



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“EVALUACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS
PROVOCADAS POR WEREQUE A NIVEL HISTOPATOLÓGICO
EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE RATAS
DIABÉTICAS INDUCIDAS POR ALOXANA”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

P R E S E N T A:

KATY KARINA MARTÍNEZ ESLAVA

**ASESORES: M EN F.C. MARÍA EUGENIA R. POSADA GALARZA
DR. JUAN CARLOS DEL RÍO
M. V. Z. JORGE TORRES MARTÍNEZ**



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.



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

U.N.A.M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE



ATN:L.A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán.

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

"Evaluación de las reacciones adversas provocadas
por wercue a nivel histopatológico en un modelo
experimental de ratas diabéticas inducidas por aloxana"

Que presenta la pasante Katy Karina Martínez Esclava

Con número de cuenta: 30030058I para obtener el título de:
Química Farmacéutica Bióloga

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

ATENTAMENTE
 "POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"
 Cuautitlan Izcalli, Mex. a 04 de Marzo de 2011

PRESIDENTE	<u>MFC. María Eugenia R. Posada Galarza</u>	
VOCAL	<u>QFB. Amparo Ramos Aguilar</u>	
SECRETARIO	<u>MFC. Cecilia Hernández Barba</u>	
1er SUPLENTE	<u>QFI. María Guadalupe Koizumi Castro</u>	
2º SUPLENTE	<u>MFC. Beatriz de Jesús Maya Monroy</u>	

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM, Por todos estos años de formación, por proporcionarme una base sólida para enfrentar la difícil tarea de devolver a la sociedad con mi esfuerzo y dedicación la inversión y aprendizaje que dentro de sus muros aprendí.

A todos mis maestros, Que jugaron un papel importante en mi formación profesional, que compartieron conmigo sus conocimientos gracia por su disposición y ayuda brindada.

A la Maestra María Eugenia Posada, Por su interés, disposición y todas las facilidades otorgadas para la realización experimental de mi tesis. Por su paciencia y orientación.

Al MVZ Germán Garrido Fariña, Por su ayuda y apoyo durante la preparación y asesoramiento en el proceso de las muestras para los estudios de histología.

Al Dr. Juan Carlos del Río, Por todo su apoyo y tiempo que me brindó en el análisis histopatológico. Gracias por confiar en mí para la realización de este proyecto sin siquiera conocerme.

Al Ingeniero Juan Carlos Axotla García, Por su tiempo y apoyo con mis datos estadísticos.

Al Dr. José Méndez, Por su tiempo, su apoyo y sus consejos en la colaboración de la terminación de mi tesis.

Al MVZ Jorge Torres Martínez, Por el apoyo que me brindo.

Al Lic. Ernesto Oropeza, Por sus buenos consejos y por el apoyo que me brindo.

A la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Mi segundo hogar por más de 5 años de mi vida.

A ROCHE de México, por la donación de 600 tiras reactivas para la elaboración de este proyecto.

DEDICATORIAS

A Dios, que me regaló una hermosa familia, mi vida!!! Gracias Dios mío, a Ti antes que a nadie, te dedico este pequeño logro. Gracias por llenar mi vida de dicha y bendiciones.

A mi madre, por permitirme elegir mi vocación, por apoyarme en todo momento, por la paciencia y cariño que me brindo siempre. Gran parte de la persona que soy y de los logros que he obtenido te los debo y dedico. Y quiero que sepas que todo lo que hice lo hice pensando siempre en ti, que en los buenos y malos momentos siempre estuviste en mis pensamientos y me ayudaste a salir adelante. TE AMO Y ESPERO NUNCA DEFRAUDARTE. Soy afortunada por contar siempre con tu amor, comprensión y ejemplo. Eres una persona que siempre ha podido salir adelante y ser triunfadora. Es por ello que hoy te dedico este trabajo, está tesis es tuya. Gracias por llevarme en tus oraciones porque estoy segura que siempre lo haces.

Tú sabes los sacrificios y esfuerzo que tuvimos que hacer, y todo para lograr mis sueños y luchar por lo que quiero, confío en que este trabajo sea un nuevo comienzo para nosotras.

A mi abuelito, que siempre a estado a mi lado porque a sido como una luna que alumbro mi soledad, por enseñarme el valor que tiene la familia, por ser una persona honesta y que espero que donde quiera que se encuentre este orgulloso de mi, sólo me queda el consuelo de saber que un día nos volveremos a ver que todos tenemos un ángel y que desde hace 10 años tú te convertiste en ese ángel que cuida y protege a nuestra familia. Gracias por todo. Que Dios te tenga en su santa gloria.

A mi tía Lupe, por estar siempre en los momentos importantes de mi vida, por ser mi segunda madre, por echarme porras, porque siempre creíste en mí, por ser mi amiga, por el apoyo incondicional y los buenos consejos que me brindaste. Gracias.

A mi tío Marcos, por los buenos consejos y el apoyo que me brindo.

A Karen, Gracias por estar cerca de esa persona en mi ausencia brindándole tu compañía, tus cuidados y tu cariño. Quiero que sepas que siempre puedes contar con migo que luches por lograr tus sueños no importa que tan difíciles creas que son Te quiero.

A María José, por recordarme que SÍ se puede, que los milagros existen, gracias por ser parte de nuestra familia. Gracias por estar con nosotros. Te quiero. Gracias por recordarme que hay personas valiosas en el mundo y gracias por estar en el mío.

A mi tía Silvia, Por el apoyo que me brindo, por los consejos que me diste, desde donde quieras que te encuentres gracias por tus bendiciones y gracias por escogerme para estar contigo en el momento más difícil de tu vida, siempre te recordaremos con gran cariño.

Ojala mi trabajo y esfuerzo sirva como ejemplo para las demás generaciones de mi familia y los llene de satisfacciones al igual que a mí.

A Oscar Anaya, Por tu compañía, por escucharme, por brindarme tu amistad, por los buenos y malos momentos que compartimos, por permitirme ser parte de tu vida dentro y fuera de la facultad me llevo gratos recuerdos, gracias por todo.

A Adrian Díaz, Por la ayuda y apoyo incondicional que siempre encontré en ti, por el trabajo en equipo que realizamos, por compartir tus sueños, gracias por todo.

A los amigos, por pasar a mi lado los momentos de mi vida universitaria, por su confianza y lealtad, jamás los olvidaré.

ÍNDICE GENERAL

1.- Introducción	9
2.- Generalidades	12
2.1 Fisiología del páncreas	12
2.2 Fisiología del estómago	18
2.3 Fisiología del riñón	20
2.4 Fisiología del hígado	21
2.5 Fisiología del intestino delgado	24
3.- Fisiopatología de la diabetes	26
4.- Tratamientos hipoglucemiantes	29
4.1 No farmacológico	30
4.2 Farmacológico	31
4.3 Alternativo	36
5.- Wereque (<i>Ibervillea sonora</i>)	38
6.- Reacciones adversas	42
7.- Aloxana	43
8.- Objetivo	45
9.- Objetivos particulares	45
10.- Hipótesis	45
11.- Material	46
12.- Metodología	48
13.- Resultados	55
14.- Discusión	72
15.- Conclusiones	78
16.- Anexo (Métodos histológicos)	79
17.- Bibliografía	88

ÍNDICE DESCRIPTIVO

1.- Introducción	9
2.- Generalidades	12
2.1 Fisiología del páncreas	12
Insulina, síntesis, secreción y metabolismo	12
Efectos fisiológicos y mecanismo de acción	12
División del páncreas	13
División macroscópica	14
Conductos excretores	14
Vascularización	14
División internan	14
Páncreas exocrino	14
Páncreas endocrino	15
Organización funcional de los Islotes Pancreáticos	15
Interacción de las células Alfa, Beta y Delta	15
Células Beta	16
Biosíntesis de insulina	16
Control de la secreción de insulina	17
2.2 Fisiología del estómago	18
Estómago	18
Anatomía	18
Características histológicas	18
2.3 Fisiología del riñón	20
Bases estructurales del riñón de mamíferos	20
Formación de orina por la nefrona	20
2.4 Fisiología del hígado	21
Hígado	21
Anatomía	21
Características histológicas	21
Riego sanguíneo	22
Funciones del hígado	22
Secreción de la bilis	23
2.5 Fisiología del intestino delgado	24
Anatomía	24
Características histológicas	24
3.- Fisiopatología de la diabetes	26
Definición	26
Clasificación	26

Diabetes mellitus tipo I (DMID)	27
Diabetes mellitus tipo II (DMNID)	28
4.- Tratamientos hipoglucemiantes	29
4.1 No farmacológico	30
Plan alimentario	30
Descripción de actividad física	30
4.2 Farmacológico	31
Insulina	31
Sulfonilureas	32
Biguanidas	33
Inhibidor de la glucosidasa alfa	33
Repaglinida	34
Troglitazona y Rosiglitazona	34
4.2 Alternativo	36
La herbolaria mexicana	36
5.- Wereque (<i>Ibervillea sonora</i>)	38
La herbolaria mexicana	38
Posibles mecanismos de acción de las plantas antidiabéticas	39
6.- Reacciones Adversas	42
Las precauciones y la seguridad	42
Interacciones de <i>Ibervillea sonora</i> con algún medicamento	42
7.- Aloxana	43
8.- Objetivo	45
9.- Objetivos particulares	45
10.- Hipótesis	45
11.- Material	46
12.- Metodología	48
13.- Resultados	55
13.1 Páncreas	58
13.2 Hígado	60
13.3 Riñón	62
13.4 Estómago	65

13.5 Intestino	70
14.- Discusión	72
15.- Conclusiones	78
16.- Anexo (Métodos histológicos)	79
Principios teóricos de la fijación	79
Agentes químicos y combinaciones fijadoras	79
Propiedades de los principales agentes fijadores	79
Mezclas fijadoras	80
Líquido de Bouin	80
Preparación del líquido de Bouin	81
Toma de muestra por perfusión intracardiaca	81
Toma de muestra	82
Consideraciones para la toma de muestra	83
Técnicas de procesamiento de muestra	83
Consideraciones básicas	83
Fijación	83
Deshidratación	83
Aclaramiento	84
Infiltración	84
Inclusión en parafina	84
Corte	85
Montaje	85
Coloración	85
Conservación de los cortes	86
Tinción con Hematoxilina y Eosina (H-E)	87
17.- Bibliografía	88

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Dibujo de <i>Ibervillea sonora</i>	40
Figura 2. Fotografía de <i>Ibervillea sonora</i>	41

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos celulares y hormonas de los islotes de Langerhans	15
Tabla 2. Comparación de la diabetes insulino dependiente con la diabetes no insulino dependiente	27
Tabla 3. Objetivos en el tratamiento del paciente diabético	29
Tabla 4. Resumen de los agentes antidiabéticos orales	35
Tabla 5. Signos clínicos que presentaron las ratas durante la experimentación	62
Tabla 6. Muestra los resultados de las 4 pruebas estadísticas con respecto a los cambios en el páncreas	66
Tabla 7. Muestra los resultados de las 4 pruebas estadísticas con respecto a los cambios observados en hígado	68
Tabla 8. Muestra los resultados de las 4 pruebas estadísticas con respecto a los cambios en riñón	70
Tabla 9. Muestra los resultados de las 4 pruebas estadísticas con respecto a los cambios en estómago	73
Tabla 10. Muestra los resultados de las 4 pruebas estadísticas con respecto a los cambios en intestino	76

INDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Páncreas A. Acidofilia	65
Gráfica 2. Páncreas B. Tamaño de los islotes	65
Gráfica 3. Páncreas C. Número de islotes en 5 campos de 10x	65
Gráfica 4. Páncreas D. Degeneración de islotes	65
Gráfica 5. Hígado A. Congestión grado	67
Gráfica 6. Hígado B. Congestión distribución	67
Gráfica 7. Hígado C. Hinchamiento grado	67
Gráfica 8. Riñón A. Itis membranosa grado	69
Gráfica 9. Riñón B. Itis membranosa distribución	69
Gráfica 10. Riñón C. Degeneración distribución	69
Gráfica 11. Riñón D. Degeneración grasa grado	69
Gráfica 12. Riñón E. Degeneración grasa distribución	69
Gráfica 13. Estómago A. Congestión grado	71
Gráfica 14. Estómago B. Congestión distribución	71
Gráfica 15. Estómago C. Hipersecreción grado	71
Gráfica 16. Estómago D. Hipersecreción distribución	71
Gráfica 17. Estómago E. Hemorragias grado	71
Gráfica 18. Estómago F. Hemorragias distribución	71
Gráfica 19. Estómago G. Desprendimiento del epitelio grado	72
Gráfica 20. Estómago H. Desprendimiento del epitelio distribución	72
Gráfica 21. Estómago I. Destrucción del epitelio grado	72
Gráfica 22. Estómago J. Destrucción del epitelio distribución	72
Gráfica 23. Intestino A. Acortamiento grado	75
Gráfica 24. Intestino B. Acortamiento distribución	75
Gráfica 25. Intestino C. Descamación distribución	75

ABREVIATURAS

ADN	ácido desoxirribonucleico
ADP	adenosín difosfato
ALO	lote aloxana
ATP	adenosín trifosfato
AW1	lote aloxana tratamiento 1 wereque
AW2	lote aloxana tratamiento 2 wereque
AW3	lote aloxana tratamiento 3 wereque
BCO	lote blanco
Cm	centímetros
DM	Diabetes mellitus
DMID	Diabetes mellitus insulino dependiente
DMNID	Diabetes mellitus no insulino dependiente
gr	gramos
HbA _{1c}	Hemoglobina glucosilada
H-E	Hematoxilina-Eosina
Hrs	Horas
kg	kilogramos
L	litro
mg	miligramos
min	minutos
ml	mililitro
mm	milímetro
nm	nanómetros
PPAI	Péptido amiloide de los islotes
SCPA	Sin cambios patológicos aparentes
seg	segundos
SSF	Solución salina fisiológica
W	lote wereque
µm	micrómetro

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es un grupo heterogéneo de trastornos del sistema endocrino, que se caracteriza por un deterioro en la capacidad para metabolizar carbohidratos y grasas, lo que origina un aumento en la concentración de glucosa (hiperglucemia) y lípidos (hiperlipidemia). La anormalidad en el metabolismo se debe a la secreción inadecuada de insulina o a la ineficacia de la disponible. De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes, ésta enfermedad se clasifica principalmente en: diabetes tipo I ó insulino dependiente y diabetes tipo II no insulino dependiente; y destaca que de todos los casos diagnosticados de 90 al 95 % son de diabetes tipo II. En México, la información publicada por la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónico-Degenerativas, así como por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), indican que las enfermedades crónico-degenerativas como el cáncer y la diabetes mellitus son las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el país. ⁽¹⁶⁾

En el control médico de este padecimiento, la medicina oficial utiliza tratamientos que generalmente se basan en hipoglucemiantes, tales como las sulfonilureas y biguanidas, y recomienda control dietario y actividad física. ⁽³⁾

Sin embargo, tanto el costo de los medicamentos, como lo difícil que le resulta al paciente el manejo de la dieta, llevan a que frecuentemente el paciente abandone dicho tratamiento. ⁽¹⁶⁾

Todos estos factores, hacen que el paciente busque alternativas médicas que por un lado le resulten más económicas y de fácil manejo, y que, sean parte del conocimiento socio-cultural de su entorno. Entre ésta se encuentran productos “naturales” que incluyen plantas frescas o secas así como recursos naturales industrializados. Al respecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce que la población ha emprendido una búsqueda de atención a la salud a través de la medicina alternativa. ⁽¹⁶⁾

De las interacciones del hombre con su entorno vegetal surge el conocimiento de los beneficios que las plantas le proporcionan como alimento, además de sus propiedades curativas. Las culturas china, indú y egipcia han dejado evidencias reales sobre el consumo de remedios herbolarios durante miles de años. ⁽¹⁵⁾

En países como Estados Unidos, algunos estudios señalan que en la última década se ha incrementado la demanda de medicina alternativa en un 25 %, sobre todo en

padecimientos crónicos como cáncer, dolores crónicos y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. ⁽¹⁶⁾

Es pertinente señalar que las plantas medicinales constituyen una alternativa viable para resolver en buena medida los problemas de salud en México de manera complementaria o inclusive integral y de bajo costo. Así mismo, es importante destacar que nuestro país ocupa el tercer lugar a nivel mundial por la gran biodiversidad vegetal que hay en su territorio. ⁽¹⁵⁾

En México, existen algunos reportes al respecto. Leyva et. al, en un estudio a nivel nacional sobre las distintas respuestas que los individuos tienen ante las enfermedades, encontró que el 61 % de los sujetos estudiados -incluyendo diabéticos- se atienden por ellos mismos sin recurrir a alguna institución de salud, principalmente por falta de recursos económicos.

Por su parte, Campos et. al, señala que en pacientes diabéticos de la Cd. de México, éstos además del tratamiento médico, utilizan la herbolaria. De igual manera, otro estudio indica que el 85 % de las personas con este padecimiento consideran insuficiente el tratamiento médico y manifiestan la necesidad de auxiliarse con otros recursos terapéuticos, generalmente de la herbolaria. Por su parte, la Secretaría de Salud (SS) de México ha reconocido este tipo de prácticas y ha abierto una Dirección de Medicina Tradicional y Desarrollo Intercultural.

La medicina alternativa complementaria, que se utiliza está conformada principalmente con plantas y la población que la práctica es variable ya que en Europa va del 20 al 65 %, en Estados Unidos es de 39 % y en México el 85 %.

Está demostrado que la diabetes mellitus representa un sistema muy articulado que altera la fisiología, el metabolismo y la citoarquitectura del hígado; en este estado patofisiológico prevalecen estrechamente procesos oxidativos y la lipoperoxidación de las membranas celulares.

En algunas plantas se encuentran moléculas que tienen un potente efecto hepatoprotector contra las peroxidaciones que suceden en el hígado enfermo. ⁽¹⁵⁾

De estas plantas se ha logrado demostrar, experimental y clínicamente, su efecto hipoglucémico. Sin embargo, poco se sabe acerca de su mecanismo de acción, aspecto primordial para poder fundamentar y validar científicamente su uso en los pacientes. De

estas plantas se han propuesto diferentes extractos que han demostrado ser activos en animales sanos y con diabetes. Por lo tanto es probable que su efecto se deba a un incremento en los niveles circulantes de insulina.⁽¹⁷⁾

En este sentido, el objetivo del presente trabajo es llevar a cabo la investigación por microscopía óptica de las reacciones adversas a nivel digestivo y renal en ratas Wistar tras la administración de Wereque para conocer la seguridad que este producto ofrece en dosis empleadas como hipoglucemiantes.

2.1 FISIOLOGÍA DEL PÁNCREAS

INSULINA: SÍNTESIS, SECRECIÓN Y METABOLISMO

Efectos fisiológicos y mecanismo de acción:

La insulina tiene múltiples acciones que modifican la función de casi todos los tejidos y órganos. Su actividad depende de diversos factores, entre los que se mencionan la cantidad de hormona, el tipo de tejido y la cantidad de nutrientes circulantes. Es indudable que los tejidos y nutrientes que más relación tienen con la insulina son: el hígado, el músculo y el tejido adiposo, entre los primeros; así como los carbohidratos, lípidos y proteínas, entre los segundos.

1. Carbohidratos:

a) Músculo:

- Ⓢ Aumenta la captación celular de glucosa.
- Ⓢ Aumenta el transporte a través de la membrana.
- Ⓢ Aumenta la acción permisiva en fosforilación.
- Ⓢ Incorpora glucosa a glucógeno por actividad de la glucogenosintetasa.

b) Hígado:

- Ⓢ Acelera la síntesis de glucógeno por acción de la glucogenosintetasa.
- Ⓢ Suprime la glucogénesis.
- Ⓢ Disminuye la producción de glucosa.
- Ⓢ La captación celular de glucosa es independiente de la insulina en esta glándula.

c) Tejido adiposo:

- Ⓢ Aumenta la captación celular de glucosa e incorpora la glucosa a los ácidos grasos y triglicéridos.
- Ⓢ Lipogénesis

2. Lípidos:

a) Tejido adiposo:

- Ⓢ Favorece la síntesis y conversión de glucosa a triglicéridos.
- Ⓢ Aumenta la captación de acetato y ácidos grasos.

- Ⓢ Inhibe la liberación de ácidos grasos.
- Ⓢ Antagoniza la lipólisis, la glucogenólisis y la proteólisis.
- Ⓢ Regula la producción de cuerpos cetónicos.

3. *Proteína:*

a) Hígado y tejido adiposo:

- Ⓢ Aumenta la captación de aminoácidos.
- Ⓢ Aumenta el transporte a través de la membrana celular.
- Ⓢ Aumenta la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos.

4. *Acciones generales:*

- Ⓢ Activa el transporte a través de la membrana celular en todos los tejidos.
- Ⓢ Controla el metabolismo intermedio.
- Ⓢ Posible control sobre la expresión del código genético a través de la síntesis de proteínas.
- Ⓢ Estimula la formación de ATP, ADN, ARN y ARN mensajero (mARN).

