por la producción de una determinada enzima llamada ureasa que metaboliza el amoníaco y el dióxido de carbono para neutralizar el ácido clorhídrico producido por el estómago.

5.1.2 INTESTINO DELGADO ¹³

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.

DUODENO

Es la parte inicial del intestino tenue (delgado), interpuesta entre el estómago y el yeyuno, extendida del píloro a la flexura (ángulo) duodenoyeyunal.¹⁴

El duodeno se caracteriza por:

- Su adosamiento casi completo al peritoneo parietal posterior.

- Sus conexiones con la cabeza del páncreas alrededor de la cual se dispone como un anillo incompleto y la desembocadura de los conductos colédoco del hígado y pancreático en la ampolla hepatopancreática.
- Su situación posterior a los vasos mesentéricos superiores.
- Su vascularización arterial proporcionada por ramas de la arteria mesentérica superior, como intestino tenue (delgado) y por tributarias, ramos indirectos, del tronco celíaco.¹⁴

FUNCIÓN DEL INTESTINO DELGADO

La principal función del intestino delgado es la absorción de los nutrientes necesarios para el cuerpo humano.

El quimo que se crea en el estómago, del bolo alimenticio mezclado con el ácido clorhídrico a partir de movimientos peristálticos se mezcla con las secreciones biliar y pancreática (además de la propia duodenal) para no romper las capas del intestino delgado (esto es debido a que se tiene un pH ácido) y es llevado al duodeno. El tránsito alimenticio continúa por este tubo de unos seis metros a lo largo de los cuales se completa el proceso de la digestión, el quimo se transforma en quilo y se efectúa la absorción de las sustancias útiles. El fenómeno de la digestión y de la absorción dependen en gran medida del contacto del alimento con las paredes intestinales, por lo que cuanto mayor sea éste y en una superficie más amplia, tanto mejor será la digestión y absorción de los alimentos. Esto nos da una de las características morfológicas más importantes del intestino delgado que son la presencia de numerosos pliegues que amplifican la superficie de absorción como:

1. Pliegues circulares.
2. Vellosidades intestinales (de 0,5 mm de altura y un núcleo de lámina propia).
3. Microvellosidades en las células epiteliales.¹³

FORMA Y RELACIONES DEL INTESTINO DELGADO

El duodeno se caracteriza por su relación con el estómago, hígado y páncreas, pero el yeyuno e íleon son más difíciles de distinguir y no hay una separación entre ambos (Ver Figura No.3).

En general, se pueden distinguir porque:

1. El yeyuno tiene mayor diámetro que el íleon (3 cm. el yeyuno, 2 cm. el íleon).
2. El yeyuno tiene más pliegues circulares, más vellosidades intestinales y más finas, mientras que el íleon tiene menos.
3. En cambio, en el íleon los folículos linfoides (placas de Peyer) y la irrigación vascular en forma de arcadas es mayor, que en el yeyuno. Además sus paredes son más delgadas y menos vascularizadas.

Topográficamente tanto el yeyuno como el íleon ocupan el espacio infracólico, aunque:

1. El yeyuno se sitúa un poco más arriba y a la izquierda (región umbilical) que el íleon (abajo y a la derecha).
2. En general, las asas yeyunales son de dirección más horizontal, mientras que las ileales son de dirección vertical.

El final del intestino delgado es el íleon terminal que desemboca en el ciego por medio de la válvula ileocecal.

En la constitución de la pared intestinal, además de las capas usuales de mucosa, submucosa, muscular y serosa, destaca la presencia de acúmulos de tejido linfóide que alcanzan hasta la submucosa. Se localizan en el borde antimesentérico y su número es de 30 ó 40 y hasta 2,5 cm de diámetro. Como se ha mencionado anteriormente, son más numerosos en el íleon.¹³

Toda la longitud del intestino delgado queda unida a la pared posterior a través de la raíz del mesenterio. Esta unión del mesenterio a la pared posterior comienza a nivel de la vértebra L2, cruza el gancho del páncreas (por donde penetra la arteria mesentérica superior), cruza delante de la cava inferior, sigue externamente a los vasos ilíacos comunes y externos para terminar en la fosa ilíaca derecha, a nivel del promontorio, lateral a la articulación sacroilíaca derecha, a unos 6 cm, de la línea media.

IRRIGACIÓN ARTERIAL DEL INTESTINO DELGADO

La irrigación proviene de la arteria mesentérica superior, rama de la aorta, que camina dentro del mesenterio y de la que nacen las arterias:

1. Pancreaticoduodenales inferiores, luego emite:
2. Ramos yeyunales y
3. Ramos ileales: estos ramos yeyunales e ileales tienen la particularidad de formar arcadas arteriales que se anastomosan unas con otras. Se forman arcadas de primer orden, nuevas arcadas a partir de éstas (de segundo orden) e incluso de tercer orden en el íleon. Por último, origina la:
4. Arteria ileocólica, que termina dando cuatro ramas: a) cólica ascendente que sube por el colon ascendente, b) cecal anterior, c) cecal posterior y la d) arteria apendicular para el apéndice. Otras ramas de la arteria mesentérica superior salen hacia el ángulo derecho de colon.
5. Cólica derecha y finalmente para la parte proximal del colon transverso.
6. La arteria cólica media, que se anastomosa con la anterior. Por lo tanto, la arteria mesentérica superior irriga todo el yeyuno, el íleon y la mitad derecha del intestino grueso incluyendo el apéndice.

DRENAJE VENOSO

El drenaje venoso es bastante similar, corriendo a cargo de la vena mesentérica superior, la principal constituyente de la vena porta, junto con la vena mesentérica inferior y la vena esplénica.¹³

FISIOLOGÍA DEL INTESTINO DELGADO

La mucosa intestinal está especializada en la digestión y la absorción de nutrientes y para ello tiene que aumentar su superficie que da a la luz, de tres maneras:

- Pliegues circulares, válvulas de Kerckring o plica, que son visibles a simple vista y son pliegues permanentes formados por mucosa y submucosa.
- Vellosidades intestinales o villi, que tienen un tamaño de 0,5 a 1 mm y dan la textura aterciopelada del interior del intestino.
- Criptas de Lieberkühn, que son glándulas tubulares situadas entre las vellosidades. En el fondo de estas criptas aparecen las células de Paneth.

El epitelio intestinal de la mucosa está formado por diferentes células que son:

- **Células absorbentes o enterocitos:** la membrana plasmática de estas células presenta en su polo luminal múltiples microvellosidades que confieren el aspecto de *ribete en cepillo* al microscopio óptico.
- **Células caliciformes:** son secretoras de mucina o moco.
- **Células endocrinas:** son células argentafines, también llamadas células de los gránulos basales. Pertenecen al sistema APUD. ("**Amine Precursor Uptake Descarboxilase**",^{1 2})
- **Células indiferenciadas:** responsables de la renovación.
- **Células de Paneth:** que producen lisozimas, que son defensivas, antibacterianas.

La lámina propia presenta un tejido conectivo suelto, con vasos y nervios. Está invadido por una población linfocítica y por fibras musculares lisas provenientes de la

capa muscular de la mucosa. Se le denomina músculo de Brucke y es el músculo motor de las microvellosidades.¹³

El conducto lacteal o quilífero central es un vaso linfático central de la microvellosidad. Se encuentra en todo corte transversal de la microvellosidad. El revestimiento del quilífero es discontinuo.

El glicocálix es fundamental en la finalización del proceso digestivo, en cuanto a que es el último eslabón de la degradación. De los elementos absorbidos, las grasas van al quilífero central y las demás a la sangre.

Si hay glándulas diferentes a las de las criptas, en la submucosa duodenal, nos encontramos en un duodeno, y si no en un yeyuno íleon. El duodeno presenta estas glándulas que secretan una mucina que neutraliza el pH ácido del quimo.

En el tubo digestivo es característica la presencia de MALT (Tejido Linfoide Asociado a Mucosa). Este tejido linfoide se encuentra en el corion o lámina propia de la mucosa. Es por lo general un tejido linfoide difuso o nodular. Junto a este tejido linfoide se encuentran generalmente plasmocitos. En el íleon el tejido linfoide es especialmente notorio por su disposición en placas, denominadas placas de Peyer. El nódulo linfático produce una modificación en el epitelio de revestimiento.

Las glándulas de Brunner son las glándulas de la submucosa duodenal, que son características de él.

La cantidad de células caliciformes aumenta desde el duodeno al recto, las células absorptivas disminuyen de duodeno a recto. En el estómago no hay células caliciformes, ya que el propio epitelio es mucígeno.

