



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

“EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD CITOPROTECTORA DE BUGAMBILIA

Bougainvillea glabra Choisy EN RATAS WISTAR”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACEÚTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

KARLA IRIS GONZÁLEZ LEAÑOS

ASESOR:

M. en C. Lidia Rangel Trujano

CUAUTILÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
 UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTO APROBATORIO
 FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
 PRESENTE



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

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

Evaluación de la actividad citoprotectora de Bugambilia Bougainvillea glabra Choisy en ratas Wistar

Que presenta la pasante: Karla Iris González Leños
 Con número de cuenta: 30401186-7 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 ESPÍRITU"
 Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de noviembre de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.E. Fernando Flores Benites	
VOCAL	M.C. Francisco López Mejía	
SECRETARIO	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
1er SUPLENTE	QFB. Brígida del Carmen Camacho Enriquez	
2do SUPLENTE	MFC. Cecilia Hernández Barba	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
 HHA/pm



AGRADECIMIENTOS

UNAM

A la máxima casa de estudios, gracias por transmitir el orgullo de ser universitario. Más que una Institución, es el corazón de mi vida en la que me formé con ética en el ámbito cultural, deportivo y académico-científico.

FES-C

Por abrir sus puertas al conocimiento, siendo testigo y parte de innumerables escenarios durante mi estancia, convirtiendo cada momento inolvidable.

A mi Asesora: M. en C. Lidia Rangel Trujano

Por su valiosa colaboración y asesoramiento en la dirección de la presente tesis, gracias a su apoyo, confianza, enseñanzas e interés.

A la profesora Q.F.I. Guadalupe Koizumi Castro

Gracias por compartir sus conocimientos, experiencias, amistad y apoyo para llegar a finalizar esta etapa.

A todos y cada uno de los profesores que a lo largo de la carrera, su enseñanza, dedicación y entrega me formaron como estudiante de esta magnífica profesión.

A la unidad de Bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM

Por la asesoría técnica prestada para la elaboración de este trabajo, gracias:

Dr. Enrique Pinzón Estrada

Dr. Ismael Torres Saldaña

Dr. Víctor Manuel Salgado Alfaro



DEDICATORIAS

A mi madre Rosalba:

Por brindarme tu paciencia, por quererme, por tus preocupaciones, por ser un oído siempre dispuesto a escuchar, por ser un motor y por transmitirme paz en los momentos difíciles y no menos importante por ser mi madre... Te amo Mamá.

A mi padre J. Carlos:

Por ser un ejemplo a seguir, porque amas la verdad, justicia y rectitud en demasía, por ser un hombre testarudo, aferrado a tu convicción, por enseñarme a mantener los ideales sin perder la calma o razón, por instruirme en la vida y enseñarme a no mentir, por confiar en mí... por eso y más, no te defraudaré.

Alondra:

Por tus palabras y cariño brindado, sé que el camino es arduo y difícil, sí se puede hermanita, aquí estaré siempre que me necesites, ojalá sea para ti un buen ejemplo. Te quiero mucho.

Belén:

Por tus palabras de aliento, sincera amistad y apoyo incondicional, siempre juntas en la aventura. Te quiero mucho.

Adriana, Rosalba y Erika:

Por ser rebeldes, valientes y entusiastas, por compartir sus ideas, sueños y metas.

Amigos

Por compartir sus conocimientos, experiencias, interés y echarme porras para llegar hasta el final.



Índice de Figuras

FIGURA NO. 1 PRINCIPALES REGIONES QUE CONFORMAN AL ESTÓMAGO: ESÓFAGO, CARDIAS, FONDO, CUERPO, PÍLORO, ANTRO	3
FIGURA NO. 2 REGIÓN FUNDICA, LA MAYORÍA DEL ESTÓMAGO TIENE ESTA FORMA HISTOLÓGICA	4
FIGURA NO. 3 CAPAS QUE CONFORMAN EL ESTÓMAGO: MUCOSA, MUSCULARIS MUCOSAE, SUBMUCOSA, SEROSA.	5
FIGURA NO. 4 REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE ÁCIDO GÁSTRICO A NIVEL CELULAR.	8
FIGURA NO. 5 FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS PARIETALES -SECRECIÓN DEL ÁCIDO CLORHÍDRICO	9
FIGURA NO. 6 SÍNTESIS DE HCL POR LA CÉLULA PARIETAL.	9
FIGURA NO. 7 FASES DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA. CEFÁLICA: VISIÓN, OLOR, TACTO; GÁSTRICA: REFLEJOS Y ESTIMULACIÓN DE GASTRINA E HISTAMINA; INTESTINAL: MECANISMOS NERVIOSOS Y HORMONALES.....	10
FIGURA NO. 8 ELEMENTOS QUE INTERVIENEN EN LA DEFENSA DE LA MUCOSA GASTRODUODENAL Y SU REPARACIÓN	11
FIGURA NO. 9 BARRERA EPITELIAL, BARRERA PREEPITELIAL, BARRERA POSTEPITELIAL EN LA PROTECCIÓN DE LA MUCOSA GÁSTRICA.....	13
FIGURA NO. 10 REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LOS PASOS IMPLICADOS EN LA SÍNTESIS DE LA PROSTAGLANDINA E2 (PGE2) Y LA PROSTACICLINA (PGI2). SE MUESTRA TAMBIÉN LAS CARACTERÍSTICAS DE DISTRIBUCIÓN DE LA CICLOOXIGENASA (COX)	15
FIGURA NO. 11 UBICACIÓN ANATÓMICA DEL DUODENO, YEYUNO, E ÍLEON.	16
FIGURA NO. 12 SUPERFICIE MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO.	19
FIGURA NO. 13 A) MICROFOTOGRAFÍA ELECTRÓNICA DE BARRIDO DE LA MUCOSA INTESTINAL EN LA QUE SE VEN LAS VELLOSIDADES. B) DIAGRAMA TRIDIMENSIONAL DE LAS VELLOSIDADES INTESTINALES.	20
FIGURA NO. 14 UBICACIÓN DE LAS CRIPTAS DE LIEBERKÜHN.	20
FIGURA NO. 15 CÉLULAS Y CAPAS QUE CONFORMAN EL DUODENO.	21
FIGURA NO. 16 ACTIVIDAD SECRETORA DEL INTESTINO DELGADO.	23
FIGURA NO. 17 LOCALIZACIÓN DE LA ÚLCERA EN APARATO GASTROINTESTINAL.	25
FIGURA NO. 18 FACTORES QUE MODIFICAN LA MUCOSA NORMAL Y LA CONVIERTEN EN MUCOSA DAÑADA (ÚLCERA PÉPTICA), ENTRE ELLOS AINE'S, H. PYLORI, ETC.	26
FIGURA NO. 19 ÚLCERA GÁSTRICA BENIGNA.	29
FIGURA NO. 20 ÚLCERA CON UN VASO VISIBLE (FLECHA) EN UN PACIENTE CON HEMORRAGIA RECIENTE.	30
FIGURA NO. 21 MECANISMO DE ACCIÓN DEL OMEPRAZOL, ESTE REQUIERE DE UN MEDIO ÁCIDO, PARA EJERCER SU ACCIÓN.....	34
FIGURA NO. 22 FÓRMULA DE LA HISTAMINA Y DE LOS ANTAGONISTAS H2 MÁS EMPLEADOS.	37
FIGURA NO. 23 ESTRUCTURA DEL FÁRMACO SUCRALFATO, DONDE: R=SO ₃ [Al ₂ (OH) ₅].....	44



FIGURA No. 24 ESTRUCTURA QUÍMICA DEL FÁRMACO MISOPROSTOL.....	47
FIGURA No. 25 UBICACIÓN Y DAÑO QUE CAUSA H. PYLORI EN ESTÓMAGO.....	50
FIGURA No. 26 BOUGAINVILLEA GLABRA CHOISY.....	63



Índice

1	INTRODUCCIÓN	1
2	GENERALIDADES	2
2.1	Anatomía del Estómago:	2
2.2	Fisiología del estómago.....	6
2.2.1	Secreción gástrica	7
2.2.2	Defensa de la mucosa gastroduodenal	11
2.2.3	Niveles de defensa.....	12
2.2.4	Papel central de defensa de las prostaglandinas	14
2.3	Anatomía del Intestino Delgado.....	15
2.3.1	Principales movimientos del intestino delgado.....	16
2.3.2	Regulación de la secreción intestinal.....	17
2.3.3	Mucosa Intestinal.....	18
2.3.4	Submucosa.....	21
3	ÚLCERA.....	24
3.1	Regulación de la mucosa gástrica para evitar la úlcera.	26
3.1.1	Factores de riesgo extrínsecos:.....	27
3.2	Úlceras gástricas.....	28
3.3	Úlceras duodenales.....	29
3.3.1	Panorama Epidemiológico	30
4	Tratamiento farmacológico de la úlcera péptica.....	31
4.1	Antisecretores.....	32
4.1.1	Inhibidores de la bomba de H ⁺ /K ⁺ -ATPasa de protones.....	33
4.1.2	Antagonistas de receptores de histamina H ₂	36
4.1.3	Antagonistas de los receptores Muscarínicos.....	39



4.2	Antiácidos	41
4.3	Protectores de la mucosa.....	43
4.4	Análogos de las prostaglandinas.....	46
4.5	Agentes contra Helicobacter pylori.....	48
4.6	Tratamiento no farmacológico de la úlcera péptica.....	50
5	MEDICINA TRADICIONAL	53
5.1	Plantas medicinales.....	54
5.2	Fitoterapia	55
5.3	Farmacognosia.....	56
5.3.1	Flavonoides	56
5.3.2	Taninos.....	57
5.3.3	Alcaloides	59
5.3.4	Saponinas	60
6	BUGAMBILIA	62
7	OBJETIVO GENERAL	64
7.1	Objetivos particulares	64
8	HIPÓTESIS.....	65
9	MATERIAL	65
10	METODOLOGÍA.....	66
10.1	Adquisición de la planta	66
10.2	Identificación de la planta.....	66
10.3	Identificación de los metabolitos secundarios.....	66
10.4	Preparación de la Infusión	67
10.5	Preparación de mezcla Naproxeno sódico al 8% - alcohol 40% ..	67
10.6	Inducción de úlcera y tratamiento	68



10.7	Procedimiento de obtención de muestra biológica y valoración de la úlcera.....	69
10.8	Diagrama de flujo (procedimiento experimental)	71
11	RESULTADOS	73
11.1	Adquisición de la planta.....	73
11.2	Identificación de la planta	73
11.3	Identificación fitoquímica	75
11.4	Índice de úlcera.....	75
11.5	Evaluación macroscópica	82
12	ANÁLISIS DE RESULTADOS	88
13	CONCLUSIONES	91
14	PROPUESTAS	92
15	Referencias	93



1 INTRODUCCIÓN

La úlcera péptica es una de las patologías más importantes del aparato digestivo y constituye un problema médico-social de trascendencia económica a escala mundial debido a su alta incidencia, amplia distribución geográfica, morbilidad y consumo de medicamentos. Se estima que casi el 20% de los individuos pueden sufrir ulceraciones pépticas durante su vida, siendo responsables varios factores tales como el estrés, dieta, tabaco, alcohol y cierto tipo de drogas. [BUCCIARELLI, 2007]

La úlcera péptica se define como una rotura de la integridad de la mucosa > 5 mm de tamaño, que en profundidad alcanza la submucosa. Las úlceras pépticas surgen por la acción lesiva que ejercen los jugos gástricos ácidos sobre el revestimiento del estómago (úlcera gástrica), o sobre la porción superior del intestino delgado (úlcera duodenal), y con frecuencia son de naturaleza crónica.

El epitelio gástrico está sometido al constante daño de una serie de factores nocivos endógenos como el HCl, el pepsinógeno /pepsina y las sales biliares. Además, un flujo constante de sustancias exógenas, como medicamentos, alcohol y bacterias, se encuentran con la mucosa gástrica. Un sistema biológico de defensa protege a la mucosa de lesiones y permite reparar cualquiera que se produzca. [SALUD, 2008]

En la medicina tradicional se han utilizado extractos de plantas que han demostrado poseer actividad significativa antiulcerogénica, por otro lado actualmente se utilizan fármacos de prevención y tratamiento (omeprazol, ranitidina, Sucralfato, etc.).

Los objetivos del tratamiento de las úlceras son el alivio del dolor, promoción de la cicatrización y prevención de las recurrencias. Las estrategias terapéuticas tienen



como finalidad equilibrar los factores agresivos (secreción de ácido gástrico, pepsina e infección por *Helicobacter pylori*) contra los factores de defensa o citoprotectores (secreción de bicarbonato así como la producción de prostaglandinas). [S., 2009]

En la actualidad las plantas medicinales forman parte de los recursos terapéuticos naturales que emplea la medicina mexicana y desde siempre, han representado una alternativa a otros productos destinados a preservar la salud. [Lugo, 2011]

Estudios realizados afirman que *Bougainvillea glabra* Choisy posee efectos antiinflamatorios y ciertas propiedades como la reducción de la acidez gástrica en el estómago, se ha encontrado que los efectos están asociados a la presencia de metabolitos secundarios, por lo que el presente estudio busca evaluar el efecto antiulceroso de la misma como una posible alternativa para la prevención de úlcera. [Bucciarelli, 2008]

2 GENERALIDADES

2.1 Anatomía del Estómago:

El estómago es una región dilatada del tubo digestivo que se encuentra justo debajo del diafragma. Los anatomistas subdividen el estómago en cuatro regiones.

1. **Cardias:** rodea el orificio de desembocadura del esófago.
2. **Fundus o techo:** se extiende por encima de un plano horizontal que atraviesa el orificio esofágico inferior.
3. **Cuerpo:** está ubicado por debajo de este plano



4. **Región pilórica o antropilórica:** es la porción con forma de embudo que termina en el píloro, el estrecho esfínter distal en el límite entre el estómago y el duodeno.

Anatomía del estómago

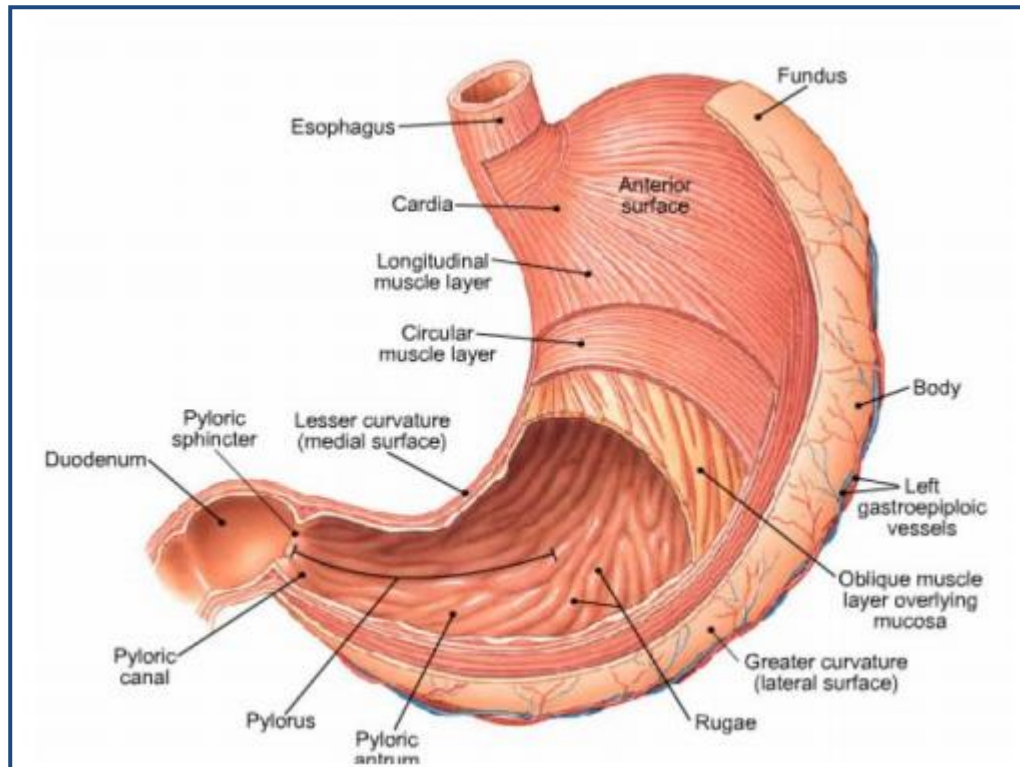


Figura No. 1 Principales regiones que conforman al estómago: Esófago, cardias, fondo, cuerpo, píloro, antro, [Almagiá Flores & Lizana, 2012]

Histológicamente el estómago se divide sólo en tres regiones, se fundamenta en los diferentes tipos de glándulas que aparecen en la mucosa gástrica, estas regiones son las siguientes:

Región cardial (cardias), es la parte cercana al orificio esofágico que contiene las glándulas cardiales.

Región pilórica (antro): es la parte proximal con respecto al esfínter pilórico que contienen las glándulas pilóricas o antrales.



Región fundica (fundus): es la parte más grande del estómago que está situada entre el cardias y el antro pilórico y contiene las glándulas fundicas o gástricas.

[Ross, 2008]

Región fundica del estómago



Figura No. 2 Región fundica, la mayoría del estómago tiene esta forma histológica [\[http://enzocards.blogspot.mx\]](http://enzocards.blogspot.mx)

El estómago es una continuación del tubo digestivo, externamente se encuentra cubierto por el peritoneo visceral. Tiene capas de musculatura (longitudinal, circular y oblicua) que facilita los movimientos necesarios para mezclar los alimentos con los jugos gástricos. Internamente, está formado por una mucosa en la que se localizan las glándulas gástricas formadas por dos tipos de células: las principales, que producen pepsinógeno y las parietales, que secretan ácido clorhídrico (Taype Martínez, 2005); en general se puede decir que el estómago conserva en toda su extensión el mismo modelo estructural que consiste en una mucosa, una submucosa, una muscular externa y una serosa.

Capas que conforman el estómago

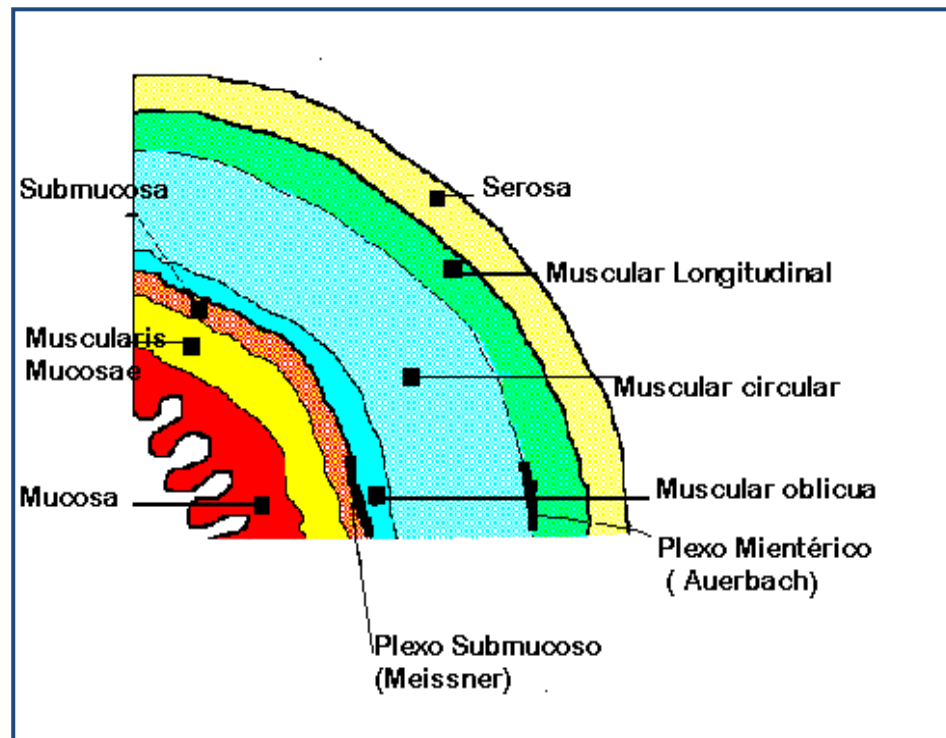


Figura No. 3 Capas que conforman el estómago: Mucosa, Muscularis Mucosae, Submucosa, Serosa.
[<http://www.facmed.unam.mx>]

Lamina propia

Es relativamente escasa y está restringida en los espacios estrechos que rodean las fositas gástricas y las glándulas. El estroma está compuesto en su mayor parte por fibras reticulares con células musculares lisas y fibroblastos asociados.