El mecanismo íntimo de acción de la insulina se ha explicado mediante su unión a un receptor específico, de carácter protéico, que se encuentra en la membrana celular y que modifica la permeabilidad y el transporte de compuestos específicos; también modifica funcionalmente otros elementos subcelulares nucleares y citoplasmáticos. Este receptor es una glucoproteína asimétrica, de peso molecular aproximado de 300,000, que se ha encontrado en la membrana celular del hígado y células grasas, así como en los leucocitos, los eritrocitos y los fibroblastos.

Recientemente se encontraron anticuerpos en el receptor de insulina, así como decrementos en el número de éstos en diversos síndromes clínicos caracterizados por *diabetes mellitus*, resistencia a la insulina, *acanthosis nigricans* y otros estigmas sugestivos de autoinmunidad. ⁽³⁾

División del páncreas

El páncreas es un conducto glandular de unos 15 cm de longitud, 3.4 cm de anchura y un peso de 70-100 g. Su superficie está subdividida en lóbulos, que se pueden apreciar a

simple vista y palpar. El páncreas es un órgano retroperitoneal secundario que se une a la pared posterior del abdomen entre el duodeno y el nilio del bazo. Rodea los vasos mesentéricos superiores a modo de cayado.

División macroscópica

- ☉ Cabeza del páncreas
- ☉ Cuerpo del páncreas
- ☉ Cola del páncreas

Conductos excretorios

- ☉ Conducto pancreático principal: atraviesa la glándula en toda su longitud.
- ☉ Conducto pancreático accesorio: desemboca en la papila duodenal menor, por proceder el páncreas de dos esbozos separados, ventral y dorsal.

Vascularización

El páncreas, muy alargado, se encuentra en el límite de los territorios del tronco celíaco y la mesentérica superior. Llegan al páncreas muchas ramas de pequeño calibre de estos grandes troncos arteriales.

División interna

En el páncreas humano se han combinado dos órganos con funciones muy diferentes:

- ☉ Una glándula digestiva.
- ☉ Una glándula de secreción interna.

PÁNCREAS EXOCRINO

Funciones: La “glándula salival” abdominal es, en primer lugar, una glándula del tubo digestivo. Las células glandulares “excretoras” producen diariamente uno o dos litros de “saliva abdominal”, una secreción muy líquida rica en bicarbonato con enzimas para la digestión de las proteínas, los ácidos nucleicos, los hidratos de carbono y la grasa. Se excreta a través del sistema ductal excretor del páncreas al intestino.

Enzimas: Las proteasas tripsina y quimotripsina se excretan en forma de sus precursores inactivos (tripsinógeno y quimotripsinógeno) al intestino, donde se activan mediante una enteroquinasa.

PÁNCREAS ENDOCRINO: órgano insular

En medio del tejido glandular excretor se encuentran “islotes” de células de tinción más clara (en especial en la cola del páncreas). Según el tipo de los gránulos de secreción que contienen, podemos distinguir cinco **formas de células**.⁽¹⁾

El componente endocrino del páncreas está formada por entre 500 000 y 1 000 000 de pequeñas unidades glandulares.

Organización funcional de los islotes pancreáticos

Los islotes fueron descritos por Paul Langerhans en su tesis doctoral en 1869. En 1889, Minkowski y von Mering establecieron la relación de la glándula con el metabolismo de los carbohidratos y la diabetes. Lacy fue el primero en demostrar que la insulina se produce en las células beta.

Los islotes están conformados por células epiteliales endocrinas separadas de la porción exocrina por una capa de fibras de colágena; miden alrededor de 150 a 200 µm de diámetro y se distribuyen en mayor proporción en la cola del páncreas. En los islotes de Langerhans se han identificado cuatro tipos de células, en las cuales se secreta específicamente determinado tipo de hormonas. (Tabla 1)

Tabla 1. Tipos celulares y hormonas de los islotes de Langerhans.

Célula	Hormona	Localización regional predominante
A o alfa	Glucagon	Cuerpo y cola
B o beta	Insulina	Cuerpo y cola
D o delta	Somatostatina	Cuerpo y cola
D1	Péptido intestinal vasoactivo	
F o PP	Polipéptido pancreático	Porción posterior y caudal de la cabeza

Interacción de las células alfa, beta y delta

La interacción facilitada por la estrecha cercanía de las células de los islotes determina un efecto parácrino, al parecer importante para el control de la secreción de cada una de las células de los islotes.

Se ha señalado la presencia de comunicaciones a través de canales intracelulares en sitios de unión de las células, que permitirían el paso de secreciones de una a otra célula. El mismo estímulo que provoca la liberación de insulina tiene efecto inhibitor sobre las células alfa, y también sobre la secreción de las células delta; además inhiben la secreción de glucagón.

Células β

En su mayor parte se localizan en el cuerpo, la cola y la porción anterior de la cabeza del páncreas y constituyen entre el 70 y 80 % de las células endocrinas de los islotes. Su importancia radica en la producción de insulina y en la capacidad de secretar amilina o péptido amiloide de los islotes (PPAI), que se cosecreta con la insulina, lo que ocasiona concentraciones circulantes alrededor de 10 % de las de insulina. Se encuentran en cantidades elevadas en el páncreas de muchos pacientes con diabetes tipo 2. Las altas concentraciones de PPAI disminuyen la captación de glucosa e inhiben la secreción endógena de insulina. Esto ha sugerido que pudieran participar en la fisiopatología de la diabetes tipo 2. La administración de antagonistas de amilina en ratas hace que disminuya la glucemia y aumenten las concentraciones de insulina, lo que sugiere que el PPAI puede inhibir tónicamente la secreción de insulina.

Biosíntesis de insulina

El gen que da lugar al inicio de la señal para la síntesis de insulina se encuentra en la región p13 del brazo corto del cromosoma 11. Al codificarse la señal genética en el ARN mensajero (proceso que dura unos 40 min) se produce un péptido precursor de 109 aminoácidos en el retículo endoplásmico de la célula beta, la *preproinsulina*. En un tiempo no mayor de 30 seg., este péptido es transformado, por enzimas microsómicas proteolíticas, a *proinsulina*. La proinsulina tiene 86 aminoácidos que inmediatamente se doblan y forman dos cadenas (A y B) unidas a su vez por un segmento conector a la altura del aminoácido 35. Esta acción es catalizada por la enzima proteínica tiorreductasa

en el retículo endoplásmico rugoso. Este péptido es transportado y almacenado en el aparato de Golgi en forma de gránulos cubiertos de clatrina. Después, pierde su cubierta y por acción de dos endoproteasas, parecidas a tripsina y carboxipeptidasa, que actúan sobre los aminoácidos 3-arginina y 1-lisina, se producen en cantidades equimolares insulina y una cadena residual de 31 aminoácidos conocida como péptido C. Existe una pequeña cantidad de proinsulina que se secreta intacta al torrente sanguíneo, cuya vida media es tres o cuatro veces mayor que la insulina, la cual se considera que en pruebas de laboratorio para medición de insulina puede dar reacción cruzada, por lo que 3 a 5 % de la “insulina inmunorreactiva” medida en sangre es proinsulina.

La insulina es un péptido conformado por dos cadenas unidas por dos puentes disulfuro. La cadena A tiene 21 aminoácidos. Otro puente disulfuro intracatenario une a los aminoácidos 6 y 11. La cadena B tiene 30 aminoácidos con vida media de 3 a 5 min, y es degradada en su mayor parte (50 %) en el hígado, además del riñón y la placenta. Normalmente se secretan de 30 a 40 UI/día de insulina en adultos. Las concentraciones basales son alrededor de 10 μ U/ml (0.4 ng/ml o 69 pmol/L), y se incrementan hasta 100 μ U/ml (690 pmol/L) en los primeros 8 a 10 min del periodo posprandial (la respuesta es heterogénea con gran dispersión de valores en sujetos normales). Alcanzan su máximo a los 30 a 45 min y disminuyen a valores basales a los 90 a 120 minutos.

Control de la secreción de insulina

El efecto de la insulina en el hígado consiste principalmente en promover el anabolismo por síntesis y el almacenamiento de glucógeno, así como inhibir su liberación; aumentan la recomposición de triglicéridos, proteínas y VLDL; inhibe la gluconeogénesis y promueve la glucólisis. También tiene un efecto inhibitor del catabolismo al bloquear la glucogenólisis y la cetogénesis. En el músculo estimula la síntesis de proteínas y aumenta el transporte de aminoácidos y la síntesis ribosómica de proteínas. Asimismo, promueve la conformación de glucógeno al activar la glucogenosintetasa e inhibir la enzima glucogenofosforilasa.

En el tejido adiposo, la insulina tiene la capacidad de promover el almacenamiento de triglicéridos por aumento de la lipasa lipoproteínica, del glicerolfosfato alfa y por inhibición de la lipólisis intracelular de triglicéridos mediante supresión de la lipasa intracelular. ⁽²⁾

2.2 FISIOLÓGIA DEL ESTÓMAGO

ESTÓMAGO: Es una porción ensanchada del tubo digestivo en forma de letra J que se sitúa directamente por debajo del diafragma, en las regiones epigástrica, umbilical e hipocondriaca izquierda del abdomen.

Su porción superior es continuación del esófago, mientras que la inferior vacía su contenido en el duodeno, que es la primera parte del intestino delgado.

ANATOMÍA: El estómago se divide en cuatro áreas: cardias, fondo, cuerpo y píloro. El cardias rodea al esfínter esofágico inferior, y la porción redondeada que se sitúa por arriba y a su izquierda es el fondo. Por debajo de este último, está la porción central grande del estómago, el cuerpo, mientras que la región inferior angosta es el píloro. El borde medial (interno) cóncavo del estómago es su curvatura menor, y su borde lateral (externo) convexo, la curvatura mayor. El píloro comunica con el duodeno (del intestino delgado) por medio del esfínter pilórico.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS: La pared del estómago se compone de las cuatro capas básicas del tubo digestivo. Cuando está vacío, su mucosa presenta grandes pliegues o arrugas que pueden observarse a simple vista. El examen microscópico de la mucosa revela la presencia de una capa de epitelio cilíndrico simple con numerosos orificios angostos que llegan hasta la lámina propia. Estas depresiones o glándulas gástricas están revestidas por varios tipos de células secretoras: cimógenas, parietales, mucosas y enteroendócrinas. Las células cimógenas secretan el pepsinógeno, precursor de las enzimas gástricas más importantes. Las células parietales producen el ácido clorhídrico, que participa en la conversión del pepsinógeno a su forma activa, la pepsina, así como el factor intrínseco que participa en la absorción de la vitamina B₁₂, necesaria para la formación de eritrocitos. Las células mucosas, como lo indica su nombre, secretan moco. En forma conjunta, las secreciones de las células cimógenas, parietales y mucosas reciben el nombre de jugo gástrico. Las células enteroendocrinas secretan gastrina estomacal, hormona que estimula la secreción de ácido clorhídrico y pepsinógeno que causa la contracción del esfínter esofágico inferior, aumenta levemente la motilidad del tubo digestivo y relaja el esfínter pilórico.

La mucosa es una membrana productora de moco unida a una capa delgada de músculo visceral. Consiste en dos capas, el epitelio, tejido de revestimiento que está en contacto directo con el contenido estomacal, y una capa subyacente de tejido conectivo laxo, la lámina propia. Por debajo de ésta, se observa una capa de músculo liso conocida con el nombre de muscular de la mucosa.

La lámina propia se compone de tejido conectivo laxo que contiene numerosos vasos sanguíneos y linfáticos, así como nódulos linfáticos (folículos linfoides) dispersos, que son masas de tejido linfático no encapsuladas. Esta capa brinda sostén al epitelio, lo une a la muscular de la mucosa y hace que esté provista de vasos sanguíneos y linfáticos. Éstos son los conductos por los que viajan los nutrimentos desde el tubo digestivo a otros tejidos del organismo. Además, el tejido linfático protege contra enfermedades.

La muscular de la mucosa consiste en fibras de músculo liso que originan la presencia de pequeños pliegues de la mucosa intestinal y aumentan el área de digestión y absorción.

La submucosa consiste en tejido conectivo laxo que une a la mucosa a la tercera capa, la muscular. Es un tejido muy vascularizado que contiene una parte de plexo submucoso (o de Meissner), mismo que forma parte de la inervación autónoma de la muscular de la mucosa. Este plexo también reviste importancia en la regulación de las secreciones del tubo digestivo.

La muscular, incluye tres capas de músculo liso, una longitudinal externa, otra circular intermedia y una oblicua interna. Esta disposición de las fibras permite que el estómago se contraiga de manera muy diversa para mezclar los alimentos, separarlos en pequeñas partículas, mezclarlos con el jugo gástrico y desplazarlos al duodeno.

La serosa es la capa más externa y se compone de tejido conectivo y epitelio, la serosa que recubre al estómago es parte del peritoneo visceral. En la curvatura menor, las dos capas del peritoneo se unen y continúan hacia arriba, hasta el hígado, con el nombre de omento (epiplón) menor.

2.3 FISIOLÓGÍA DEL RIÑÓN

Bases estructurales del riñón de mamíferos

Las funciones del riñón pueden ser agrupadas del siguiente modo:

- Ⓢ Regulación de la *osmolaridad* y del *volumen del líquido corporal*. En esta función los riñones trabajan de forma coordinada con el sistema vascular y regulan el volumen extracelular controlando fundamentalmente la excreción de Na^+ y agua. La regulación de la osmolaridad se realiza a través de la formación de una orina concentrada o diluida.
- Ⓢ Regulación del *balance de electrolitos*, regulando la concentración plasmática de muchos iones como: Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , CO_3H^- , PO_4^{3-} , SO_4^{3-} .
- Ⓢ Regulación del *balance ácido-básico*, controlando la cantidad de H^+ del plasma. Muchas funciones del organismo son muy sensibles al pH, éste debe mantenerse dentro de estrechos límites.
- Ⓢ *Excreción* de productos metabólicos, como: la creatinina, la urea, el ácido úrico, etc.
- Ⓢ *Excreción* de sustancias extrañas, como: pesticidas, compuestos químicos, etc.
- Ⓢ Gluconeogénesis.
- Ⓢ Regulación de la *presión sanguínea*.
- Ⓢ Eritropoyesis (eritropoyetina). La eritropoyetina estimula la formación de glóbulos rojos en la médula ósea.
- Ⓢ Activación de la vitamina D_3 (calcitriol que interviene en la reabsorción de Ca^{++}).

Formación de orina por la nefrona

Hay tres procesos:

- Ⓢ **Filtración glomerular:** de agua y solutos no protéicos (Na^+ , K^+ , Cl^- , glucosa, urea), que es el movimiento de fluidos desde la sangre a la luz de la nefrona. Se produce únicamente en la cápsula de Bowman.
- Ⓢ **Reabsorción tubular:** conforme el material que ha filtrado avanza por el túbulo, parte retorna al líquido intersticial y de ahí a la sangre de los capilares peritubulares.
- Ⓢ **Secreción tubular:** esta situación es la opuesta a la anterior, movimiento de moléculas desde la sangre intersticial y desde ésta a la luz del túbulo.

2.4 FISIOLOGÍA DEL HÍGADO

HÍGADO: Se localiza bajo el diafragma y ocupa la mayor parte del hipocondrio derecho y una parte del epigastrio, en el abdomen.

ANATOMÍA: El hígado está cubierto en su totalidad por peritoneo y de manera completa por una capa de tejido conectivo laxo subyacente al propio peritoneo. Se divide en dos lóbulos principales, los lóbulos derecho e izquierdo, separados por el ligamento falciforme (o suspensorio del hígado). Los lóbulos cuadrado y caudado, de posiciones inferiores y posterior, guardan relación con el derecho. El ligamento falciforme es un repliegue del peritoneo parietal que va desde la cara inferior del diafragma hasta la superior del hígado, entre los dos lóbulos principales de éste. En el borde libre de dicho ligamento se sitúa el ligamento redondo del hígado, que abarca desde el hígado hasta el ombligo. Se trata de un cordón fibroso, resto de la vena umbilical del feto.

La bilis, que es uno de los productos del hígado, entra en los canalículos bilíferos, que se vacían en pequeños conductos. Éstos se fusionan y forman los conductos hepáticos derecho e izquierdo, de mayor calibre, que se unen y salen del hígado con el nombre de conducto hepático común. A su vez, éste se fusiona con el conducto cístico de la vesícula biliar y se forma el conducto colédoco. Por último, éste y el conducto pancreático entran en el duodeno como uno sólo, la ampolla hepatopancreática (ampolla de Vater).

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS: Los lóbulos del hígado consisten en numerosas unidades funcionales o lobulillos, observables con el microscopio. Cada uno de los lobulillos se compone de cordones de células hepáticas (o hepatocitos), dispuestos en forma radial alrededor de una vena central. Entre los cordones, se observan espacios revestidos por endotelio, los sinusoides, por los cuales circula la sangre. Los sinusoides también presentan un revestimiento parcial de células reticuloendoteliales estrelladas (células de Kupffer), de actividad fagocítica, que se encargan de la lisis de los glóbulos rojos y blancos desgastados, así como bacterias. El hígado posee sinusoides en vez de los capilares usuales.

RIEGO SANGUÍNEO: El hígado recibe irrigación sanguínea doble. Le llega sangre oxigenada por la arteria hepática y sangre desoxigenada, que contiene nutrimentos recién absorbidos, por la vena porta. Las ramas de estos dos vasos transportan sangre hasta los sinusoides, donde los hepatocitos captan oxígeno, la mayor parte de los nutrimentos y ciertas sustancias tóxicas. Los nutrimentos se almacenan o emplean en la síntesis de nuevas sustancias y los compuestos tóxicos se almacenan o destoxifican. Los productos que sintetizan los hepatocitos y los nutrimentos que necesitan los demás tejidos de la economía se secretan de nuevo en la sangre. Acto seguido, ésta los drena en una vena central hasta llegar a una vena hepática. A diferencia de otros productos hepáticos, la bilis normalmente no pasa al torrente sanguíneo.

FUNCIONES DEL HÍGADO

1. Produce sales biliares, que utiliza el intestino delgado para la emulsificación y absorción de grasas, colesterol, fosfolípidos y lipoproteínas.
2. Junto con las células cebadas, produce el anticoagulante heparina y muchas de las proteínas plasmáticas, como protrombina, fibrinógeno y albúmina.
3. Las células reticuloendoteliales estrelladas (células de Kupffer) fagocitan los eritrocitos y leucocitos “viejos”, así como algunas bacterias.
4. Los hepatocitos poseen enzimas que degradan las toxinas o las transforman en compuestos menos nocivos. Por ejemplo, cuando se descomponen los aminoácidos para utilizarlos como fuente de energía, quedan compuestos nitrogenados tóxicos (como el amoníaco), que los hepatocitos convierten en urea. Las concentraciones moderadas de urea son menos nocivas para el cuerpo y las excretan con facilidad los riñones y las glándulas sudoríparas.
5. Los nutrimentos recién absorbidos se recolectan en el hígado. De conformidad con las necesidades corporales, éste transforma los monosacáridos excesivos en glucógeno o grasas, que son almacenables, o el glucógeno, grasas y proteínas en glucosa.
6. El hígado almacena glucógeno, cobre, hierro y vitaminas A, B₁₂, D, E y K, así como algunas sustancias tóxicas que no se pueden degradar y excretar. (Se han detectado altas concentraciones de DDT en el hígado de animales incluso en humanos, que comen frutas y verduras rociadas con este insecticida).

7. El hígado y los riñones participan en la activación de la vitamina D.

SECRECIÓN DE LA BILIS: La unidad funcional hepática son los *lobulillos hepáticos*, que poseen en su centro una vena y en la periferia ramas de la vena porta hepática y de la arteria hepática. En el interior de estos lobulillos, los hepatocitos están dispuestos en láminas hepáticas con una o dos células de espesor, separadas por capilares fenestrados y sin membrana basal denominados *sinusoides*, con lo que existe un contacto íntimo entre los hepatocitos y la sangre. La bilis producida por los hepatocitos es segregada a unos conductos finos denominados *canalículos biliares*, que confluyen en conductillos y éstos, progresivamente, en otros conductos principales (canal de Hering). La sangre procede en un 80 % de la vena porta hepática, en la que descargan los capilares del tubo digestivo (no lo hacen directamente a la circulación general), y en un 20 % de las arterias hepáticas. Los hepatocitos toman sustancias de la sangre y segregan una bilis primaria a los canalículos, que no se mezcla con la sangre ya que ésta viaja en sentido opuesto por los sinusoides.