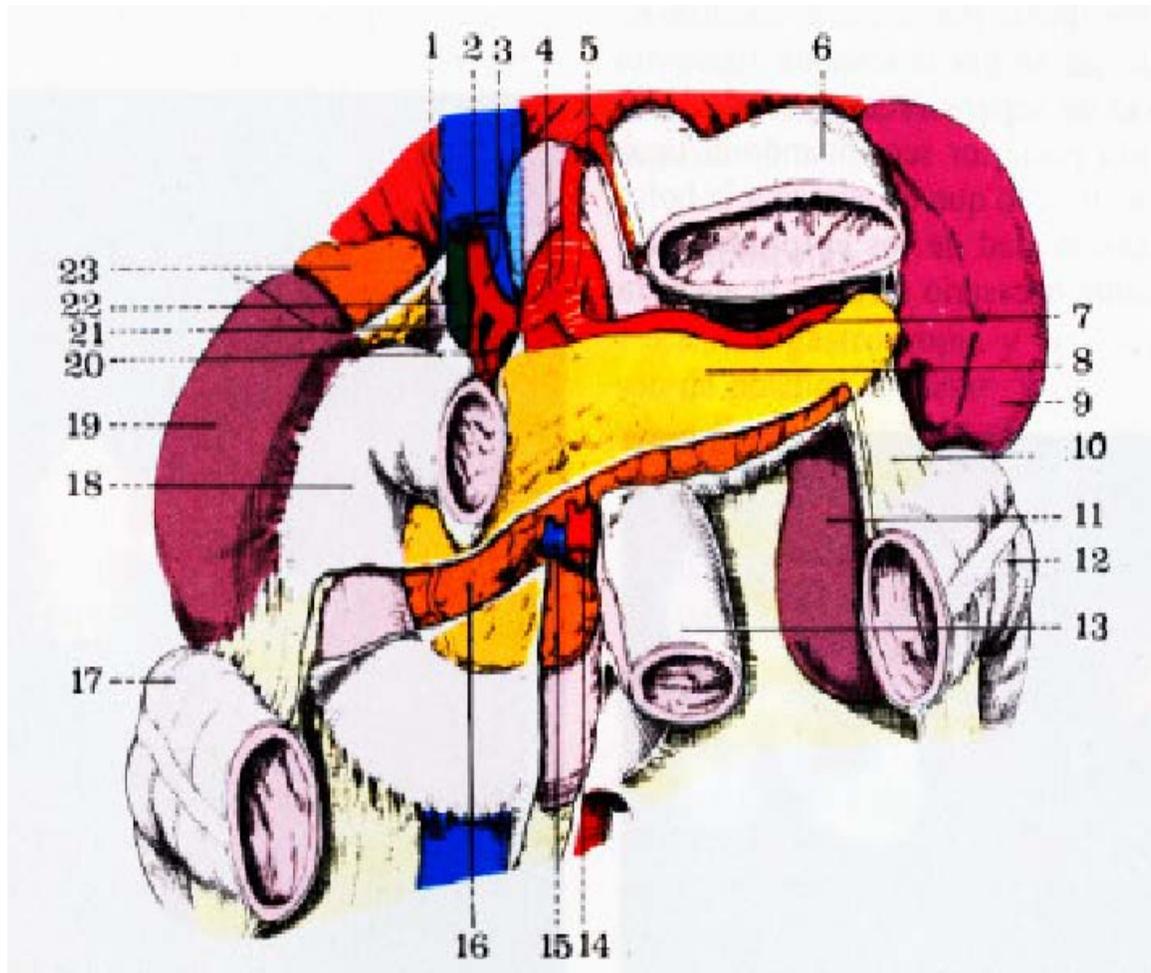


Fig No. 3 Vista anterior del duodeno páncreas y de su peritoneo.1 vena cava inferior; 2 vena porta; 3 Arteria Hepática propia; 4 tronco celiaco; 5 arteria gástrica izquierda (coronaria esquemática); 6 fondo del estómago (tuberosidad gástrica mayor); 7 arteria esplénica; 8 cuerpo del páncreas; 9 bazo; 10 mesocolon transverso; 11 riñón izquierdo; 12 flexura (ángulo) izquierda del colon; 13 yeyuno; 14 y 15 vasos mesentéricos superiores; 16 cabeza del páncreas; 17 flexura derecha del colon; 18 duodeno; 19 riñón derecho; 20 arteria gastroduodenal; 21 arteria pancreaticoduodenal; 22 conducto colédoco; 23 glándula suprarrenal derecha.¹⁴

6. ÚLCERA PÉPTICA

La úlcera péptica es una lesión de la mucosa gástrica y/o duodenal, mantenida por la secreción ácida y que afecta como mínimo la capa “muscularis mucosa”.

La historia natural de esta enfermedad ha cambiado radicalmente en estos últimos 20 años, gracias en primer lugar los antisecretores (antihistamínicos H2 y los inhibidores de la bomba de protones) y sobre todo al descubrimiento del *Helicobacter Pylori* (HP) como principal responsable de la úlcera péptica.

De tal manera que en la actualidad los ingresos hospitalarios por úlcera péptica se han limitado a la hemorragia gastrointestinal y más raramente a la perforación gástrica o estenosis pilórica.¹¹

Después del *Helicobacter Pylori* (HP), la segunda causa responsable de úlcera péptica es el ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES).¹¹

INCIDENCIA

La prevalencia anual es aproximadamente del 1-2% y la incidencia anual es aproximadamente del 1.5% en la úlcera duodenal y del 0.2% para la úlcera gástrica.

La úlcera duodenal corresponde aproximadamente al 75% de las úlceras pépticas.

La distinta incidencia según los países analizados, depende en gran parte del grado de infección de la población de referencia por el HP e igualmente por la frecuencia en la toma de AINES. El *Helicobacter Pylori* es el responsable del 80% de las úlceras duodenales y del 54% de las gástricas. Este microorganismo suele adquirirse durante la edad adulta, con una prevalencia del 40% a los 50 años. La adquisición del mismo, suele ser asintomática, pero puede acompañarse de gastritis aguda y síntomas.

ETIOPATOGENIA ¹¹

La prevalencia de úlcera péptica es alrededor del 10% de la población del Estado de México, siempre teniendo en cuenta las variaciones raciales, de infección por *Helicobacter Pylori* (HP) y de la frecuencia en la prescripción de fármacos gastrolesivos.

El Hp, responsable del 80% de las úlceras duodenales y de un 52% de las úlceras gástricas, causa una inflamación persistente en el estomago; sin embargo sólo una minoría de las personas desarrolla una úlcera péptica, especialmente aquellos que son *Helicobacter Pylori* positivo con el genotipo CAG, ya que suelen tener una gastritis más severa.

Los antiinflamatorios no esteroideos, son la segunda causa de úlcera péptica y actúan reduciendo la síntesis de prostaglandinas, por su acción sobre las ciclo oxigenasas (COX-1, COX-2), dando lugar a una ruptura de la barrera mucosa gástrica. Existe un aumento lineal de las complicaciones de estos fármacos con relación a la dosis administrada.

La Aspirina actúa directamente sobre la barrera mucosa y está demostrado que la ingesta de 600 mg de Aspirina da lugar de forma sistemática a la producción de petequias y erosiones gástricas, pero si la toma de este fármaco se efectúa de forma crónica se reducen estas lesiones.

La asociación de AINES y corticoesteroides es muy probable que potencie la acción gastrolesiva de los primeros.

Una causa poco frecuente de úlcera péptica es el gastrinoma o Síndrome de Zollinger-Ellison, responsable de una hipersecreción gástrica severa, que da lugar a múltiples úlceras y frecuentes complicaciones (hemorragia y/o perforación).

Causas más raras son: la hiperplasia de las células G del antro, otras infecciones (virales o bacterianas), mastocitosis y las idiopáticas.

Para realizar un diagnóstico etiológico de la lesión ulcerosa debemos realizar una anamnesis dirigida a indagar el consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos y aspirina, así como la toma de anticoagulantes, corticoides u otros fármacos.

Para demostrar la presencia de *Helicobacter Pylori*, los métodos diagnósticos utilizados se dividen en: directos (se precisa la endoscopia y toma de biopsias) e indirectos (no se precisa la endoscopia).

Entre las directas tenemos el test de la ureasa rápida y el examen anatomopatológico, ambas con elevada sensibilidad y especificidad. Se recomienda la toma de 2 biopsias de antro y dos de cuerpo gástrico.

Es preciso para la efectividad de la prueba que el paciente no haya recibido tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) los días previos, ya que pueden producirse falsos negativos.

Entre las técnicas indirectas la más sensible y cómoda para el paciente es la prueba del aliento con Urea C₁₃. La serología se emplea más en estudios epidemiológicos. Cuando se sospeche otra etiología diferente los AINES o el HP, especialmente cuando sospechamos un síndrome de hipersecreción gástrica como responsable de la úlcera péptica, podemos realizar un estudio de secreción gástrica y una determinación sérica de gastrina y otras hormonas gastrointestinales (secretina, VIP etc.)

FISIOPATOLOGÍA ¹¹

La integridad de la mucosa gástrica se conserva gracias a un equilibrio entre la secreción de ácido y pepsina y la barrera de moco. La alteración de este equilibrio da lugar a la formación de una úlcera gástrica o duodenal. Las úlceras aparecen siempre en zonas bañadas por el ácido.

Los factores responsables de la alteración de este equilibrio son el *Helicobacter Pylori*, la toma de AINES y los síndromes de hipersecreción gástrica.(Ver Figura 4).

La mucosa gástrica en condiciones normales tiene sus mecanismos de defensa, como son la secreción de moco y bicarbonato, la síntesis de prostaglandinas y el flujo sanguíneo, todos ellos actúan como una barrera protectora.