Muscular externa gástrica

Está compuesta por una capa longitudinal externa, una capa circular media y una capa oblicua interna. Entre las capas musculares hay grupos de células ganglionares y haces de fibras nerviosas amielínicas. En conjunto forman el plexo mientérico (de Auerbach), que inerva las capas musculares.



Submucosa gástrica.

Está compuesta por un tejido conjuntivo denso con cantidades variables de tejido adiposo y vasos sanguíneos, así como las fibras nerviosas y las células ganglionares que forman el plexo submucoso de Meissner. Este último inerva los vasos de la submucosa y el músculo liso de la muscular de la mucosa.

Serosa gástrica

La serosa del estómago es como la descrita para el tubo digestivo en general. Se continúa con el peritoneo parcial de la cavidad abdominal a través del epiplón mayor y con el peritoneo visceral del hígado a través del epiplón menor. Aparte de eso, no tiene características especiales. [Ross, 2008]

2.2 Fisiología del estómago

Su función principal es recibir el bolo de alimento macerado desde el esófago, la mezcla y digestión parcial es debido a sus secreciones produciendo una mezcla líquida espesa denominada quimo; éste pasa luego a intestino delgado para continuar el proceso de digestión y absorción.

Los alimentos llegan al estómago desde el esófago, cuando el estómago está lleno se contrae rítmicamente y mezcla los alimentos con el jugo gástrico (2.5 L al día), este está formado por diversas sustancias, ácido clorhídrico, pepsinógeno (el precursor de la pepsina, una enzima que fracciona las proteínas) y la hormona llamada gastrina. Sin embargo también se producen sustancias cuya función es ser la defensa de la mucosa gástrica, entre ellos tenemos al moco que recubre las paredes del estómago para protegerlas del daño que les podrían causar el ácido y las enzimas. Cualquier alteración de esta capa de



moco, que puede ser debido a una infección por la bacteria *Helicobacter pylori*, o por la aspirina, puede causar lesiones como la úlcera. (Muñoz González, 2012)

2.2.1 Secreción gástrica

Es la capacidad del estómago de secretar sustancias que ayudan a que se realice el proceso de digestión que sirven de defensa. Entre las que ayudan a la digestión esta el ácido clorhídrico y pepsinógeno productos de secreción gástrica capaces de inducir lesión de la mucosa, juegan un papel fisiológico en la digestión de las proteínas, absorción de hierro y vitamina B₁₂, así como la eliminación de bacterias ingeridas.

La secreción gástrica se regula por medio de mecanismos neúrocrinos, endocrinos y parácrinos.

La **acetilcolina** mediador neúrocrino que se libera por la estimulación vagal a partir de fibras posganglionares actúa sobre receptores muscarínicos M₃ del epitelio en la membrana baso lateral de la célula parietal.

La liberación de **gastrina** al torrente sanguíneo a partir de las células G constituye el principal mecanismo endocrino involucrado en el control periférico de la secreción de ácido gástrico. Esta sustancia en respuesta a estímulos como la comida y la distensión de la pared estomacal, actúa principalmente sobre receptores de gastrina-colecistocinina B (CCK-B) localizados en la célula parietal.

Por último la **histamina** liberada en forma paracrina y localizada en mastocitos proximales a dicha célula actúa sobre receptores H₂ que se localizan también en las paredes de la célula parietal, lo que conduce a la activación de la adenilato ciclasa (AD) y ésta incrementa niveles de AMPc (Adenosín monofosfato cíclico). Estos tres mecanismos conducen a la liberación del ácido (HCl). (Ver figura No.4).

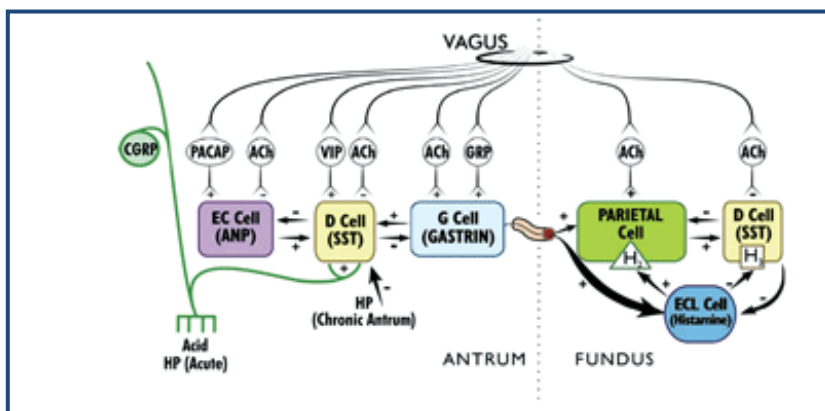


Figura No. 4 Regulación de la secreción de ácido gástrico a nivel celular. [Longo, y otros, 2012]

Secreción de ácido gástrico

La secreción máxima es 3 millones de veces mayor que la de la sangre o los tejidos, y el

mecanismo que sigue es el siguiente:

- En el citoplasma de la célula parietal se producen los iones H^+ por acción de la enzima anhidrasa carbónica. Esta enzima hidroliza ácido carbónico (H_2CO_3) a H^+ y HCO_3^- . El dióxido de carbono (CO_2) necesario para la síntesis del ácido carbónico se difunde hacia la célula a través de la membrana basal desde los capilares sanguíneos de la lámina propia.
- Transporte de iones H^+ desde el citoplasma a través de la membrana plasmática hacia la luz del canalículo por acción de la bomba protónica (ATPasa de Na^+/K^+). Al mismo tiempo se transporta K^+ desde el canalículo hacia el citoplasma celular en intercambio por los iones de H^+ .
- Se transporta al K^+ y Cl^- desde el citoplasma de la célula parietal hacia la luz del canalículo mediante la activación de canales de K^+ y de Cl^- (uniportadores) en la membrana plasmática.
- Una vez formado el HCl a partir del H^+ y del Cl^- se transportará hacia la luz del canalículo.

Célula parietal

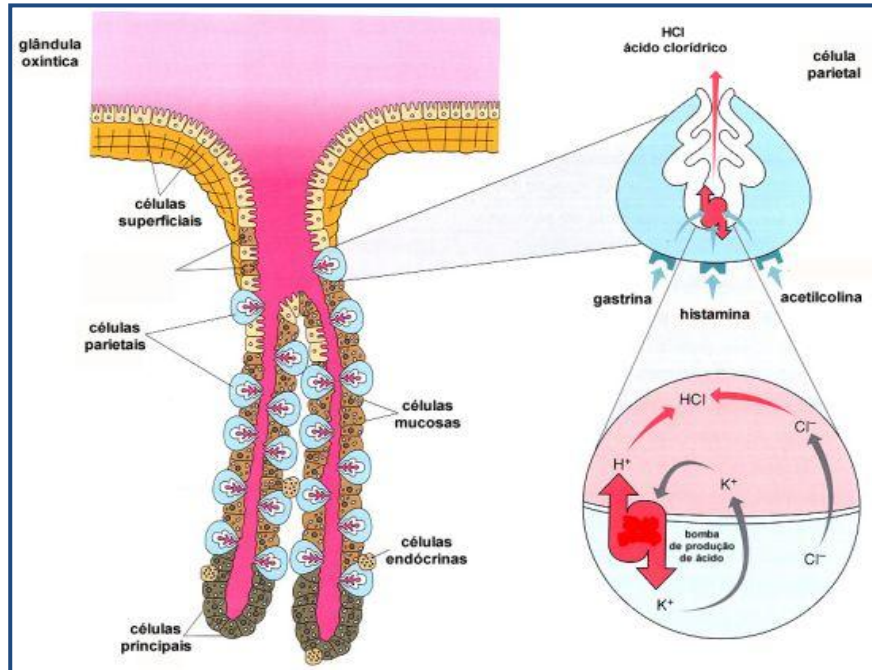


Figura No. 5 Función de las células parietales -secreción del ácido clorhídrico [<http://gastrina.blogspot.mx/>]

Síntesis de HCl

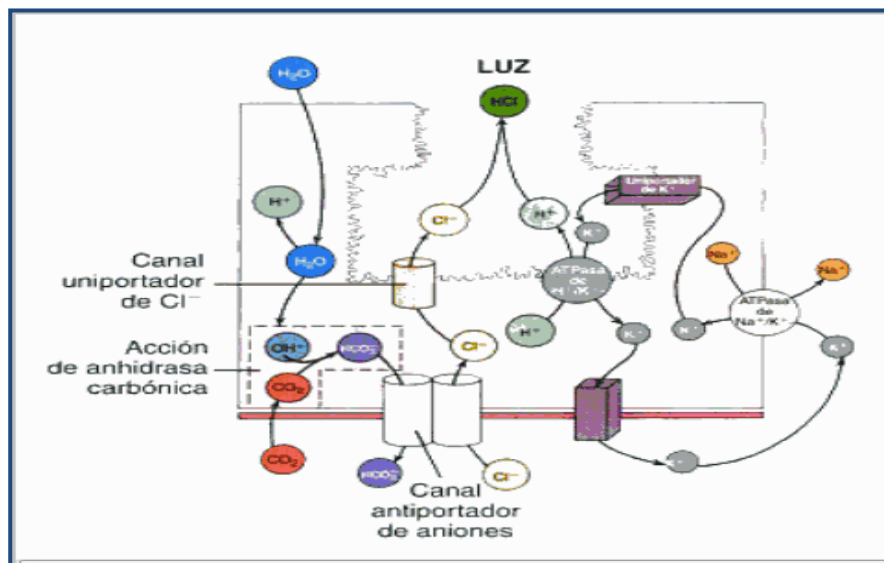
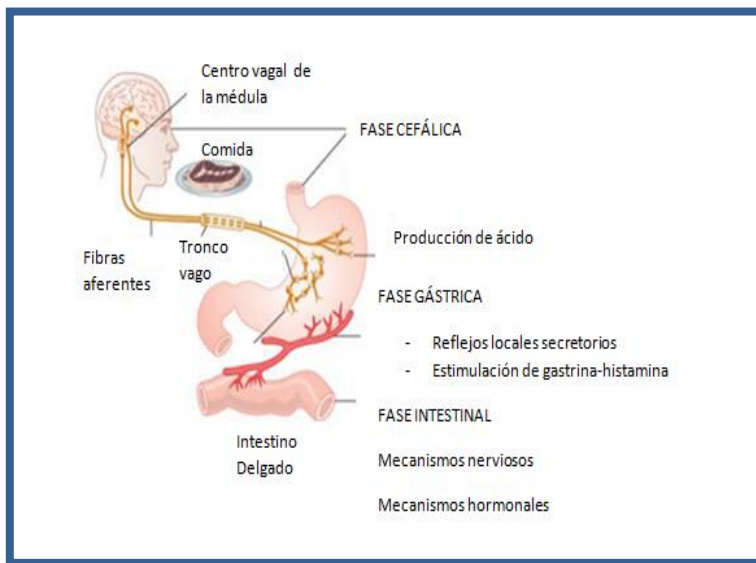


Figura No. 6 Síntesis de HCl por la Célula parietal. [<http://gastrina.blogspot.mx/>]



Fases de la secreción gástrica

Todo lo anterior se realiza en tres diferentes fases:

Fase cefálica: Tiene lugar antes de que los alimentos se ingieran. Se debe a la visión, olor, tacto o gusto de los alimentos.

Figura No. 7 Fases de la secreción gástrica. Cefálica: visión, olor, tacto; Gástrica: reflejos y estimulación de gastrina e histamina; Intestinal: mecanismos nerviosos y hormonales. [<http://www.tuobra.unam.mx>]

Las señales nerviosas pueden originarse en la corteza cerebral o en los centros del apetito y amígdala o del hipotálamo y se transmiten desde los núcleos motores dorsales de los nervios vagos al estómago.

Fase gástrica: Cuando los alimentos penetran en estómago excitan: 1) reflejos vagales largos; 2) reflejos entéricos locales, y 3) el mecanismo de la gastrina. El conjunto de estos mecanismos estimula la secreción de jugo gástrico, mientras los alimentos permanecen en el estómago.

Fase intestinal: La presencia de alimentos en el duodeno induce la secreción de pequeñas cantidades de jugo gástrico, debido a las pequeñas cantidades de gastrina liberadas por la mucosa duodenal.

El Acido Clorhídrico, producto de la secreción de las células gástricas parietales cumple múltiples funciones a nivel gastrointestinal, incluyendo la conversión de pepsinógenos a pepsinas, la provisión de un pH óptimo para la hidrólisis de proteínas ingeridas, la esterilización de alimentos a través de su acción bactericida, la conversión de Fe^{3+} a Fe^{2+} y la solubilización de minerales (Ca^{2+}) y fármacos imidazólicos entre otros.

2.2.2 Defensa de la mucosa gastroduodenal

El epitelio gástrico está bajo asalto constante de una serie de factores endógenos nocivos, incluyendo el ácido clorhídrico (HCl), pepsinógeno / pepsina, y sales biliares, además, de un flujo constante de sustancias exógenas, tales como medicamentos, alcohol y bacterias. Por ello la mucosa posee un sistema de defensa conformado por una barrera de tres niveles: (Ver figura No.8)

Defensa de la mucosa gastroduodenal

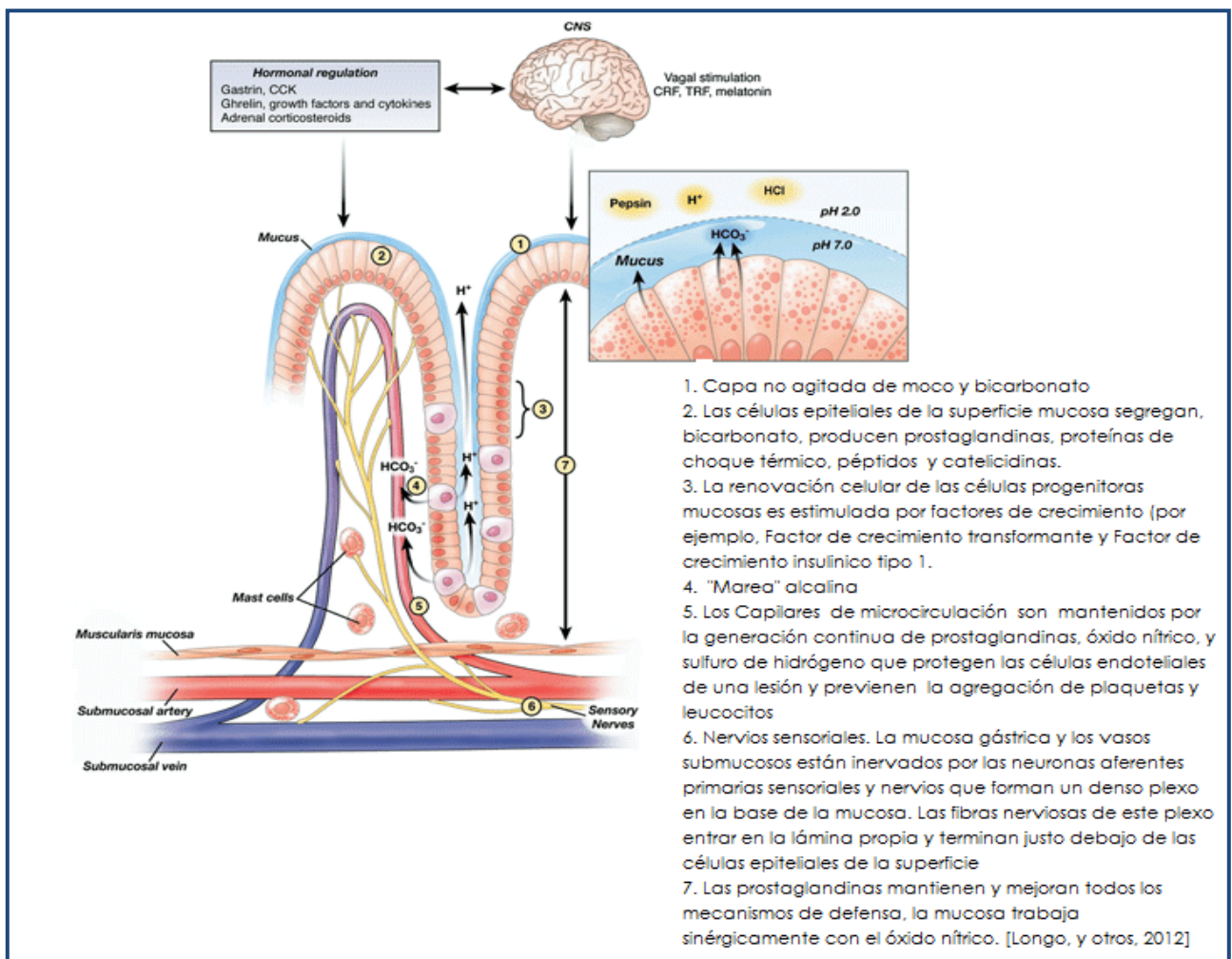


Figura No. 8 Elementos que intervienen en la defensa de la mucosa gastroduodenal y su reparación. [Longo, y otros, 2012]



2.2.3 Niveles de defensa

Se localizan a nivel preepitelial, epitelial y postepitelial. En cada uno de éstos existen importantes mecanismos encaminados a mantener la homeostasis de la mucosa:

- Nivel preepitelial. Secreción de moco y bicarbonato.
- Nivel epitelial. Resistencia del epitelio, prostaglandinas y factores de crecimiento.
- Nivel postepitelial. Flujo sanguíneo gástrico

Nivel Preepitelial

La superficie de la mucosa gástrica está compuesta por mucina (glucoproteína viscosa con unas propiedades fisicoquímicas que la hacen relativamente resistente a la barrera ácida), que junto con otras proteínas y lípidos constituye un gel continuo en cuyo interior se segrega un fluido rico en bicarbonato que proporciona un gradiente de pH protector.