Composición: La bilis es un líquido isoosmótico con un 97-98 % de agua y pH entre 7.8 y 8.6. Contiene *sales biliares* (ácidos biliares conjugados con glicina y taurina); *fosfolípidos*, que solubilizan micelas de colesterol (lecitina, fosfatidilcolina); *pigmentos biliares*, además de colesterol y algunas proteínas. El color amarillo verdoso se debe a los pigmentos biliares, que son productos de excreción derivados del metabolismo de la hemoglobina producidos en el bazo, hígado y la médula ósea; el hígado capta parte de la bilirrubina circulante y la conjuga con ácido glucurónico, con lo que se vuelve hidrosoluble y puede segregarse a la bilis. Los pigmentos biliares son la *bilirrubina* (color rojo anaranjado), la *biliverdina* (verde azulado), el *urobilinógeno* (es incoloro y procede de la transformación de la bilirrubina en intestino por las bacterias), la *urobilina* (amarillo anaranjado) y la *estercobilina* (amarillo dorado). Las sales biliares son formas conjugadas de los *ácidos biliares* (ácido cólico y ácido quenodesoxicólico que proceden del colesterol) con taurina o glicina, principalmente en forma de sales catiónicas, sobre todo de Na⁺.

2.5 FISIOLÓGÍA DEL INTESTINO DELGADO

La mayor parte de la digestión y absorción tiene lugar en un conducto de gran longitud, el intestino delgado. Éste se inicia en el esfínter pilórico (píloro) del estómago, sigue un trayecto tortuoso por las partes central e inferior de la cavidad abdominal y finalmente se continúa con el intestino grueso. Promedia 2.5 cm. de diámetro y 6.35 m de longitud.

ANATOMIA: El intestino delgado se divide en tres segmentos. El duodeno es su parte más corta, se origina en el esfínter pilórico del estómago y tiene una longitud de 25 cm antes de continuarse con el yeyuno. Éste mide unos 2.5 m de longitud y termina en la porción final del intestino delgado, el íleo, que mide unos 3.6 m de longitud y se continúa con el intestino grueso en el esfínter ileocecal.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS: La pared del intestino delgado consiste en las cuatro capas características de la mayor parte del tubo digestivo. Sin embargo, tanto la mucosa como submucosa presentan modificaciones que permiten al intestino delgado completar la digestión y absorción.

La mucosa del intestino delgado presenta numerosas depresiones revestidas por epitelio glandular, las glándulas intestinales (criptas de Lieberkun), que secretan jugo intestinal. La submucosa del duodeno posee las glándulas duodenales (glándulas de Brunner), secretoras de un moco alcalino que protege la pared intestinal contra la acción de enzimas y facilita la neutralización de sustancias ácidas del quimo. Algunas células epiteliales de la mucosa y submucosa están transformadas en células caliciformes que secretan moco adicional.

Dado que casi toda la absorción de nutrientes tiene lugar en el intestino delgado, su estructura está adaptada especialmente para esta función. Su longitud, por sí sola, permite disponer de un área de superficie enorme para la absorción, área que aumenta todavía más como resultado de modificaciones estructurales de su pared. El epitelio que reviste a la mucosa es de tipo cilíndrico simple. Sus células, con excepción de las transformadas en caliciformes, poseen microvellosidades que son prolongaciones digitiformes de la membrana plasmática. El volumen elevado de nutrientes digestivos que difunde hacia el interior de la pared intestinal se debe a que las microvellosidades

aumentan el área de superficie de la membrana plasmática, además de incrementar la disponible para la digestión.

La mucosa del intestino delgado presenta vellosidades, proyecciones de 0.5 a 1 mm de altura que le confieren su aspecto aterciopelado. El número elevado de tales vellosidades (10 a 40 por milímetro cuadrado) aumenta considerablemente el área de superficie epitelial disponible para la absorción y digestión. Cada vellosidad tiene un centro de lámina propia, que es la capa de tejido conectivo de la mucosa. En este tejido, se encuentran incluidos una arteriola, vénula, red de capilares sanguíneos y vaso quilífero linfático. Los nutrientes que difunde a través de las células epiteliales que cubren las vellosidades, atraviesan las paredes de los capilares y vasos quilíferos para entrar en el aparato circulatorio y sistema linfático.

Además de las microvellosidades y vellosidades, un tercer conjunto de prolongaciones, los pliegues circulares, aumenta todavía más el área de superficie para la absorción y digestión. Estos pliegues son rebordes permanentes de la mucosa, de unos 10 mm de altura. Algunos están presentes en todo el perímetro intestinal y otros sólo en una parte. Los pliegues se inician cerca de la porción proximal del duodeno y terminan en la porción media del íleo. Aumentan la absorción porque hacen que el quimo describa un movimiento en espiral, y no en línea recta, a su paso por el intestino delgado. La altura de los pliegues circulares y vellosidades disminuye en la porción distal del íleo, de modo que la mayor parte de la absorción tiene lugar en duodeno y yeyuno.

La muscular del intestino delgado consiste en dos capas de músculo liso. La externa es mas delgada y posee fibras longitudinales, mientras que las fibras son circulares en la gruesa capa interna. Con excepción de una parte importante del duodeno, la serosa (o peritoneo visceral) recubre por completo al intestino delgado.

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES

Definición

Las concentraciones de glucosa en sangre varían durante el día. Aumentan después de cada comida y se recuperan los valores al cabo de las dos horas. Los valores normales son de 70 y 110 mg/dl de sangre por la mañana después de una noche de ayuno normal, resultando menores de 120-140 mg/dl al cabo de dos horas de la ingestión de alimentos o líquidos que contengan carbohidratos (azúcar). Con la edad los valores normales tienden a aumentar.

La insulina es la responsable del mantenimiento de los valores adecuados de azúcar en sangre al permitir que la glucosa sea transportada al interior de las células. La elevación de las concentraciones de azúcar en sangre después de comer o beber estimula al páncreas para producir la insulina, la cual evita el aumento de estos valores en sangre.

La diabetes mellitus es un trastorno en el que los valores sanguíneos de glucosa son anormalmente altos, dado que el organismo no libera insulina o la utiliza inadecuadamente. Se presenta hiperglucemia y, como consecuencia, se desarrollan complicaciones asociadas agudas o crónicas.

Clasificación

Existen varios tipos de diabetes:

- Insulino dependiente (DMID o tipo I). Típica de los jóvenes.
- No insulino dependiente (DMNID o tipo II). Típica de los ancianos.
- Diabetes secundaria o asociada.
- Diabetes gestacional típica de las embarazadas.
- Tolerancia alterada a la glucosa: enfermos intolerantes a la glucosa.

No obstante, la nomenclatura de la diabetes es más correcta como tipo I o tipo II que como insulino dependiente, puesto que esta última induce a error. La diabetes tipo II (no insulino dependientes) requiere de tratamiento insulínico con la evolución de la enfermedad, por ello encontramos numerosos pacientes con diabetes tipo II (DM-NID) en tratamiento con insulina.⁽⁶⁾

Tabla 2. Comparación de la diabetes insulino dependiente con la diabetes no insulino dependiente.

	Diabetes Tipo I	Diabetes Tipo II
Edad de inicio	Por lo general durante la infancia o la pubertad	Con frecuencia edad mayor de 35
Estado nutricional en el momento de iniciar la enfermedad	Con frecuencia desnutrido	A menudo se presenta obesidad
Prevalencia	10 a 20 % de los diabéticos diagnosticados	80 a 90 % de los diabéticos diagnosticados
Predisposición genética	Moderada	Muy fuerte
Defecto o deficiencia	Células beta destruidas que suprimen la producción de insulina	Incapacidad de las células beta para producir cantidades apropiadas de insulina; resistencia a la insulina; otros defectos desconocidos

Diabetes mellitus tipo I (DMID)

Está originada por la destrucción por mecanismos de autoinmunidad de las células β pancreáticas, siendo su velocidad de destrucción variable; así, puede ser rápida en algunos individuos (en especial, los niños) mientras que en otros es lenta (principalmente, en los adultos). Representa la mayoría de los casos diagnosticados de DMID. En cuanto a la edad de presentación, puede ocurrir en cualquier edad aunque lo común es que se presente en niños o adultos jóvenes.

Factores a tener en cuenta para la aparición de DMID:

- Ⓜ Susceptibilidad genética.
- Ⓜ Factor ambiental (infección vírica).
- Ⓜ Respuesta inflamatoria del páncreas.
- Ⓜ Transformación de la superficie de las células β .
- Ⓜ Respuesta inmune.

Diabetes tipo II (DMNID)

Es la forma más frecuente de DM, al representar el 80-90 % de los casos, soliendo debutar con un comienzo insidioso. Se caracteriza por una resistencia a la acción de la insulina que, generalmente, suele asociarse a un déficit relativo de ésta. Así, podemos encontrarnos casos en los que el factor predominante es la resistencia insulínica, mientras que en otros predomina el déficit de secreción de insulina.

Aunque puede presentarse en cualquier etapa de la vida, generalmente comienza después de los 35 años. Se dispone de considerables evidencias a favor de la existencia de una fuerte predisposición genética, si bien este factor genético es complejo, encontrándose también implicados factores ambientales.

En cuanto a los factores ambientales, éstos juegan un importante papel en el desarrollo de la DMNID en los sujetos susceptibles. El riesgo de desarrollar este tipo de diabetes aumenta con la edad, la obesidad y la falta de actividad física. Resulta más frecuente en mujeres con antecedentes de diabetes gestacional y en sujetos con hipertensión o dislipemia.

Síntomas

Estos se relacionan con la alta concentración de azúcar en sangre. Cuando los valores aumentan por encima de 160-180 mg/dl en sangre aparece glucosuria (azúcar en orina); debido a esto se manifiesta una sensación anormal de sed (polidipsia) y, dado que se pierden muchas calorías en la orina, se suele compensar con hambre exagerada (polifagia). Por todo ello se dice que la diabetes es la enfermedad de las tres “p”, poliuria, polidipsia, polifagia.

Otros síntomas son somnolencia, visión borrosa, náuseas y una disminución de la resistencia durante el ejercicio físico.


4. TRATAMIENTOS HIPOGLUCEMIANTES

El objetivo fundamental en el manejo y tratamiento del paciente diabético, independientemente del tipo o fase de evolución en el que se encuentre, es favorecer la utilización adecuada de glucosa durante las 24 horas del día. Esto evitará trastornos metabólicos secundarios y con ello las complicaciones y el deterioro del estado general.

Son varios los aspectos que deben vigilarse para obtener un estado físico y mental óptimo, que permita al paciente desarrollar sus actividades habituales. De gran importancia es el conocimiento, por parte del paciente, del porqué de su enfermedad, así como de cada uno de los detalles relacionados con su control, tanto de los factores desencadenantes como de las medidas adecuadas para corregir aquellas variaciones en su estado de salud. La comunicación entre paciente y médico debe ser constante y amistosa, ya que esto permitirá conocer en forma detallada el tipo de vida, actividades y costumbres de cada caso en particular.

Las medidas terapéuticas a llevar a cabo dependerán fundamentalmente del tipo de diabetes de que se trate, ya sea hereditaria o secundaria; juvenil o estable; de la edad del paciente, de su peso, de su actividad física diaria, de su situación emocional y de factores secundarios agregados y complicaciones del padecimiento. Existen, sin embargo, medidas que podemos considerar generales y aplicables a todos los casos, entre las cuales señalaremos: los hábitos de higiene física y mental, descanso apropiado, horas de sueño necesarias, ejercicio físico rutinario, horario de los alimentos y tratamiento oportuno de procesos patológicos intercurrentes capaces de modificar el curso natural de la enfermedad.

Tabla 3. Objetivos en el tratamiento del paciente diabético.

OBJETIVOS	
Los objetivos de tratamiento van encaminados a aliviar y prevenir tanto los síntomas como las complicaciones de la diabetes.	
	Lograr el bienestar de los pacientes con diabetes mellitus e intolerancia a la glucosa, aliviando y previniendo los síntomas de la hiper e hipoglucemia.

- Evitar o retardar las complicaciones de la diabetes mellitus, logrando un control metabólico óptimo y una reducción de los factores de riesgo cardiovascular para cada paciente. Esto incluye el peso corporal, los lípidos y la presión arterial, así como los niveles de glucosa en sangre. Dejar de fumar es vital.
- Detectar el desarrollo precoz de complicaciones, para poder instaurar el tratamiento en el momento adecuado.

ESTRATEGIAS DE MANEJO

Tratamiento no farmacológico

Educación para la salud
Plan alimentario y control de peso
Actividad física
Tratamiento combinado

Tratamiento farmacológico

Agentes hipoglucemiantes
Antihiperoglucemiantes
Sensibilizadores de la insulina
Insulina
Terapia combinada

4.1 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

La reducción de peso, ejercicio y modificaciones de la dieta disminuyen la resistencia a la *insulina* y corrigen la hiperglucemia de la diabetes tipo II en algunos pacientes. No obstante, la mayoría depende de la intervención farmacológica con agentes hipoglucemiantes orales. A veces se requiere terapéutica con *insulina* para lograr concentraciones satisfactorias de glucosa en suero. ⁽⁴⁾.

PLAN ALIMENTARIO

El primer paso en el tratamiento de la diabetes del adulto joven y del adulto mayor debe ser la instauración de un régimen dietético, sobre todo si presenta sobrepeso. En muchos casos, la pérdida de peso mejora el control glucémico. La mejoría del control metabólico como consecuencia de la pérdida de peso, se debe principalmente a una reducción del patrón de insulinoresistencia.

PRESCRIPCIÓN DE ACTIVIDAD FÍSICA

El ejercicio es un contribuyente principal para controlar el exceso de glucosa en sangre, al intensificar la sensibilidad de insulina en tejidos periféricos, aumentar la unión a dicha hormona y disminuir la obesidad.

El ejercicio facilita el control de la glucemia y en combinación con un plan alimentario adecuado previene, evita o retrasa la aparición de la DMNID en las personas con factores de riesgo asociados a esta enfermedad. El ejercicio logra mejorar a corto plazo la sensibilidad y disminuir la resistencia a la insulina, beneficios que no son acumulables y van desapareciendo días después de interrumpir el ejercicio. El número de receptores de insulina permanece constante con el ejercicio, pero aumenta la unión de la insulina a los adipositos sin que se advierta incremento en la unión a los miocitos. Sin embargo, en ambos tipos celulares, aumentan con el ejercicio el número y la actividad de proteínas para transporte de glucosa. Ello incrementa el transporte de glucosa estimulado por insulina al interior de estas células después del ejercicio, lo cual mejora el control de la glucemia.

Una caminata a ritmo rápido (vigoroso, que permite platicar), por lo menos durante 30 minutos tres veces por semana (siempre y cuando no haya contraindicación) puede proporcionar grandes beneficios para su salud, debido a que en la caminata vigorosa se utilizan y activan grandes grupos musculares, con lo cual se moviliza y metaboliza gran cantidad de glucosa.⁽⁹⁾

4.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Tratamiento de la DMID: un diabético tipo I depende de insulina exógena (inyectada) para controlar la hiperglucemia, mantener concentraciones aceptables de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y evitar la cetoacidosis. [Nota: la tasa de formación de HbA_{1c} es proporcional a la concentración promedio de glucosa en sangre en los meses previos; así la HbA_{1c} proporciona una medida de la eficacia del tratamiento para normalizar la glucemia en diabéticos.] El objetivo de administrar *insulina* a diabéticos tipo I es mantener la concentración de glucosa en sangre lo más próxima posible a lo normal y evitar oscilaciones amplias en la glucemia que pueden contribuir a complicaciones a largo plazo.⁽³⁾

INSULINA:

Desde el descubrimiento de la insulina, el manejo del paciente diabético sufrió un cambio definitivo, su empleo representa la única medida terapéutica adecuada en las formas

lábiles de la enfermedad. Esto ha permitido alargar la supervivencia en forma considerable. Sus usos se limitan al manejo del paciente con diabetes estable que presenta padecimientos intercurrentes que impiden su manejo con hipoglucemiantes; asimismo, en el preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio de pacientes lábiles y estables, durante el embarazo y en el manejo del descontrol grave.

Tratamiento de la DMNID: La meta en el tratamiento de la diabetes tipo II es mantener las concentraciones de glucosa en sangre en límites normales y evitar el desarrollo de complicaciones de la enfermedad a largo plazo. Para ello se utilizan agentes hipoglucemiantes orales. El paciente con mayor probabilidad de responder de manera satisfactoria a los agentes hipoglucemiantes orales es aquel que desarrolla diabetes después de los 40 años de edad y la ha padecido menos de 5 años. Los individuos con enfermedad prolongada a veces requieren una combinación de fármaco hipoglucemiante e *insulina* para controlar su hiperglucemia. Los agentes hipoglucemiantes no deben administrarse a personas con diabetes tipo I.

A. Sulfonilureas

El mecanismo de acción de las sulfonilureas incluye:

1. Estimulación de la liberación de *insulina* de las células beta del páncreas.
2. Reducción de las concentraciones séricas de glucagon.
3. Incremento de la unión de *insulina* a tejidos efectores y receptores.

Entre los principales fármacos están:

- a) Tolbutamida
- b) Derivados de segunda generación Gliburida y Glipicida

Se administran por vía oral, se unen a las proteínas del suero, se metabolizan en el hígado y los excreta el hígado o el riñón. Estos fármacos están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática o renal porque el retardo en la excreción del fármaco ocasiona su acumulación y puede causar hipoglucemia.

La *glimepirida* es una nueva sulfonilureas de segunda generación. Fue la primera sulfonilurea aprobada para el empleo concurrente con insulina, pero carece de ventajas

adicionales sobre las otras sulfonilureas. Su eliminación ocurre por la orina y el excremento. Como todas las sulfonilureas, puede producir hipoglucemia, hiperinsulinemia y aumento de peso.

B. Biguanidas

En este caso tenemos a la *metformina*, una Biguanidas

1. Difiere de la sulfonilureas en que no estimula la secreción de *insulina*.
2. El riesgo de hipoglucemia es menor que con los agentes sulfonilurea.
3. Se puede emplear sola o en combinación con sulfonilureas.
4. Actúa principalmente mediante la reducción de la salida de glucosa hepática, sobre todo por inhibición de la gluconeogénesis.
5. Tiene una gran capacidad para disminuir la hiperlipidemia (las concentraciones de colesterol de LDL y VLDL descienden y el colesterol de HDL se eleva).

Algunos expertos consideran a la *metformina* como el fármaco preferido en los diabéticos tipo II recién diagnosticados la *metformina* se absorbe bien por vía oral, no se une a las proteínas del suero y no se metaboliza. La excreción tiene lugar a través de la orina. Los efectos adversos son ante todo gastrointestinales.

C. Inhibidor de la glucosidasa alfa

En fechas recientes se aprobó la *acarbose* como un fármaco oral activo para el tratamiento de pacientes con DMNID y como un posible coadyuvante de *insulina* para pacientes con DMIN. La *acarbose* inhibe la glucosidasa alfa en el borde en cepillo de las células del intestino y de este modo disminuye la absorción de almidones y disacáridos.

En consecuencia la elevación posprandial de glucosa sanguínea se amortigua.

1. La *acarbose* no estimula la liberación de *insulina* del páncreas ni incrementa la acción de la *insulina* en tejidos periféricos.
2. Por ello no produce hipoglucemia.
3. Puede utilizarse como monoterapia en los pacientes controlados con dieta o en combinación con agentes hipoglucemiantes orales o con insulina.
4. Se absorbe poco.
5. Sus principales efectos colaterales son flatulencias, diarrea y calambres abdominales.

D. Repaglinida

Aunque la *repaglinida* no es una sulfonilurea, tiene acciones en común con los fármacos de este grupo. La *repaglinida* se fija a los canales de potasio sensibles al ATP de las células pancreáticas beta, lo que ocasiona la liberación de insulina.

1. El tratamiento combinado con *metformina* es mejor que la monoterapia con cualquiera de los dos agentes para mejora el control de la glucemia.
2. Se metaboliza hasta productos inactivos en el hígado y su excreción se efectúa en la bilis.
3. Aunque puede producir hipoglucemia, al parecer la incidencia de este efecto es menor que la descrita con las sulfonilureas.
4. No se informan interacciones farmacológicas.
5. Aunque debe establecerse su función futura en el tratamiento de la diabetes del tipo II.

E. Troglitazona y rosiglitazona

La *troglitazona* es la primera tiazolidinodiona aprobada para el tratamiento de los pacientes con diabetes del tipo II, en particular en los que la hiperglucemia no puede controlarse a pesar del tratamiento con insulina.

1. Actúan como sensibilizador de la insulina e incrementa las acciones de esta última en el hígado y el músculo esquelético.
2. Reduce la excreción hepática aumentada de glucosa, frecuentemente en los diabéticos del tipo II con hiperglucemia.
3. Promueve la utilización de la glucosa dependiente de la insulina en el músculo esquelético.
4. La hiperglucemia, la hiperinsulinemia, la hipertrigliceridemia y las concentraciones elevadas de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) mejoran.