Se había sugerido que la fisiopatología de la úlcera gástrica era distinta de la úlcera duodenal, sin embargo la evidencia demuestra que tanto los AINEs como el Hp afectan a ambas localizaciones, aun cuando con la úlcera duodenal la asociación con Hp es más débil.

El *Helicobacter Pylori* está situado en la capa mucosa gástrica. El Hp es una bacteria gram negativa que produce enzimas, especialmente proteasa y ureasa mucolítica, que le permite sobrevivir en el ambiente ácido del estómago; libera citotoxinas bacterianas que alteran la barrera mucosa, dejando la misma más sensible a la acción del ácido y la pepsina. Además da lugar a una respuesta inmunitaria que será responsable de la gastritis crónica que se observa en los individuos infectados por este germen.

Los antiinflamatorios no esteroideos, por su acción inhibitoria de las prostaglandinas (que son estimuladoras de la barrera mucosa) dan lugar a una alteración de la misma y la consecuente formación de úlceras. La aspirina actúa directamente lesionando la capa mucosa, además de su acción inhibitoria de las prostaglandinas.

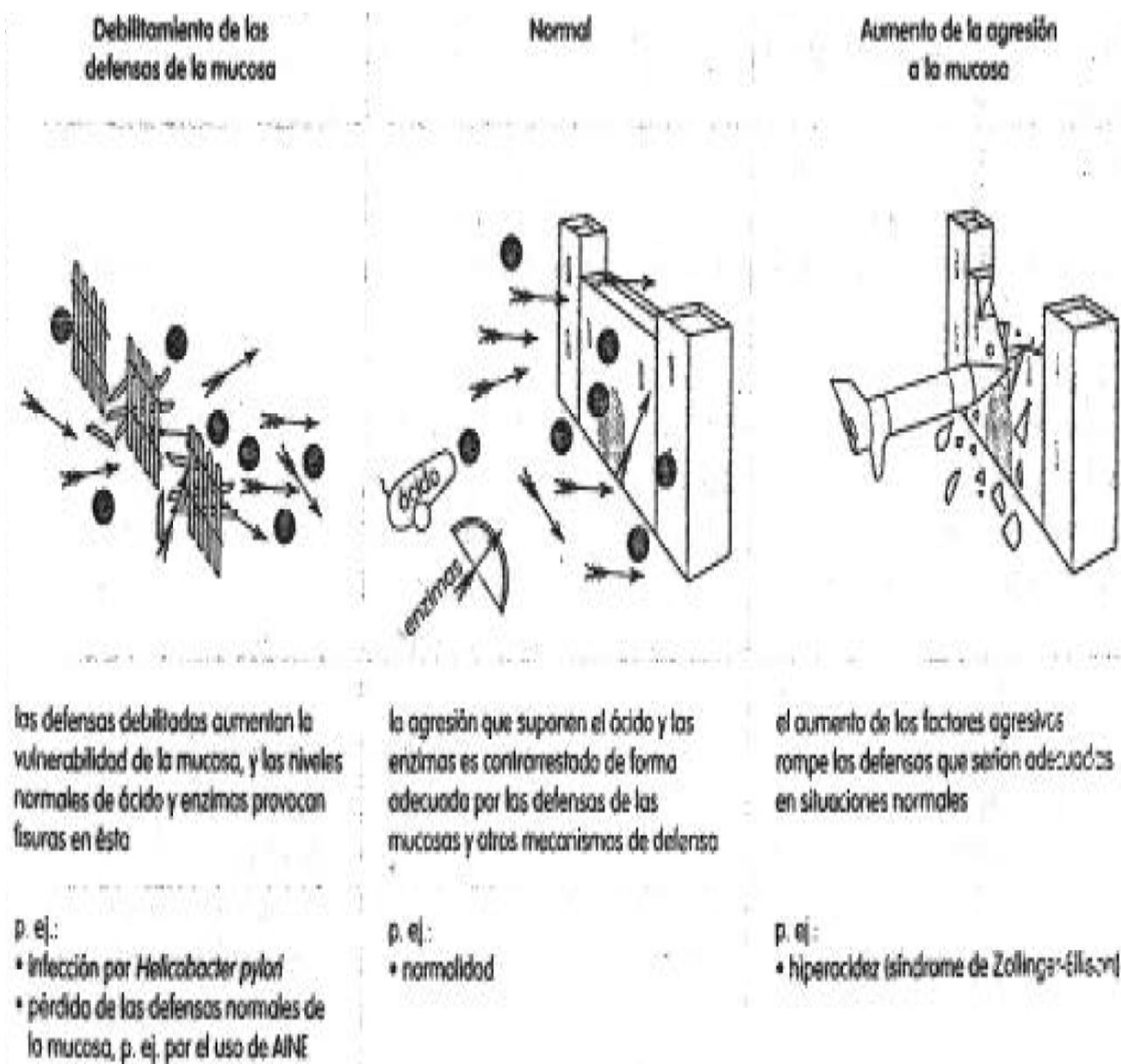


FIG No.4. Úlcera Péptica ¹⁶

FACTORES DE RIESGO CAUSANTES DE ÚLCERA.¹⁸

FACTORES PROTECTORES O DEFENSIVOS

Las defensas de la mucosa frente a la agresión que ejercen el ácido y las enzimas están constituidas por los siguientes elementos:

- ❖ La barrera de moco (que tiene unos 500 μm de espesor), es una matriz de sustancia mucosa en la que se segregan iones bicarbonato, generándose un gradiente de pH con capacidad amortiguadora.
- ❖ El epitelio de superficie, que constituye una segunda línea de defensa para su funcionamiento adecuado (la producción de moco/bicarbonato, etc.) requiere la presencia de prostaglandinas E_2 e I_2 que son sintetizadas por la mucosa gástrica. Se piensa que éstas ejercen una acción citoprotectora a través de un aumento del flujo sanguíneo de la mucosa.¹⁵

FACTORES AGRESIVOS

SECRECIÓN DE ÁCIDO

La regulación de la secreción de ácido por las células parietales es especialmente importante en la úlcera péptica y constituye una diana farmacológica de primer orden. El ácido es secretado por las células parietales gástricas a través de una singular bomba de protones que cataliza el intercambio de H^+ intracelular por K^+ extracelular. La secreción de HCl es controlada por la activación de tres tipos de receptores fundamentales que existen en la superficie de la membrana basolateral de la célula parietal. Éstos son los siguientes:

- ❖ Receptores de la gastrina, que responden a la gastrina segregada por las células G del antro pilórico del estómago.

- ❖ Receptores de la Histamina (H_2), que responden a la histamina segregada por las células paracrinas adyacentes a la célula parietal que son similares a las células enterocromafines.
- ❖ Receptores muscarínico (M_1 , M_3) existentes en la superficie de la células parietal, que responden a la acetilcolina (Ach) liberada por las neuronas que inervan a la células parietal.

Aunque las células parietales poseen receptores muscarínico y gástricos, tanto la Ach como la gastrina ejercen su efecto secretorio de ácido principalmente de una manera indirecta, al estimular, en su vecindad, a las células semejantes a las células enterocromafines, que liberan histamina. La histamina actúa localmente sobre las células parietales y en éstas, la activación del receptor H_2 da lugar a una estimulación de la adenilciclase y a la secreción de ácido.

DIAGNÓSTICO

El síntoma más común es el dolor epigástrico post-ingesta y que calma con la comida o con la ingesta de antiseoretos. Frecuentemente el dolor despierta al paciente por la noche. El síndrome ulceroso suele ser a temporadas y de evolución crónica.

Sin embargo la aparición de úlceras y la sintomatología clínica pueden ir disociadas, de manera que las complicaciones más frecuentes, hemorragia digestiva y perforación, se suelen presentar sin síndrome ulceroso previo. La clásica sintomatología clínica se presenta tan sólo en un 50-60% de las úlceras pépticas.

Cabe remarcar también que el síndrome ulceroso típico no siempre va asociado a una úlcera, ya que puede tratarse de una dispepsia no ulcerosa.

Ante un paciente con clínica sugerente de síndrome ulceroso debe descartarse siempre patología tumoral, determinar si existe infección por HP e indagar sobre la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos o anticoagulantes.

COMPLICACIONES

Las complicaciones más frecuentes son la hemorragia digestiva, la perforación gástrica y la estenosis pilórica.

La perforación ocurre cuando una úlcera penetra todas las capas del estómago o duodeno hasta alcanzar la cavidad peritoneal. Se produce en menos del 5% de los pacientes y suele localizarse en cara anterior del bulbo duodenal. El pronóstico es más grave cuando se perfora una úlcera gástrica. El cuadro clínico es un dolor brusco y de localización epigástrica, que con frecuencia se irradia a la espalda. A la exploración hay contractura abdominal y en la radiografía simple o en el Tac abdominal se observa un neumoperitoneo.