La barrera moco-bicarbonato es la primera línea de defensa de la mucosa gástrica y duodenal, establece un gradiente de pH con valores de 2 a 7 desde la luz gástrica a la superficie epitelial. Cualquier agente que altere significativamente esta capa protectora es potencialmente gastrolesivo ya que la pérdida de la integridad de la capa moco-bicarbonato facilita el paso de los hidrogeniones desde la luz a la mucosa, y la difusión de los iones sodio-potasio en sentido inverso, lesionando el epitelio. (Ver figura No. 9)

Nivel Epitelial

Las lesiones de la mucosa gastroduodenal inducen la formación de una capa mucoide(mezcla de moco, lípidos, fibrina y restos celulares) que proporciona un microambiente propicio para la reparación y regeneración, esta



Última requiere proliferación celular que depende parcialmente de las prostaglandinas tisulares y es la que permite reparar los defectos epiteliales más importantes. (Ver figura No.9)

Nivel postepitelial

Es de gran importancia la microcirculación gástrica en los mecanismos de defensa de la mucosa. La preservación de la integridad vascular gástrica y el subsiguiente mantenimiento de la circulación sanguínea es uno de los elementos clave de la citoprotección. (Ver figura No. 9) (ELSEVIER, 2012)

Niveles de protección de la mucosa gástrica

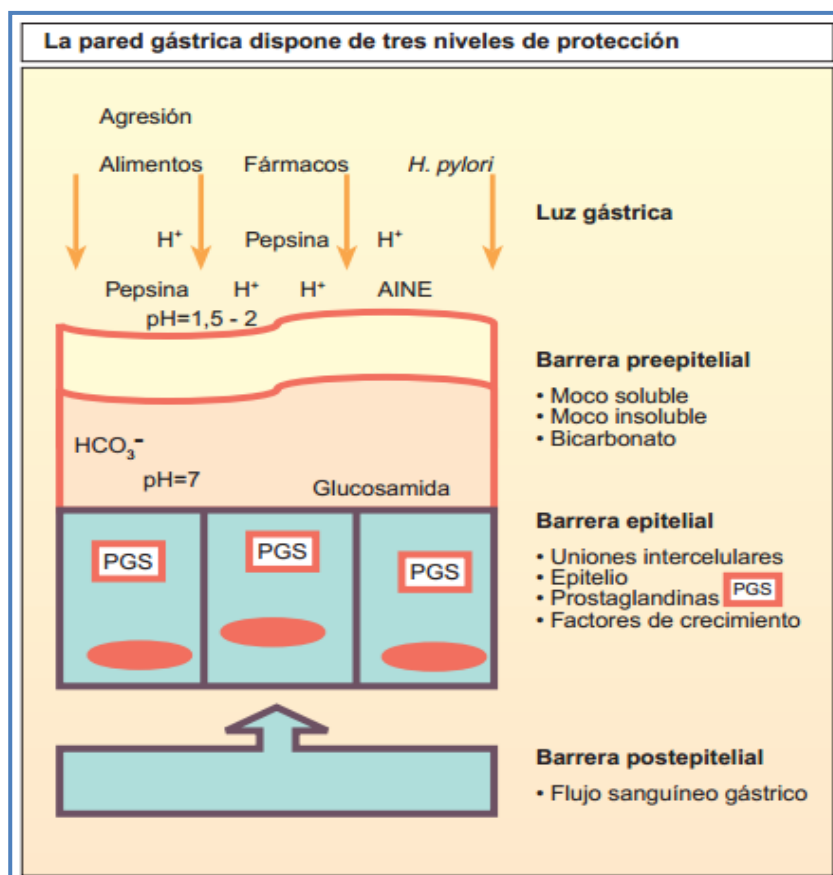


Figura No. 9 Barrera epitelial, Barrera preepitelial, Barrera postepitelial en la protección de la mucosa gástrica [http://www.doymafarma.com]



2.2.4 Papel central de defensa de las prostaglandinas

En la actualidad se sabe que las prostaglandinas, especialmente la PGE₂, son un elemento clave en la defensa de la mucosa gástrica, ya que actúan potenciando la mayor parte de los mecanismos involucrados a todos los niveles.

Sus acciones son las siguientes:

- Aumentan la secreción de moco y bicarbonato.
- Aumentan la secreción de fosfolípidos de membrana.
- Aumentan la regeneración y restitución del epitelio.
- Mantienen y elevan el flujo sanguíneo mucoso en función de las necesidades.
- Reducen la secreción del ácido.
- Ejercen citoprotección del endotelio gástrico.
- Estabilizan las membranas de lisosomas. (ELSEVIER, 2012)

Son derivados del ácido araquidónico esterificado, que se forma a partir de fosfolípidos por la acción de la fosfolipasa A₂, la ciclooxigenasa (COX) (ver figura No. 10) que es una enzima clave que controla el paso limitante en la síntesis de ellas, está presente en dos isoformas (COX-1, COX-2), cada una tiene características distintas con respecto a la estructura, distribución tisular, y la expresión.

La COX-1 se expresa en una serie de tejidos, incluyendo el estómago, las plaquetas, los riñones y las células endoteliales. En contraste, la expresión de la COX-2 es inducible por estímulos inflamatorios, y se expresa en los macrófagos, leucocitos, fibroblastos, y células sinoviales.

Síntesis de prostaglandinas

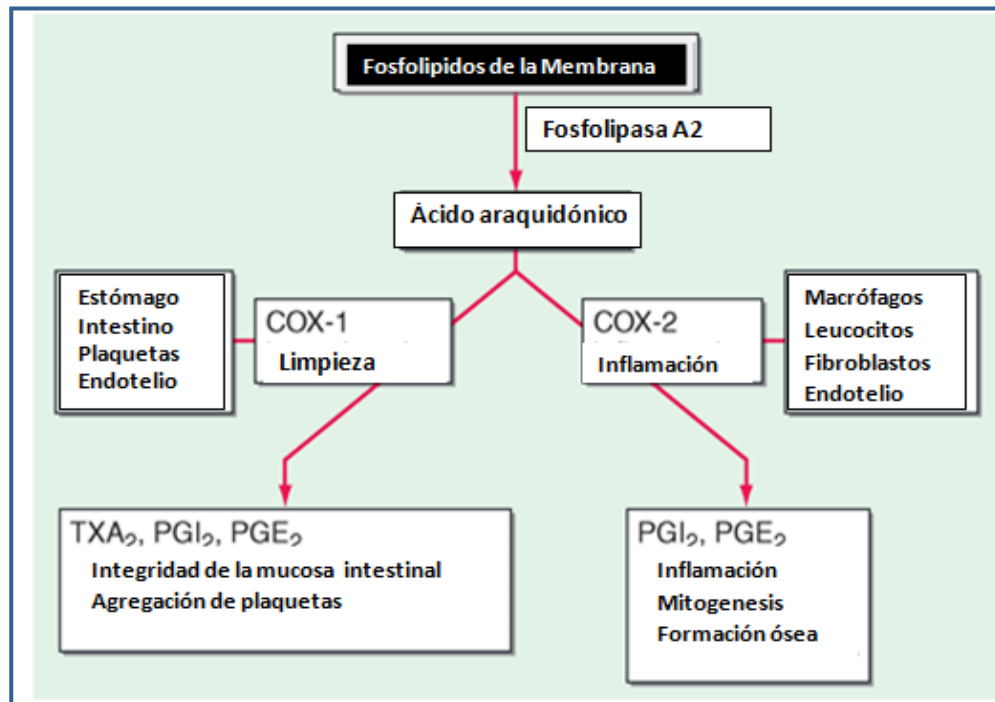


Figura No. 10 Representación esquemática de los pasos implicados en la síntesis de la prostaglandina E2 (PGE2) y la prostaciclina (PGI2). Se muestra también las características de distribución de la ciclooxygenasa (COX) 1. [Longo, y otros, 2012]

Otro factor importante en la defensa de la mucosa gástrica es el óxido nítrico (NO) la integridad de la mucosa, la enzima NO sintetasa que se expresa constitutivamente en la mucosa por medio de la citoprotección, aumenta el flujo sanguíneo y el mantenimiento de la función epitelial de barrera celular. [Longo, y otros, 2012]

2.3 Anatomía del Intestino Delgado

El intestino delgado, con sus más de 6 metros, es el componente más largo del tubo digestivo y está dividido en tres porciones anatómicas:

Duodeno (25 cm de largo), que es la primera porción, la más corta y la más ancha del intestino delgado. Comienza a la altura del píloro del estómago y termina en el ángulo duodeno-yeyuno.

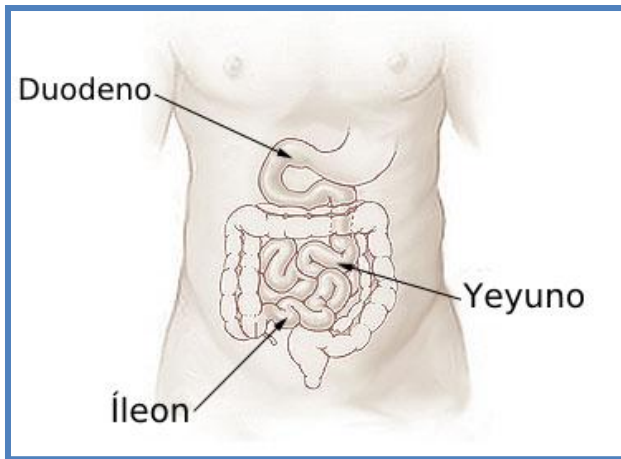


Figura No. 11 Ubicación anatómica del duodeno, yeyuno, e íleon. [Ortiz, 2012]

continúa del yeyuno y forma los tres distales del intestino delgado. Termina a la altura de la válvula ileocecal, el límite entre el íleon y el ciego pertenecen al intestino grueso. [Ross, 2008]

Yeyuno (25m de largo), que comienza en el ángulo duodeno-yeyunal y constituye los dos proximales del intestino delgado. Gradualmente cambia sus características morfológicas para convertirse en el íleon.

Íleon (3.5 m de largo), es la

2.3.1 Principales movimientos del intestino delgado.

La motilidad intestinal recibe el nombre de peristaltismo donde se distinguen:

1. Movimientos circulares que ocasionan la mezcla del quimo con jugos pancreáticos.

Función motora: sirve para mezclar el contenido en vías de digestión con enzimas pancreáticas, bilis y secreciones intestinales y entonces propulsar el resultado de dicha mezcla a través de la mucosa intestinal para ser absorbido. La motilidad del intestino tiene distintas características en reposo o durante la alimentación.



2. Movimientos longitudinales, proporcionados por su longitud, que causan el avance y propulsión hacia el Intestino grueso por medio de la válvula ileocecal. (UAA, 2012)

Función absorbiva: Se caracteriza por la extracción de nutrientes, minerales y agua; excluye bacterias y antígenos potencialmente agresivos y excreta residuos.

Función secretora: El intestino delgado secreta moco y un líquido acuoso en respuesta a la estimulación neural y hormonal que se origina en el plexo submucoso, este es el principal desencadenante de esta función, pero hormonas como la secretina y colecistocinina también participan en la regulación así como las actividades secretoras de las cuales las glándulas de Brunner que se encuentran en el duodeno así como las criptas de Lieberkühn, las cuales en conjunto producen casi 2 litros de líquido ligeramente alcalino todos los días.

2.3.2 Regulación de la secreción intestinal

La secreción de moco en el intestino está dada por las glándulas de Brunner, estas producen grandes cantidades de moco en respuesta a:

- Estímulos directos, táctiles o irritantes de la mucosa adyacente.
- Estímulo vagal, que desencadena simultáneamente la secreción gástrica y la de estas glándulas.
- Hormonas gastrointestinales, en especial la secretina.

La función principal de las glándulas de Brunner es proteger la mucosa duodenal contra el jugo gástrico.

Las células epiteliales de las criptas de Lieberkühn, elaboran las secreciones intestinales de pH ligeramente alcalino (7.5 a 8.0). La circulación del líquido desde las criptas hasta las vellosidades brinda un soporte acuoso para la reabsorción de sustancias.



Las enzimas que participan en la secreción intestinal son las siguientes:

- Peptidasas: dividen los polipéptidos en aminoácidos.
- Sacarasa, maltasa, isomaltasa y lactasa: desintegrar disacáridos en monosacáridos.
- Lipasa intestinal: tiene la función de división de grasa neutra en glicerol y ácidos grasos.

La Regulación de la secreción del intestino delgado se da por:

1. Estímulos locales: reflejos locales (táctiles e irritativos), la mayor parte de la secreción en el intestino delgado ocurre como respuesta a la presencia del quimo en el intestino.
2. Regulación hormonal: secretina y colecistocinina. (CEDE, 2012)

2.3.3 Mucosa Intestinal

Se compone de tres capas regulares: **epitelio cilíndrico simple, lámina propia y muscular de la mucosa.**

- a) **Epitelio:** El epitelio cilíndrico simple que recubre las vellosidades y la superficie de los espacios intervallosos se compone de células de absorción de la superficie, calciformes y Células enteroendocrinas.

Las células calciformes son glándulas unicelulares y el duodeno contiene la menor cantidad de éstas y su cifra se incrementa hacia el íleon.

- b) **Lámina propia:** el tejido conjuntivo laxo de esta lámina forma el núcleo de la vellosidad, esta sobresale de la superficie del intestino; el resto de la lámina propia, se extiende hasta la muscular de la mucosa, está comprimido en hojas delgadas de tejido conjuntivo vascularizado en abundancia por las glándulas intestinales tubulares, y las criptas de



Lieberkühn. También contiene abundantes células linfoides que ayudan a proteger el revestimiento intestinal de la invasión de microorganismos.

Intestino delgado



Figura No. 12 Superficie mucosa del intestino delgado. [Ross, 2008]

Las vellosidades: Son salientes de la lámina propia recubiertas por epitelio. Su núcleo tiene asas capilares, conducto linfático de terminación ciega (quilífero) y fibras de músculo liso. [http://www.facmed.unam.mx]

Se extienden dentro de la luz intestinal en una distancia de 0.5 a 1.5 mm desde la superficie mucosa. Cubren por completo la superficie del intestino delgado y le imparten un aspecto aterciopelado cuando se lo examina a simple vista. [Ross, 2008]

Vellosidades de la mucosa del intestino delgado.

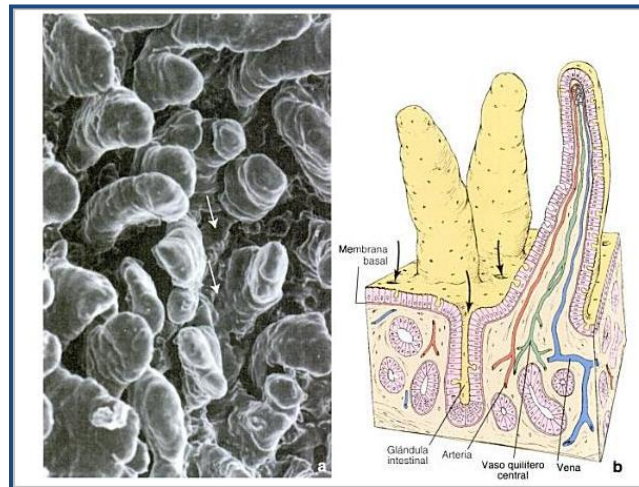


Figura No. 13 a) microfotografía electrónica de barrido de la mucosa intestinal en la que se ven las vellosidades. b) diagrama tridimensional de las vellosidades intestinales. [Ross, 2008]

Microvellosidades: Son modificaciones del plasmalema apical de las células epiteliales que recubren las vellosidades intestinales. Aumentan el área de superficie en un factor de 20.

Criptas de Lieberkühn: Son invaginaciones del epitelio de la lámina propia, glándulas tubulares simples o ramificadas. También aumentan el área de superficie. Compuestas por células de absorción de superficie y caliciformes (que ocupan la mitad superior de la glándula) y por células regenerativas, y Paneth (que ocupan la mitad basal de la glándula). [<http://www.facmed.unam.mx>]

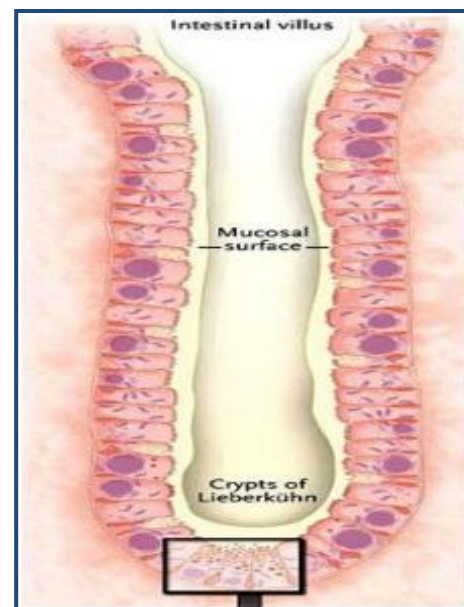


Figura No. 14 Ubicación de las criptas de Lieberkühn. [<http://www.facmed.unam.mx>]



c) **Muscular de la mucosa:** Se compone de una capa circular interna y una longitudinal externa de células de músculo liso. Las fibras musculares de la capa circular interna penetran en la vellosidad y se extienden a través de su parte central a la punta del tejido conjuntivo, hasta la membrana basal. Durante la digestión estas fibras musculares se contraen de manera rítmica y acortan la vellosidad varias veces por minuto.

2.3.4 Submucosa

Está constituida por tejido conjuntivo denso, irregular y fibroelástico, con abastecimiento linfático y vascular abundante. La inervación intrínseca de la submucosa proviene del plexo submucoso (de Meissner) parasimpático, la submucosa es poco común porque contiene glándulas conocidas como glándulas de Brunner, las cuales producen líquido mucoso rico en bicarbonato y urogastrona, que es un factor de crecimiento epidérmico humano. (UAA, 2012)

Células de duodeno

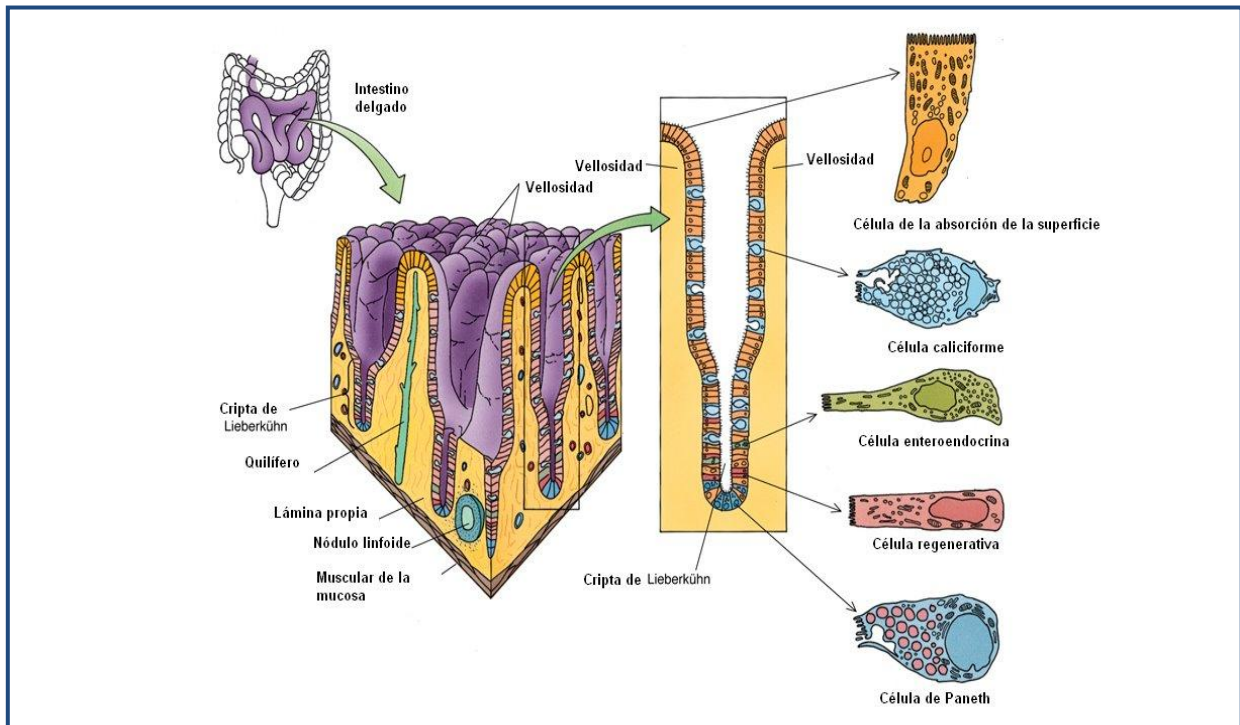


Figura No. 15 Células y capas que conforman el duodeno. [UAA, 2012]



En el ID (duodeno) se localizan diferentes tipos de células:

Células absorbentes: su función es favorecer todos los procesos de absorción de nutrientes, se produce por difusión simple, facilitada, ósmosis, y transporte activo.