Tabla 4. Resumen de los agentes antidiabéticos orales. ⁽³⁾

Nombre genérico	Duración de acción (horas)	Comentarios
Sulfonilureas de primera generación		
Tolbutamida	6-12	El hígado la metaboliza a un producto inactivo; los riñones la excretan; se toma de dos a tres veces diarias
Clorpropamida	60	El hígado la metaboliza (~70 %) a metabolitos menos activos y los riñones la excretan en forma intacta (~30%); puede potenciar el efecto de la hormona antidiurética; se toma una vez al día
Tolazamida	12-24	El hígado la metaboliza en productos activos e inactivos; el riñón la excreta; se toma de una a dos veces diarias
Sulfonilureas de segunda generación		
Glipicida	12-24	El hígado la biotransforma en sustancias inactivas; el riñón la excreta; se toma una a dos veces por día
Glipicida (de liberación prolongada)	24	La preparación de liberación prolongada produce niveles sanguíneos constantes
Gliburida (Diabeta, Micronase)	16-24	El hígado la biotransforma en productos predominantemente inertes; es excretada por la bilis y por los riñones; se toma de una a dos veces al día
Gliburida (Glynase, PresTab)	12-24	Las partículas de pequeño tamaño facilitan su rápida absorción
Biguanidas		
Metformina	~ 5.5	No se metaboliza; los riñones la excretan; puede emplearse sola o en combinación con sulfonilureas
Inhibidores de la α-glucosidasa		
Acarbosa	~ 2	La absorción yeyunal de nutrientes se vuelve más lenta por inhibición de la α -glucosidasa; se toma con alimentos
Tiazolidinedionas		
Troglitazona	24	Disminuye la resistencia a la insulina

4.3 TRATAMIENTO ALTERNATIVO

Con relación a la medicina alternativa que se practica, ésta básicamente se refiere al uso de la herbolaria y destaca la utilización de plantas frescas o secas. Otros recursos empleados también son los productos industrializados que se adquieren en tiendas naturistas, que tienen la característica de ser una mezcla de varias plantas las que son empleadas en forma de té ó bien extractos de plantas encapsuladas, como en el caso del ajo y el nopal. ⁽¹⁶⁾

Los hipoglucemiantes orales ocasionan múltiples efectos adversos

El tratamiento más usado para la DMNID utiliza los hipoglucemiantes orales, pero todos ellos ocasionan efectos adversos en el organismo. Las sulfonilureas y las meglitinidas, que actúan como secretagogos de insulina, producen problemas gastrointestinales; las Biguanidas y los inhibidores de la α -glucosidasa, que disminuyen la absorción intestinal de glucosa, ocasionan problemas gastrointestinales, así como fallas renales y cardiovasculares. La tiazolidinedionas, que incrementan la captación de glucosa en los tejidos blanco (músculo, hígado y tejido adiposo), inducen obesidad y osteoporosis. Los hipoglucemiantes orales revierten insuficientemente la hiperglucemia y fallan a medida que la severidad de la enfermedad progresa y tarde o temprano el paciente diabético debe recibir insulina exógena. Es altamente deseable encontrar agentes antidiabéticos que induzcan la captación de glucosa por las células pero que, a diferencia de la insulina o de hipoglucemiantes orales como las tiazolidinedionas, no estimulen simultáneamente la adipogénesis.

La herbolaria mexicana es una alternativa para el tratamiento de la diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un síndrome que afecta a las personas cada vez más en todos los países del mundo. En México se trata normalmente con los extractos herbarios. El tratamiento puede ser sobre todo de beneficio considerable durante las fases tempranas de la enfermedad. Un total de 306 especies tiene archivos de uso popular en el tratamiento de este síndrome en México. Entre las que tenemos obtusifolia de *Cecropia Bertol* (Cecropiaceae) myriochaetum de *Equisetum el Schlecht y Cham* (Equisetaceae) panamense de *Acosmium* (Benth) Yacolev (Fabaceae) ficifolia de *Cucurbita Bouché*

(Cucurbitaceae) mexicana de Agarista (Hemsl.), Judd. (Ericaceae) veronicaefolia de Brickellia (Kunth) A. Gray (Asteraceae) aculeata de Parmentiera (Kunth) (Bignoniaceae) por nombrar algunas.

Sin embargo hay que mencionar que hay enormes huecos sobre el conocimiento de la toxicología y farmacocinética de los principios activos así como el metabolismo de estas especies.

Se sabe que la Diabetes mellitus es un desorden endocrino que, según OMS, afecta a más de 176 millones de personas en el mundo; en México se estima que el número de pacientes diabéticos aumentará de más de 2 millón en 2002 a más de 6 millón en 2030. Según los servicios de salud en 2001 la diabetes fue la primera causa de mortalidad entre la población mexicana debido a las complicaciones unidas a la diabetes como enfermedades del corazón, retinopatías, enfermedades del riñón y neuropatías. En la Diabetes mellitus se presenta un desorden metabólico de etiologías múltiples que se caracteriza por una hiperglucemia crónica con perturbaciones de los hidratos de carbono, grasas y el metabolismo de la proteína, que es el resultado de los defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambos. En México, los pacientes diabéticos usan las plantas con o sin la medicación biomédica. Normalmente, pacientes diagnosticados utilizan tratamientos de medicina tradicional con plantas que compran en su localidad. En algunos casos, los pacientes usan estos tratamientos en lugar de las medicaciones convencionales, ya que estas últimas aumentan las complicaciones, como las hospitalizaciones, la cetoacidosis, y las hiperglucemias agudas. En Alemania, están disponibles por lo menos dos productos para el tratamiento de diabetes, basado en las plantas medicinales mexicanas: Hando, Nopal, fabricado por Hando Austria y Sucontral (Coplachi: el sp de Hintonia.) manufacturado por Harras Pharma, Munich. Ha habido muchos estudios de las plantas con efecto hipoglucemiante y una gran variedad de compuestos se han aislado (alcaloides, terpenos, flavonoides, etc.), pero el principal reto es el desarrollo extenso de la investigación en las clínicas médicas para conocer los fitofármacos adecuados que serían de utilidad para dar los beneficios a los pacientes. En este contexto, es importante recordar que la metformina, una droga moderna, (una biguanidina), es derivado de un producto natural activo galegine. Esta es una guanidina que fue aislada de una planta, el *oficinalis* de Galega L. que se usó en los tiempos medievales para relevar la intensa micción en el diabético.

5. WEREQUE

La herbolaria mexicana es una alternativa para el tratamiento de la Diabetes Mellitus

Aunque la administración de insulina o de hipoglucemiantes orales son los tratamientos farmacológicos aceptados en México para el tratamiento de la DM, un alto número de diabéticos recurre a terapias alternativas como la herbolaria. Más de 250 especies vegetales son usadas en México para el tratamiento empírico de la DM, aunque sólo algunas de estas plantas se han estudiado experimental o clínicamente.

Los estudios realizados en campo indican que las plantas empleadas en el tratamiento empírico de la DM son usadas como extractos acuosos principalmente.

Cecropia obtusifolia Bertol, un árbol monopólico de 20 m de alto con amplia distribución en las zonas tropicales de nuestro país es una de las plantas utilizadas tradicionalmente como antidiabéticas en México. Extractos acuosos de *C. obtusifolia* disminuyeron en casi 20 % los niveles de glucosa sanguínea en conejos sanos y en ratas tratadas con estreptozotocina, un fármaco que destruye a las células β pancreáticas productoras de insulina. El extracto metabólico de esta planta redujo en 30 % los niveles de glucemia en ratones sanos. Dos estudios clínicos mostraron que el extracto acuoso de *C. obtusifolia* disminuyó en 15 y 17 %, respectivamente, los niveles de glucosa en pacientes en ayuno.

Guazuma ulmifolia, otra planta ampliamente utilizada en el tratamiento empírico de la DM, es un arbusto de 2 a 15 m de altura distribuido en todo México, conocido comúnmente como “guázima”. Un extracto acuoso de *G. ulmifolia* disminuyó en 22.2 % los niveles de glucosa sanguínea en conejos sanos. Ese mismo estudio indicó que *G. ulmifolia* presentó la mayor capacidad hipoglucemiente de 28 planta estudiadas.

Otra especie vegetal usada en el tratamiento empírico de la DMNID es *Ibervillea sonora* una planta trepadora de raíz perenne distribuida en el noroeste de México conocida popularmente como “Wereque”. El extracto acuso de esta planta redujo en 40 % los niveles de glucosa en ratones. Este mismo estudio mostró que la actividad hipoglucemiente de esta planta no es afectada por el proceso de decocción de la raíz.

Teucrium cubense, una herbácea distribuida en el centro sur de México, conocida comúnmente como “agrimonia”, es también ampliamente usada en el tratamiento empírico de la DMNID. Un extracto acuoso de *T. cubense* disminuyó en 19.4 % los niveles de glucosa sanguínea en conejos sanos.

Por otro lado, *Opuntia joconostle* y *Opuntia leucotricha* son dos especies arborescentes de la familia Cactaceae y de distribución en el altiplano mexicano. Estas dos cactáceas se encuentran entre las plantas con mayor uso en México para el tratamiento empírico de la DM a pesar de que no existen estudios experimentales sobre sus propiedades hipoglucemiantes.

Posibles mecanismos de acción de las plantas antidiabéticas

Las plantas antidiabéticas pueden ejercer sus efectos a través de tres mecanismos principales:

- 1) Disminuyendo la absorción intestinal de glucosa.
- 2) Estimulando la secreción de insulina por las células β -pancreáticas.
- 3) Favoreciendo la incorporación de glucosa en tejidos blandos (músculo, hígado y tejido adiposo).

A pesar del uso extendido de la *C. obtusifolia*, *G. ulmifolia*, *I. sonorae*, *O. joconostle* y *T. cubense* en el tratamiento empírico de la DMNID, sus principales activos y sus mecanismos de acción son aún desconocidos. Los resultados obtenidos en estudios con animales de laboratorio y en estudios clínicos destacan la posibilidad de que las propiedades hipoglucemiantes de estas plantas puedan atribuirse a un efecto estimulante de la secreción de la insulina. ⁽²⁰⁾

Ibervillea sonorae, conocido como “el wareke”, “el guareke”, “el wereque” es una cucurbitácea (familia botánica a la que también pertenecen las calabazas, el melón y la sandía) que se desarrolla en zonas de clima cálido seco con vegetación desértica; es una planta trepadora de raíz perenne*, con la presencia de una planta hembra y una planta macho. La raíz es tuberosa*, puede llegar a alcanzar proporciones sorprendentes y pesar hasta ocho kilos. ⁽¹¹⁾

Se distribuye en los estados de Sinaloa y Sonora en México.

Mayo, Opata, Seri y Yaqui, son algunas de las tribus indígenas que han usado esta planta tradicionalmente para las dolencias de la piel.

Ignacio Pfefferkorn, un misionero Jesuítico que se pasó 11 años en la región antigua del estado de Sonora, mencionó que “el wereque” se ha recomendado algunas veces para el tratamiento de las heridas desde el siglo XVIII.

La decocción de la raíz de *Ibervillea sonora* es una de las preparaciones favorablemente usadas como remedio en México para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Sin embargo, hasta ahora, las propiedades antidiabéticas de esta planta no se han investigado. ⁽¹⁹⁾

El sabor del wereque es muy amargo, esta es la razón principal por la cual desde hace aproximadamente 20 años se empezó a utilizar para controlar la diabetes. En la actualidad, su uso para la diabetes se ha extendido a nivel nacional.

La venta del wereque para combatir la diabetes se inició a finales de la década de 1980, particularmente en la ciudad de Hermosillo, Sonora. Para la década de 1990, se comercializó en un mayor número de mercados del estado de Sinaloa, en especial en Los Mochis y Culiacán. Su venta en pequeñas cantidades empezó en 1995 en el centro del país. La importancia de esta raíz ha llamado la atención de especialistas que hoy investigan sus propiedades para tener la certeza de que se trata de una planta de uso seguro, es decir, no tóxica. Aunque los primeros resultados indican su efecto positivo en el control de la diabetes, aún falta realizar más estudios.

La raíz de wereque, que se puede extraer todo el año, se saca de la tierra con la ayuda de un pico de acero, como los utilizados por los albañiles. ⁽¹¹⁾

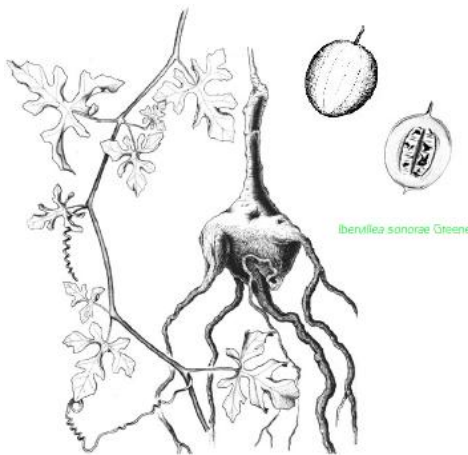


Figura 1:

Imagen tomada de: López C, Shanley P, Cuba Cronkleton. 2006. “**Riquezas del bosque: Frutas, remedios y artesanías en América Latina**”

Los recolectores venden la raíz a un precio que varía entre 50 y 60 pesos mexicanos (4.50 y 5.40 dólares) por costal. La raíz también se vende pulverizada en cápsulas o en pequeñas bolsas de aproximadamente un cuarto de kilo; de una raíz mediana se pueden obtener hasta siete bolsas de polvo. También se puede adquirir en los mercados regionales de ciudades de

Sonora, como Ciudad Obregón o Navojoa, así como en alguna ciudad del centro de México.

La aceptación del wereque como un recurso promisorio en el tratamiento de la diabetes nos lleva a la necesidad de reconocer que hace falta evaluar el riesgo que puede estar sufriendo la especie al extraerse su raíz, ya que de esa forma se corta el ciclo de vida de la planta. Además de continuar con los estudios para conocer los beneficios y efectos del wereque en el control de la diabetes. ⁽¹¹⁾

El extracto orgánico de *Ibervillea sonorae* (extracto diclorometánico) redujo la glucemia de manera significativa en ratas con diabetes moderada, pero no en ratas con diabetes severa, además se ha detectado que la planta requiere de la presencia de insulina para ejercer su acción. ⁽²⁵⁾

Es necesario tomar en cuenta que *Ibervillea sonorae* así como otras plantas usadas empíricamente como antidiabéticas en México y en el mundo, representan una alternativa viable para el control de la DM, por lo que su investigación farmacológica y química debe continuarse. ⁽²⁴⁾

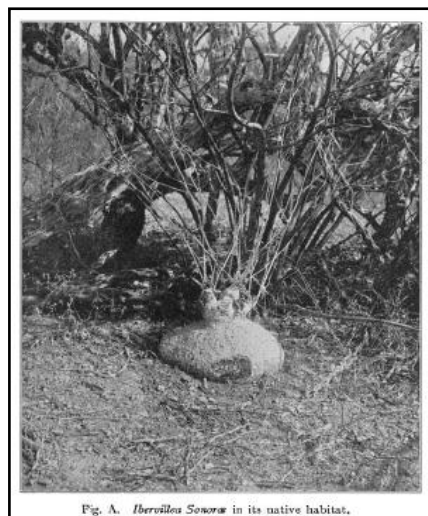
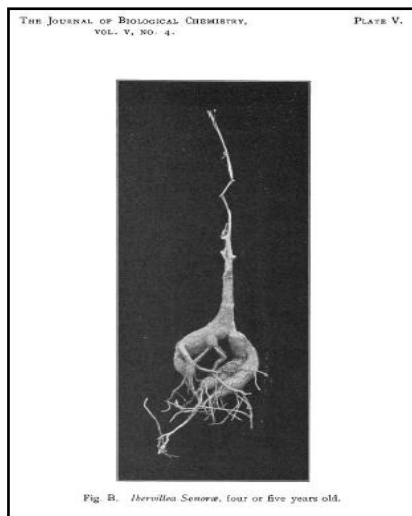


Figura 2. Imágenes tomadas de Julia T. Emerson y William H. Welker. **“Algunas notas en la composición química y la toxicidad de *Ibervillea sonorae*”**

6. REACCIONES ADVERSAS

Las precauciones y la seguridad

No ha habido ninguna evaluación toxicológica de la planta, aunque, empíricamente, se conoce por poseer una acción abortiva. Por esta razón, el wereke nunca debe usarse internamente, en cualquier formulación, durante el embarazo y la lactación.

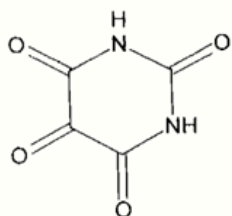
Interacciones de *Iberbillea sonora* con algún medicamento

Aunque falta realizar estudios sobre las posibles interacciones con las drogas convencionales, ya que es posible que exista una interacción con hipoglucemiantes como las sulfonilureas y biguanidinas, por ejemplo cuyos efectos pueden ser aumentados.

7. ALOXANA

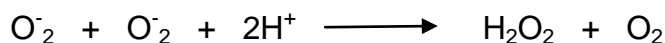
La inducción experimental de diabetes en ratas se logra usando sustancias químicas que selectivamente destruyen las células β pancreáticas.

La Aloxana [2,4,5,6-(1H,3H)-pirimidinatetrona, $C_4H_2N_2O_4$] es una sustancia hidrofílica e inestable, el pH es neutro y su tiempo de vida media es de 1.5 minutos y se prolonga a temperaturas por debajo de 37 °C. Fue descrita por primera vez por Brugnatelli en 1818. Wohler y Liebig usaron el nombre "Aloxana" y describieron su síntesis por oxidación del ácido úrico. Las propiedades diabetogénicas de este fármaco fueron reportadas muchos años después por Dunn. Sheehan y Mc Leite en 1943, quienes estudiaron los efectos de su administración en conejos, reportaron una necrosis específica de islotes pancreáticos. Desde entonces, la Aloxana ha sido comúnmente utilizada en modelos animales de Diabetes mellitus insulino dependientes.



Estructura química de la Aloxana.

La acción de la Aloxana en el páncreas es precedida por su rápida captación por las células β . Formando especies reactivas de oxígeno debido a su reducción. La Aloxana reacciona con dos grupos SH de la glucocinasa, resultando la formación de enlaces disulfuro e inactivación de la enzima. El ácido dialúrico se forma como resultado de la reducción de la Aloxana, ésta es entonces re-oxidada generando radicales superóxido. La reacción entre la Aloxana y el ácido dialúrico provoca radicales intermediarios de la Aloxana (HA) y se forma un compuesto no identificado que absorbe a 305 nm. El último aparece cuando la Aloxana es reducida por glutatión (GSH). Los radicales superóxido son capaces de liberar iones férricos desde ferritina y reducirse entonces a iones ferrosos. El Fe^{+3} puede también ser reducido por radicales de Aloxana. Asimismo, los radicales superóxido sufren dismutación a peróxido de hidrógeno.



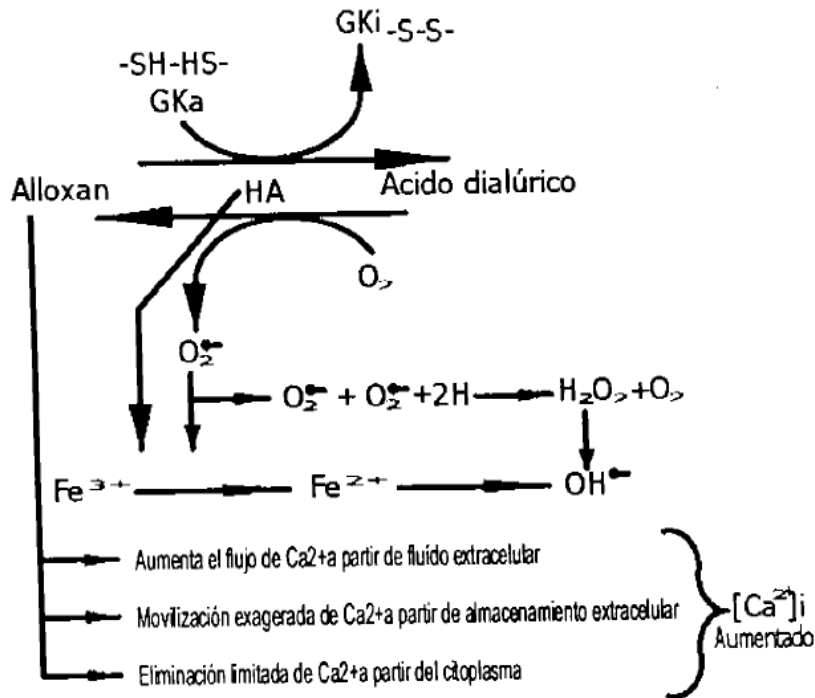
Esta reacción puede ocurrir espontáneamente o puede ser catalizada por superóxido dismutasa. En la presencia de Fe^{2+} y peróxido de hidrógeno, el aumento de radicales hidroxilo reactivos son entonces formados de acuerdo a la reacción de Fenton.



Uno de los objetivos de las especies reactivas de oxígeno es el DNA de las células de los islotes pancreáticos. Su fragmentación toma lugar en las células β expuestas a la Aloxana. El daño al DNA estimula la poli-ADP-ribosilación, un proceso que participa en la reparación de DNA.