La estenosis pilórica, si no es neoplásica, se produce como consecuencia de una úlcera gástrica o duodenal de evolución crónica, por inflamación, retracción y fibrosis de la misma. Actualmente es una complicación poco frecuente, desde que se ha instaurado el tratamiento erradicador del *Helicobacter Pylori* y de que se realiza tratamiento preventivo antisecretor en pacientes que precisan AINES y presentan factores de riesgo. ¹¹



FIGURA No.5. Úlcera duodenal. Úlcera duodenal lineal de unos 2,5 cm. de longitud que en un extremo se ensancha en una parte romboidal de unos 4 mm. de diámetro. En el centro de la parte romboidal un vaso visible rojo vs. coágulo centinela aún sangra escasamente.¹¹

6.1 PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA PÉPTICA

Los fármacos que resultan eficaces en el tratamiento de la úlcera péptica pueden actuar reduciendo o neutralizando la secreción ácida gástrica, o bien aumentando la resistencia de la mucosa a las agresiones del ácido y la pepsina. Aunque las úlceras pépticas cicatrizan rápidamente cuando se tratan con fármacos antiulcerosos, son frecuentes sus recidivas, a menos que se erradique el *Helicobacter .pylori*.¹⁵

FÁRMACOS ANTIULCEROSOS ¹⁵

Inhibidores de la bomba de protones

El omeprazol y lansoprazol constituyen ejemplos de agentes inhibidores de la bomba de protones.

Mecanismo de acción: Los inhibidores de la bomba de protones producen una inhibición irreversible de la H⁺/K⁺ ATPasa responsable de la secreción de H⁺ por las células parietales. Su acción inhibitoria es altamente específica y selectiva en cuanto a su localización. Son profármacos inactivos que, a pH ácido, se convierten en sulfonamida, la cual se une de forma covalente, y por tanto irreversible, con grupos –SH de la H⁺/K⁺ ATPasa.

Vía de Administración: Los inhibidores de la bomba de protones resultan especialmente útiles para tratar a los pacientes que sufren una hiperacidez gástrica intensa (Síndrome de Zollinger-Ellison) y a los pacientes que tienen esofagitis de reflujo y estenosis o ulceración del esófago secundarias a la misma.

Contraindicaciones: No se han establecido contraindicaciones importantes para los inhibidores de la bomba de protones.

Efectos adversos: Los efectos secundarios de los inhibidores de la bomba de protones consisten en las molestias gastrointestinales, náuseas y cefaleas. Podría existir un riesgo de atrofia gástrica en los tratamientos a largo plazo con estos agentes.

El omeprazol inhibe al sistema enzimático P₄₅₀ disminuyendo el metabolismo de fármacos tales como la warfarina, la difenilhidantoína y la teofilina.

Notas terapéuticas: La acción (en comparación con los antagonistas H₂ y de los antiácidos) y se pueden administrar en una sola dosis diaria.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES HISTAMÍNICOS H₂

Ejemplos de agentes antagonistas de los receptores H₂ de la histamina son la cimetidina y la ranitidina.

Mecanismo de acción: Los antagonistas de los receptores H₂ bloquean competitivamente la acción de la histamina por su antagonismo sobre esta sustancia o nivel de los receptores H₂.

Vía de administración: Los antagonistas de los receptores H₂ se administran por vía oral.

Indicaciones: Los antagonistas de los receptores H₂ son uno de los tratamientos de primera línea de la úlcera péptica.

Contraindicaciones: Hay que evitar la cimetidina en pacientes que reciban de forma estable warfarina, difenilhidantoína y teofilina.

Efectos adversos: Generalmente, los antagonistas de los receptores H₂ se toleran bien y sus efectos secundarios son infrecuentes. Con todos ellos, se ha comunicado la aparición ocasional de mareo, fatiga, ginecomastia y erupciones cutáneas.

La cimetidina inhibe el sistema enzimático P₄₅₀ disminuyendo el metabolismo de fármacos tales como la warfarina, la difenilhidantoína, la teofilina y el MDMA (éxtasis).

Notas terapéuticas: Los antagonistas de los receptores H₂ no reducen producción de ácido en el mismo grado que los inhibidores de la bomba de protones, pero si que alivian el dolor causado por la úlcera y promueven su cicatrización. El régimen

habitual en el tratamiento de la úlcera péptica consiste en dos dosis al día de estos agentes durante 4-8 semanas.

ANTAGONISTAS MUSCARÍNICOS

La pirenzepina es un ejemplo de agente antagonista muscarínico.

Mecanismo de Acción: La pirenzepina reduce la secreción de ácido y pepsina al bloquear los receptores M_1 del sistema nervioso entérico y los de las células parietales. No está claro de que tipo es el receptor muscarínico presente en las células semejantes o las células enterocromanfinas.

Vía de administración: La pirenzepina se administra por vía oral.

Indicaciones: La pirenzepina se usa para tratar la úlcera péptica.

Contraindicaciones: La pirenzepina no debe ser administrada a los pacientes que tienen hiperplasia prostática, estenosis pilórica, ileo paralítico y glaucoma de ángulo cerrado.

Efectos adversos: La pirenzepina puede producir, ocasionalmente, la sequedad de boca y visión borrosa.

Notas terapéuticas: La pirenzepina es igual de eficaz que los antagonistas H_2 en el tratamiento de la úlcera péptica, pero es relativamente impopular y se abandona con gran frecuencia debido a que hay que administrarla cuatro veces al día y a que presenta una incidencia relativamente alta de efectos colaterales de tipo anticolinérgico.¹⁵

AGENTES QUE REFUERZAN LA MUCOSA ¹⁵

SUCRALFATO

Mecanismo de acción: El sucralfato es un polímero de aluminio y sacarosa. Se polimeriza a pH menor de 4 formándose un gel que se adhiere al nicho de las úlceras y lo protege. Produce efectos favorables sobre el flujo sanguíneo de la mucosa y sobre la secreción de prostanglandinas y bicarbonato, y, presumiblemente constituye una barrera adicional frente al ácido, permitiendo el desarrollo normal del gradiente de pH que produce el bicarbonato. Así mismo, el sucralfato reduce el número de microorganismos presentes y su adherencia a la mucosa gástrica en la infección por *Helicobacter pylori*, lo que podría explicar la menor frecuencia de recurrencias cuando se usa este fármaco.

Vía de administración: El sucralfato se administra por vía oral.

Indicaciones: El sucralfato se usa en el tratamiento de la úlcera péptica.

Contraindicaciones: El sucralfato no debe ser administrado a pacientes que tengan un deterioro importante en la función renal, ya que el aluminio podría acumularse en el organismo.

Efectos Adversos: El sucralfato produce muy pocos efectos adversos. El aluminio que contiene puede producir estreñimiento y, por otra parte, es capaz de interaccionar con la tetraciclina, la cimetidina, la digoxina y la difenilhidantoína.

Notas terapéuticas: El sucralfato ha de ser administrado cuatro veces al día.

QUELATO DE BISMUTO

Mecanismo de acción: El quelato de Bismuto posee un mecanismo de acción similar al del sucralfato. Posee una fuerte afinidad por las glucoproteínas de la mucosa expuestas a factores agresivos; también presenta un débil efecto antibacteriano sobre el *Helicobacter pylori*.

Vía de administración: El quelato de Bismuto se usan en el tratamiento de la úlcera péptica en los casos en las que existe al mismo tiempo una infección por H. pylori y se administra por vía oral.

Contraindicaciones: El quelato de Bismuto no debe ser administrado a los pacientes que tienen insuficiencia renal ni a las mujeres embarazadas.

Efectos adversos: El quelato de bismuto puede originar una coloración negra de la cavidad oral y de las heces.

Notas Terapéuticas: El quelato de Bismuto forma parte del tratamiento triple clásico de erradicación del *Helicobacter pylori*.¹⁵

MISOPROSTOL

Mecanismo de acción: El Misoprostol es un análogo sintético de la prostaglandina E. imita la acción de las prostaglandinas endógenas (PGE2 y PGI2) en el mantenimiento de la integridad de la barrera mucosa gastroduodenal y promueve la cicatrización a este nivel.

Vía de administración: El Misoprostol se administra por vía oral.

Indicaciones: El Misoprostol se utiliza con el fin de prevenir o curar las úlceras que se asocian al empleo de los fármacos antiinflamatorios no Esteroideos (AINE).

Contraindicaciones: El Misoprostol no debe ser administrado a personas que presentan hipotensión y tampoco a las mujeres embarazadas o que estén dando el pecho.

Efectos adversos: El Misoprostol suele producir diarrea y ésta puede llegar a ser intensa.

Notas terapéuticas: El Misoprostol resulta muy eficaz para corregir el déficit de prostaglandinas secundario a AINE, fármacos que disminuyen la síntesis de estas sustancias al inhibir a la ciclooxigenasa-1. El Misoprostol es capaz de prevenir la aparición de úlceras asociadas al empleo de AINE y por tanto, resulta particularmente útil en los pacientes ancianos que hacen uso continuo de este tipo de agentes.¹⁵

ANTIÁCIDOS

Ejemplos de agentes antiácidos son el hidróxido de aluminio, el hidróxido de magnesio y el bicarbonato sódico.

Mecanismo de acción: Los antiácidos están formados por sales alcalinas de Al^{3+} , Mg^{2+} y Na^+ que se usan para elevar el pH existente en la cavidad gástrica. Neutralizan el ácido y como consecuencia de ello, pueden disminuir los efectos agresivos de la pepsina, cuya acción es dependiente del pH. Además de esto, las sales de Al^{3+} y Mg^{2+} se fijan a la pepsina y la inactivan.