Células caliciformes: productoras de moco, su función es lubricar y favorecer el tránsito.

Células endocrinas: se encuentran dispersas en todo el intestino delgado, producen CCK, gastrina, secretina, serotonina, etc. Las cuales regularan la formación del jugo intestinal, el ácido y producirá diariamente de entre 1-2 litros con un pH entre 6 y 7 va a estar formado por agua, mucina (moco) y enzimas digestivas (carbohidratos, lípidos, y diferentes tipos de peptidasas), estos jugos junto con la bilis y jugos pancreáticos van a ocasionar el 90% de la absorción y digestión de los nutrientes. (Ver figura No.12) Las células enteroendocrinas del intestino delgado elaboran múltiples hormonas que afectan el movimiento del intestino delgado y ayudan a regular la secreción gástrica del HCl y la liberación de secreciones pancreáticas. (UAA, 2012)

Actividad del intestino delgado

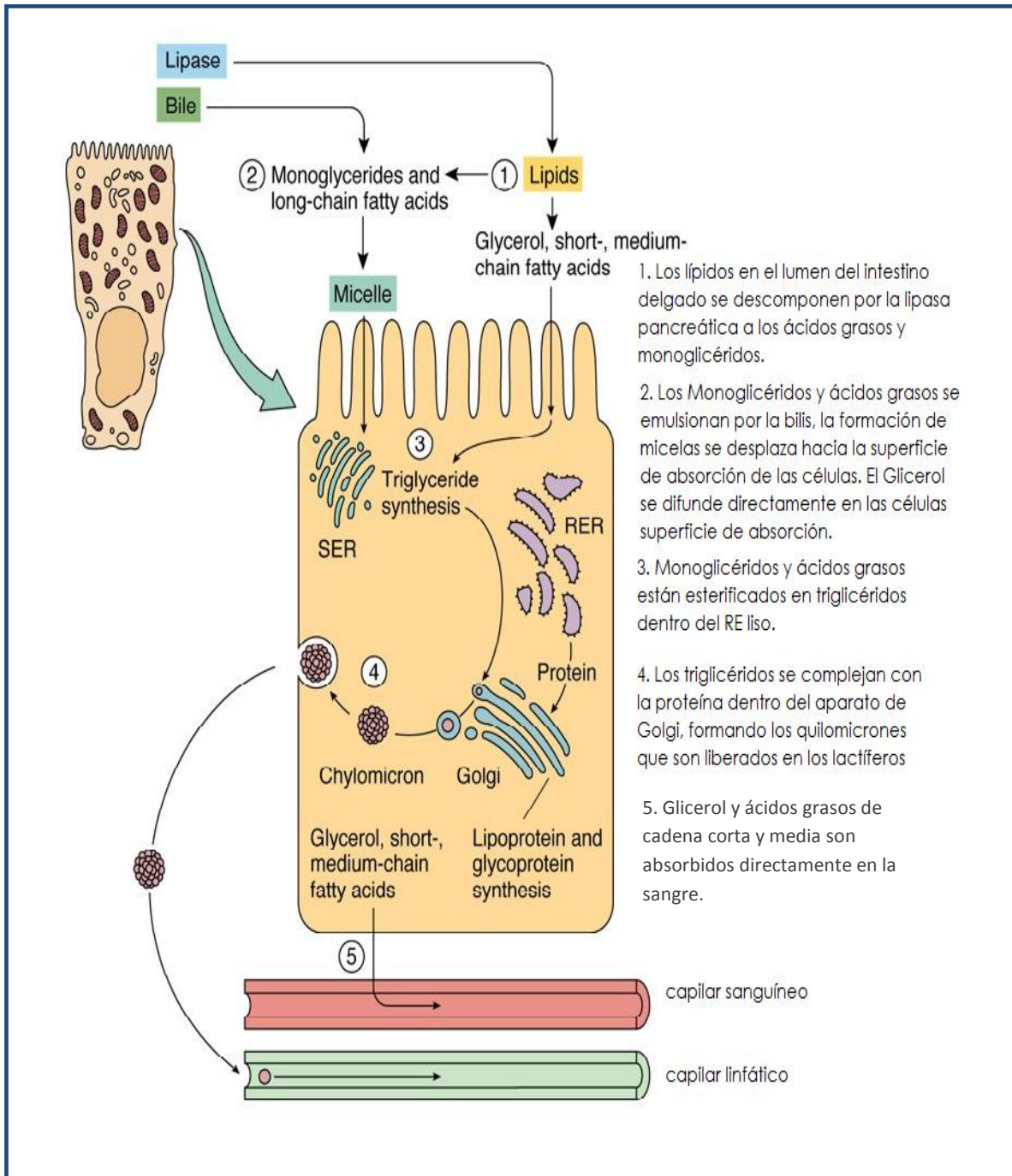


Figura No. 16 Actividad secretora del intestino delgado. [UAA, 2012]

Células Paneth: son las pertenecientes al tejido linfoide, tienen función fagocítica, como macrófagos.



Células indiferenciadas: su maduración y proliferación van a dar lugar al resto de las células, provocando una renovación de la mucosa nutritiva cada 3-4 días.

3 ÚLCERA

Se define como una discontinuidad de la mucosa del aparato digestivo que sobrepasa la muscularis mucosa y alcanza la submucosa o las capas más profundas. De acuerdo a su localización, la úlcera recibe diferentes nombres; gastroesofágica cuando se localiza en el esófago, gástrica, si se encuentra en el estómago y duodenal, si está en la primera porción del intestino delgado; pero cuando nos referimos a los dos últimos tipos de úlcera, la llamamos péptica. Por su severidad la podemos clasificar en crónicas y agudas.

Las úlceras pépticas son lesiones crónicas o de tipo agudo, casi siempre únicas de diámetros inferiores a 4 cm que afectan a cualquier porción del aparato gastrointestinal expuesta a la acción agresiva de los jugos pépticos y ácidos. [Contran, 2010]

La relación aproximada de úlcera gástrica –duodenal es de 4:1, casi todas las úlceras duodenales se encuentran en los centímetros siguientes al anillo pilórico y son más frecuentes en la pared duodenal anterior que en la posterior; las gástricas tienen predilección por la curvatura menor y la zona situada en o alrededor del límite entre el cuerpo y el antro.

La úlcera péptica clásica consiste en una erosión cuya forma es de sacabocados, es decir redondo u ovalado, con paredes relativamente rectas. El borde mucoso puede recaer ligeramente sobre la base, sobre todo en la parte de la circunferencia situada a favor del peristaltismo, se observa que es lisa y limpia a causa de la digestión péptica de cualquier posible exudado. A veces se observan vasos trombosados o incluso permeables (posibles focos de hemorragias potencialmente mortales) en el lecho ulceroso. La mucosa que rodea a la úlcera



gástrica está algo endematosa y enrojecida, debido a la inflamación. Los mecanismos patogénicos que se conocen para su producción son:

- Predominan los fallos en los factores defensivos de la mucosa.
 - Retraso en el vaciado gástrico
 - Reflujo biliar
 - Gastritis
 - Disminución de la resistencia de la barrera mucosa
- Factores anatómicos
 - Calidad del moco gástrico
 - Estabilidad lisosomal
 - Prostaglandinas [Ferrer, 2009]

Para que se presente la úlcera péptica aguda, generalmente se debe a los efectos focales y agudos que afectan a la mucosa gástrica, éstos constituyen una complicación bien conocida del tratamiento de AINE. También pueden aparecer tras un estrés psicológico de cualquier naturaleza. En general se encuentran lesiones múltiples localizadas fundamentalmente en el estómago o en el duodeno. Su profundidad oscila entre una mera descamación del epitelio de superficie (erosión) a lesiones más profundas que afectan a todo el grosor de la mucosa (ulceración) (Ver figura No.17). [Contran, 2010]

Ubicación de la úlcera

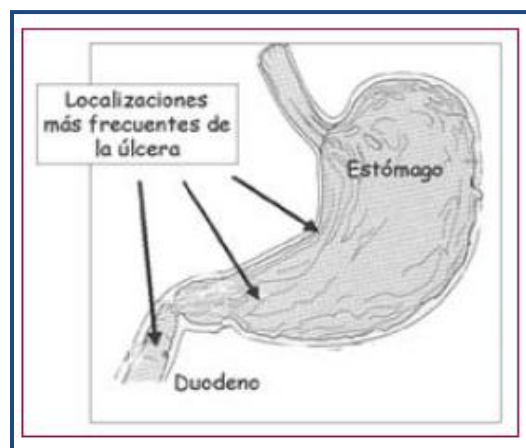


Figura No. 17 Localización de la úlcera en aparato gastrointestinal. [Ferrer, 2009]



3.1 Regulación de la mucosa gástrica para evitar la úlcera.

La mucosa gástrica posee factores nocivos como: acidez gástrica y enzimas pépticas, así como factores de defensa tales como secreción superficial del moco, secreción de bicarbonato en el moco, flujo sanguíneo de la mucosa, transporte de la membrana superficial apical, capacidad regenerativa del epitelio, liberación de prostaglandinas, que permiten presentar una fisiología normal, pero si estos factores se modifican y/o se incrementan los factores nocivos intrínsecos como Isquemia, shock, retraso del vaciamiento gástrico además si se potencian con factores nocivos extrínsecos como: presencia de *H. Pylori*, AINE, ingesta de alcohol y tabaco etc., entonces se inducirá a la formación de la úlcera. (Ver figura No.18) [Contran, 2010]

Diagrama de las causas que agravan la ulceración péptica y de los mecanismos de defensa contra ella.

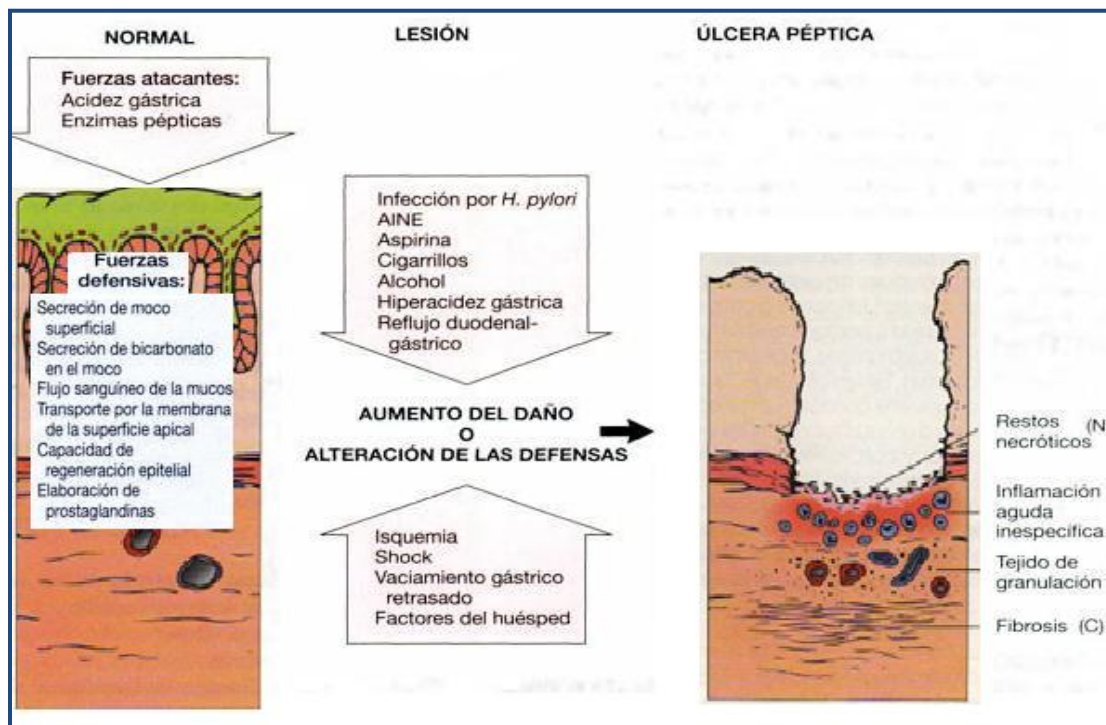


Figura No. 18 Factores que modifican la mucosa normal y la convierten en mucosa dañada (úlcera péptica), entre ellos AINE's, *H. pylori*, etc. [Contran & Robbins, 2004]



3.1.1 Factores de riesgo extrínsecos:

Tabaco

Estudios epidemiológicos indican que los fumadores tienen doble prevalencia de úlceras (por depósitos de benzopírenos e incremento de acidez) que aquellos que no lo son. El tabaco incrementa la producción de ácido gástrico e incrementa el reflujo duodenal gástrico.

Estrés

El estrés es una amenaza aguda contra la homeostasis de un organismo. Provoca respuestas adaptativas para mantener la estabilidad del medio interno y asegurar la supervivencia del organismo. El uso frecuente de estos mecanismos por exposición a estrés crónico (induce respuesta metabólica), excesivo o frecuente puede llevar a desadaptación y predispone a la enfermedad.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Estudios publicados han demostrado que aún los medicamentos con cubierta entérica, o administración sistémica también provocan daño. Los principales factores de riesgo para la producción de úlceras asociadas a este tipo de medicamentos son:

- Uso concomitante de 2 o más *AINES*.
- Co-morbilidades.
- Historia de úlcera sangrante previa. [Gac Méd, 2001]

H. pylori

La bacteria causa las úlceras pépticas al dañar el revestimiento mucoso que protege el estómago y el duodeno. El daño al revestimiento mucoso permite que los potentes ácidos estomacales atraviesen el sensible revestimiento debajo del estómago y duodeno. Juntos, el ácido estomacal y *H. pylori* irritan el



revestimiento del estómago y duodeno, causando una úlcera. (Ramakrishnan & Salinas, 2007)

Alcohol

Muchos autores hacen hincapié, que todo exceso es nocivo. Ya que se ha comprobado que el alcohol es capaz de romper la barrera de la mucosa gástrica a una concentración relativamente baja. Además que desde el punto de vista psíquico puede estimular las secreciones ácidas gástricas, al igual que las salivales, y el jugo gástrico producido de esta forma es rico en pepsina y ácido; esto ocasiona la descarga de gastrina e histamina, por lo que se vuelve desaconsejable para estos pacientes. [Huitrón, 2009]

3.2 Úlceras gástricas

Tienden a ocurrir más tarde en la vida que las lesiones duodenales, con un pico de incidencia reportada en la sexta década, más de la mitad de ellas se presentan en los hombres.

En contraste con la úlcera duodenal, la úlcera gástrica puede representar un tumor maligno y se debe hacer una biopsia en el descubrimiento.

Las úlceras gástricas se han clasificado en función de su ubicación:

Tipo I producen en el cuerpo gástrico y tienden a estar asociados con la baja producción de ácido gástrico.

Tipo II se producen en el antro y el ácido gástrico puede variar de bajo a normal.

Tipo III se producen dentro de 3 cm del píloro y son comúnmente acompañadas de úlceras duodenales y la producción de ácido gástrico normal o alta.

Tipo IV se encuentran en el cardias y están asociados con baja producción de ácido gástrico. (Ver figura No.19) [Longo, y otros, 2012]

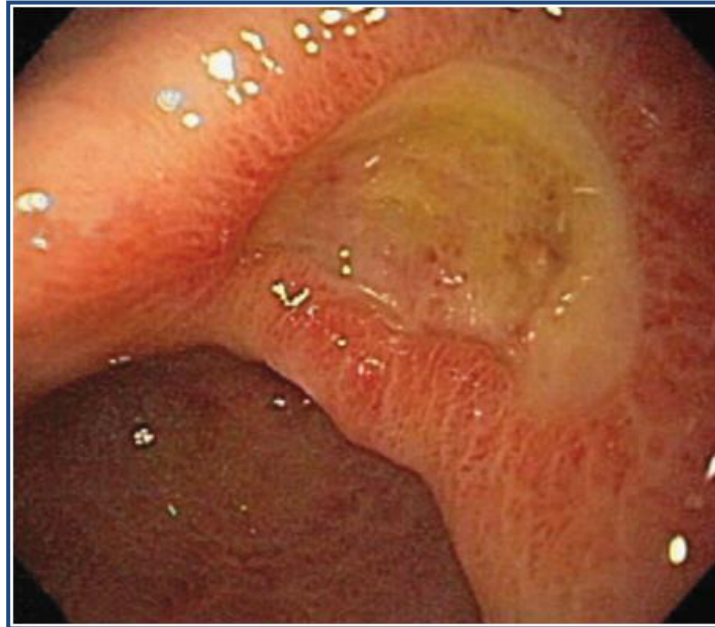


Figura No. 19 Úlcera gástrica benigna. [Longo, y otros, 2012]

3.3 Úlceras duodenales

Las úlceras duodenales ocurren más a menudo en la primera porción del duodeno (> 95%), con 90% situado después de 3 cm del píloro. Por lo general son de 1 cm de diámetro, pero en ocasiones puede llegar a 3-6 cm (úlceras gigantes). Las úlceras son bien delimitadas, con profundidad, a veces llegan a la muscular propia. La base de la úlcera a menudo consiste en una zona de necrosis eosinofílica con fibrosis circundante. (Ver figura No.20)

Mecanismos patogénicos en la úlcera duodenal:

- Predominan los fallos en los factores agresivos de la mucosa.
 - Aumento de la secreción de ácido y pepsina.
 - Aumento del número de células G antrales.
 - Respuesta exagerada en la liberación de gastrina.
 - Liberación selectiva de la gastrina G-17
 - Fallo de los mecanismos de inhibición duodenal de la secreción del ácido.
 - Vacío gástrico rápido
 - Alteración a nivel de los receptores duodenales para el ácido. [Ferrer, 2009]

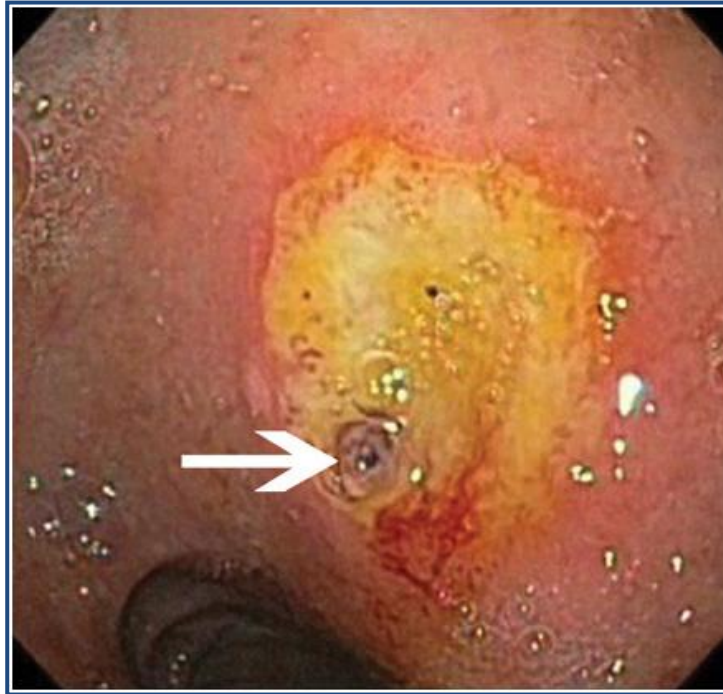


Figura No. 20 Úlcera con un vaso visible (flecha) en un paciente con hemorragia reciente. [Longo, y otros, 2012]

3.3.1 Panorama Epidemiológico

La prevalencia de úlcera péptica en la población mundial es de 10%, con una incidencia anual de 0.3% y la frecuencia de úlcera duodenal es más elevada (11%) que la de úlcera gástrica (1.2%). [Gac Méd, 2001]

Al revisar la situación epidemiológica en el año 2003 de las úlceras, gastritis y duodenitis se reportaron 1 335 714 casos y una incidencia de 1 281.71 y en el 2008 se observaron 1 523 116 casos y una incidencia de 1 767.07 por 100 000 habitantes, actualmente se desconoce si esta aumento o disminuyo.