La Aloxana eleva libremente la concentración de calcio en el citosol de las células β del páncreas, induce la entrada del calcio desde fluidos extracelulares, exagerando la movilización de calcio desde almacenamiento celulares y su ilimitada eliminación desde el citoplasma. La entrada de calcio se intensifica debido a la despolarización que ejerce la Aloxana, abriendo los canales de calcio de las membranas de las células β pancreáticas.

Las exageradas concentraciones de calcio contribuyen a la liberación suprafisiológica de insulina y especies reactivas de oxígeno, que causan el daño de las células β pancreáticas. ⁽¹⁴⁾



Representación esquemática del mecanismo de acción de la Aloxana. ⁽¹⁴⁾

OBJETIVO

Evaluar las reacciones adversas que se producen por la administración de una infusión de Wereque en ratas Wistar diabéticas tras la administración de **Aloxana** por medio de estudios histopatológicos para conocer la seguridad que este producto ofrece a dosis empleadas como hipoglucemiantes.

OBJETIVOS PARTICULARES

- ④ Utilizar un modelo experimental de diabetes en ratas Wistar tras la administración de un inductor como lo es el **Aloxana**.
- ④ Evaluar el posible daño del Wereque a dosis empleadas como hipoglucemiante.

HIPÓTESIS

Si se administra una infusión de Wereque a diferentes dosis utilizadas como hipoglucemiantes, por vía oral se producirá un daño en tejido gastrointestinal, renal, hepático y pancreático

11. MATERIAL

MATERIAL BIOLÓGICO

- 60 Ratas Wistar con pesos de 250-300 gr.
- 500 gr de raíz seca de *Ibervillea sonorae*, la cual fue adquiridas en el mercado de Sonora de la Ciudad de México.

EQUIPO

- Balanza para animales
- Balanza granataria
- Glucómetro marca Roche Modelo ACCU-CHEK Performa

MATERIAL DIVERSO

- 800 tiras reactivas compatibles con el glucómetro
- 12 Jaulas medianas
- 12 Bebederos
- Bolsa de basura
- Bitácora de resultados
- Bata
- Guantes de látex
- Cubre bocas
- Estuche de disección
- 60 Navajas para bisturí
- Masking tape
- Plumón
- 2 Frascos de solución salina
- 2 juegos de venoclisis
- 30 Agujas de insulina
- 30 Jeringas de insulina
- Frascos para contención de órganos
- Frascos para contención de reactivos
- Bolsas para desechos biológicos
- Bote para punzo cortantes
- 1 caja de porta objetos

- 1 caja de cubre objetos
- Frascos para contención se residuos
- Fibra
- Jabón líquido

FÁRMACOS

- Solución de **Aloxana**
- Hidrato de cloral

REACTIVOS

- Solución salina
- Líquido fijador de Bouin

DIAGRAMA DE FLUJO METODOLOGIA



12. METODOLOGÍA

1. DISTRIBUIR A LAS RATAS EN 6 LOTES DE 10 ANIMALES CADA UNO:

- a. Lote 1. Blanco, sólo alimento y agua. (BCO)
- b. Lote 2. **Aloxana**, administrada con **Aloxana** y sin ningún tratamiento. (ALO)
- c. Lote 3. **Aloxana** Wereque 1, administrada con **Aloxana** y con tratamiento 1 de Wereque (0.4 ml). (AW1)
- d. Lote 4. **Aloxana** Wereque 2, administrada con **Aloxana** y con tratamiento 2 de Wereque (0.8 ml). (AW2)
- e. Lote 5. **Aloxana** Wereque 3, administrada con **Aloxana** y con tratamiento 3 de Wereque (1.2 ml). (AW3)
- f. Lote 6. Wereque, sólo administradas con Wereque (0.8 ml). (W)

2. PREPARACION DE LA SOLUCIÓN DE ALOXANA:

- a. Se tomo el peso promedio de los animales para elaborar la solución de **Aloxana**.
- b. Peso promedio de las ratas 181.61 gr.
- c. Dosis = 120 mg de **Aloxana**/Kg de peso
- d. Se realizó una regla de 3, si por cada 1000 gr se administran 120 mg entonces para 181.61 gr son: 21.79 mg.
- e. Esta cantidad se necesita en 0.3 ml.
- f. Entonces por cada ml se necesitan 72.63 mg.
- g. Para que alcance para 50 ratas se prepararon 15 ml.
- h. Por lo tanto se pesaron 1.089 gr de **Aloxana** para preparar 15 ml.

3. INDUCCIÓN DE LA DIABETES CON ALOXANA:

- a. Se peso cada una de las ratas para llevar a cabo la posología correspondiente.
- b. Por ejemplo si una rata tiene un peso de 180 gr entonces le corresponden 0.291 ml de la solución de Aloxana.
- c. A cada rata se le administró la dosis por vía intraperitoneal.

4. PREPARACIÓN DE LA INFUSIÓN DE WEREQUE

- a. Se pesaron 50 gr. de Wereque.
- b. Se pulverizaron en un mortero hasta un polvo fino.
- c. Una vez pulverizados se le colocaron 200 ml de agua.
- d. Esta mezcla se llevó a ebullición.
- e. Se filtró

5. ADMINISTRACIÓN DEL WEREQUE

- a. Con la infusión de wereque se administró diariamente por 16 días vía oral a la ratas según el número de lote (0.4, 0.8, 1.2 ml).
- b. Esta infusión se preparo cada 3^{er} día.

6. TOMA DE GLUCOSA:

- a. Todos los días a partir de la administración de **Aloxana** se tomaron por las mañanas los niveles de glucosa a todas las ratas con un glucómetro Accu-Chek ® Performa marca Roche.

b. Se registraron los datos en una bitácora.

7. MÉTODO DE INFILTRACIÓN CON ACIDO PICRICO Y SACRIFICIO DE LOS ANIMALES:

a. Se comenzó 4 días después de la inducción, se tomaron 2 ratas por cada uno de los lotes (12 ratas en total).

b. Se pesó cada una de las ratas para anestesiarlas con hidrato de cloral vía intraperitoneal con una dosis de 6.6 ml de hidrato de cloral/Kg de peso.

c. Una vez anestesiada la rata se hizo una prueba de sensibilidad para corroborar que estuviera en estado profundo de sueño, esta prueba se realizó con un pequeño pellizco en su pata, para comprobar si ésta todavía tenía alguna reacción significativa de que aún no había alcanzado un estado profundo.

d. Se repitió el sacrificio cada 4 días.

e. Una vez en estado profundo de sueño se comenzó a abrir la rata y se llevó a cabo el método de perfusión, que consiste en utilizar al sistema cardiovascular (corazón o arterias) como vehículo para llevar al reactivo fijador a los órganos y tejidos.

f. Se abrió la caja torácica, se introdujo una aguja en el corazón y se hizo pasar solución salina para llevar a cabo un lavado de los órganos, inmediatamente después se hizo pasar el líquido fijador de Bouin, hasta que el corazón dejó de latir.

g. Cuando se introdujo la aguja se hizo un corte en la vena femoral para que la sangre y solución salina salieran.

h. Después se comenzó con la extracción de los órganos de interés (Estómago, Hígado, Intestino delgado, Páncreas, Riñones).

i. El Páncreas y los Riñones se tomaron completos, pero para el hígado y estómago se tomó una muestra de 0.5 cm de grosor por 1.0 cm de altura por 1.5 cm de

largo aproximadamente. Para órganos tubulares como el intestino delgado se tomó una muestra de 2.0 cm de longitud por cada una de las partes del órgano. (Duodeno, Yeyuno, Íleon).

- j. Cada que se extrajo un órgano éste se introdujo en un recipiente que contenía el líquido de Bouin (la relación entre el volumen de solución fijadora y la cantidad de muestra deberá ser 1:1; g de peso: ml de fijador).
- k. La muestra debió permanecer en este fijador un tiempo mínimo de 8 hrs. y un máximo de 24 hrs, después del cual se efectuó un lavado con agua corriente durante 24 hrs. (ó bien hasta que desaparezca el color amarillo de la muestra); finalmente, se colocó en alcohol etílico al 70 %, donde podía permanecer por tiempo indefinido.

8. TRATAMIENTO HISTOLÓGICO DE LAS MUESTRAS:

- a. Una vez en el laboratorio de histología se comenzó con el tratamiento.
- b. Se anotaron en la bitácora los siguientes datos: folio, fecha, responsable, identificación, órganos, género, fijador, tinción y objetivo.
- c. Se tomó una muestra de cada órgano y se colocó dentro de los casetes, después se marcó con su número de folio correspondiente para su posterior identificación.
- d. Una vez terminada esta operación se colocó en alcohol al 92 % por 96 hrs.

9. DESHIDRATACIÓN:

- a. Se llevó a cabo por medio de microondas, que consiste en sumergir y calentar todas las muestras de forma consecutiva por 2 minutos y dejar a temperatura ambiente por 15 minutos.

- ☉ Alcohol de 92 %, con 2 cambios de 1 hrs. cada uno.
- ☉ Alcohol de 98 %, con 2 cambios de 1 hrs. cada uno.
- ☉ Alcohol absoluto, con 3 cambios de 1 hora cada uno.

10. ACLARAMIENTO:

- a. El aclaramiento se llevó a cabo con monómero de estireno por 2 horas.

11. INFILTRACIÓN:

- a. Las muestras se colocaron en parafina para uso histológico a 60° C en 2 pasos de 1 hora cada uno.

12. INCLUSIÓN:

- a. Una vez que la muestra fue infiltrada se incluyeron en bloques, también con parafina. Esto se realizó con un dispersor de parafina, marca Thermolyne.
- b. Una vez solidificado a temperatura ambiente se obtuvo de esta manera un bloque de parafina que se llevó al congelador.

13. CORTE:

- a. Ya obtenido el bloque de parafina se realizó el corte en un micrótopo, el cual cuenta con una cuchilla de acero que permite realizar cortes entre 4 y 8 μm de espesor.

14. MONTAJE:

- a. Los cortes obtenidos con el micrótopo se extendieron sobre agua caliente en un baño de flotación de tejidos a 35- 40° C que contiene grenetina diluida para que los cortes se adhieran.

- b. Antes de colocar la muestra en los portaobjetos se les colocó una gotita de albumina para evitar que los cortes se despegaran.
- c. Una vez que se colocó la muestra en los portaobjetos se paso en una platina térmica.

15. TINCIÓN: Hematoxilina-Eosina

Para la tinción se llevaron cabo los siguientes pasos de forma consecutiva.

- a. La desparafinación se llevó a cabo con xileno en 2 pasos de 10 min c/u.
- b. Hidratación en alcohol absoluto en 2 pasos de 5 min c/u.
- c. Hidratar en alcohol al 96 % en 2 pasos de 5 min c/u.
- d. Hidratación en alcohol al 80 % en 1 paso de 5 min.
- e. Hidratación en alcohol al 70 % en 1 paso de 5 min.
- f. Lavado en agua destilada en 2 pasos de 5 min c/u.
- g. Sumergir en colorante Hematoxilina de Harris por 7 min.
- h. Enjuagar con agua corriente por 2 min.
- i. Decolorar en alcohol ácido de 5 seg.
- j. Enjuagar con agua corriente.
- k. Enjuagar en carbonato de litio por 1 min.
- l. Enjuagar en agua corriente.
- m. Lavar en agua destilada en 2 pasos.
- n. Posteriormente aplicar colorante eosina por 15 min.

- o. Enjuagar en agua corriente en 2 pasos.
- p. Deshidratar en alcohol al 96 % en 2 pasos.
- q. Deshidratar en alcohol al 100 % en 2 pasos.
- r. Aclarar en Xileno en 2 pasos.

16. CONSERVACIÓN:

- a. Una vez coloreada la muestra se le colocó una gota de resina sintética.
- b. Posteriormente se puso un cubreobjetos haciendo presión para lograr la distribución uniforme de la resina.
- c. Finalmente se dejó secar un mínimo de 48 hrs antes de la observación.

17. OBSERVACIÓN:

- a. Se realizó la observación de las laminillas en un microscopio de la marca OLYMPU modelo BX50 con los objetivos de 10X, 40X, 100X.

18. MANEJO DE RESIDUOS:

- a. Los cuerpos de las ratas se envolvieron en papel periódico y se colocaron en las bolsas amarillas especiales para residuos biológicos con sus correspondientes etiquetas y se congelaron para posteriormente llevarlas a su incineración.
- b. El líquido de Bouin se colocó en frascos perfectamente etiquetados los cuales permanecerán en el laboratorio de Histología hasta su posterior desecho.

19. EVALUACIÓN HISTOLÓGICA:

Consistió en la evaluación de los órganos de cada lote, se asignó un valor numérico a los daños observados, el grado se evaluó en SCPA 0, LEVE 1, MODERADO 2, SEVERO 3. La distribución se evaluó en SCPA 0, FOCAL 1, DIFUSA 2, MULTIFOCAL 3. La observación se llevó a cabo con dos calificadores, obteniéndose la media y el error estándar.

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Farmacología de campo 1, en el Bioterio de campo 1, y en el Laboratorio de Histología de campo 4 de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Izcalli de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Las materias relacionadas con este trabajo son Farmacología, Bioquímica, Productos Naturales y Morfofisiología.

13. RESULTADOS

SIGNOS CLÍNICOS

Tabla 5. Signos clínicos que presentaron las ratas durante la experimentación.

Tratamiento	Identificación	Observaciones
W	Mi	Intestino lleno de aire
AW1	Co	Intestino con aire Páncreas de un color blanquecino pálido
	CaPd	Presencia de diarrea Poliuria Físicamente débil, postrada, sin movimiento

	Md, Co	MURIERON
AW2	CaMi	Físicamente débil, postrada, sin movimiento
	Pd, Ca	MURIERON
AW3	CaPd	Hinchamiento en todo el tronco superior Diarrea Vísceras hemorrágicas, sin contenido de alimento Mucosa gástrica hemorrágica Riñones congestionados
	Md	Presenta heces semilíquidas, mal olor y amarillas
	Lo	Físicamente débil, postrada, sin movimiento Diarrea No puso ninguna resistencia a la anestesia
	Co	MURIERON
ALOXANA	Ca, CaMi, Pd	MURIERON

Con los datos obtenidos de la observación de las laminillas se evaluó el daño en cada uno de los órganos

En cuanto al grado fue:

- 0 normal
- 1 leve
- 2 moderado
- 3 severo

En cuanto a la distribución fue

- 0 normal
- 1 focal
- 2 difuso
- 3 multifocal

Posteriormente se utilizó el Programa Statgraphics en donde se llevó a cabo un análisis de varianza. Con el error obtenido del análisis de varianza y las medias de cada uno de los grupos se realizaron las pruebas estadísticas de:

- Fisher
- Tukey
- Dunnett

Para una mayor claridad en los datos se realizó también un método estadístico no paramétrico que es la prueba de:

- Kruskal-Wallis

Obteniéndose los siguientes resultados.

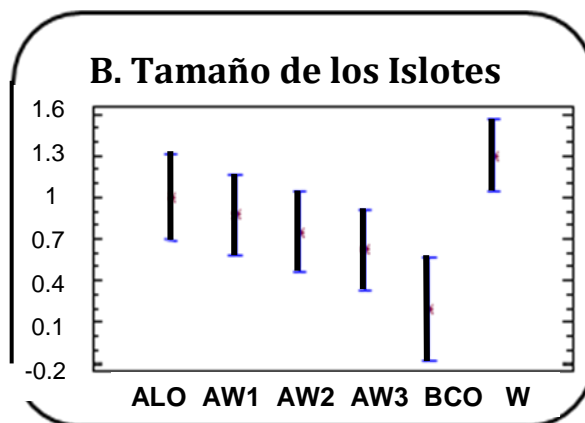
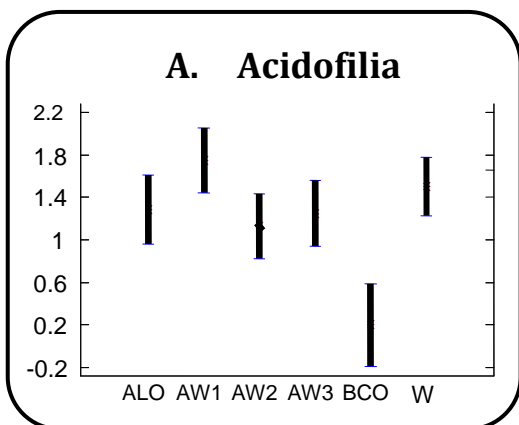
En las tablas se observan los resultados obtenidos de las diferentes pruebas estadísticas algunas pruebas muestran un cambio significativo entre los lotes, sin embargo no es la misma para las 3 pruebas realizadas. La primer columna indica la comparación entre los lotes (x1) indica la media 1 o lote 1 comparada con (x2) es decir la media 2 o el lote 2. Se realizaron las 15 combinaciones posibles entre los lotes. Cabe mencionar que para la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis se compararon las medianas.

Se tomó como:

- lote 1 Blanco (BCO)
- lote 2 Aloxana (ALO)
- lote 3 Wereque (W)
- lote 4 Aloxana con Wereque en la tratamiento 1 (AW1)
- lote 5 Aloxana con Wereque en la tratamiento 2 (AW2)
- lote 6 Aloxana con Wereque en la tratamiento 3 (AW3)

La gráfica muestra el cambio en cada uno de los lotes. En el eje X se muestran los 6 diferentes lotes, en el eje Y se indica el daño y el grado de éste en cada uno de los diferentes lotes. (Esta gráfica se tomaron del programa Statgraphics).

13.1 PÁNCREAS



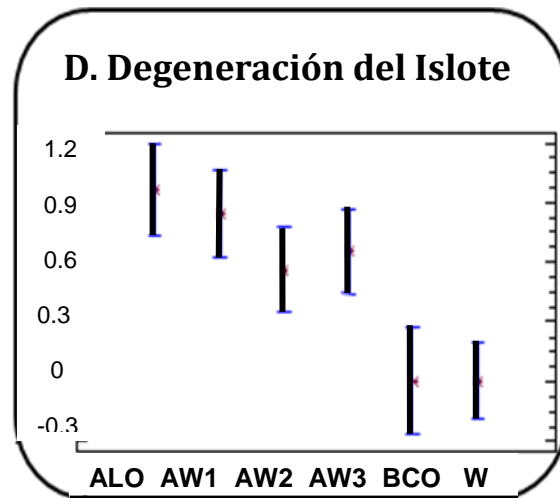
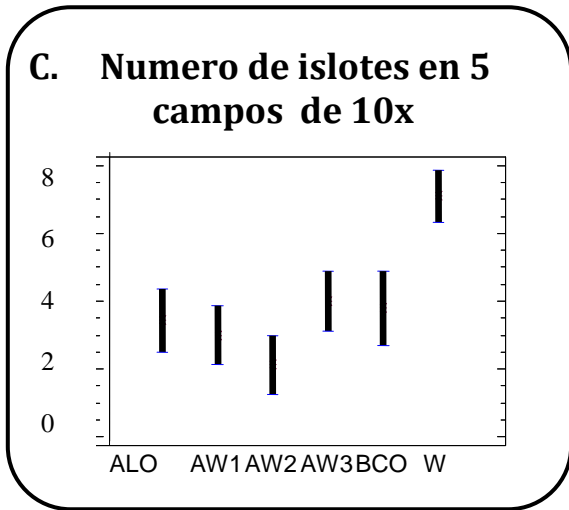


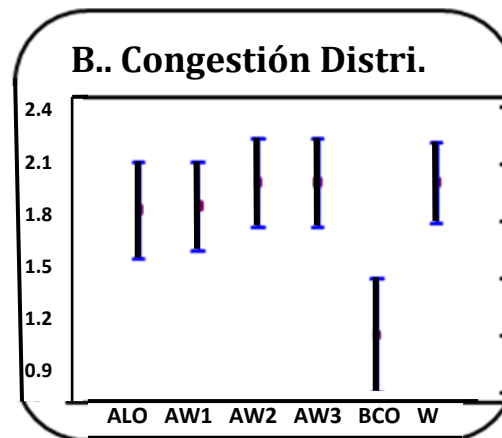
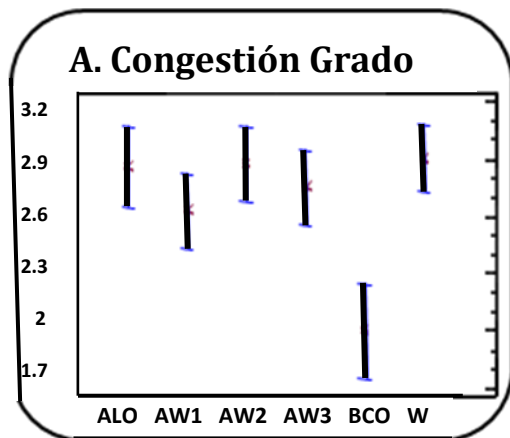
Figura 1. Gráficos que muestran los cambios observados en el Páncreas durante la experimentación. **A)** Muestra la acidofilia presente en los islotes pancreáticos de todos los lotes con excepción del lote blanco que no muestra la acidofilia. **B)** En este gráfico se muestra el tamaño de los Islotes en los diferentes lotes, como se observa en el lote Wereque hubo un tamaño mayor de los islotes. **C)** En este gráfico se muestra el número de islotes en 5 campos de 10x, como se puede ver en el lote Wereque se encontró un mayor número de islotes. **D)** Se observa la degeneración de los islotes, en los lotes a los que se aplicó el inductor de diabetes se observa una mayor degeneración.