Vía de administración: Los antiácidos se administran por vía oral en forma de comprimidos, polvo o líquido.

Indicaciones: Los antiácidos se usan para aliviar los síntomas de la úlcera péptica, de la dispepsia no ulcerosa y del reflujo gastroesofágico.

Contraindicaciones: El hidróxido de aluminio y el hidróxido de magnesio no deben ser administrados a los pacientes que tienen una hipofosfatemia. Los pacientes que han de seguir una dieta con restricción de sodio(los que tienen una insuficiencia cardíaca congestiva o un deterioro hepático o renal) deben evitar el bicarbonato sódico.

Efectos adversos: Las sales de aluminio pueden producir estreñimiento, mientras que las sales de magnesio pueden dar lugar a diarrea.

Ambos agentes son capaces de fijar a otros fármacos, entre los que figuran algunos antibióticos y la difenilhidantoína.

Notas Terapéuticas: Actualmente, los antiácidos se siguen utilizando para aliviar los síntomas ulcerosos; administrándolos a dosis altas y frecuentes, estos agentes son capaces de promover la cicatrización de las úlceras, aunque esta, rara vez resulta práctica.

REGIMENES DE ERRADICACIÓN DE *Helicobacter pylori*

El *Helicobacter pylori* desempeña un papel significativo en la patogenia de la úlcera péptica. Este microorganismo no produce úlceras en todas las personas a las que infecta (que suponen entre un 50 y un 80% de la población) pero es posible detectar la presencia de infección por *Helicobacter pylori* i en el antro pilórico del 90% de las personas en las que aparecen úlceras.

El tratamiento de la úlcera péptica debe conseguir la erradicación del *H. pylori*. La tasa de recurrencia de la úlcera duodenal después de cicatrizar puede llegar a ser del 80% en el plazo de 1 año, en los casos en los que la erradicación del *H. pylori* no forma parte del tratamiento, pero menor del 5% cuando se erradica este microorganismo.

El régimen ideal para la erradicación del *Helicobacter pylori* aún no está claro. Los regímenes que se están evaluando actualmente son los siguientes:

- ❖ El tratamiento triple clásico: 1 o 2 semanas de tratamiento con omeprazol, metronidazol y amoxicilina o claritromicina. Así se elimina al *Helicobacter pylori* en el 90% de los pacientes, pero pueden resultar problemáticos los efectos adversos, el cumplimiento y la aparición de resistencias.
- ❖ Tratamiento doble: El omeprazol se administra en combinación con un único antibiótico, habitualmente la amoxicilina o la claritromicina.¹⁵

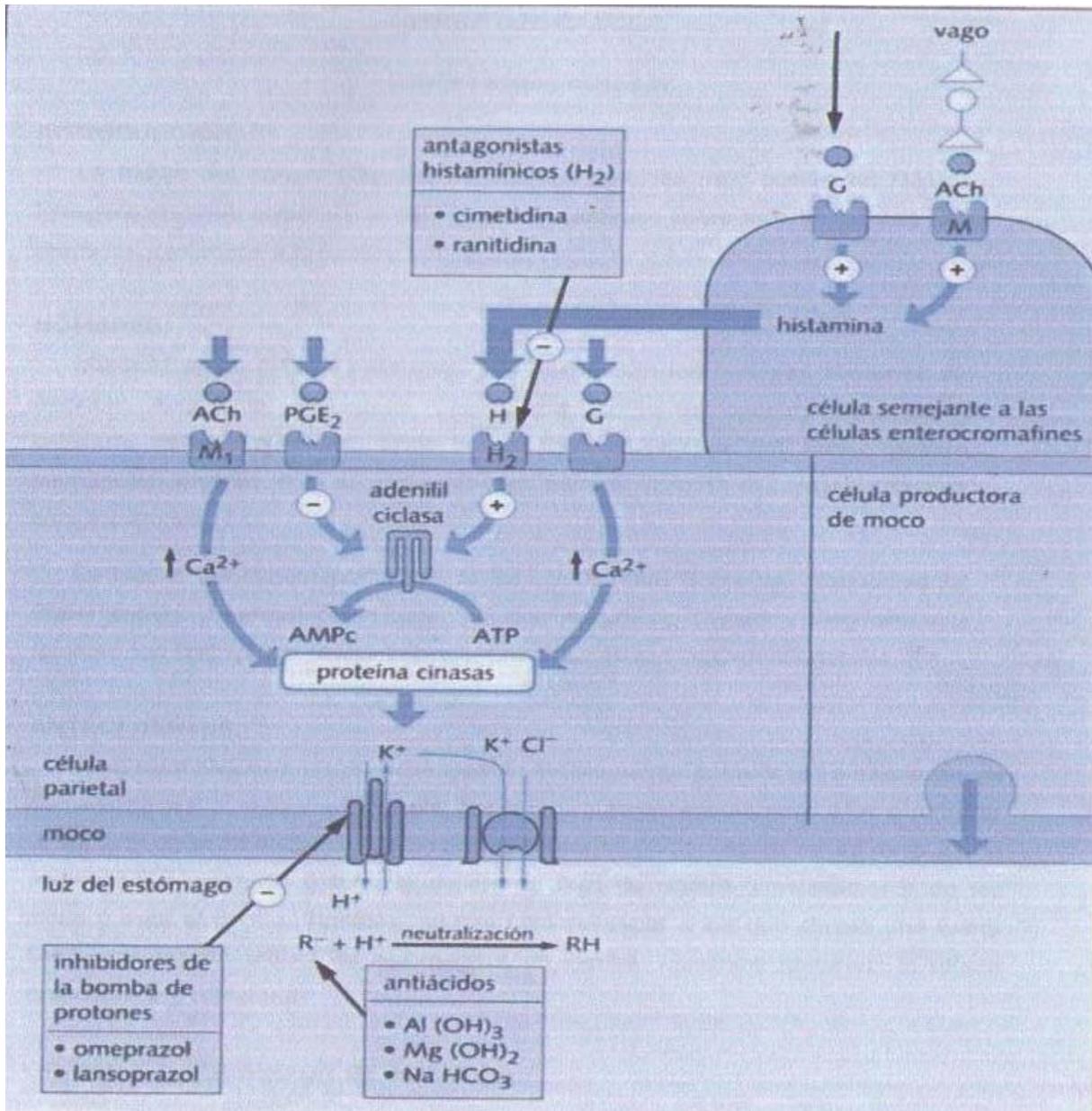


FIGURA No.6 Mecanismo de Acción de los fármacos Antiulcerosos. La secreción de ácido por las células parietales disminuye por la acción de los antagonistas muscarínico, de los antihistamínicos H₂ y de los inhibidores de la bomba de protones. La Gastrina (G) y la acetilcolina (ACh) estimulan a la célula parietal de forma directa y producen un aumento de la secreción ácida, además de estimular a las células semejantes a las células enterocromafines para que segreguen histamina, que actúa, a continuación, sobre los receptores H₂ de la célula parietal. Los antiácidos elevan el pH en el interior del estómago al neutralizar a los hidrogeniones. Los agentes que refuerzan la mucosa se adhieren y protegen al nicho ulceroso y podrían eliminar al *Helicobacter pylori*.¹⁵

7. OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el efecto farmacológico producido por el extracto hidroalcohólico de *Cuphea aequipetala Cav* (hierba del cáncer) mediante la administración de diferentes dosis de éste a ratas Wistar para comprobar su efectividad.

8. HIPÓTESIS:

Si el extracto hidroalcohólico de *Cuphea aequipetala Cav* (hierba del cáncer) tiene efecto terapéutico entonces al administrarla a ratas, la lesión gástrica disminuirá e incluso desaparecerá.

9. MATERIALES

MATERIAL BIOLÓGICO

50 ratas Wistar machos

EQUIPO

Balanza para animales OHAUS 750 SW.

Balanza analítica Sartorius BL60S.

Microscopio estereoscópico binocular Leica Zoom 2000.

MATERIAL DE VIDRIO:

Cajas petri.

Frascos viales.

Vaso de precipitados de 100 ml.

Pipeta graduada de 10 ml

REACTIVOS Y SUSTANCIAS:

Alcohol etílico

Naproxeno Sódico

Extracto hidroalcohólico de la hierba del cáncer (*Cuphea aequipetala cav.*)

Solución salina fisiológica (SSF)

Agua destilada

Ácido Pícrico

OTROS:

Sondas gástricas para ratas.

Estuche de disección.

Tabla de disección.

Cajas para animales.

Propipeta

Microespátula

Guantes de Látex.

Cubre bocas.