Para el 2008 por 100, 000 habitantes la distribución en las entidades federativas por incidencia fue la siguiente: Nayarit con: 3 396.11; Tabasco 3 212.11; Durango 3 193.78; Sinaloa 2 842.65; Zacatecas con incidencia de 2 803.18.



Las entidades federativas con incidencias más bajas fueron: Baja California con 1 136.37; Puebla 1 289.3; Quintana Roo 1 367.43; Edo. de México 1 402.15 y Nuevo León con 1 408.40.

Con respecto al sexo; el mayor porcentaje de los casos correspondió a las mujeres con un 66.86% y una incidencia de 2 269.67, en los hombres fue de 34.14% y una incidencia de 1 238.12 ambas por 100 000 habitantes. (Salud, 2010)

En México, la prevalencia de úlcera péptica durante el período de 1960 a 1993 registró una disminución en la frecuencia de úlcera duodenal y un ligero aumento en la de úlcera gástrica. En un estudio realizado en el Hospital Regional del IMSS en la ciudad de Durango, se encontró una prevalencia de 8% y 12% para úlcera duodenal y úlcera gástrica respectivamente y una incidencia anual del 6% para la úlcera péptica. Los principales factores de riesgo asociados a la ocurrencia de úlcera péptica son la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), la edad mayor de 65 años, el tabaquismo, el uso combinado de AINE's y la colonización por *H. pylori* en la mucosa gástrica. [Gac Méd, 2001]

4 Tratamiento farmacológico de la úlcera péptica

El objetivo de la terapia en la enfermedad ulcero-péptica, así como el de la gastritis se fundamenta en:

- a. Suprimir la actividad ulcerosa o gástrica durante las crisis
- b. Erradicar la bacteria *Helicobacter pylori*
- c. La cicatrización de la úlcera y el control de la enfermedad a largo plazo para evitar las recidivas y las complicaciones

Lo anterior se fundamenta en conocer y regular los tres mecanismos fundamentales que estimulan la secreción ácida gástrica como son:

- Liberación de histamina
- Liberación de acetilcolina
- Liberación de gastrina



Por ello, actualmente las posibilidades de prevenir la acción lesiva del ácido sobre la mucosa gastrointestinal se basa en tres modulaciones farmacológicas:

- a. Inhibir la secreción ácida procedente de la célula parietal con el uso de agentes antisecretores, por medio de bloquear cualquiera de los tres mecanismos antes mencionados
- b. Neutralizar el ácido una vez secretado a la luz gástrica, con agentes antiácidos
- c. Proteger la mucosa gástrica con el uso de protectores de la mucosa

Los fármacos antiulcerosos se clasifican dependiendo su mecanismo de acción. [Velasco, 2004] En la actualidad el tratamiento de la úlcera péptica está en un proceso radical de transformación, pues la terapia más convencional es el empleo de un Inhibidor de la secreción ácida y un protector de la mucosa.

Generalmente estos tratamientos, tienen una duración de 4 a 8 semanas, lo cual suele ser suficiente para la enfermedad ulcerosa, pero las recidivas son más frecuentes. La evidencia sugiere que es el *Helicobacter pylori* uno de los principales agentes causales de esta patología, por ello, el uso de algunos de estos fármacos en combinación con antibióticos, tienen un papel particularmente esencial para su erradicación. [Vecina, 2002]

4.1 Antisecretores

Con este término se designan diversos grupos farmacológicos que presentan en común la capacidad de disminuir la secreción de hidrogeniones (H^+) por parte de la célula parietal. Esta disminución se consigue principalmente a través de los mecanismos:

- La inhibición de la bomba H^+/K^+ -ATPasa, localizada en la membrana apical de la célula, por un grupo de compuestos denominados inhibidores de la bomba de protones (IBP).



- Bloqueo de los receptores de Histamina (H_2), localizados en la membrana basolateral de la célula parietal.
- Bloqueo de los receptores de acetilcolina anticolinérgicos [Lorenzo, 2009]

4.1.1 Inhibidores de la bomba de H^+/K^+ -ATPasa de protones

Este grupo de compuestos está formado por fármacos que poseen un núcleo estructural común, el 2-piridilmetilsulfonilbencimidazol, con diferentes grupos sustituyentes. En la actualidad se encuentran comercializados cinco fármacos: Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol y Rabeprazol.

Mecanismo de acción

Desde el punto de vista químico, son bases débiles que en un ambiente ácido, como el que existe en el canaliculo secretor de la célula parietal activa, se protonizan y quedan atrapadas. En este ambiente se convierten en derivados sulfonamidas capaces de formar enlaces covalentes con residuos cisteína de la subunidad α de la enzima H^+/K^+ -ATPasa, inhibiendo su capacidad de bombear protones. A pesar de tener una semivida de eliminación plasmática corta, induce una hiposecreción persistente, ya que inhiben la enzima de forma prácticamente irreversible, lo que hace necesaria la síntesis de nueva enzima para el restablecimiento de la secreción, por lo menos en 24h.

Mecanismo de acción del Omeoprazol

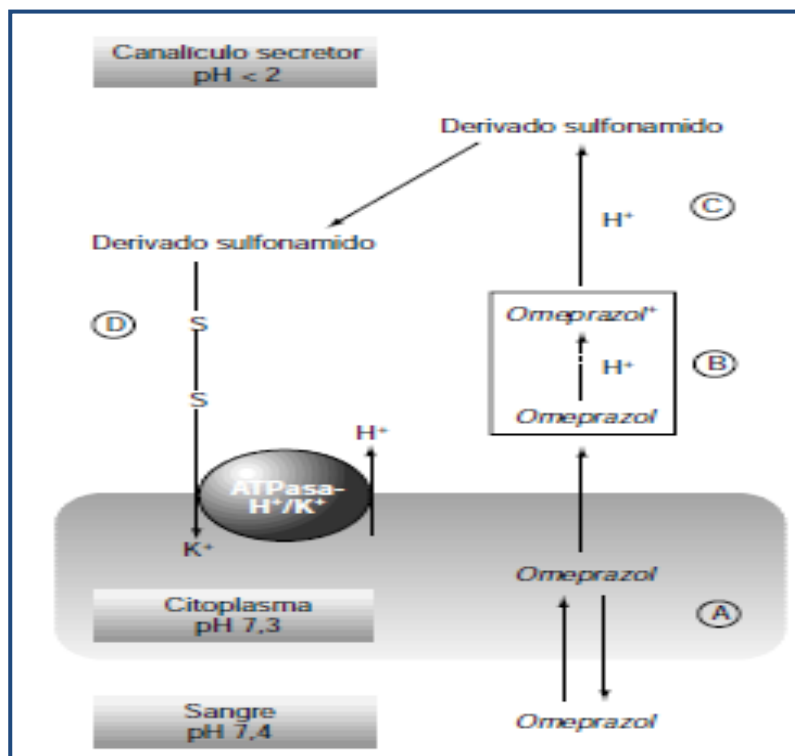


Figura No. 21 Mecanismo de acción del omeprazol, este requiere de un medio Ácido, para ejercer su acción. [Flores, 1997]

Acciones farmacológicas

Inhiben de forma dosis dependiente la secreción ácida gástrica basal, disminuyendo el volumen de secreción de pepsinógeno y debido al incremento de pH que inducen, inhiben su conversión a pepsina. Posee capacidad de inhibir el crecimiento de *H. pylori in vivo*, cuando se administra en combinación con la claritromicina (debido a que potencian a esta última, ya que es un antibiótico utilizado en la erradicación de *H. pylori*) aunque su administración *in vivo* solo consigue erradicar el 10-15 % de los casos. Aceleran la cicatrización de las úlceras duodenales y el efecto es mucho más rápido que con cimetidina o ranitidina, hecho que no ocurre con las úlceras gástricas. A las 2 semanas cicatrizan el 50-75% y a las 4 semanas el 95% de las úlceras. Sin embargo tratamientos prolongados aumentan las concentraciones plasmáticas de gastrina. [Lorenzo, 2009;

Velasco, 2004]



Farmacocinética

Debido a que poseen un pKa de 5, éstos se inactivan con rapidez en el medio ácido del estómago, por lo que la administración oral requiere su formulación con cubierta entérica. Se absorben en el duodeno y en general presentan buena biodisponibilidad sistemática. Son metabolizados en hígado, siendo de especial importancia para la mayoría de estos fármacos el sistema citocromo P450, principalmente las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4. Se transforman completamente en metabolitos inactivos antes de ser excretados por orina (80%) o por bilis (20%). Su semivida de eliminación es muy corta lo que dificulta que se consigan niveles plasmáticos elevados, incluso en circunstancias en las que su aclaramiento está reducido.

Interacciones farmacológicas

Por lo general reducen el aclaramiento de Fenitoína, Carbamacepina, Warfarina, Dicumarínicos, Ciclosporinas y Diazepam, pues utilizan la vía citocromo P450 para ser metabolizados; disminuyen la absorción de fármacos como Ketoconazol, Cianocobalamina o la Tiroxina, y aumentan la de fármacos como Penicilina, Digoxina o ácido acetilsalicílico, y otros antibióticos; es por ello que se utilizan en la terapia en combinación para la erradicación de la *H. pylori*. De forma prolongada pueden disminuir la absorción de vitamina B₁₂. [Lorenzo, 2009]

Efectos adversos

Estos se derivan de su uso son de escasa importancia, de baja incidencia e independientes de la edad del paciente. Los síntomas comunes son diarrea, náuseas/vómitos, dolor de cabeza y dolor abdominal. Producen una hipergastrinemia secundaria que ha sido objeto de investigación. A dosis muy altas se ha descrito la aparición de hiperplasia celular y tumores carcinoides, pero solo en los estudios realizados en ratas, pero no en otras especies.



Constituyen el tratamiento de elección para la mayoría de las enfermedades relacionadas al ácido. Pero no se recomienda prolongar el tratamiento por más de 8 semanas sin supervisión médica. [Lorenzo, 2009; Vecina, 2002]

4.1.2 Antagonistas de receptores de histamina H₂

Este grupo también es conocido como antihistamínicos H₂, está conformado principalmente por Cimetidina, Ranitidina, Famotidina, Nizatidina y Roxatidina, que fueron obtenidos a través de modificaciones de la molécula de Histamina por tanto su estructura química puede competir con la Histamina, ser reconocidos por sus receptores, contar con mayor afinidad y no producir un efecto histamínico. Presentan en común la capacidad de bloquear selectivamente el receptor H₂ de histamina localizado en la célula parietal del estómago. Estos han dejado de considerarse fármacos de elección en el tratamiento de la mayoría de las enfermedades relacionadas con la secreción de ácido debido a la mayor rapidez de acción y eficacia antisecretora de los Inhibidores de la bomba de protones. [Lorenzo, 2009; Vecina, 2002]

Fármacos antihistamínicos h₂

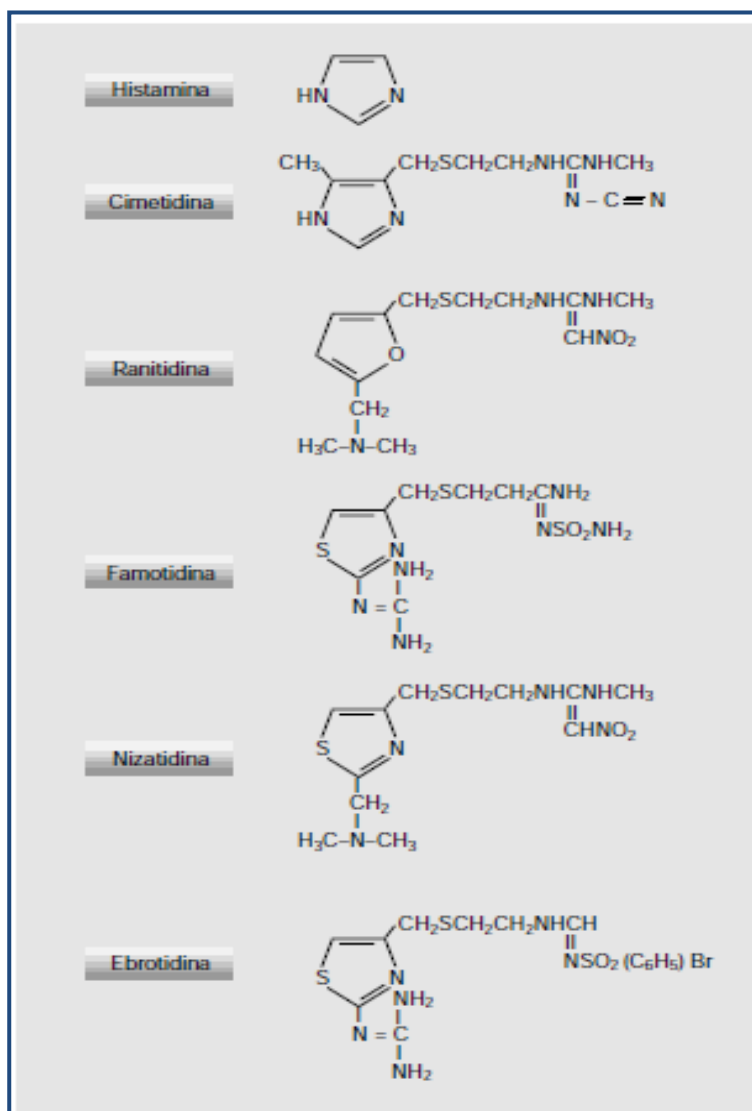


Figura No. 22 Fórmula de la Histamina y de los antagonistas H₂ más empleados. [Flores, 1997]

Las diferencias entre los medicamentos del grupo no son importantes, todos pueden usarse en una o dos tomas diarias con índice de eficacia equivalente. Los antagonistas de los receptores H₂ de la Histamina, son superiores al placebo en la cicatrización de la úlcera péptica, consiguiendo cicatrización del 80-90%, en úlceras duodenales a las 6 semanas y del 75-85% en las úlceras gástricas a las 8 semanas. [Vecina, 2002]



Mecanismo de acción

Su mecanismo se basa en la inhibición de la secreción ácida gástrica por bloqueo competitivo y reversible de los receptores H₂ de histamina localizados en la membrana basolateral de la célula parietal, inhibiendo la actividad de la adenilciclasa y, por consiguiente, la producción intracelular de AMP cíclico, así como la potente acción secretora de ácido de la Histamina. Tras su unión, impiden que la histamina se una a su receptor, con lo que inhiben también de forma parcial, la secreción estimulada por la gastrina y la acetilcolina, puesto que la histamina participa en el efecto estimulante de estos secretagogos. [Lorenzo, 2009; Vecina, 2002]

Acciones farmacológicas

Todos ellos inhiben de forma importante la secreción basal, por lo que son particularmente eficaces para la supresión de la secreción ácida nocturna. Así mismo, inhiben de forma parcial la secreción inducida por diversos estímulos, como la gastrina, aunque la potencia inhibidora difiere entre los distintos fármacos. Además reduce la secreción de pepsinógeno como consecuencia de la disminución del volumen total de jugo gástrico. Favorece la cicatrización de las úlceras y reduce el riesgo de ulceración por el consumo de AINE. [Lorenzo, 2009; Velasco, 2004]

Farmacocinética

La absorción de estos fármacos en el tubo digestivo es rápida, tras su administración oral, pero sufren un importante fenómeno de primer paso hepático y como consecuencia, su biodisponibilidad después de la administración oral no es muy alta. Presenta un volumen de distribución aparente, superior al contenido total de agua del organismo y atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria, además se excretan por la leche materna. Son metabolizados en hígado en mayor o menor proporción, y la eliminación es fundamentalmente por



orina, sin embargo, los metabolismos hepático y renal son combinados, y el Hígado tiene una gran participación en la eliminación.

Interacciones farmacológicas

Inhiben fármacos que utilizan como vía de metabolismo el Citocromo P450, interfiriendo en el aclaramiento hepático, como son la teofilina, Fenitoína, Dicumarínicos, Warfarina, antidepresivos tricíclicos y Difenilhidantoína. La Cimetidina inhibe la alcohol-deshidrogenasa, con lo que incrementa la concentración de alcohol en sangre y la Ranitidina aumenta la absorción de Bismuto, además de que reduce la absorción de Ketoconazol.

Efectos adversos

Estos son de escasa importancia y baja frecuencia, pues son considerados fármacos bien tolerados y muy seguros. Sin embargo las reacciones adversas más comunes son la diarrea, náuseas, vómito, fatiga, estreñimiento, dolor de cabeza y dolor muscular. La edad es un riesgo, se recomienda disminuir la dosis a recién nacido, niños en edad lactante y ancianos (causa confusión mental, mareos y cefalea) pero aumentarla en jóvenes. Un efecto de mayor relevancia clínica se considera la hipersecreción ácida de rebote observada tras la interrupción brusca del tratamiento con antagonistas H₂. [Lorenzo, 2009] Otros efectos considerados como infrecuentes, son nefritis intersticial, fiebre, trombopenia, anemia, leucopenia; pero carecen de importancia al ser reversibles con la supresión de los medicamentos.

[Vecina, 2002]

4.1.3 Antagonistas de los receptores Muscarínicos

Los anticolinérgicos inhiben la secreción gástrica, son menos eficaces que los antagonistas de los receptores H₂, por ello no se emplean solos en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa, pero se utilizan como coadyuvantes de



los antihistamínicos H₂ en tratamientos para la hipersecreción como en el caso del síndrome Zollinger-Ellison.