Tabla 6. Muestra los resultados de las 4 pruebas estadísticas con respecto a los cambios en el Páncreas.

	Fisher	Tukey	Dunnet	Kruskal wallis
--	--------	-------	--------	----------------

Acidofilia				
x1 - x2	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x1 - x3	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x1 - x4	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x1 - x5	no hay	no hay	dif sig	no hay
x1 - x6	no hay	no hay	dif sig	dif sig
Tamaño Islote				
x1 - x3	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
# Islotes en 5 campos en 10X				
x1 - x3	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x2 - x3	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x3 - x4	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x3 - x5	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x3 - x6	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
Degeneración necrosis				
x1 - x2	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x1 - x4	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x1 - x6	no hay	no hay	dif sig	no hay
x2 - x3	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x3 - x4	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x3 - x5	no hay	no hay	dif sig	no hay
x3 - x6	dif sig	no hay	dif sig	dif sig

13.2 HÍGADO



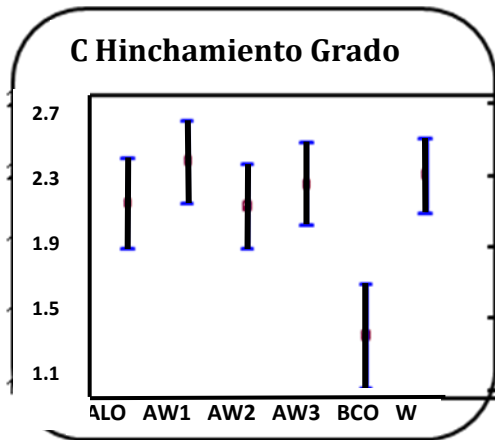


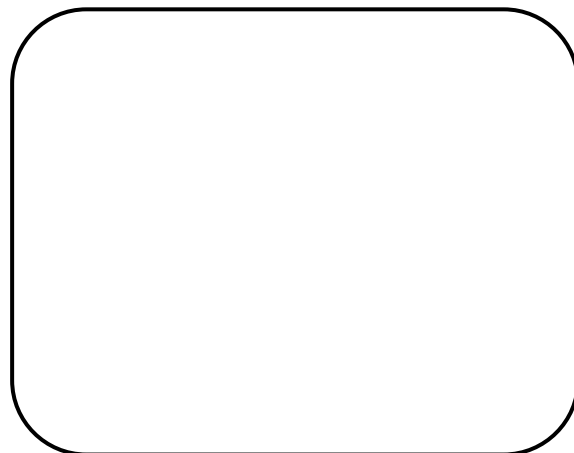
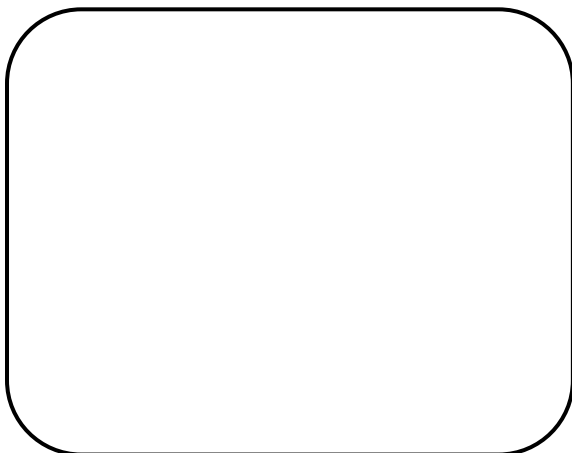
Figura 2. Gráficos que muestran los cambios que se observaron en el Hígado durante la experimentación. **A)** En esta gráfica podemos observar que la congestión se observó en todos los lotes con excepción del lote blanco, sin embargo no hay una diferencia significativa entre los lotes con tratamiento y éste, se ve en todos los cambios que ocurrieron a nivel de hígado. **B)** Se observa la congestión en la distribución que se observó en el hígado y lo mismo que en el grado, no hay una diferencia significativa entre los lotes con tratamiento. **C)** Este gráfico nos indica el hinchamiento en grado que se observó en el hígado. Todos los lotes con respecto al blanco tienen una diferencia significativa, sin embargo no la hay entre los lotes con tratamiento.

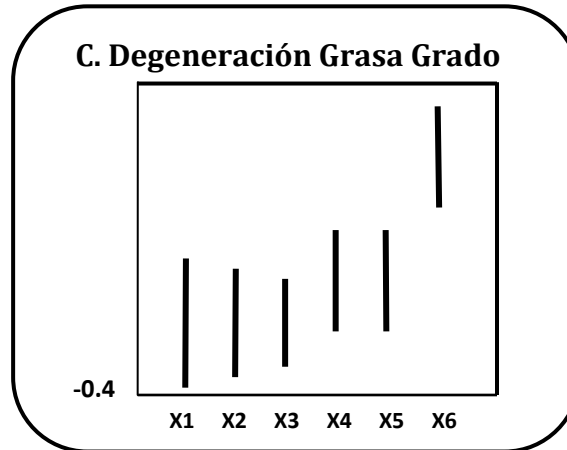
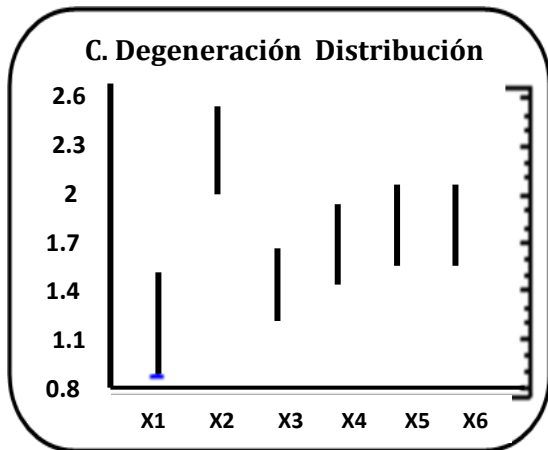
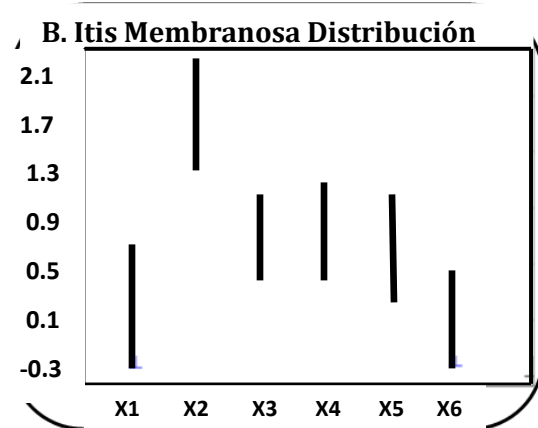
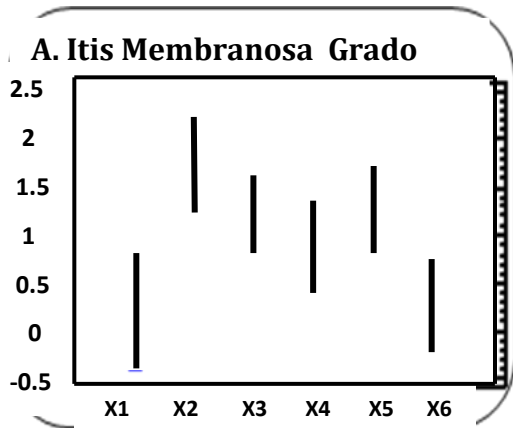
Tabla 7. Muestra los resultados de las 4 pruebas estadísticas con respecto a los cambios observados en Hígado.

	Dunnet	Fisher	Tukey	Kruskal-Wallis
Congestión Grado				
x1 - x2	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x1 - x3	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x1 - x4	dif sig	no hay	no hay	no hay
x1 - x5	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x1 - x6	dif sig	dif sig	no hay	dif sig

Congestión Distribución				
x1 - x3	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x1 - x5	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x1 - x6	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
Hinchamiento Grado				
x1 - x2	dif sig	no hay	no hay	no hay
x1 - x3	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x1 - x4	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x1 - x5	dif sig	no hay	no hay	no hay
x1 - x6	dif sig	dif sig	no hay	dif sig

13.3 RIÑÓN





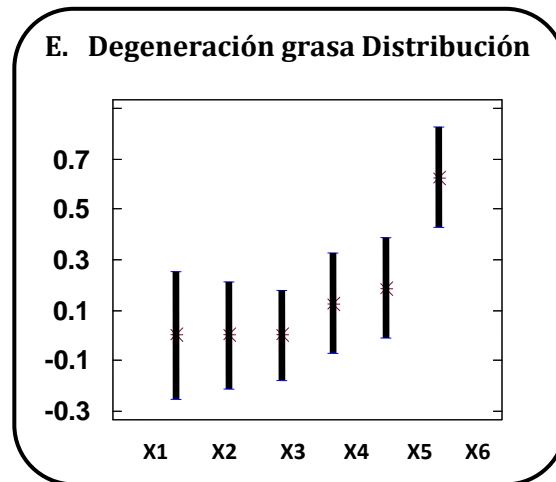


Figura 3. Gráficos que muestran los cambios que ocurrieron en el Riñón durante la experimentación. **A)** Este gráfico nos indica una diferencia significativa entre los lotes blanco y aloxan y entre el lote aloxan contra AW3. Lo que nos indica que el mayor daño ocurrió en el lote aloxan y que no ocurrió daño en el lote AW3. **B)** Este gráfico nos indica un mayor daño en el lote aloxan y una diferencia significativa entre este lote y el lote AW2 y AW3. **C y D)** En estos gráficos se observa que el mayor daño en cuanto a una degeneración grasa tanto en grado como en distribución la muestra el lote AW3, es decir el que tenía el inductor y el tratamiento con la concentración más elevada.

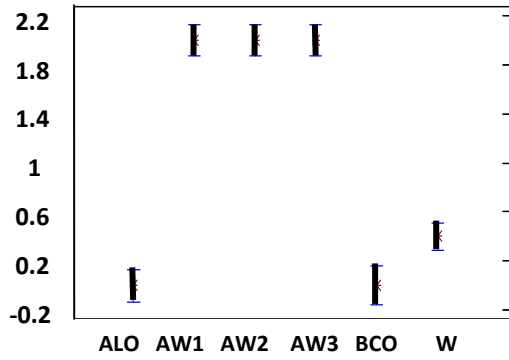
Tabla 8. Muestra los resultados de las 4 pruebas estadísticas con respecto a los cambios en Riñón.

	<i>Dunnet</i>	<i>Fisher</i>	<i>Tukey</i>	<i>Kruskal-Wallis</i>
itis membranosa Grado				
x1 - x2	dif sig	no hay	no hay	no hay
x2 - x6	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
itis Membranosa Distribución				
x1 - x2	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x2 - x5	dif sig	no hay	no hay	no hay
x2 - x6	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
Degeneración albuminosa Distribución				
x1 - x2	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x2 - x3	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
Degeneración grasa Grado				
x1 - x6	dif sig	dif sig	no hay	no hay
x2 - x6	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x3 - x6	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
Degeneración grasa Distribución				
x1 - x6	dif sig	no hay	no hay	no hay
x2 - x6	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x3 - x6	dif sig	dif sig	no hay	dif sig

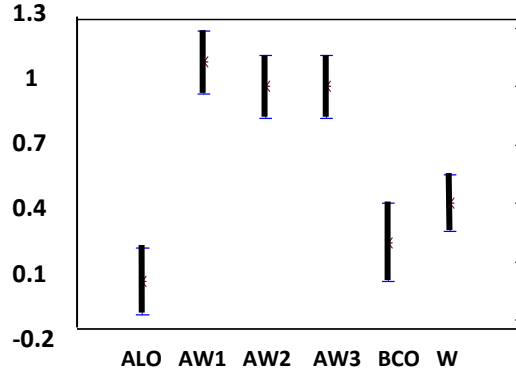
13.4 ESTÓMAGO

A

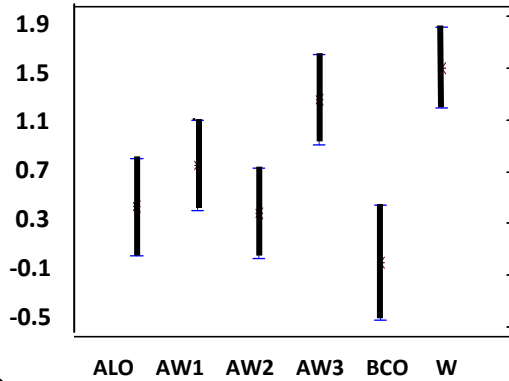
Congestión Grado



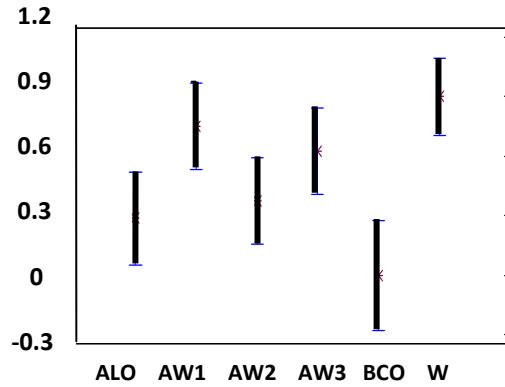
B Congestión Distri.



C Hipersecreción Grado

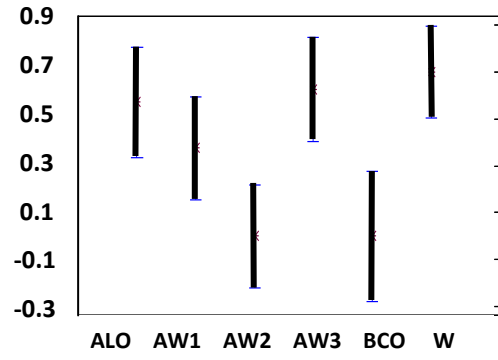
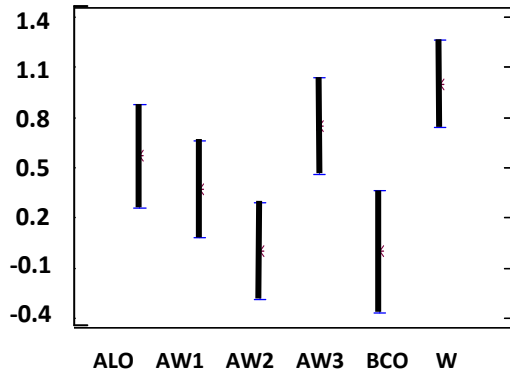


D Hipersecreción Distri.

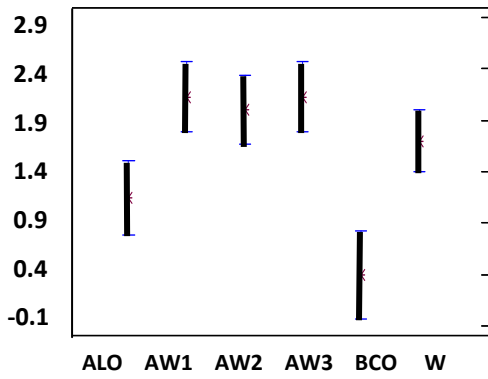


E Hemorragias Grado

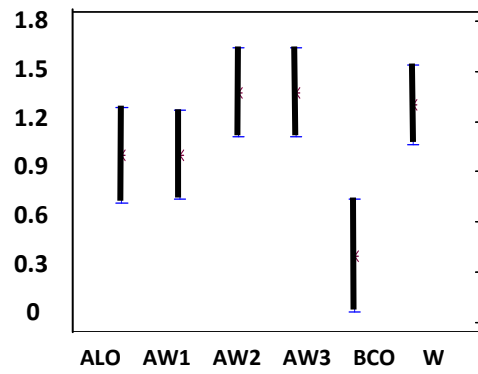
F Hemorragias Distri.



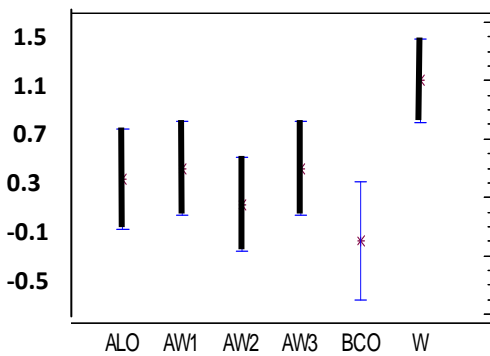
G Desprendimiento Grado



H Desprendimiento Distri.



I Destrucción Grado



J Destrucción Distri.

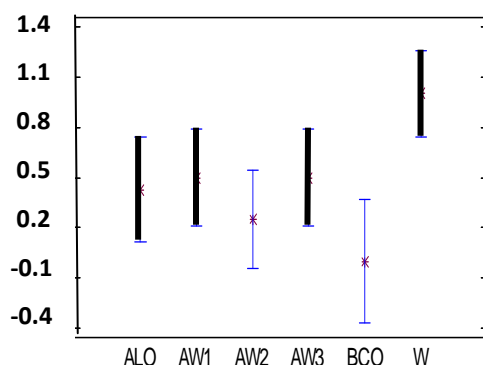




Figura 4. Gráficos que muestran los cambios ocurridos en el estómago durante la experimentación de todos los lotes.

A) Este gráfico nos muestra la congestión que se encontró en estómago y que sólo los lotes que llevaban el wereque son los que muestran una diferencia significativa con respecto al blanco y al lote control diabético, pero también hay una diferencia significativa con el lote que sólo llevaba el producto natural y los que llevaban los 2 productos. **B)** Nos muestra la congestión con respecto a la distribución. El gráfico nos muestra que el daño más grave lo presentaron los lotes que llevaban los 2 productos ya que el análisis estadístico muestra una diferencia significativa entre los lotes blanco, aloxana y wereque con los lotes que llevaban los 2 productos. **C)** En cuanto a la hipersecreción encontramos que en el estómago, la mayor fue en el lote wereque, en menor grado el lote AW3 y diferencia significativa con respecto al blanco. En cuanto al lote ALO sólo hay diferencia significativa con respecto al lote W y el lote W presenta diferencia significativa con respecto al lote AW2. **D)** Este gráfico nos muestra una diferencia significativa del lote W con respecto al BCO. En cuanto al lote ALO con respecto al W se encontró una diferencia significativa. **E)** En cuanto a la hemorragia grado encontramos que el lote blanco y el lote AW2 son muy parecidos y con respecto al lote blanco sólo hay diferencia significativa con el lote W y ya que el lote blanco y AW2 se parecen. También hay diferencia significativa entre W y AW2. **F)** El gráfico con respecto a la hemorragia distribución muestra los mismos resultados que se encontraron en la hemorragia grado. **G)** En este gráfico podemos observar que hay una diferencia significativa entre el lote blanco y todos los demás lotes con excepción del lote ALO, es decir con todos los lotes a los que se administró el producto natural. **H)** En cuanto al desprendimiento en la distribución encontramos las mismas observaciones que para el grado. **I)** En este gráfico se puede observar que el lote con mayor daño fue el lote wereque y los demás lotes se mantuvieron constantes por lo que hay una diferencia significativa entre el lote W y el lote blanco. **J)** Este gráfico muestra los mismos resultados que se observaron en la destrucción del epitelio grado.

Tabla 9. Muestra los resultados de las 4 pruebas estadísticas con respecto a los cambios en Estómago.