10. METODOLOGÍA

10.1 PREPARACIÓN DEL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO

La hierba del cáncer se compró en el mes de Junio en un tianguis que se localiza en la Colonia Sección Parques Teotlalli en el municipio de Cuautitlan Izcalli en el Estado de México; Se pesaron 252.7 g de la hierba y posteriormente se procedió a obtener el extracto hidroalcohólico de la hierba del cáncer en el laboratorio de Productos Naturales de la Sección de Farmacia de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Al extracto se le realizó una prueba de solubilidad de la siguiente manera:

- 1) Se pesó 0.5 g del extracto hidroalcohólico de la hierba del cáncer.
- 2) Se disolvió en 2.5 ml de agua destilada a temperatura ambiente.
- 3) No fue soluble en agua destilada.
- 4) Posteriormente se calentó

Como la hierba del cáncer no fue soluble en agua destilada se realizó otra prueba de solubilidad, de la siguiente manera:

- 1) Se pesó 0.5 g del extracto hidroalcohólico de la hierba del cáncer.
- 2) Se preparó una solución agua alcohol en una proporción 3:2.
- 3) Se observó que con esta dilución el extracto se solubilizaba en su totalidad.

EXTRACTO

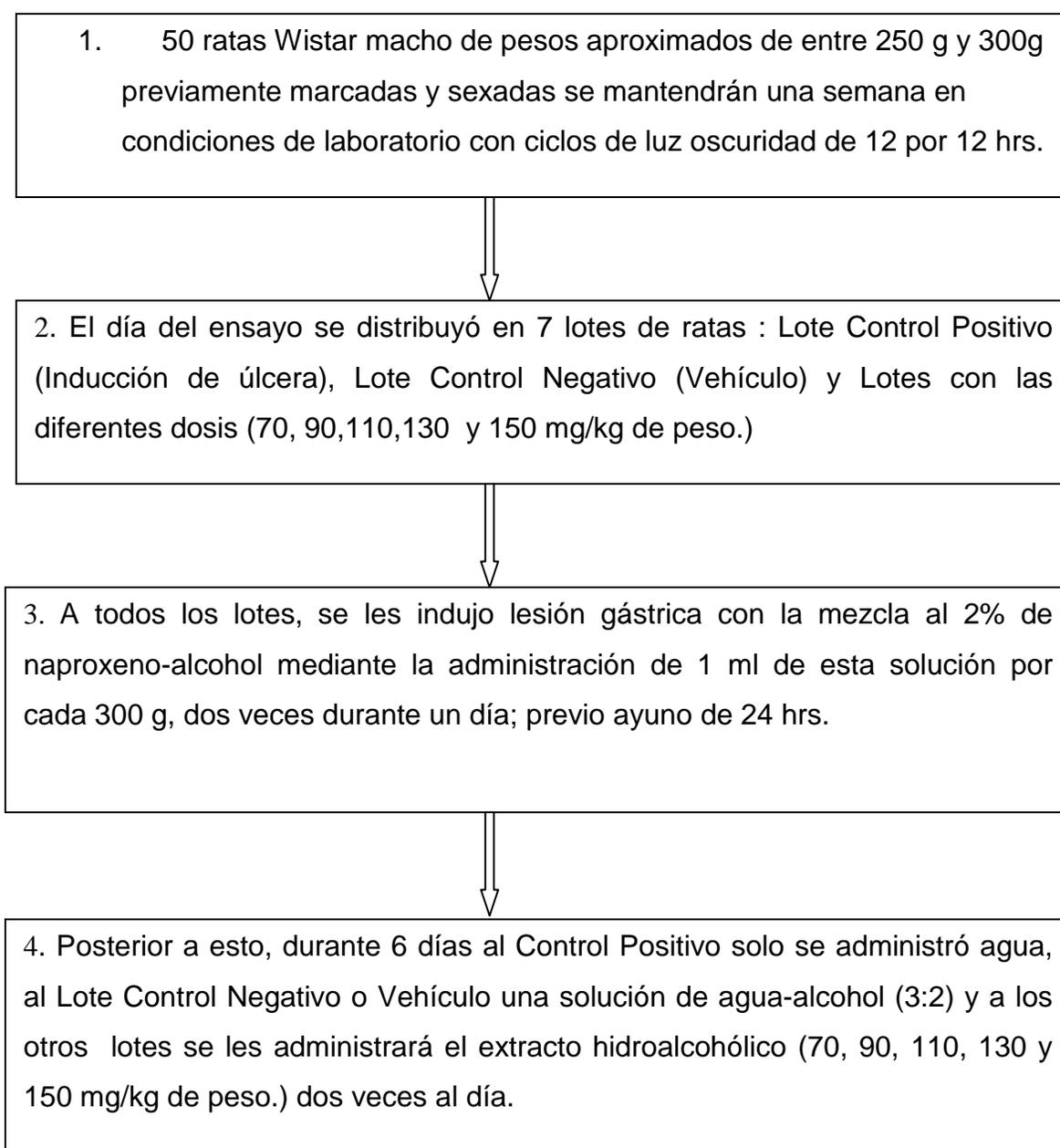
Se realizó un estudio Fitoquímico preliminar para saber que tipo de metabolitos presenta la planta en el Laboratorio de Productos Naturales de la Sección de Farmacia y los resultados se muestran en la Tabla No.1.

ANIMALES

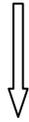
Se utilizaron 50 ratas Wistar macho con un peso aproximado de entre 200 y 250 g los cuales fueron donados por el Bioterio de la Facultad de Medicina.CU, UNAM.

Los animales se mantuvieron bajo condiciones de laboratorio por dos semanas con acceso libre de agua y alimento.

10.2 DIAGRAMA DE FLUJO



5. Al séptimo día se sacrificó por exceso de anestesia y se diseccionó el estómago y duodeno para el análisis de las lesiones.



6. A estos órganos se les realizó un corte en la curvatura mayor del estómago así como a lo largo del duodeno para poder localizar el daño en dichos órganos y así cuantificarlas con el apoyo del microscopio estereoscópico para que de este modo se le pueda asignar un valor a las lesiones encontradas en los órganos extraídos con la ayuda del promedio del área afectada, contando el número de petequias, hemorragias y necro hemorragias ya que con ellos se calculará el índice de úlcera.⁶

11. RESULTADOS

Tabla 1. Prueba presuntiva de *Cuphea Aequipetala cav.*

METABOLITO	RESULTADO
ALCALOIDES	+
SAPONINAS	+
FLAVONOIDES	+
CARBOHIDRATOS	+

Fórmula para el cálculo del Porcentaje de Recuperación.

$$\frac{IU_C - IU_T}{IU_C} \times 100 = \% \text{ de Recuperación.}$$

IU_C

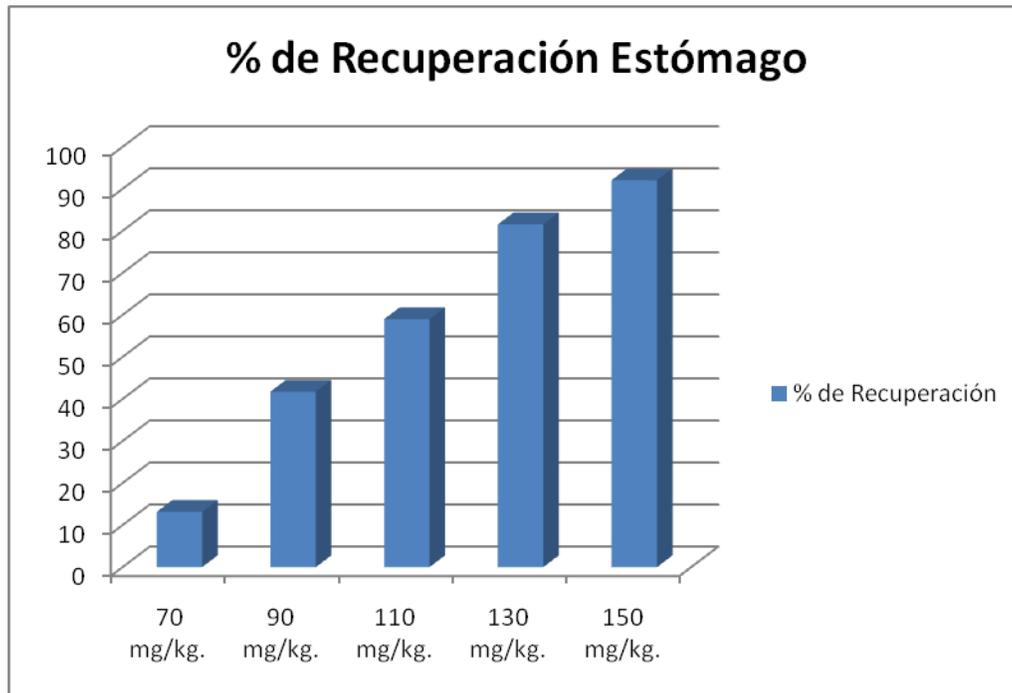
Donde:

IU_C = Índice de úlcera Control

IU_T = Índice de úlcera Tratamiento

Tabla 2. Resultados de úlcera en Estómago.