Los agentes anticolinérgicos como la atropina, fueron utilizados para bloquear el efecto directo de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos, de la célula parietal al 30% de la secreción ácida provocada por los alimentos. Pero al presentar reacciones secundarias aisladas persistentes, como sequedad bucal y lagrimal, visión borrosa, arritmias cardíacas y retención urinaria, se consideraron como poco efectivos. [Vecina, 2002; Velasco, 2004]

Existen dos tipos de receptores muscarínicos M₁ y M₂. Los primeros están localizados a nivel de las glándulas secretoras gastrointestinales y en el corpus, mientras que los segundos se localizan en el corazón, tractogastrointestinal, musculatura lisa del tracto urinario y cerebelo, encontrándose ambos tipos de receptores en las glándulas salivales y lagrimales. [Vecina, 2002]

La pirenzepina es uno de los fármacos anticolinérgicos más característicos, y relativamente selectivo en la inhibición de la secreción ácida al actuar en los de los receptores muscarínicos M₁, su efecto selectivo da lugar a que existan mínimos efectos a nivel de flujo salival y musculatura lisa urinaria, este presenta un notable isosterismo con los antidepresivos tricíclicos, no afectan a la motilidad gastrointestinal, pero si presenta efectos adversos similares a la atropina y este es eliminado vía renal.

No existen suficientes estudios para concretar su papel en el tratamiento a largo plazo de la úlcera péptica, por lo que no son fármacos de elección para este padecimiento. [Vecina, 2002; Velasco, 2004]



4.2 Antiácidos

Con esta denominación se designan un conjunto de compuestos inorgánicos de naturaleza química variada, que poseen en común la capacidad de neutralizar el ácido secretado a la luz gástrica, elevan el pH intragástrico de forma inmediata a valores 4-5, disminuyendo la actividad proteolítica de la pepsina y otras enzimas pancreáticas; disminuyendo la agresividad química enzimática sobre la mucosa digestiva, especialmente en las zonas en las que se encuentra deteriorada. [Vecina, 2002; Lorenzo, 2009]

Presentan como inconveniente la corta duración de sus efectos, administrados junto con alimentos mantienen sus efectos durante un tiempo máximo de 3 horas, pero éstos se reducen a 20-60 minutos cuando se ingieren con el estómago vacío. Desde el punto de vista químico, los antiácidos son sales de cationes monovalentes (sodio), o combinaciones de varios, con características farmacológicas propias dependiendo del catión. [Lorenzo, 2009]

Suelen distinguirse en dos tipos:

- **Sistémicos:** la parte catiónica de la molécula sufre absorción, por lo que sufre alcalosis sistémica. Tiene una acción rápida pero poco duradera, con posible efecto de rebote.
- **No sistémicos:** al reaccionar con el ácido clorhídrico, parte catiónica forma una sal que no se absorbe. Tiene una acción más lenta y sostenida, por lo general sin efecto rebote.

Si bien las sales de calcio se clasifican dentro de los antiácidos no sistémicos, estas pueden sufrir una absorción parcial (10%), produciendo



hipercalcemia y alcalosis. También estimulan la producción de jugo gástrico. Muchos autores desaconsejan su empleo. [Vecina, 2002]

Algunos fármacos antiácidos son: [Lorenzo, 2009]

- **Compuestos de magnesio:** Hidróxido de magnesio, Óxido de magnesio y el Trisilicato de magnesio son antiácidos no absorbibles, actúan rápido y con una capacidad neutralizante de baja a moderada. Originan procesos diarreicos como consecuencia del efecto osmótico del tubo digestivo. La reacción del magnesio y ácido clorhídrico da lugar al cloruro de magnesio, que tiene una biodisponibilidad del 15-30% y es excretado por riñón.
- **Compuestos de aluminio:** Hidróxido de aluminio y Carbonato de aluminio, induce una acción antiácida moderada y a diferencia de los compuestos de magnesio, causan una pronunciada acción astringente. Pueden causar hipofosfaturia e hipofosfatemia, caracterizada por anorexia, malestar general y debilidad muscular. La reacción de aluminio con ácido clorhídrico da lugar a cloruro de aluminio, que posee una biodisponibilidad de 17-30% y se excreta por riñón.
- **Combinaciones magnesio/aluminio:** esta combinación proporciona una capacidad neutralizante rápida y sostenida sin alterar la motilidad intestinal, además la combinación ha dado origen a antiácidos no absorbibles, Magaldrato y Almagato.
- **Bicarbonato sódico:** ejerce una rápida acción neutralizante que genera cloruro sódico y dióxido de carbono. El exceso de bicarbonato accede de forma rápida al intestino, donde se absorbe y puede dar lugar a alcalosis metabólica con alcalinización de la orina. Este antiácido puede inducir distensión abdominal y flatulencias. No se recomienda su uso.
- **Carbonato cálcico:** es un antiácido de elevada capacidad neutralizante que origina Cloruro de calcio y Dióxido de carbono. El cloruro de calcio se



convierte en sales insolubles responsables del estreñimiento y el dióxido de carbono induce distensión abdominal y flatulencias.

Efectos adversos

En general se puede producir alcalosis sistémica y retención hidrosalina. El abuso de antiácidos cálcicos puede provocar hipercalsemia y cálculos renales. Las personas con insuficiencia renal pueden padecer intoxicaciones. Las sales de aluminio (salvo los fosfatos) pueden ocasionar depleción de fosfatos, ocasionando un síndrome similar a la osteomalacia. Algunas de estas sales funcionan como laxantes, por lo tanto es difícil predecir si el efecto en la motilidad se consideraría como efecto adverso.

Interacciones

Los antiácidos, especialmente los de carácter no absorbible, son capaces de interferir con la absorción digestiva de un buen número de medicamentos. Pero en general se trata de interacciones poco significativas, desde el punto de vista clínico. [Vecina, 2002]

4.3 Protectores de la mucosa

Sucralfato

Éste se trata de un disacárido sulfatado formado por la combinación de octosulfato de sacarosa e hidróxido de aluminio, que en medio ácido, se polimerizan y originan una pasta pegajosa y viscosa que se adhiere firmemente a las células epiteliales, sobre todo a las proteínas del cráter ulceroso y previene la actuación de irritantes tanto endógenos como exógenos. Este efecto citoprotector se mantiene durante 6 horas tras su administración, constituye un



fármaco de curación de úlcera ya que forma complejos que se une a la bilis y la pepsina, estimula la síntesis de prostaglandinas de forma endógena y de óxido nítrico, incrementando como consecuencia el flujo sanguíneo mucoso y promueve la afluencia de factores de crecimiento a la zona lesionada. [Lorenzo, 2009]

Estructura química del Sucralfato

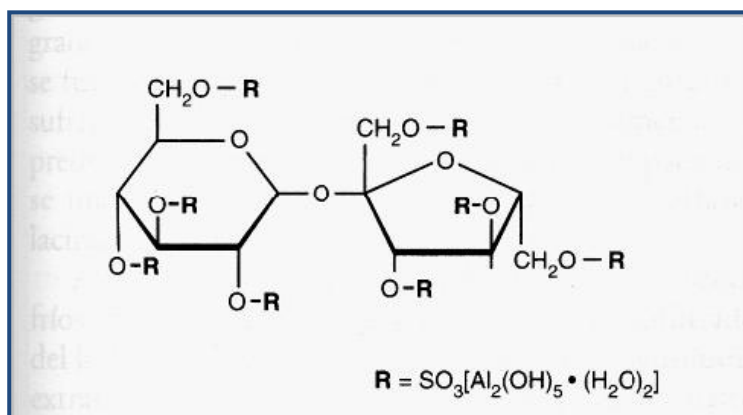


Figura No. 23 Estructura del fármaco Sucralfato, donde: $R = \text{SO}_3 [\text{Al}_2 (\text{OH})_5]$. [Lorenzo, 2009]

Farmacocinética

El Sucralfato ejerce una acción local sobre la mucosa gástrica. La mayor parte se excreta por heces; solo una pequeña proporción se absorbe y se elimina por la orina de forma inalterada, después de 4h. Se requiere de un medio ácido para su activación por lo que se recomienda en administrarse antes de las comidas, de caso contrario se verá reducido su nivel de unión.

Interacciones farmacológicas

De forma general conviene evitar la administración conjunta con algunos fármacos, ya que se ha visto que disminuye su efecto por ejemplo con el Ketoconazol, Digoxina, Teofilina, Propranolol, Fenitoína, Quinidina y Fluoroquinolonas. También se ha descrito que la administración conjunta con antiácidos puede reducir la afección del Sucralfato sobre la úlcera *in situ*. [Lorenzo,

2009; Vecina 2002]



Efectos adversos

Se trata de un fármaco seguro y de baja toxicidad, únicamente se ha descrito estreñimiento en bajo porcentaje del 3-4%. Un efecto secundario es que tras su administración oral no se absorbe, por lo que carece de efectos sistémicos. Sin embargo solo en algunos casos de insuficiencia renal crónica avanzada, puede ocurrir una toxicidad. [Vecina, 2002]

Sales de bismuto

En este grupo se incluyen compuestos inorgánicos de bismuto, como subcitrato de bismuto coloidal, subsalicilato de bismuto y la nueva Ranitidina citrato de bismuto. Todos ellos ejercen su actividad en la porción superior del tubo gastrointestinal mediante una acción local basada en formación de una capa protectora sobre la mucosa, el bismuto posee la capacidad de quelar aminoácidos y proteínas del nicho ulceroso, formando un coagulo que evita la acción de irritantes.

Estos disminuyen la actividad de la pepsina, su efecto citoprotector máximo lo consiguen con valores de pH 2.5 - 3. También poseen actividad bactericida, en varios microorganismos entre ellos *H. pylori*, sin embargo, la erradican en baja proporción, pero potencian la acción de antibióticos (Metronidazol, Amoxicilina, Tetraciclina o Claritromicina) usándose como alternativa para el tratamiento de erradicación de *H. pylori*.

Farmacocinética

La mayor parte del bismuto se excreta por heces, solo se absorbe una pequeña proporción que depende de la solubilidad del producto. Se une a proteínas plasmáticas y se distribuye por todos los tejidos en especial hígado y riñón. [Lorenzo, 2009]



Efectos adversos

Son considerados fármacos seguros en las dosis recomendadas, y no se ha descrito ningún caso de toxicidad humana, pero la terapia prolongada puede dar lugar a toxicidad neurológica (encefalopatía), resultado de la absorción gastrointestinal del bismuto. En sí la administración prolongada, también puede dar lugar a la decoloración de la lengua y dientes; y debe de tomarse bajo vigilancia médica ya que pueden interferir con el mecanismo de acción de otros fármacos. [Vecina, 2002]

4.4 Análogos de las prostaglandinas

Mecanismo de acción

Las prostaglandinas sintetizadas en el aparato gastrointestinal, principalmente de la serie E (PGE₁ y PGE₂) y prostaciclina PGI₂, además de distintos análogos metilados (Misoprostol, Enprostil, Arbaprostil) participan en el mantenimiento de la integridad de la mucosa frente a la acción de diversos agentes irritantes; pues provocan una inhibición dosis-dependiente de la secreción ácida gástrica basal y de la estimulada por la Pentagastrina, Histamina o la comida proteica.

En la célula parietal, las prostaglandinas, al igual que la somatostatina, interaccionan con los receptores inhibidores acoplados a la adenilciclase, reduciendo la difusión de protones. Aunque las prostaglandinas aumentan la resistencia de la barrera mucosa (secreción de moco y bicarbonato), su eficacia en la cicatrización de la úlcera péptica parece debida exclusivamente a su acción antisecretora, ya que empleadas a dosis citoprotectoras no son superiores al placebo. [Vecina, 2002]



Misoprostol

Este se recomienda tomarlo 4 veces al día (200mg), es un análogo sintético de la Prostaglandina PGE₁ con un grupo metiléster adicional en posición C. Se absorbe por vía oral y sufre rápidamente metabolismo hepático, que da lugar al misoprostol ácido que ejerce un importante efecto citoprotector. Dicha acción se observa a los 30 minutos y dura 3 horas. Se une a proteínas plasmáticas en un 80%. Presenta una semivida de eliminación de 20-40 min. y es excretado por vía renal. Presenta eficacia farmacológica en prevención de úlceras asociadas al tratamiento crónico con AINE, aunque puede inducir diarrea y dolor abdominal.

[Lorenzo, 2009]

Estructura del misoprostol

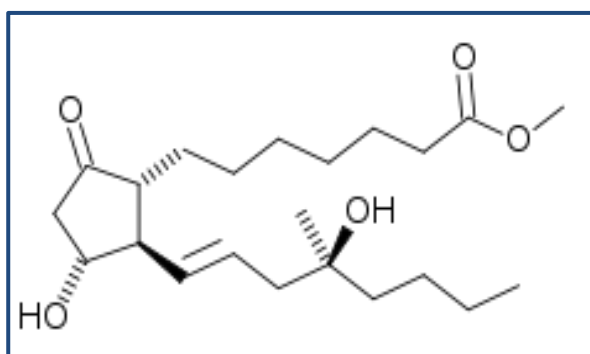


Figura No. 24 Estructura química del fármaco Misoprostol. [Cytotec, 2012]

Efectos adversos

Su efecto adverso más frecuente es la diarrea, que en ocasiones puede requerir la suspensión del tratamiento. La incidencia de diarrea en pacientes tratados con dosis dependientes altas, se presenta hasta un 39% de los casos. Por su acción en la contractilidad uterina, las prostaglandinas están contraindicadas en las mujeres gestantes o en aquellas que deseen quedar embarazadas. [Vecina,

2002]



Acexamato de Zinc

Esta es una sal orgánica que ejerce un efecto inhibitor de la secreción ácida gástrica y citoprotector de la mucosa gástrica. El mecanismo por el cual inhibe la secreción ácida, parece estar en relación con la inhibición en la desgranulación de los mastocitos con la siguiente reducción de la liberación de histamina. Su efecto citoprotector está mediado por la estimulación de la secreción de moco; el incremento de la síntesis de prostaglandinas y el aumento de la capacidad de regeneración celular del epitelio de superficie.

Este se absorbe escasamente y tiende a concentrarse en la parte más superficial de la mucosa gastroduodenal. Al dar dosis repetidas se aumentan los niveles de Zinc plasmáticos y desaparecen al suspender la medicación en 24h, por tanto la toxicidad es prácticamente inexistente. No se ha demostrado teratogenicidad.

4.5 Agentes contra Helicobacter pylori

El tratamiento de primera elección para la erradicación de esta bacteria, es la combinación de un inhibidor de la bomba de protones (IBP) o un inhibidor de H₂, junto con uno o dos antibióticos la Claritromicina y Amoxicilina; Comúnmente este último es sustituido por Nitroimidazol o Metronidazol, esto porque en estudios recientes (2006) se han registrado casos de pacientes que presentan resistencia a este antibiótico o alguna respuesta alérgica a las Penicilinas; Muchas veces este tratamiento no es suficiente, por lo que se sugiere la terapia cuádruple con IBP, Bismuto, Tetraciclinas y Metronidazol. [Saéz, 2008]

En cuanto a los IBP, los más utilizados son Omeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol; mientras que los inhibidores de H₂ el fármaco de elección es la Ranitidina, en lo que se refiere al bismuto se han propuesto fármacos compuestos como: Subcitrato de bismuto coloidal y Subsalicilato de bismuto coloidal, estos parecen ser intrínsecamente bactericidas, el primero es un



complejo de bismuto y ácido cítrico que se precipita en la mucosa erosionada para formar un complejo de glucoproteína-proteína, el segundo contiene cantidades casi iguales de bismuto y salicilato por mililitro de preparado líquido, y el estómago al tener un pH ácido este fármaco reacciona con el ácido clorhídrico y forma oxiclورو de bismuto y ácido salicílico. [Saéz, 2008; Kalant, 2002]

Estos tratamientos por lo general son dosificados por un periodo de 7 días, sin embargo los estudios recientes han demostrado que los programas de tratamiento de 10 y 14 días de duración parecen ser mejores que los más breves, esto para eliminar la resistencia a antibióticos y por tanto excluir un factor importante en el fracaso de la erradicación de *Helicobacter pylori*. [Goodman and Gilman, 2003]

Entre los nuevos fármacos para la enfermedad ulcerosa se encuentran las **ANTIGASTRINAS**, las cuales son sustancias que inhiben competitivamente la secreción ácida estimulada por la pentagastrina. En concreto, el fármaco desarrollado de esta familia para uso clínico es el proglumide. La capacidad de esta sustancia de inhibir la secreción ácida es bastante inferior a la de los antagonistas H₂, y, por supuesto, a la del Omeprazol o Pantoprazol. Se ha observado que este fármaco favorece la cicatrización tanto de la úlcera duodenal como de la gástrica, pero su eficacia es claramente inferior a la de otros medicamentos disponibles y, por ello, su empleo es muy limitado.

Los **ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA SOMATOSTATINA** son también potentes inhibidores de la secreción ácida estimulada, por distintos secretagogos. Inhiben la secreción ácida estimulada por la histamina, a través de los receptores de la somatostatina acoplados a la adenilciclase, así como la estimulada por la acetilcolina y gastrina por otros mecanismos. A pesar de su eficacia en el control de la secreción ácida gástrica, su principal inconveniente para la utilización clínica de estos análogos es la necesidad de administración parenteral. [Vecina, 2002]

Ubicación de H. Pylori

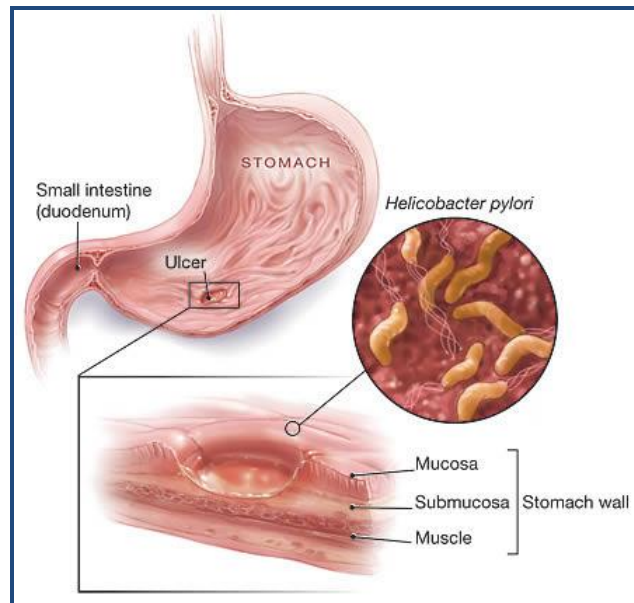


Figura No. 25 Ubicación y daño que causa H. pylori en estómago. [Audias, 2012]

4.6 Tratamiento no farmacológico de la úlcera péptica

La terapéutica no farmacológica se fundamenta principalmente en tomar medidas higiénicas y dietéticas, para contribuir con la curación en el padecimiento tanto de la gastritis, así como de la úlcera péptica; por ejemplo:

- **Bebidas alcohólicas:** Se recomienda abstenerse, debido a que el alcohol en concentraciones elevadas lesionan la barrera mucosa del estómago y ocasionan gastritis, y algunos científicos han demostrado que su consumo retarda la cicatrización.
- **Café y bebidas con cafeína:** En estas bebidas no existe evidencia de que interfiera con la cicatrización, pero si es un estimulante de la secreción ácida, favoreciendo la sintomatología del reflujo gastroesofágico. Como no se ha demostrado que los consumidores de café, tiendan a un riesgo aumentado de presentar enfermedad de úlcera péptica, la única recomendación es que se consuma con moderación.