	<i>Fisher</i>	<i>Tukey</i>	<i>Dunnet</i>	<i>Kruskal-wallis</i>
	Congestión Grado			
x1 - x3	dif sig	no hay	dif sig	no hay

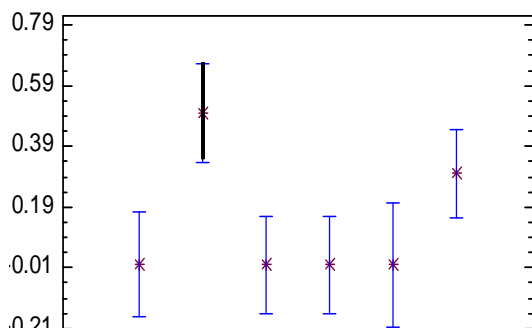
x1 - x4	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x1 - x5	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x1 - x6	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x2 - x3	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x2 - x4	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x2 - x5	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x2 - x6	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x3 - x4	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x3 - x5	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x3 - x6	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
Congestión Distribución				
x1 - x4	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x1 - x5	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x1 - x6	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x2 - x4	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x2 - x5	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x2 - x6	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x3 - x4	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x3 - x5	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x3 - x6	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
Hipersecreción Grado				
x1 - x3	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x1 - x6	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x2 - x3	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x3 - x5	dif sig	no hay	dif sig	dif sig

	<i>Fisher</i>	<i>Tukey</i>	<i>Dunnet</i>	<i>Kruskal-wallis</i>
Hipersecreción Distribución				
x1 - x3	dif sig	no hay	dif sig	dif sig

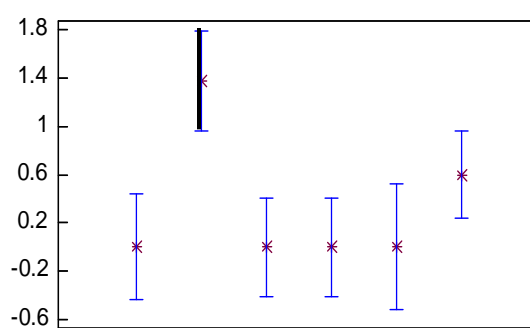
x1 - x4	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x2 - x3	dif sig	no hay	dif sig	no hay
Hemorragias Grado				
x1 - x3	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x3 - x5	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x5 - x6	no hay	no hay	dif sig	no hay
Hemorragias Distribución				
x1 - x3	dif sig	no hay	dif sig	no hay
x3 - x5	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x5 - x6	dif sig	no hay	dif sig	no hay
Desprendimiento del epitelio Grado				
x1 - x3	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x1 - x4	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x1 - x5	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x1 - x6	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x2 - x4	no hay	no hay	dif sig	no hay
x2 - x6	no hay	no hay	dif sig	no hay
Desprendimiento del epitelio Distribución				
x1 - x3	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x1 - x5	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x1 - x6	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
Destrucción del epitelio Grado				
x1 - x3	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x3 - x5	no hay	no hay	dif sig	no hay
Destrucción del epitelio Distribución				
x1 - x3	dif sig	no hay	dif sig	dif sig
x3 - x5	no hay	no hay	dif sig	no hay

13.5 INTESTINO

A. Acortamiento Grado



B. Acortamiento Distri.



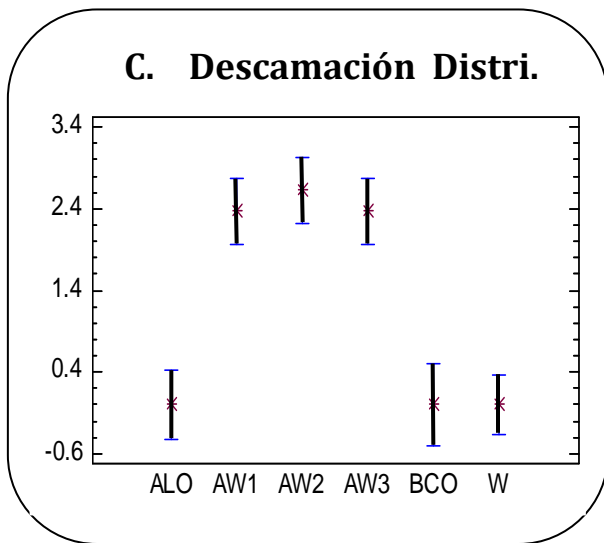


Figura 5. Gráficos que muestran los cambios ocurridos en el intestino durante la experimentación de todos los lotes. **A)** Este gráfico nos muestra que el mayor daño se encontró en el lote AW1 y los demás permanecieron constantes por lo que la diferencia significativa la encontramos entre AW1 y los lotes (ALO, AW2, AW3). No se muestra una diferencia significativa en los lotes BCO y W a pesar de ser muy parecidos los resultados. **B)** En cuanto al acortamiento en la distribución encontramos los mismos resultados que en el grado, sin embargo, aquí sí se encontró diferencia significativa ente el lote AW1 y el lote BCO. **C)** Este gráfico nos muestra una diferencia significativa entre el lote blanco y los lotes (AW1, AW2, AW3), en los lotes W y los lotes (AW1, AW2, AW3) y también entre el lote ALO y los lotes (AW1, AW2, AW3)es decir la diferencia significativa fue entre los lotes combinados y los que estaban solos.

Tabla 10. Muestra los resultados de las 4 pruebas estadísticas con respecto a los cambios en Intestino.

	<i>Fisher</i>	<i>Dunnet</i>	<i>Tukey</i>	<i>Kruskal-Wallis</i>
Acortamiento Grado				

x1 - x4	no hay	dif sig	no hay	no hay
x2 - x4	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x4 - x5	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x4 - x6	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
Acortamiento Distribución				
x1 - x4	dif sig	dif sig	no hay	no hay
x2 - x4	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x4 - x5	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
x4 - x6	dif sig	dif sig	no hay	dif sig
Descamación Distribución				
x1 - x4	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x1 - x5	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x1 - x6	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x2 - x4	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x2 - x5	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x2 - x6	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x3 - x4	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x3 - x5	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig
x3 - x6	dif sig	dif sig	dif sig	dif sig

14. DISCUSIÓN

Según datos de la OMS, más del 70 % de la población mundial tiene que recurrir a la medicina tradicional, como única alternativa a su alcance para resolver sus principales problemas de salud. ⁽²⁵⁾

Esto ha motivado la realización de estudios experimentales y clínicos encaminados a la validación científica de las propiedades medicinales que la población en forma empírica atribuye a muchas plantas. ⁽²⁵⁾

Existe la falsa creencia de que las plantas medicinales no producen reacciones adversas por ser naturales. En muchas ocasiones las cosas no son así, las plantas mismas o sus combinaciones no son tan conocidas su uso en personas que no las toleran puede ser peligroso. Con las plantas medicinales se asocian en particular ciertos problemas como intoxicaciones por una identificación errónea de la planta; contaminación del producto con microorganismos, con otras plantas, con productos químicos, metales pesados, con otros fármacos o con alérgenos. También se pueden dar variaciones en el contenido de los principios activos dependiendo de la estación de recolección, la zona, las condiciones de crecimiento o parte de la planta usada. Por último, pueden producirse interacciones con medicamentos, con alimentos o con otras plantas medicinales. ⁽³¹⁾

Los efectos que se van a producir serán sinérgicos, antagónicos, disminuirán o aumentarán el metabolismo, etc. ⁽³¹⁾

En manos de los profesionales farmacéuticos está la tarea de contribuir con su labor diaria y sus esfuerzos al logro de la educación de la comunidad y de muchos profesionales de la salud en este tema para, de esta forma, garantizar el bienestar del paciente y elevar su calidad de vida. Así como contribuir al uso eficaz, seguro y racional de las plantas medicinales, importantes para la conservación y protección del medio ambiente. ⁽²³⁾

Ibervillea sonora posee compuestos hidrosolubles que estimulan la incorporación de glucosa por el tejido adiposo utilizando una vía de señalización parcialmente distinta a la de la insulina y sin inducir la adipogénesis en preadipocitos humanos. Los potentes efectos hipoglucemiantes del extracto acuoso de *Ibervillea sonora*, aunados a su carencia de efectos proadipogénicos en células humanas, sugieren que *I. sonora* representa una alternativa para la búsqueda de nuevos compuestos antidiabéticos. ⁽²⁷⁾

PÁNCREAS

Degeneración: Se observa que en los lotes administrados con Aloxana hubo una degeneración de los islotes, este resultado era de esperarse ya que como sabemos la Aloxana eleva libremente la concentración de calcio en el citosol de las células β del páncreas, induce la entrada del calcio desde fluidos extracelulares, exagerando la

movilización de calcio desde almacenamiento celulares y su ilimitada eliminación desde el citoplasma. La entrada de calcio se intensifica debido a la despolarización que ejerce la Aloxana, abriendo los canales de calcio de las membranas de las células β pancreáticas. Las exageradas concentraciones de calcio contribuyen a la liberación suprafisiológica de insulina y especies reactivas de oxígeno, que causan el daño de las células β pancreáticas. ⁽¹⁴⁾

Cabe mencionar que el daño mostrado en los lotes a los que se les administró wereque fue menor que el daño en los lotes con sólo Aloxana, sin embargo en el análisis estadístico no hubo diferencia significativa entre los lotes mencionados, por lo que no se puede decir que con el wereque haya habido una protección a nivel de los islotes pancreáticos.

HÍGADO

Recordemos que el hígado es el órgano encargado de eliminar químicos, alcohol, toxinas y medicamentos del torrente sanguíneo; en donde los hepatocitos poseen enzimas que degradan las toxinas o las transforman en compuestos menos nocivos.

Entre las sustancias que pueden dañar al hígado se encuentran medicamentos, drogas ilegales y remedios a base de plantas medicinales. En el peor de los casos, la toxicidad puede causar insuficiencia hepática aguda, la cual requiere un trasplante de hígado y en ocasiones resulta mortal. ⁽³⁰⁾

Después de la administración de aloxana y la ingesta diaria del wereque, éstos son transportados en el torrente sanguíneo desde los intestinos al hígado, donde se metabolizan o descomponen en sustancias químicas activas y productos derivados (metabólitos). Algunos de estos metabólitos resultan tóxicos para el hígado. Finalmente los derivados se excretan en la bilis y se eliminan mediante las heces o la orina. ⁽³⁰⁾

Otra explicación son las interacciones que aparecen cuando un fármaco o una planta medicinal, e incluso un alimento como el jugo de naranja o toronja acelera o ralentiza el metabolismo de otro. Si una sustancia inhibe a las enzimas hepáticas, se ralentiza el procesamiento de los fármacos o plantas medicinales y los niveles del químico en el cuerpo pueden aumentar demasiado, intensificando la toxicidad y los efectos secundarios. Si se metabolizan múltiples fármacos o plantas medicinales a través de una vía

compartida, puede producirse un bloqueo del metabolismo, ya que todos los químicos compiten por las mismas enzimas. ⁽³⁰⁾

Ciertos químicos destruyen las células hepáticas (necrosis hepatocelular) y ocasionan lesiones hepáticas agudas. Por ejemplo la eritromicina y determinados esteroides, pueden obstaculizar el flujo biliar, causando coléctasis. Algunos producen daño hepático crónico, cirrosis, hipersensibilidad o reacciones alérgicas, acumulación de grasa en el hígado (esteatosis), reacciones inmunitarias o lesiones en los vasos hepáticos. Determinados químicos pueden ocasionar incluso tumores en el hígado.

Por lo que al estar administrando un químico como lo es la Aloxana y un producto natural como lo es el wereque, el hígado era uno de los principales órganos donde se observaría un daño como lo es la congestión y el hinchamiento en los hepatocitos ya que el lote blanco fue el único que no tuvo daño. En este caso no podemos atribuir a la aloxana o al wereque el daño ya que en el análisis estadístico no mostró una diferencia significativa entre estos lotes.

En una de las ratas se encontró un cuadro de cirrosis, sin embargo, fue un caso aislado, esto se puede explicar porque cada organismo tiene su propio ritmo para procesar las sustancias en el hígado, algunos los metabolizan con rapidez y otras lentamente. Estas diferencias son principalmente genéticas: por ejemplo, algunas tienen menos enzimas en los hepatocitos que otras. ⁽³⁰⁾

RIÑÓN

Para conocer un daño en la función renal se debe conocer la velocidad de filtración glomerular, así como realizar pruebas como lo son comprobación de proteínas y albúmina en la orina o bien una medición de creatinina en suero. Recordemos que los riñones sanos eliminan los desechos de la sangre pero dejan las proteínas. Puede que los riñones dañados no logren separar de los desechos una proteína de la sangre llamada albúmina. Esto nos proporcionaría una idea del deterioro en la función renal (con la ayuda de una tira reactiva que nos ayude a indicar la presencia o ausencia de proteinuria).

La creatinina es un producto de desecho en la sangre creado por la descomposición normal de las células musculares durante la actividad. Los riñones sanos sacan la creatinina de la sangre y la pasan a la orina para eliminarla del cuerpo. Cuando los riñones no están funcionando bien, se acumula creatinina en la sangre. La medición de la

relación entre albúmina y creatinina deberá usarse para detectar la enfermedad renal en personas con alto riesgo, especialmente en aquellas con diabetes o presión arterial alta.

La sangre lleva proteínas a las células de todo el cuerpo. Después de que las células usan las proteínas, el producto de desecho restante regresa a la sangre como urea, un compuesto que contiene nitrógeno. Los riñones sacan la urea de la sangre y la ponen en la orina. Si los riñones de una persona no están trabajando bien, la urea permanecerá en la sangre.

Sin embargo en el presente trabajo sólo se evaluaron los daños en la morfología de este órgano.

En Riñón se encontró una itis membranosa la cual fue severa en el lote aloxana, en cuanto a los demás lotes a pesar de haberseles administrado la aloxana no presentaron daño severo sino entre leve y moderado, lo que se podría explicar como una reacción de tipo antagonismo entre el wereque y la aloxana y se corrobora con el análisis estadístico el cual sí muestra una diferencia significativa entre el lote con sólo aloxana y el lote AW3. Sin embargo el lote que sólo llevaba wereque presento un daño leve. Por lo cual en este caso no se puede explicar si el daño fue provocado por el wereque o por la aloxana.

En cuanto a la degeneración, encontramos el mayor daño en el lote aloxana con respecto al lote blanco; el análisis estadístico muestra una diferencia significativa y es con la única lo que nos indica que la aloxana también provoca un daño a nivel de riñón y como en la itis membranosa, los demás lotes a pesar de haberseles administrado aloxana no muestran este daño severo sino sólo moderado. En este caso también nos habla de una reacción de tipo antagónica.

Con respecto a la degeneración grasa encontramos que al lote que se le administró la aloxana y se le aplicó el wereque en mayor concentración presenta un daño severo, lo que se podría explicar como un daño con respecto a una reacción de tipo sinergismo, es decir, que con la combinación de las 2 sustancias aumentó el daño.

ESTÓMAGO

En cuanto a la congestión observada a nivel de estómago encontramos un daño severo en los lotes a los que se les administró la aloxana y se les aplicó el wereque, es decir, a los lotes que llevaban una combinación; ya que los lotes ALO, W que sólo llevaban una

sustancia no presentaron daño. Esto lo corroboramos con el análisis estadístico el cual muestra una diferencia significativa entre todos los lotes solos y todos los lotes combinados, por lo que en este caso se observa una reacción de tipo sinergismo en donde la aplicación de las 2 sustancias incrementó el daño ocurrido en el estómago. En este caso, la congestión no se puede atribuir ni al wereque ni a la aloxana.

Con respecto a la hipersecreción, al parecer no hay una relación entre los lotes combinados y los lotes sólo, en este caso sólo observamos una mayor secreción a nivel estomacal en el lote wereque o por lo menos fue el que presentó mayor daño.

En cuanto a las hemorragias observada en estómago no se encontró ninguna diferencia significativa entre los lotes, sólo que hubo un daño severo en el lote wereque.

En el desprendimiento del epitelio, a pesar de haberse observado en todos los lotes excepto en el lote blanco, se encontró que los lotes a los que se les administró el wereque tuvieron un mayor daño y el análisis estadístico mostró que hubo una diferencia significativa con respecto al lote blanco y al lote aloxana. En este caso nos habla de que sí hay un daño provocado por el wereque.

En cuanto a la destrucción del epitelio, nuevamente encontramos que el mayor daño fue en el lote wereque, pues en los demás lotes a pesar de haberseles administrado el producto natural no se encontró una diferencia significativa con respecto al lote blanco, lo que nos habla de un daño que también está siendo provocado por el wereque.

Es sabido que antes de producirse una úlcera gástrica se encuentran hemorragias y destrucción del epitelio, esto fue lo que se encontró en las ratas y con el análisis estadístico comprobamos que estos daños fueron provocados por el wereque. Una razón para explicar estos daños es el ayuno que tuvieron las ratas ya que estaban físicamente débiles, postradas, sin movimiento, razón por la que ya no comían además de encontrarse el alimento en las jaulas. La debilidad en las ratas la podemos explicar por la manipulación a la que fueron sometidas (administración diaria del wereque a la que ponían mucha resistencia debido al mal sabor) además de los niveles de azúcar tan

elevados que tenían. Sin embargo, si esta fuera la razón este daño se hubiera encontrado en todos los lotes, pero el daño más grave se encontró en el lote que sólo tenía wereque. Normalmente, el revestimiento del estómago y del intestino delgado está protegido contra los ácidos irritantes producidos en el estómago. Si este revestimiento protector deja de funcionar correctamente y se rompe, ocasiona inflamación, así como hemorragias. Tal vez de alguna manera el wereque afecta la estimulación de la secreción de histamina.

INTESTINO

En el acortamiento en las vellosidades del intestino se encontró que en el lote wereque hay una diferencia significativa con respecto al blanco pero sin ser la de mayor daño ya que en el lote AW1 se encontró el mayor daño de todos los lotes también con una diferencia significativa con respecto al blanco. Aunque en este caso no se puede asegurar que el daño fue provocado sólo por el wereque.

En la descamación se encontró que en los lotes combinados hubo una diferencia significativa con respecto a todos los lotes a los cuales sólo se les administró una cosa por lo que se puede decir que en este caso el daño fue provocado por una relación de tipo sinergismo, es decir, que con la combinación de las 2 sustancias aumentó el daño.

15. CONCLUSIONES:

- Por lo general, las hierbas medicinales se utilizan para tratar síntomas leves o pasajeros, o como tratamiento preventivo; no obstante, también puede detectarse un uso de estas hierbas en dolencias crónicas y de mayor importancia como la diabetes, la hipertensión, la hipercolesterolemia o incluso el cáncer. El uso generalizado de estos remedios en cuadros muy diversos por pacientes muy distintos plantea una demanda de conocimientos sobre estos productos, tanto por los profesionales sanitarios como por los propios pacientes. ⁽³¹⁾
- Existen plantas con activos que producen efectos diuréticos, antimicrobianos, analgésicos y antidiabéticos entre muchos otros. Así, con la finalidad de fundamentar científicamente el uso de las plantas medicinales, es necesario profundizar en el conocimiento de su acción con estudios farmacológicos y químicos, sobre todo estudiando aquellas plantas que han mostrado actividad notable, ya que éstas representan una fuente potencial de materia prima para la obtención de nuevos fármacos hipoglucemiantes orales. ⁽²⁵⁾
- Finalmente, cabe señalar que es la primera vez que se reporta información sobre estudios histológicos realizados a nivel microscópico en diferentes órganos y tejidos después de la administración vía oral de *Ibervillea sonora*. Estudios previos solamente habían informado de algunos signos clínicos como diarreas continuas, disminución de la actividad motora e inflamación del colón. ⁽²⁵⁾
- Que se extienda el tiempo de administración de *Ibervillea sonora* para que las reacciones adversas puedan ser más evidentes. Ya que en este trabajo sólo se trabajó durante 15 días.

16. ANEXO

MÉTODOS HISTOLÓGICOS.

Principios teóricos de la fijación

Fijar una célula consiste en conservarla en un estado lo más parecido posible al estado vivo. Prácticamente se trata de:

- Ⓜ Protegerla del ataque bacteriano.
- Ⓜ Evitar la autólisis de los constituyentes fundamentales debido a sus propias enzimas celulares; esta autólisis llegaría a provocar la transformación de las proteínas en aminoácidos.
- Ⓜ Insolubilizar los constituyentes celulares que se pretenden estudiar.
- Ⓜ Evitar distorsiones y retracciones.
- Ⓜ Preparar las diversas estructuras a posteriores tratamientos.

Agentes químicos y combinaciones fijadoras

Los tejidos son tratados por una solución de un sólo compuesto químico o por una mezcla de varios compuestos químicos, siendo este último caso el más frecuente. Los ingredientes que forman un fijador compuesto se escogen de manera que sus cualidades se complementen. ⁽⁵⁾

Propiedades de los principales agentes fijadores (según Baker 1956)

FORMOL: (concentración óptima del 4 al 10 %)

Reductor, por lo que teóricamente tiene las mismas incompatibilidades que el alcohol; así tenemos que, con respecto al bicromato, la reacción es tan lenta que casi no se ha iniciado cuando la fijación ya ha terminado.

- Ⓜ No precipita las proteínas, pero adiciona átomos a sus moléculas.
- Ⓜ Fija los lípidos complejos, por lo que conserva bastante bien las mitocondrias y el aparato de Golgi.
- Ⓜ No contrae las estructuras, pero sí las endurece considerablemente.

ÁCIDO ACÉTICO: (concentración óptima del 0.3 al 5 %)

- Ⓜ No fija las proteínas citoplasmáticas, pero precipita las del núcleo; es buen fijador de los cromosomas.
- Ⓜ Destruye el condrioma.

- Ⓜ Provoca hinchazón de los tejidos y no los endurece.

ÁCIDO PÍCRICO: (solución saturada)

- Ⓜ Precipita las proteínas, formando picratos de proteínas.
- Ⓜ Contrae considerablemente los tejidos sin endurecerlos.

MEZCLAS FIJADORAS

Las mezclas que contienen ácido pícrico, ácido acético y formol:

Se trata de las mezclas más empleadas y a menudo se designarán con el nombre de “fijadores corrientes”.

Las más interesantes son el líquido de Bouin (1902) y el Halmi (1952). El primero se considera, aunque de una manera muy aventurada, el fijador universal.