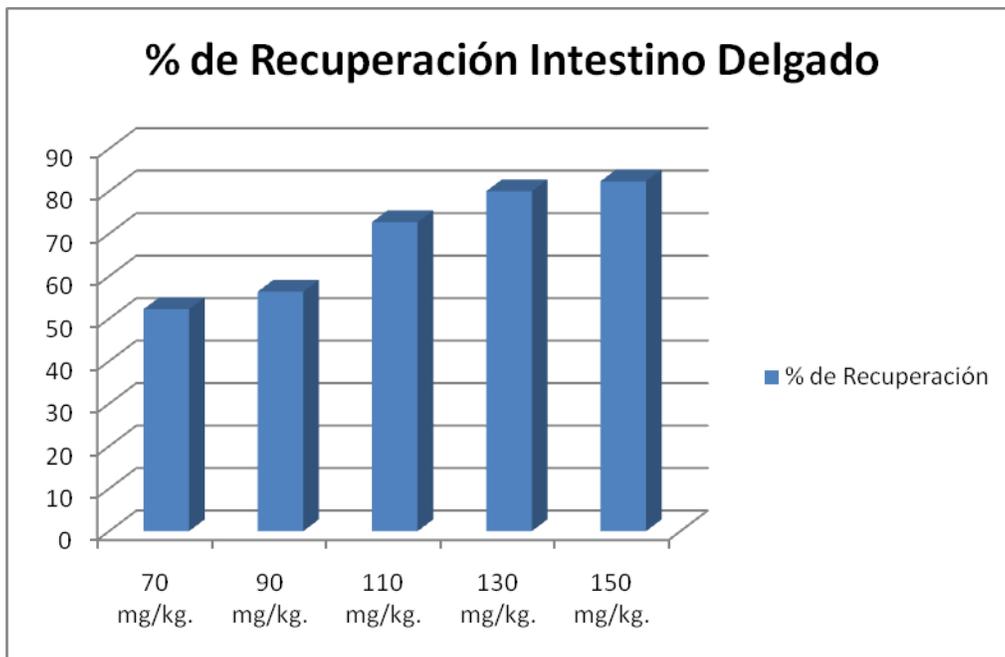
ESTÓMAGO						
<u>% DE RECUPERACIÓN</u>						
	Lote 1	Lote 3	Lote 4	Lote 5	Lote 6	Lote 7
	Control	Dosis:	Dosis:	Dosis:	Dosis:	Dosis:
	Positivo	70mg/kg.	90mg/kg.	110mg/kg.	130mg/kg.	150mg/kg.
Promedio (I.U.)	45.37	39.4	26.42	18.6	8.37	3.6
%	-	13.15	41.76	59.0	81.55	92.06



Grafica No. 1 Porcentaje de Recuperación del Estómago. En ella se muestra el porcentaje de recuperación en estómago, y se observa que es a la dosis de 150 mg/Kg de peso donde existe el mayor porcentaje de recobro.

Tabla 3. Resultados de úlcera en Intestino Delgado.

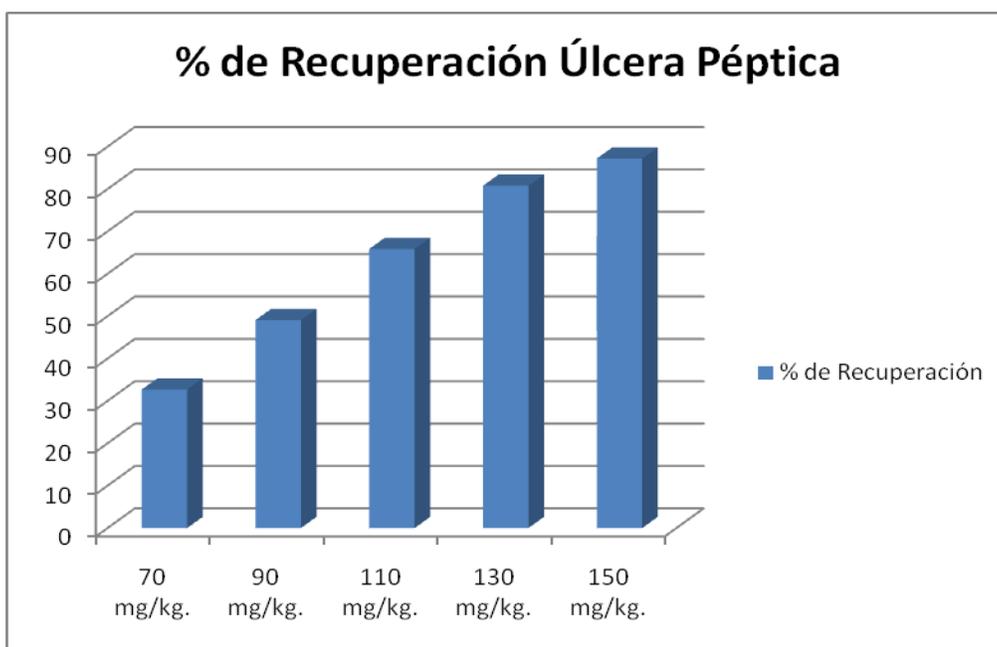
INTESTINO DELGADO						
<u>% DE RECUPERACIÓN</u>						
	Lote 1	Lote 3	Lote 4	Lote 5	Lote 6	Lote 7
	Control	Dosis:	Dosis:	Dosis:	Dosis:	Dosis:
	Positivo	70mg/kg.	90mg/kg.	110mg/kg.	130mg/kg.	150mg/kg.
Promedio (I.U.)	19.25	9.2	8.4	5.25	3.85	3.4
%	-	52.22	56.36	72.72	80.0	82.33



Grafica No.2 Porcentaje de Recuperación del Intestino Delgado. En ella se muestra el porcentaje de recuperación en duodeno, y se observa que es a la dosis de 150 mg/Kg de peso donde existe el mayor porcentaje de recobro.

Tabla 4. Porcentaje de Recuperación de Úlcera Péptica.

ÚLCERA PÉPTICA						
<u>% DE RECUPERACIÓN</u>						
	Lote 1	Lote 3	Lote 4	Lote 5	Lote 6	Lote 7
	Control Positivo	Dosis: 70mg/kg.	Dosis: 90mg/kg.	Dosis: 110mg/kg.	Dosis: 130mg/kg.	Dosis: 150mg/kg.
% Recuperación Ú.P.	-	32.68	49.06	65.86	80.77	87.19



Grafica No. 3 Porcentaje de Recuperación de la Úlcera Péptica. En esta se muestra que el efecto antiúlcero es dosis-dependiente.

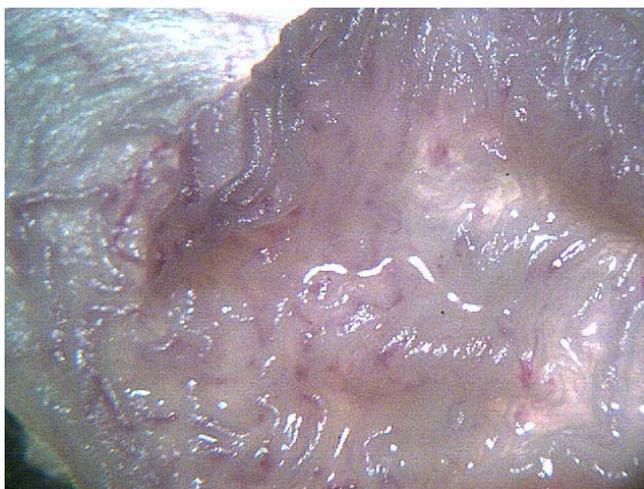


FIGURA No. 7 Estómago del Lote Control (inducción de úlcera).En esta figura se observan petequias, así como necrohemorragias y hemorragias debido a la inducción de la úlcera.



FIGURA No. 8 Estómago, Dosis de 110 mg/kg de peso. En esta figura se observa el estómago con una disminución de petequias, sin necrohemorragia y hemorragia.

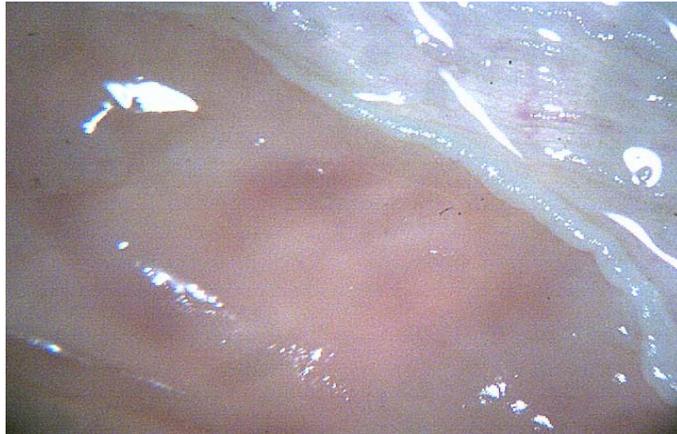


FIGURA No. 9 Estómago, Dosis de 150 mg/kg de peso. En esta figura no se observa ningún tipo de lesión.



Figura No.10 Intestino Delgado, Lote Control (inducción de úlcera). Se observan petequias incontables, hemorragia y necrohemorragia.



FIGURA No.11 Intestino Delgado, Dosis de 150 mg/kg de peso. En esta imagen hay una disminución en el número de petequias y ya no hay necrohemorragias.