- **Leche y derivados:** Son muy recomendadas cuando se padece dolor de tipo quemante (por lo general gastritis), sin embargo, el calcio y las proteínas lácteas estimulan la secreción de ácido y no poseen efecto protector, su consumo es dependiente de cada persona.
- **Tabaco:** Se sabe que retarda la cicatrización y aumenta la recurrencia, pues provoca el aumento de la secreción ácida del estómago, disminuye la producción pancreática de bicarbonato, disminuye la síntesis de prostaglandinas y estimula el reflujo duodenal hacia el estómago, sobre todo cuando la úlcera es producida por la administración de AINE's, en este caso, el consumo de tabaco debe ser suspendido y de no ser posible restringido.
- **Fármacos ulcerogénicos:** Se debe detener el consumo de aspirina® (ácido acetilsalicílico), Tylenol® (paracetamol), Florinef® (corticosteroides), Harmonyl® (reserpina), Citro-K® (citrato de potasio), entre otros, ya que éstos, pudiesen ser agresivos a la mucosa gástrica, por algún mecanismo propio de su mecanismo de acción o efecto farmacológico.
- **Estrés:** Aunque no se ha demostrado que los pacientes que mantienen sus sentimientos y sensaciones controladas, se recuperen más rápido ó empeoren su condición; se recomienda mantenerse alejado de conflictos familiares y laborales. Llámense conflictos a los enojos, corajes, preocupaciones, presiones, entre otros. En sí, se encomienda una vida tranquila y equilibrada.
- **Desvelos:** Se invita a los pacientes con enfermedad ulcero - péptica a que tengan las horas suficientes de sueño, como para descansar. Sin embargo no es un hecho contundente que esto interfiera con la recuperación de la patología, pero si disminuye los niveles de cansancio y ansiedad.
- **Dieta:** Se recomienda en forma fraccionada, es decir con cinco o seis comidas al día, siendo estas variadas y equilibradas, evitando alimentos que produzcan molestias (chocolate, picante, grasas saturadas, cítricos, bebidas gaseosas, entre otros), actualmente no existe ninguna dieta



establecida para pacientes ulcerosos. Simplemente se sugiere evitar alimentos que los pacientes detecten por propia experiencia que le provoquen los síntomas de la enfermedad. [Ferrer, 2009]

Un tratamiento más en la enfermedad ácido - péptica es la cirugía del nervio vago, el cual es encargado de modular las secreciones periféricas del tracto digestivo, esta se le conoce como:

- **La Vagotomía supraselectiva** es un tratamiento quirúrgico, efectivo y definitivo de la úlcera duodenal. Los estudios a largo plazo demuestran una recurrencia menor al 10%, si la cirugía se realiza por cirujanos familiarizados con la técnica. Este procedimiento no afecta el vaciamiento gástrico; por lo tanto son infrecuentes los efectos adversos como diarrea, estasis gástrica o vaciamiento rápido.

Esta técnica también conocida como vagotomía gástrica proximal o de células parietales, fue popularizada por D. Johnston, y se ha demostrado ser un procedimiento seguro y eficaz, con un índice de mortalidad del 0.3% y una tasa de recurrencia del 3-11%. En 1994 B. Dallemagne y JM. Weerts, publicaron las primeras vagotomías supraselectivas por video laparoscopia. [Morales, 2008]

Una vagotomía es el retiro de los nervios vagales del tórax, cuello y porción proximal de estómago; además de ello se quita una porción de la mucosa antral gástrica. Posterior a una vagotomía se realiza una prueba de insulina positiva, ya que es un indicador postoperatorio de que existe alguna inervación vagal en el área de las células parietales; ya que se sabe que la hipoglucemia insulínica activa nervios vagos y causa aumentos en los niveles sanguíneos de epinefrina, la que a su vez libera gastrina y cuando se libera promueve la secreción de ácido gástrico, por lo tanto, sí llegase a existir residuos de fibras vagales en una vagotomía, estos estimulan una secreción ácida en estómago. [Martinez, 2005]



5 MEDICINA TRADICIONAL

Otra alternativa en el tratamiento de la úlcera péptica que no incluye fármacos es:

Fitomedicina: La Organización Mundial de la Salud, ha definido fitomedicina como la aplicación de principios activos de origen vegetal en terapéutica, basado en el conocimiento científico moderno, se estima que el 80% de las personas en el mundo, han utilizado alguna vez en su vida la fitomecina. [Morales, 2008] La medicina tradicional o alternativa, es un término utilizado para referirse a sistemas de medicina antiguos como la medicina tradicional Hindú, China, Árabe y en sí todas las diversas formas de medicina indígena. Las terapias consisten principalmente en el uso de hierbas, partes de animales y/o minerales, e incluso terapias como la acupuntura, masajes o curaciones espirituales. [OMS, 2002]

En lo que se refiere a la terapéutica de la úlcera péptica, hoy en día se ha impulsado el desarrollo de estrategias alternativas de tratamientos, a través del análisis de sustancias vegetales con efecto gastroprotector. La medicina tradicional ha utilizado extractos de plantas desde tiempos remotos para el tratamiento de dolencias estomacales, las que demostraron tener significativa actividad antiulcerogénica. Por lo que la fitomedicina o en si el uso de fitofármacos es una alternativa viable para el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica, ya sea por medio de infusiones, extractos, macerados, entre otros. [Bucciarelli, 2007]



5.1 Plantas medicinales

El uso de plantas medicinales se ha dado desde tiempos prehistóricos hasta los tiempos actuales; el hombre por ensayo y error utilizó los elementos que la naturaleza le brindaba para curar sus enfermedades y las de sus animales, este conocimiento se transmitió de generación en generación y fue perfeccionándose con la experiencia. (Pereira, 2012)

Algunos de estos productos eran empleados en la producción de alimentos y otros eran ampliamente utilizados en la práctica médica. Así, los conocimientos propios de los europeos fueron reforzados por los chamanes indígenas, quienes transmitieron vastos conocimientos respecto al empleo terapéutico de las plantas, animales y minerales del continente Americano, los cuales eran preparados en forma de infusiones, cocimientos, emplastos, ungüentos y aceites, que favorecían la aplicación y el conocimiento de los recursos naturales para el tratamiento de afecciones particulares de aquella época. (Pereira, 2012)

Actualmente la investigación en plantas, así como la utilización de los recursos del medio ambiente, se da bajo condiciones de racionalidad: mínimo costo y alto grado de satisfacción social. A pesar de la gran utilización de las plantas medicinales por la población, pocas de ellas han sido estudiadas siguiendo métodos científicos válidos y atendiendo a las normas éticas establecidas internacionalmente.

Por ello, es necesario realizar estudios que nos lleven a conocer su utilidad terapéutica, ya que el uso regular de ellas no implica que lo posee; además de que se hace necesario para poder establecer su identificación botánica, para disminuir factores que modifiquen su actividad biológica como lo es: el suelo (diferentes nutrientes), concentración activa (origen de las plantas), entre otros.

(Castañeda & Castro de la Mata, 2008)



5.2 Fitoterapia

La producción de medicamentos y el tratamiento farmacológico de las enfermedades se inició con la utilización de las plantas. La fitoterapia, por tanto, constituye una parte integral de la terapéutica desde sus inicios, su integración en la terapéutica tiene una base química, que radica en la estructura de los principios activos, independientemente de que sean de origen natural o sintético.

La utilización creciente de los productos de fitoterapia, ha sido propiciada en parte por el regreso a lo natural, que ha habido de forma general en la sociedad; sin embargo va más allá de una simple moda y no se debe solamente a un aumento en el interés por los tratamientos naturales de los problemas de salud, sino también a la creciente evidencia sobre su seguridad y eficacia.

Se dice que los factores importantes en el papel de la evolución en el uso de la fitoterapia son los siguientes:

1. El descubrimiento de efectos adversos en fármacos de síntesis.
2. El mejor conocimiento químico, farmacológico y clínico de las drogas vegetales y sus productos derivados.
3. El desarrollo de nuevas formas de preparación y de administración de los medicamentos fitoterápicos.
4. El aumento de la automedicación, ya que los productos fitoterápicos son en general menos peligrosos y por tanto más aptos para la automedicación.

Sin embargo, hay que considerar que no todos cumplen, sobre todo el 1 y el 4, por ello, aparte de lo mencionado anteriormente, esto hace necesario que se comience a realizar estudios científicos acerca de las propiedades farmacológicas de las plantas. [Bernat, 2003]



5.3 Farmacognosia

La farmacognosia estudia los principios activos de origen natural que pueden poseer un potencial terapéutico, por lo tanto, son de importancia en el desarrollo de la industria farmacéutica con repercusiones en las ciencias médicas.

De manera general, la farmacognosia a través de la búsqueda y el aislamiento de nuevos principios activos con aplicación terapéutica, proporciona herramientas firmes para el progreso de otras ciencias como la farmacología, donde ha contribuido en gran parte al desarrollo de nuevos y potentes fármacos para el tratamiento de enfermedades que anteriormente carecían de un tratamiento adecuado. Estas investigaciones han adquirido tal magnitud que hoy en día representan un objetivo primordial en la lucha contra enfermedades mediante el uso de principios activos obtenidos de sustancias naturales. (Cortez Gallardo & Macedo Ceja, 2004)

Para obtener los principios activos que producen las plantas es necesario extraer los metabolitos secundarios de estas, algunos de estos son:

5.3.1 Flavonoides

Son compuestos de bajo peso molecular que comparten un esqueleto común de difenilpiranos ($C_6-C_3-C_6$), compuesto por dos anillos de fenilos (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano (heterocíclico). La actividad de los flavonoides como antioxidantes depende de las propiedades redox de sus grupos hidroxifenólicos. Contienen en su estructura química un número variable de grupos hidroxilo fenólicos y excelentes propiedades de quelación del hierro y otros metales de transición, lo que les confiere una gran capacidad antioxidante.

Sus propiedades anti-radicales libres se dirigen fundamentalmente hacia los radicales hidroxilo y superóxido, especies altamente reactivas implicadas en el



inicio de la cadena de peroxidación lipídica y se ha descrito su capacidad de modificar la síntesis de eicosanoides (con respuestas antiprostanoide y anti-inflamatoria), de prevenir la agregación plaquetaria (efectos antitrombóticos) y de proteger a las lipoproteínas de baja densidad de la oxidación.

En función de sus características estructurales se pueden clasificar en:

1. Flavanos, como la catequina, con un grupo OH en posición 3 del anillo C.
2. Flavonoles, representados por la quercitina, que posee un grupo carbonilo en posición 4 y un grupo -OH en posición 3 del anillo C.
3. Flavonas, como la diosmetina, que poseen un grupo carbonilo en posición 4 del anillo C y carecen del grupo hidroxilo en posición C3.
4. Antocianidinas, que tienen unido el grupo -OH en posición 3 pero además poseen un doble enlace entre los carbonos 3 y 4 del anillo C. [Kuklinski, 2000]

5.3.2 Taninos

Químicamente son metabolitos secundarios de carácter fenólico, no nitrogenados, solubles en agua y no en alcohol ni solventes orgánicos. Abundan en las cortezas de robles (donde están especialmente concentrados en las agallas) castaños, entre otros árboles.

Son compuestos hidrosolubles, de sabor áspero y amargo. Su composición química es variable pero poseen una característica común, la de ser astringentes y coagular los alcaloides, albúminas y metales pesados.

Las acciones farmacológicas más interesantes de los taninos que se pueden mencionar son:

- Astringentes y por tanto antidiarreicos y vasoconstrictores, ya que se unen y precipitan las proteínas existentes en las secreciones.



- Vulnerarios.
- Antimicrobianos y antifúngicos.
- Inhibidores enzimáticos.
- Antídotos de alcaloides y metales pesados.

El efecto tóxico es bajo, y proviene de la posible intolerancia gástrica y estreñimiento que pueden ocasionar.

En medicina se prescriben por su acción astringente, hemostática, antiséptica y tonificante. La propiedad ya comentada de coagular las albúminas de las mucosas y de los tejidos, crean una capa seca, aislante y protectora que reduce la irritación y el dolor sobre la piel.

Externamente, los preparados a base de drogas ricas en taninos, como las decocciones, se emplean para detener pequeñas hemorragias locales; en inflamaciones de la cavidad bucal, catarros, bronquitis, quemaduras, hemorroides, etc. Internamente, son útiles contra la diarrea, enfriamiento intestinal y afecciones vesiculares, aunque pueden producir alguna intolerancia en personas con estómago delicado, por ello es conveniente administrar en forma de tisanas maceradas, con objeto de extraer también de la planta otras sustancias activas.

Los taninos también son útiles como contraveneno en caso de intoxicación por alcaloides vegetales. No es aconsejable consumir plantas con alto contenido en taninos durante un periodo prolongado de tiempo, ya que inhiben la absorción por el organismo de determinadas vitaminas y minerales, tales como el calcio y el hierro. [Kuklinski, 2000]



5.3.3 Alcaloides

Los alcaloides son sustancias orgánicas nitrogenadas con carácter básico y mayoritariamente de origen vegetal. Tiene una estructura generalmente compleja y ejerce acciones fisiológicas diversas incluso a dosis muy bajas. Son tóxicos y capaces de precipitar con ciertos reactivos característicos. Hay, sin embargo, determinadas sustancias que se consideran alcaloides y que no cumplen las características generales de los alcaloides. Todos tienen hidrógeno, nitrógeno, carbono y oxígeno (no está presente siempre).

Características de los alcaloides:

- Sabor amargo.
- Generalmente presentan propiedades básicas debido al nitrógeno de su estructura. En la mayoría de los alcaloides, el nitrógeno pertenece a un ciclo.
- Poder rotatorio característico, que se utiliza como criterio de pureza.
- Como bases libres: solubles en disolventes orgánicos (polares y apolares) e insolubles en agua. Solubles en mezclas hidroalcohólicas.
- En forma de sal, son solubles en agua y mezclas hidroalcohólicas pero insolubles en disolventes orgánicos apolares.
- Su solubilidad depende del pH.
- Alcaloides oxigenados: son sólidos cristalinos, incoloros o blancos y con un punto de fusión característico. Se obtienen mediante extracción con disolventes.
- Alcaloides no oxigenados: son líquidos volátiles de olor característico. Se obtienen por destilación por arrastre de vapor. [Kuklinski, 2000]



5.3.4 Saponinas

Las saponinas son heterosidos (Azúcar + aglicón) que se caracterizan por su capacidad para producir espuma cuando se agita una solución acuosa que las contiene. Se forma espuma debido a que las saponinas disminuyen la tensión superficial del agua. Son por lo tanto tensoactivos naturales.

Según el número de uniones de las unidades glucídicas al aglicón se denominan:

- Saponinas monodesmosídicas
- Saponinas bidesmosídicas
- Saponinas triterpénicas
- Saponinas triterpénicas pentacíclicas
- Saponinas triterpénicas tetracíclicas
- Saponinas esteroidicas

Propiedades:

Tensoactivos: su principal propiedad física es que son agentes tensoactivos, capaces de formar espuma y forman emulsiones.

Poder hemolítico: el poder hemolítico es característico de las saponinas triterpénicas pero es variable según los sustituyentes de la estructura (por ejemplo los grupos carboxílicos COOH disminuyen el poder hemolítico)

Solubilidad: al ser heterosidos son solubles en agua y en disolventes orgánicos polares (etanol, metanol) e insolubles en disolventes apolares (éter de petróleo, cloroformo y hexano).

Las acciones farmacológicas de las saponinas son:

Acción irritante de las células, que se manifiesta principalmente a tres niveles:



- ✓ Pulmonar: producen un aumento de las secreciones, y por consiguiente, tienen efecto expectorante.
- ✓ Renal: aumentan la circulación sanguínea a nivel renal, aumentando consecuentemente la filtración glomerular y sufriendo un efecto diurético.
- ✓ Hemático: lisan los hematíes, lo cual resulta tóxico si se administra por vía intravenosa.

Efecto antiedematoso y antiinflamatorio, sobre todo a nivel de insuficiencia venosa de las extremidades inferiores.

- ✓ Acción antihemorroidal y cicatrizante
- ✓ Acción adaptogénica es decir tiene un efecto que puede resultar estimulante, tonificante y anti estrés.

Efecto antimicrobiano, antivírico, antimicótico, y molusquicida: resultan tóxicos para moluscos, lo cual es de interés para luchar contra la esquistosomiasis de paises del tercer mundo.

Las saponinas se utilizan en farmacias como expectorantes, diuréticas. En la industria farmacéutica se emplean como agentes espumantes y emulgentes. Las saponinas esteroídicas se utilizan sobre todo industrialmente para obtener aglicoles esteroídicos, que son precursores por hemisíntesis de los fármacos esteroídicos. [Kuklinski, 2000]



6 BUGAMBILIA

***Bougainvillea glabra* Choisy**

La *Bougainvillea glabra* Choisy (*Nyctaginaceae*), conocida como Buganvilla o Bugambilia es una planta herbácea que se cultiva principalmente con fines ornamentales. Entre los constituyentes conocidos de la planta se encuentran el pinitol, betacianina, flavonoides, taninos y alcaloides. Se afirma que las hojas tienen efectos antiinflamatorios. [Edwinw, 2007]

Bougainvillea glabra, Choisy "buganvilea" pertenece a la familia de las Nyctaginaceas, la cual consiste en aproximadamente 30 géneros, encontrados principalmente en las regiones tropicales. El género *Bougainvillea* comprende cerca de 18 especies todas nativas de Centroamérica, Bermudas, Cuba y México. En algunas regiones de Europa se le llama comúnmente "Flor de Santa Rita" El nombre de "buganvilea" se le impuso en honor de la región de Francia: Bougainville; en España se le llama comúnmente "buganvila". En un estudio realizado en cinco especies de esta familia se observó la composición esteroidal arrojando como resultados a los 5 insaturados especialmente beta sitosterol y estigmasterol.

En las brácteas de *Bougainvillea glabra* se han aislado y caracterizado diversos pigmentos que corresponden a un derivado betanidínico y su correspondiente derivado isobetanidínico conteniendo un trisacárido ramificado: 2G-glucosil rutinosa así como también pequeñas cantidades de gongreninas I y II (6-O- Beta- D-glucopiranosidos de betanidina e isobe tanidina respectivamente); así como también otros 6 triglicósidos y dos 6 sofrósidos . [Martinez Vega, 1997]



Taxonomía

Reino: Vegetal.

División: Magnoliophyta.

Clase: Magnoliopsida Subclase: Caryophyllidae.

Orden: Caryophyllales.

Familia: Nictaginácea

Nombres:

Común:

- “bugambilia morada”,
- “bugambilia roja”

Científico:

- *Bougainvillea glabra* Choisy (Nyctaginaceae)



Figura No. 26 *Bougainvillea glabra* Choisy



Origen

La *Bougainvillea glabra* en Brasil se le conocía como veranera, fue descubierta, en 1790 por el navegante francés Louis Antoine de Bougainville, quien la llevo a Europa y la popularizó rápidamente, este grupo tiene 14 especies entre ellas *Bougainvillea glabra* Choisy [Clarazo, 1998], esta especie forma parte de un grupo de enredaderas o plantas leñosas de flores cultivadas en muchas regiones tropicales y subtropicales [Espinoza Aráuz & Espinoza Luna, 2008]

Hábitat:

Planta originaria de Brasil, que habita en climas cálido, semicálido, semiseco, muy seco y templado, desde el nivel del mar hasta los 1100 m, y de los 2240 y hasta los 2700 msnm. Se cultiva en huertos familiares circundados por bosques tropical caducifolio, subcaducifolio y perennifolio, matorral xerófilo, bosques mesófilo de montaña, de encino, de pino, mixto de pino-encino y de juníferos. [Espinoza Aráuz & Espinoza Luna, 2008]

7 OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la actividad citoprotectora de la infusión de la Bugambilia (***Bougainvillea glabra* Choisy**), frente a un modelo de úlcera gástrica inducida por una mezcla Naproxeno-alcohol realizando una curva dosis-respuesta para comprobar dicho efecto.