El condrioma, aparato de Golgi y los lípidos son destruidos; se conserva la cromatina, pero después de este tipo de fijación las reacciones nucleares son muy difíciles de conseguir, por lo cual son malos fijadores citológicos; pero, por el contrario, estas mezclas preparan muy bien los tejidos para emplear los métodos generales. Las piezas pueden tener tamaños considerables, por lo que estos fijadores son los indicados para estudios morfológicos y de anatomía microscópica.

Las dos mezclas penetran bastante bien, por lo que las piezas pueden ser relativamente gruesas; no son probables fenómenos de superfijación, por lo que las piezas pueden mantenerse en el fijador hasta 48 horas. Sin embargo, hay que reconocer que ni siquiera el líquido de Bouin debe ser considerado como un líquido de conservación. ⁽⁵⁾

LÍQUIDO DE BOUIN

Este fijador permite conservar las características morfológicas, especialmente del tejido conectivo. También conserva el glucógeno y tejidos muy delicados como embriones, testículo, tejido gastrointestinal y endocrino, por lo que es muy importante utilizarlo en trabajos de histología, ya que la distorsión de los tejidos es mínima, no obstante que las estructuras intracelulares, como el núcleo, se preservan pobremente.

El líquido de Bouin contiene formol y ácido pícrico. Este último es el que le da la coloración amarilla a los tejidos. Hasta el momento no se conoce exactamente su mecanismo de acción, pero se sabe que este reactivo precipita proteínas de los tejidos

formando picratos, despolimeriza los ácidos nucleicos, no obstante que la cromatina se conserva, pero la fijación nuclear es muy difícil que se lleve a cabo (razón por la cual no se preserva bien el núcleo), el aparato de Golgi y los lípidos prácticamente se destruyen y por desgracia este líquido tiende a contraer los tejidos, sobre todo cuando los éstos permanecen por periodos muy largos en esta solución. Por esta razón, se recomienda mantener los tejidos durante un tiempo comprendido entre 8 y 24 horas.

El líquido de Bouin no puede ser considerado como conservador.

El ácido pícrico es soluble en agua, la solubilidad aumenta en agua caliente, y es altamente soluble en alcohol, por lo que los excesos de esta sal en los tejidos y la eliminación de color y manchas pueden quitarse fácilmente agregando, agua, alcohol o la mezcla de agua-alcohol. ⁽¹³⁾

Preparación del líquido de Bouin en el laboratorio

1. Pipetear 75 ml de una solución saturada de ácido pícrico y pasar a un matraz volumétrico de 100 ml.
2. Llevar al aforo a la solución anterior con formol al 100 % y mezclar.
3. Pipetear 5 ml de ácido acético glacial, adicionar a la solución anterior y mezclar.
4. Vaciar la solución anterior en un frasco ámbar de 250 ml y rotular.

TOMA DE MUESTRA POR PERFUSIÓN INTRACARDIADA

Esta técnica tiene la ventaja de que asegura que el líquido fijador tenga contacto y logre alcanzar todos los órganos en poco tiempo. Se puede decir que es una forma de fijar los tejidos en forma eficaz y es la forma más utilizada para realizar estudios de investigación en donde se requiere una alta percepción morfológica para la interpretación de tejidos.

Los tejidos se pueden “lavar” previamente, eliminando de esta forma los componentes sanguíneos, especialmente eritrocitos que son los que “ensucian” e interfieren en la visión de algunas estructuras importantes. Una solución isotónica como la SSF nos ayudará a lograr el objetivo de lavado.

La base de la toma de muestra es aprovechar todo el sistema cardiovascular del animal en estudio. Esto es, que a un animal vivo se le hace pasar una solución fijadora a través del sistema vascular, ocupando el corazón como sistema de bombeo.

Para llevar a cabo la perfusión intracardiaca se debe anestesiar profundamente a un

animal. Posteriormente se le abre la caja torácica, cuidando de no cortar arterias importantes como las de la zona claviclar. Se le inserta una aguja del equipo de venoclisis en el corazón, específicamente en el ventrículo izquierdo. La aguja deberá estar conectada a un contenedor que proveerá una solución para lavar todo el sistema vascular y, por consiguiente a los tejidos. En este caso la SSF nos ayudará a cumplir con el propósito. Cuando se haga pasar la solución se deberá realizar una incisión en el atrio derecho del corazón por donde drenará toda la sangre que será sustituida por la SSF. Aprovecharemos el bombeo del corazón, que es el que hará llegar el líquido a todos los tejidos. Después de lavar todo el sistema vascular, se abre la llave de paso de líquido fijador, el cual también estará conectado al equipo de venoclisis, mientras se cierra el paso de la SSF. El animal muere después de haberle hecho pasar la SSF, sin embargo el corazón seguirá latiendo por algunos segundos después de la muerte por lo que se tendrá que hacer el cambio al líquido fijador lo más pronto posible después de lavar el sistema vascular. El cuerpo del animal comenzará a tornarse rígido, esto es un indicador de que se puede cerrarse el paso del líquido fijador y quitar la aguja del ventrículo. Inmediatamente se procede a la toma de muestra.

Los órganos deberán sumergirse en la misma solución fijadora.

Para la inmersión de los tejidos en el líquido fijador se debe considerar un volumen del líquido al menos 10 veces al de tejido seccionado. ⁽¹³⁾

TOMA DE MUESTRA

La toma de muestra requiere especial atención y cuidado, ya que de ésta depende lo que se observará a través del microscopio. Se obtendrán secciones muy delgadas para poder observar las estructuras que la componen bajo el microscopio.

Si los cortes que se realizan para obtener la muestra no se hacen con cuidado, se pueden deteriorar las estructuras tisulares y no apreciaremos los componentes celulares como deberían de ser, dando como resultado una apreciación errónea, o en los casos clínicos un diagnóstico erróneo.

Es necesario que el corte que se tome sea representativo, debe tomarse con cuidado y manipularse lo menos posible. ⁽¹³⁾

CONSIDERACIONES PARA LA TOMA DE MUESTRA

Para los órganos tubulares como son el estómago y el intestino delgado se debe realizar un corte transversal que nos permitirá ver y diferenciar perfectamente todas sus partes. Los órganos parenquimatosos como son el hígado, los riñones y las glándulas como el páncreas, están constituidos de un tejido homogéneo, por lo que el corte se realiza de tal forma que contenga un fragmento representativo del parénquima y parte del estroma.

Para órganos tubulares es conveniente tomar muestras de 2.0 x 2.0 cm de longitud aproximadamente y para órganos parenquimatosos son de 1.0 x 1.0 x 0.5 cm aproximadamente. ⁽¹³⁾

TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

El procesamiento de las muestras histológicas consiste en tratamientos físicos y químicos, con el fin de lograr observar las muestras a través del microscopio.

El tratamiento general después de la toma de muestra lleva los siguientes pasos:

FIJACIÓN: La fijación de los tejidos pretende que éstos conserven sus características lo más parecido al estado vivo. Una mala fijación traerá como consecuencia que el tejido no logre alcanzar un tratamiento posterior adecuado, por lo que la muestra será inservible y se tendrá que tomar otra muestra.

Sabemos que en general el formol al 10 % resulta un fijador versátil, pero no el único, utilizaremos el líquido fijador de Bouin.

DESHIDRATACIÓN: Como el tejido se deberá sumergir en parafina para facilitar posteriormente el corte, es necesario eliminar el agua que contiene. Esto se logra deshidratando los tejidos en solución graduada de alcohol hasta llegar al alcohol absoluto. Se inicia el proceso de deshidratación con alcohol al 70 %, posteriormente se someten los tejidos a alcohol al 95 % y por último se sumergen en alcohol absoluto. El último paso, que es opcional, será sumergir los tejidos en acetona la cual además de culminar la deshidratación le dará un aspecto opaco y preparará el tejido para ser sumergido en un líquido aclarante.

ACLARAMIENTO: Este proceso se caracteriza por que los tejidos se sumergen en líquidos que son miscibles con el medio de montaje, son totalmente anhidros y de alguna

manera hacen más claro el tejido por su acción de aumentar el índice de refracción. El xileno resulta ser el agente aclarante de preferencia.

INFILTRACIÓN: Es necesario hacer infiltrar parafina dentro de los tejidos después de haber pasado por el agente aclarante. La infiltración es cuando se saturan las cavidades tisulares y celulares con el medio en donde se hará la inclusión, en este caso, la misma parafina. La parafina deberá estar caliente para que se encuentre en estado líquido, aproximadamente entre 56-60 °C, así podrá difundirse a través de los espacios tisulares. Cuando solidifique la parafina el tejido tendrá una consistencia firme, lo que permitirá que pueda ser cortado con mayor facilidad.

INCLUSIÓN EN PARAFINA: Tiene como objetivo preparar al tejido de tal forma que se le pueda seccionar en “rebanadas” o secciones extremadamente delgadas. Así, un bloque de parafina servirá como matriz y sostén del tejido brindándole la consistencia suficiente para que pase una navaja a través del tejido.

El tejido se sumerge en matrices llenas de parafina líquida que son generalmente cúbicas y que embonan perfectamente en la máquina donde se obtienen las secciones de tejido (micrótopo). Para éste paso resulta crucial el como se introducirá el tejido dentro de la matriz. El tejido se deberá orientar de tal forma que la navaja del micrótopo seccione área del bloque de parafina con el tejido, presentando los contornos que se desean observar, esto es, la superficie expuesta a la navaja será la que veremos al microscopio. Durante la inclusión, los tejidos caen por gravedad al fondo de la matriz, la parte que interesa deberá sumergirse “cara abajo”, para que ésa sea la superficie expuesta cuando se realicen las secciones. Es importante que el bloque de parafina esté totalmente solidificado.

CORTE: Después de obtener los bloques de parafina, éstos se seccionarán en rebanadas muy delgadas que posteriormente se pondrán en portaobjetos para ser examinadas al microscopio, previo tratamiento con colorantes.

El micrótopo es la máquina que nos permitirá obtener los cortes o secciones de tejido infiltrado con parafina de forma que tengan el grosor preciso como para ser observados al microscopio. Presenta un sistema sencillo, pero el material y la función que presentan lo hace un equipo caro, ya que debe ser sumamente preciso.

MONTAJE: Se deben desparafinar las secciones y volver a hidratarlas. Esto se logra colocando las secciones en una platina térmica que contiene agua tibia, de aproximadamente 35-37 °C que contiene un agente gelificante el cual ayudará a que la sección de tejido, que es muy delgada, se adhiera bien al portaobjetos y no se presenten pliegues del tejido. Posteriormente se deja el portaobjetos con el corte histológico a secar a una temperatura no mayor al punto de fusión de la cera. Se pasará por baños en xileno para remover la parafina de los tejidos. Se hace pasar por alcohol absoluto, alcohol del 96 y alcohol al 70 %, respetando ese orden para llegar a una hidratación gradual. La muestra se enjuaga en agua y esta lista para ser teñida.

COLORACIÓN: La tinción se lleva a cabo sumergiendo las muestras en los colorantes, primero en hematoxilina. Después se realizan enjuagues en alcohol ácido para que éste elimine el exceso de hematoxilina. El tiempo de exposición en alcohol ácido debe ser muy corto, de unos cuantos segundos, ya que éste puede dañar los tejidos si se deja en periodos prolongados. Es importante eliminar el exceso de ácido con agua corriente, realizando enjuagues y lavados. Posteriormente se sumergen las laminillas en eosina. Se realizan lavados y enjuagues alcohólicos para eliminar el exceso de éste colorante y para volver a deshidratar la sección de tejido, nuevamente en concentraciones graduales de alcohol. Con esto se concluye la tinción. Ahora se procede a aclarar los tejidos en xileno y de esta forma se podrá usar el medio de montaje para su conservación.

En general se emplea el tren de tinción de H-E como sigue:

- | | |
|-----------------------------------|----------|
| 1. Desparafinar en xileno | 5 min |
| 2. Desparafinar en xileno | 5 min |
| 3. Rehidratar en alcohol absoluto | 5 min |
| 4. Rehidratar en alcohol 96° | 5 min |
| 5. Rehidratar en alcohol 90° | 5 min |
| 6. Rehidratar en alcohol 80° | 5 min |
| 7. Rehidratar en alcohol 70° | 5 min |
| 8. Lavado en agua corriente | 2 min |
| 9. Hematoxilina de Harris | 5-10 min |
| 10. Lavado en agua corriente | 2 min |

11. Decoloración en alcohol ácido 5-30 seg
12. Lavado en agua corriente hasta que el tejido se observe de color azul intenso
13. Eosina 3-5 min
14. Deshidratación en alcohol 96° 5 min
15. Deshidratación en alcohol 96° 5 min
16. Deshidratación en alcohol absoluto 5 min
17. Deshidratación en alcohol absoluto 5 min
18. Aclarar en xileno 5 min
19. Mantener en xileno limpio 5 min

CONSERVACIÓN DE LOS CORTES: Las sustancias conservadoras, que son en general aceites, glicerinas o resinas, permiten mantener los tejidos por tiempo indefinido, los hace imputrescibles y evitan la invasión y descomposición bacteriana.

Generalmente se utiliza la resina sintética, la cual se puede “adelgazar” un poco con xilol en caso de que la resina sea muy viscosa, para que se pueda aplicar con mayor facilidad. La resina se deja gotear sobre la muestra de tejido y se deja secar. El exceso de xilol se evaporará y con el tiempo la resina comenzará a polimerizar, pero es recomendable cubrir la muestra con un cubreobjetos antes de que seque la resina. Ahora la muestra está lista para ser observada al microscopio.

COLORACIÓN HISTOLÓGICA

Muchas veces es necesario utilizar diferentes tipos de coloración para resaltar otros tejidos o estructuras celulares especiales, para diferenciarlos o simplemente para hacerlos visibles.

La histoquímica se ha dedicado a estudiar, entre otras cosas, el uso de colorantes, sustancias químicas y diferentes moléculas en la aplicación a los tejidos por afinidad química. Se busca que esta afinidad sea lo más específica posible con el fin de poder diferenciar gran parte de las estructuras con un mayor detalle.

TINCIÓN CON HEMATOXILINA Y EOSINA (H-E)

La tinción H-E es la más comúnmente usada. ⁽¹³⁾

Los resultados de coloración de H-E son:

Núcleos:	azul-violeta
Citoplasma:	rosa-naranja
Tejido conectivo:	rosa claro
Tejido muscular:	rosa intenso
Tejido nervioso:	rosa pálido
Eritrocitos:	naranja o rojo

17. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Lippert (2002). **“Anatomía, estructura y morfología del cuerpo humano”**. Ed. Marbán. Madrid, España. Págs. 312-319.
- 2) Miguel F, Herrera (2000). **“Páncreas”**. Ed. Mc Graw Hill. México, D.F. Págs. 55-62.
- 3) Harvey R y Champe, P (2004). **“Farmacología”**. 2^{da} ed. Ed. Mc Graw Hill. México, D.F. Págs. 305- 313, 533-535.

- 4) Malacara (1990). **“Fundamentos de endocrinología clínica”**. 4ª. ed. Ed. Salvat. México, D., F. Capítulo 15, *Páncreas endocrino*.
- 5) Martoja, R (1970). **“Técnicas de histología animal”**. Ed. Toray-Masson. Barcelona, España. Págs. 1-11, 24-27, 113-115, 197 y 310.
- 6) García Sainz, J. Adolfo (1987). **“Hormonas: mensajeros químicos y comunicación celular”**. Ed. Fondo de Cultura Económica. México, D.F. Págs. 82-90.
- 7) Torres, Fernando (2002). **“Manual de técnicas en histología y anatomía patológica”**. Ed. Ariel. Barcelona, España. Págs. 34-39.
- 8) Estrada, E; Peralta, L y Rivas, P (1982). **“Manual de técnicas histológicas”**. Ed. A. G. T. México, D. F. Págs. 38-55.
- 9) Fortoul (1998). **“La práctica histológica”**. Ed. Mc Graw Hill. México, D. F Págs. 5-9.
- 10) Alpízar, M (2001). **“Guía para el manejo integral del paciente diabético”**. Ed. El Manual Moderno. México, D. F., Págs. 165-167, 253-256.
- 11) Alonso Castro, A.J (2007). **“Escrutinio de actividades tipo insulina en plantas usadas tradicionalmente como antidiabéticos”**. Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica. Instituto Potosino de Investigación científica y tecnológica. San Luis Potosí, SLP.
- 12) López, C; Shanley, P y Cuba Cronkleton (2006). **“Riquezas del bosque: frutas, remedios y artesanías en América Latina”** Ed. El País. Santa Cruz, Bolivia. Págs. 102-105
- 13) Martín Cuenca, Eugenio (2006). **“Fundamentos de fisiología”** Ed. Thomson. Madrid, España. Págs. 635-639, 716-720.
- 14) Reyes Campos, Antonio (2006). **“Manual de laboratorio de histología”**. UNAM, Cuautitlán Izcalli, Edo. de México.
- 15) Morales Ramírez, Omar (2005). **“Estudio del efecto hipoglucemiante y de regeneración de células β del páncreas producido por el compuesto Thelzan 101 en un modelo experimental de ratones diabéticos inducidos por Aloxxana”**. UNAM, Cuautitlán Izcalli, Edo. de México.
- 16) Miranda Beltrán, María de la Luz; Huacuja Ruiz, Luis; López Velázquez, Alma Lorena y Panduro Cerda, Arturo (2005). **“Fitoterapia molecular como parte de la**

medicina alternativa complementaria en las enfermedades del hígado".
Universidad de Guadalajara.

- 17) Saucedo Tamayo, María del Socorro; Bañuelos Flores, Noemí; Cabrera Pacheco, Rosa Maria y Ballesteros Vázquez, Martha Nydia (2006). "**La práctica de la medicina alternativa una realidad en el paciente diabético en hermosillo, Son., México**". *Revista Salud Pública y Nutrición*. Octubre-Diciembre Vol .7 No. 4
- 18) Almanza Pérez, Julio; López Cruz, Evelyn; Vázquez Carrillo, Laura; Banderas Dorantes, Tania; Román Ramos, Rubén y Alarcón Aguilar Francisco. "**Efecto de extractos vegetales obtenidos de 5 plantas antidiabéticas sobre los niveles de glucosa e insulina en ratones sanos y diabéticos**" Laboratorio de Farmacología, Departamento de Ciencias de la Salud. Div. de Ciencias Biológicas y de la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa. 2º Congreso Nacional de Química Médica
- 19) Andrade, Adolfo y Heinrich Michael (2005). "**Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes**". *Journal of Ethnopharmacology* 99. 325–348. ELSEVIER.
- 20) Alarcon Aguilar, F.J; Campos Sepulveda, A.E; Xolalpa Molina, S; Hernandez Galicia, E y Roman Ramos, R (2002). "**Hypoglycaemic activity of *Ibervillea sonora* roots in healthy and diabetic mice and rats**". *Pharmaceutical Biology*. Vol. 40, No. 8, pp. 570–575.
- 21) Alonso Castro, A (2007). "**Escrutinio de actividades tipo insulina en plantas usadas tradicionalmente como antidiabéticos**". Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica.
- 22) Robbins (1999). "**Patología estructural y funcional**". 5^{ta} ed. Ed. McGraw-Hill.. Madrid, España. Págs. 850-1025.
- 23) Ochoa Pacheco, A; González Barrios, Rossana y Viso Gurovich F (2006). "**Las reacciones adversas de las plantas medicinales y sus interacciones con medicamentos**" [Artículo en línea]. MEDISAN 2006;10(4).<http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_4_06/san12406.htm>
- 24) Blancas Flores, Gerardo (2005). "**Obtención del extracto y la fracción hipoglucemiante de la raíz de *Ibervillea sonora***" UAM Iztapalapa.

- 25) Ruiz Angeles, Cristina. **“Efecto Hipoglucémico producido por la administración crónica de la raíz de *Ibervillea sonora* en ratas”** UAM Iztapalapa.
- 26) **“Plantas medicinales- Normas para promover la seguridad del paciente y la conservación de plantas”**. <http://www.who.int>
- 27) Zapata Bustos, R; Alonso Castro, AJ y Salazar Olivo LA. **“*Ibervillea sonora* utiliza parcialmente la vía de señalización de la insulina para estimular la incorporación de glucosa en adipositos de ratón y humano”**. Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica.
- 28) T Emerson, Julia and H. Welker, William (1908). **“Some notes on the chemical composition and toxicity of *Ibervillea sonora*.”** *From the Laboratories of the New York Botanical Garden and the Laboratory of Biological Chemistry of Columbia University, at the College of Physicians and Surgeons, New York.*
- 29) Meneses A. de Sesma Beatriz. **“La aplicación de la estadística no paramétrica en la administración”**.
- 30) www.hcvadvocate.org
- 31) Alfonso Carvajal García-Pando y Sáinz Gil, María (2006) **“Interacciones entre plantas medicinales y medicamentos”**. *Boletín de la Tarjeta Amarilla*. veintidós. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León, España.