12. DISCUSIÓN

Antes de realizar la inducción de la úlcera los animales se sometieron a un ayuno de 24 hrs. lo que provocó secreciones endógenas de enzimas proteolíticas, de ácidos biliares y las inducidas por el jugo gástrico que al no interactuar con el alimento, interaccionan con la mucosa gástrica y duodenal disminuyendo su espesor y provocando las erosiones.¹⁹

Al inducir la úlcera se generó estrés que se provocó por la manipulación de los animales lo que inhibió la motilidad gástrica llevando consigo la retención del alimento, lo cual resulta en el incremento de la secreción de gastrina y producción de ácido gástrico dañando la mucosa.⁹

La mezcla de alcohol-naproxeno que se utilizó fue el principal agente ulcerogénico debido a que el naproxeno, al ser un fármaco AINE, inhibe la formación de prostaglandinas debido al bloqueo de la ciclooxigenasa (COX)²⁰ y éstas ejercen una acción citoprotectora que estimula la formación de moco y bicarbonato, e inhibe la formación de flujo gástrico y duodenal.

Por otro lado el etanol provoca que la membrana lisosomal sea lábil y libere enzimas lisosomales y citosólicas, las cuales pueden causar daños profundos en la mucosa y agudizar el daño causado por el alcohol.

Se cree que el daño gástrico producido este asociado a la reducción de compuestos sulfhídrico no proteicos de la mucosa y que a concentraciones iguales o superiores al 40 % del etanol, se produzcan cambios en la microcirculación de la mucosa, en la permeabilidad vascular que produce disminución en la circulación, engullimiento y hemorragia fecal.^{21, 22,23.} Además de que diversos estudios han demostrado que los radicales libres de oxígeno y la peroxidación lipídica juegan un papel importante en las lesiones ulcerogénicas producidas por el alcohol, ya que esta sustancia causa una fuerte y rápida dilatación arteriolar produciendo una izquemia-reperusión conduciendo a la muerte de la célula.²⁸

Los resultados encontrados al usar *Cuphea aequipetala cav.* como tratamiento de úlcera péptica muestran que el extracto hidroalcohólico de esta planta posee efecto curativo . El porcentaje de recuperación en el estómago como en duodeno es dependiente de la dosis.

Lo anterior puede deberse a que en esta planta se identificaron metabolitos como alcaloides, flavonoides, saponinas y azúcares. Estos metabolitos encontrados se comprueban en un estudio realizado por Reyes Lugo Gustavo, trabajo realizado como tesis en la FES-Cuautitlán, en el cual encontró estos metabolitos al utilizar diversos extractos.³¹ Por ello podemos decir que los:

- ALCALOIDES: Poseen efectos analgésicos y antitumorales.²⁴
- FLAVONOIDES: Poseen propiedades: antioxidantes (debido a ello puede producir una disminución de radicales libres conduciendo entonces a una regeneración celular), anticancerosas (por inhibir el crecimiento de las células dañadas), protectoras del estómago (quizá por favorecer la prevención del sangrado; disminuir la inflamación que se presenta en un tejido erosionado) y también produce analgesia como sucede con los alcaloides.²⁵

En otros estudios se ha encontrado que estos metabolitos, producen efecto gastroprotector debido al aumento de contenido mucosal de prostaglandinas, disminución de la secreción de histamina, eliminación de radicales libres, incremento de la perfusión vascular y reducción de la adherencia leucocitaria.^{28,29}

- SAPONINAS como los flavonoides interfieren en el metabolismo de las prostaglandinas, especialmente la PGE2, que es responsable de la inhibición de la secreción de ácido clorhídrico producido por el mucositolprotector.³⁰

13. CONCLUSIONES

1. El grupo control, en donde se indujo la patología, mostró daño ulcerogénico, ya que tanto el alcohol, el naproxeno, el ayuno y el estrés causan daño a la mucosa gástrica y conducen a la muerte celular.
2. El porcentaje de efecto terapéutico más alto en el estómago fue de 92.06 % y se encontró a la dosis de 150 mg/Kg de peso, mientras que en intestino delgado fue de 82.33 % a la misma dosis.
3. Los efectos terapéuticos pueden deberse a los metabolitos encontrados en el extracto hidroalcohólico, siendo los principales: Flavonoides y saponinas.
4. El efecto farmacológico de *Cuphea aequipetala cav.* resulto dosis-dependiente.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. "Plantas Medicinales" URL: www.who.int/medicines/areas/traditional/definitions/en/index.html. Marzo del 2010.
2. DIGEST, R.1987. "Plantas Medicinales".The Readers Digest Association, Inc.México.Pág.64,65,87.
3. "*Cupha Aequipetala Cav.*" Nombres comunes.
URL: www.semarnat.gob.mx/pfnm/cuphea_aequipetala.html. Febrero 2010.
4. MARTÍNEZ, M. 1997. "Catálogo de nombres comunes vulgares y científicos de plantas medicinales. consultado en ceamish", pp: 755-756.
5. WAIZEL – BUCAY J; y Martinez P. "Estudio preeliminar Etnobotánico; Fitoquímico; de actividad citotóxica y antimicrobiana de *Cuphea aequipetala*." URL: www.uaem.mx/ceib/new/publicaciones01.html. Marzo 2010.
6. SOLORIO, R.,2009, "Evaluación del efecto antiulceroso de la *Cuphea aequipetala Cav. En ratas wistar*". Tesis FES-Cuautitlan, UNAM, México.
7. "Estómago" URL: [http://es.wikipedia.org/wiki/Est/C3/estómago](http://es.wikipedia.org/wiki/Est%C3%93mago). Febrero del 2010.
8. NETTER, F.2001. "Atlas de Anatomía Humana".2° ed.Masson.Canada.
Lámina 259.
9. GANONG,W.2002. "Fisiología Médica", 18ed. El manual moderno. México.
Pág.541.
- 10.RANGEL, L.2007." Farmacología Especial Manual de Prácticas".
Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlan, México.Pág. 99-106.
- 11.VAZQUEZ.I.2008."Endoscopia Digestiva: Diagnóstica y Terapéutica. Pág.
509-515.
- 12.MICHAEL, R.2003. "Histología Texto y Atlas a aColor".3ª ed.
Panamericana. Pág. 438-441.

13. "Intestino Delgado" URL: http://es.wikipedia.org/wiki/Intestino_delgado Abril del 2010.
14. Latarjet, L. 2001. "Anatomía Humana" 3ª ed. Panamericana. Pág. 1428-1444.
15. JAMES, S. 2001. "Dawson. Cursos Crash lo Esencial en farmacología" 2ª ed. Elsevier. España. Pág. 169-178.
16. UNDERWOOD, J. 1996. General and Systematic Pathology. 2º ed, Churchill-Livingstone Edimburgo.
17. JUNQUEIRA, L. 2005. "Histología Básica" 6ª ed. Masson. España. Pág. 592-314.
18. NOBLE, J. 2001. "Textbook of primary Care Medicine". 3ª ed. St. Louis, MO: Mosby. Pág. 910-918.
19. ARAIZA y TÉLLEZ, D. 2007, Tesis Profesional: "Evaluación del efecto antiulceroso del te de la corteza de cuachalalate (*Amphiptheryngium adstringens*)". FES Cuautitlán México. Pág. 96.
20. FLOREZ, Jesús. 1997. "Farmacología Humana". 3ª ed. Editorial Masson. Barcelona. Pág. 917.
21. ESTRADA, L. 1985. "Avances en las investigaciones sobre plantas medicinales en la fitotecnia". Sección plantas medicinales. Estado de México.
22. GOODMAN. 1978. "Bases Farmacológicas de la Terapéutica" 5ª ed. Interamericana, México. Pág. 875.
23. SZABO, S. y GOLDBERG I. 1992. "Experimental patogénesis: Drugs and chemical lesions in the mucosa. Scand. J. Gastroenterol". 25 (Suppl. 174): 1-8.
24. "Alcaloides" URL : <http://www.biol.unlp.edu.ar>. Noviembre 2008.
25. "Flavonoides" URL; <http://www.botanicaonline.com/medicinalesflavonoides.htm> Noviembre del 2008.
26. GARCIA y GONZÁLEZ, K. 2006. "Principios usos y posibles acciones farmacológicas del cuachalalate (*Amphiptheryngium adstringens* Schiede ex Schltdl)." Universidad de las Americas. Puebla.

27. "Helicobacter Pilory". URL: <http://www.elpais.com>. Abril del 2008.
28. BUCARELLI, A., MANCINI, M., SILAR, M. 2007. " Propiedades Gastrorrotectoras de plantas medicinales ". Volumen 17.
29. VASCONSELOS, P., ANDREO, M., VILLEGAS, W., HIRUMA-LIMA, C., PELLIZON, C. "Effect of Mouriripusa tannins and flavonoids on prevention and treatment against experimental gastric ulcer". URL: www.elsevier.com. Abril 2010.
30. BONILLA, P., Arroyo, J., Chavéz, J. " Estudio Fitoquímico y efecto antiulceroso del extracto acuoso de hojas *Vallea stipularis* L.F. en ratas". Marzo 2007.
31. REYES, L.G. 2010. "Estudio Fitoquímico de la hierba del cáncer (*Cuphea aequipetala cav.*) usada en la Medicina Tradicional". Tesis FES-Cuautitlan, UNAM, México.