7.1 Objetivos particulares

- I. Valorar el daño gastrointestinal por el modelo CARDANFESC (modificado1) en ratas Wistar Macho, mediante la administración oral de la mezcla: Naproxeno 8% - Etanol 40% realizando el sacrificio de los animales, por exceso de anestesia con éter etílico, para observar el daño inducido por la mezcla.



- II. Realizar una valoración microscópica del daño gastrointestinal mediante aspecto y grado, por medio de una escala para obtener el índice de úlcera provocado.
- III. Realizar una comparación entre las dosis de Bugambilia administradas, por medio de un análisis estadístico ANOVA para determinar cuál de ellas tiene mayor efectividad y compararlas con el efecto de un fármaco citoprotector (Sucralfato).

8 HIPÓTESIS

Si se administra una infusión de Bugambilia vía intragástrica a diferentes dosis a ratas Wistar macho y se compara con la administración de un medicamento citoprotector como lo es el Sucralfato, entonces se podrá evaluar el efecto citoprotector de la primera y comparar la efectividad de ésta con el segundo.

9 MATERIAL

Material Biológico:

42 ratas Wistar macho (peso promedio 200 g)

Equipo:

Microscopio estereoscópico Leica Zoom 2000 #inventario 2065018

Balanza para animales OHAUS #inventario FESC3805

Material de vidrio

Cajas petri

Frascos viales

Vaso de precipitados de 100 mL

Probeta 100mL

Termómetro



Reactivos o Sustancias

Alcohol Absoluto

Solución salina fisiológica

Agua destilada

Ácido pícrico

Otros:

Sondas Gástricas para ratas

Estuche de disección

Tabla de disección

Cajas para animales

Tripie

Tela de asbesto

Propipeta

Microespatula

10 METODOLOGÍA

10.1 Adquisición de la planta: La planta fue adquirida en un invernadero en el municipio de Cuautitlán Izcalli, estado de México.

10.2 Identificación de la planta: la identificación se realizó en el herbario de la facultad de estudios superiores Iztacala, en donde se entregó una muestra de la planta incluyendo raíz, tallo, hoja y bráctea, para dejar una muestra de herbario.

10.3 Identificación de los metabolitos secundarios: Se preparó una infusión de Bugambilia utilizando hoja, bráctea, tallo y la mezcla de todos ellos para identificar los metabolitos que se encontrarán en ella, lo anterior se realizó de la siguiente forma:



Saponinas: Se colocó 1 ml de infusión y 2 ml de agua, se agitó vigorosamente durante 30 s.

Taninos: Solución de gelatina 5% (grenetina)

Se realizó una solución de grenetina saturada, se tomó 1ml de solución y se mezcló con 1ml de muestra, se dejó reposar 24 hrs.

Alcaloides: Reactivo de Wagner, Mayer, Dragendorff

Se colocó 1ml de infusión, se acidulo con 3 gotas de HCl concentrado, después se colocaron 3 gotas de los reactivos: Wagner, Mayer, y Dragendorff.

Esteroides: Reactivo de Liebermann-Burchard

Se agregó 1ml de infusión y 3 gotas de reactivo de Lieberman.

Flavonoides: Se colocó 1 ml de infusión y 3 gotas de hidróxido de amonio.

10.4 Preparación de la Infusión: Se preparó una infusión de Bugambilia utilizando tallo, bráctea y hoja en una mezcla con 20 mL de agua, en un vaso de precipitado se colocó 20 mL de agua se llevó a ebullición, se alejó del fuego y se agregaron las diferentes partes de la planta, se tapó el vaso de precipitado con un vidrio de reloj se dejó en reposo por 5 min.

10.5 Preparación de mezcla Naproxeno sódico al 8% - alcohol 40%: La preparación de mezcla (Naproxeno-alcohol) se realizó utilizando Naproxeno sódico Dolxen® de 500mg y alcohol al 40%. La mezcla al 8% fue preparada, pulverizando 16 tabletas de Dolxen® que se disolvieron en una solución de alcohol absoluto llevado al 40% con agua corriente.



10.6 Inducción de úlcera y tratamiento:

1. Se utilizaron ratas Wistar Macho con un peso entre 150-200 g las cuales fueron donadas por el Bioterio de la Facultad de Medicina de Ciudad Universitaria. Los animales se mantuvieron bajo condiciones de laboratorio por 1 semana de acceso libre de agua y alimento. Se formaron 6 lotes (control, tratamiento con dosis: 100 mg/kg, 200 mg/kg, 300 mg/kg, 400 mg/kg respectivamente y tratamiento con dosis de Sucralfato 60 mg/kg) cada lote con 7 ratas distribuidas mediante una curva culebra japonesa.
2. Se llevó a cabo previamente un tratamiento, el cual consistió en someter a los animales de experimentación a privación de alimento durante 24 hrs, con libre acceso de agua. La inducción de úlcera fue mediante el modelo CANDARFESC1 modificado, el cual consiste en administrar 1 mL/300 g de la mezcla, dos veces al día durante dos días a todos los lotes. Se comenzó a las 9 am la primera inducción y se dejó pasar 6 horas para la segunda, en este lapso se privó a los animales de alimento y solo se les permitió acceso al agua. Posteriormente se les alimentó dejándole la comida hasta la tercera inducción al día siguiente, que de igual forma se inicio a las 9 am y terminando con la cuarta inducción a las 3 pm.

Tabla No. 1 Dosis administradas a cada lote de infusión y fármaco

Lote	Dosis
Control	1 mL de agua
Testigo	Sucralfato (60 mg/Kg)
Bugambilia	100 mg/ Kg
Bugambilia	200 mg/Kg
Bugambilia	300 mg/Kg
Bugambilia	400 mg/Kg



La administración se realizó dos veces al día, durante 5 días a las dosis descritas en la tabla No. 1 según el lote al lote.

10.7 Procedimiento de obtención de muestra biológica y valoración de la úlcera:

Después del sacrificio con éter etílico, se realizó una disección en abdomen para extraer los siguientes órganos: estómago, y 3 cm de duodeno. Cada órgano se llevó a limpieza con solución salina fisiológica la cual sirve como medio isotónico, se realizó un corte por la curvatura mayor del estómago para facilitar la remoción de alimento existente, este lavado se llevó a cabo hasta completa limpieza.

Posterior al lavado los órganos fueron colocados y extendidos en una caja petri ligeramente humedecidos con solución de Bouin, para su evaluación en cuanto a daño por medio de un microscopio estereoscópico. La escala utilizada para calificar el grado y aspecto de la mucosa sometida a la inducción del daño gastrointestinal fue de la siguiente forma. [Castañeda, 2009]

Escala para evaluar el aspecto de la mucosa:

Perdida de mucosa, decoloración de mucosa, edema y hemorragia	1 punto
Menos de 10 petequias	2 puntos
Más de 10 petequias	3 puntos
Erosiones menos de 1mm	2 puntos
Erosiones de más de 1mm	3 puntos
Perforaciones	4 puntos



La escala para calificar el grado de úlcera gástrica según índice ulceroso (IU) para ratas:

IU (Índice ulceroso)	Grado
0	Normal
Menor a 10	Leve
10-20	Moderado
20-30	Severo
Mayor a 30	Muy severo

Los estómagos se almacenaron para su posterior estudio, en una solución de conservación Bouin con la siguiente composición:

Ácido. Pírico 1-2% en agua destilada	70%
Formalina concentrada	25%
Ácido Acético	5%

Cabe mencionar que la solución acuosa de ácido pícrico es de pH= 2.2, y funge como mordiente al favorecer la fijación de colorantes. [Martínez R, et.al. 2008]

Este modelo y su forma de valorar son útiles, para poder evaluar el efecto terapéutico del fitofármaco utilizado para el presente estudio, aplicando la siguiente fórmula para obtener el % de inhibición del índice de úlcera, la cual es:

$$\% \text{ inhibición úlcera} = ((IUC - IUP) / IUC) \times 100$$

Donde:

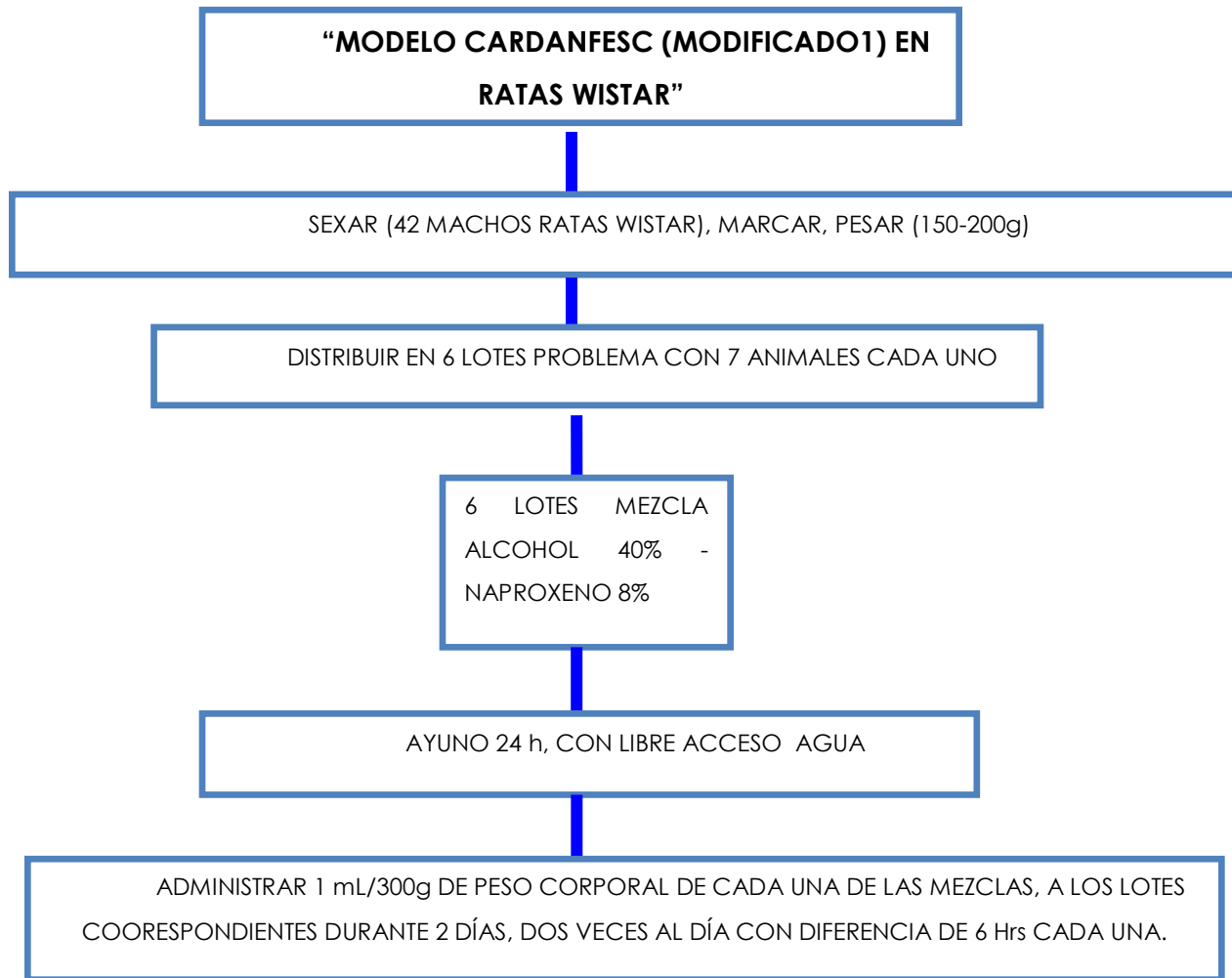
% IIU = Porcentaje de inhibición del índice de úlcera

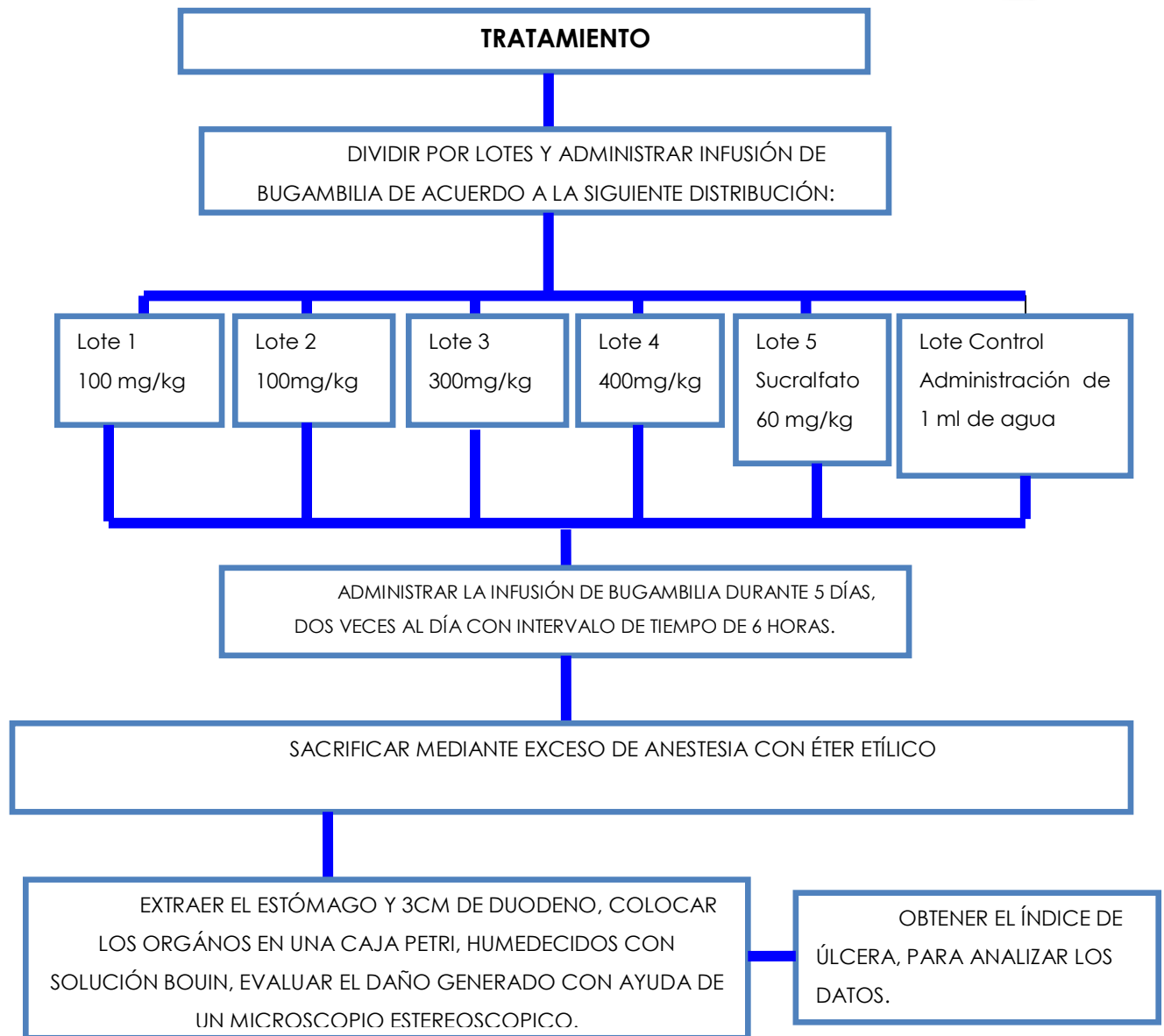
IUC = Índice de úlcera del grupo control

IUP = Índice de úlcera del grupo inducido



10.8 Diagrama de flujo (procedimiento experimental)





11 RESULTADOS

- 11.1 Adquisición de la planta:** La planta fue adquirida en un invernadero en el municipio de Cuautitlán Izcalli, estado de México.



- 11.2 Identificación de la planta:** Se realizó en el herbario de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala en dónde quedó registrada como:



HERBARIUM IZITA		FLORA ÚTIL DE MÉXICO		1954-1956	
Nº REG. 2082	FAM. NYCTAGINACEAE				
N.C.: Bougainvillea	glabra	Choisy			
N.P.: "Bougainvillea"					
EDO. México	MPIO. Cuernavaca				
LOC.: Vivares de Cuernavaca					
TIPO DE VEGL:					
COORD.	7	41.71	91.11.01		
<small>ORIG.: Tesis FES-C. "Evaluación del efecto analéptico de la bougainvillea (Bougainvillea glabra Choisy) (NYCTAGINACEAE) en ratón Wistar"</small>					
COL.: Manuel Adriano Acosta Medina					
Nº DE COL.: s.n.	FECHA: 11 / Mayo / 1972				
DET.: Dr. Erik López Villalón					
USOS: Medicinal					

N.C: *Bougainvillea glabra* Choisy

Nº REG. 2082

FAM: NYCTAGINACEAE



11.3 Identificación fitoquímica:

Tabla No.2 Metabolitos secundarios identificados en la infusión de Bugambilia (Evaluación cualitativa).

	Análisis presuntivo							
	Alcaloides			Flavonoides	Saponinas	Esteroides	Taninos	Aceites esenciales
	Wagner	Mayer	Dragendorff					
Hoja	+	+	+	-	+	-	+	-
Tallo	-	-	-	-	-	-	+	-
Bráctea	+	+	+	+	+	+/-	+	-
Mezcla	+	+	+	+	+	+/-	+	-

En esta tabla se observa que la muestra de la planta contiene alcaloides, flavonoides, saponinas, y taninos.

11.4 Índice de úlcera

Tabla No. 3 Índice de úlcera en estómago (IUe) e índice de úlcera en Duodeno (IUd) en Ratas Wistar Macho.

Lote	I.U Estómago	I.U Duodeno
Control	11.8	6
100mg/kg Bugambilia	11.8	6.4
200mg/kg Bugambilia	7.8	4.6
300mg/kg Bugambilia	14.6	8.2
400mg/kg Bugambilia	10.8	3.2
Sucralfato	7.8	8.8

En ella se muestra que el mayor índice de úlcera es para el lote de 300 mg/kg en estómago y en duodeno es para el lote de Sucralfato.



Tabla No. 4 Desviación estándar en los lotes tratamiento y control, para Estómago y Duodeno.

Lote	D.E Estómago	D.E Duodeno
Control	4.24	11.21
100 mg/kg	1.94	6.01
200 mg/kg	3.91	4.38
300 mg/kg	4.08	6.87
400 mg/kg	3.11	5.63
Sucralfato	12.31	3.96

Tabla No. 5 Evaluación estadística comparativa del índice de úlcera en estómago entre lotes tratamiento y lote control.

Comparación	Diferencia	q
Control vs 100mg/kg	0.000	0.000 ns
Control vs 200mg/kg	4.000	0.9328 ns
Control vs 300mg/kg	-2.800	0.6530 ns
Control vs 400mg/kg	1.000	0.2332 ns
Control vs Sucralfato	4.000	0.9328 ns

P<0.05 (Grupos II-V vs I) (ANOVA seguido del test de Dunnett)

La tabla No.6 muestra la comparación estadística que se presentó en el índice de úlcera de los lotes estudiados, al realizar esta comparación con el lote control se observa que no hay significancia entre los mismos, podríamos destacar el lote de 200 mg/kg con un 4.000 de diferencia y el lote de Sucralfato con 4.000 de diferencia, indicándonos que el índice de úlcera en estos lotes fue menor que el lote control.



El valor **P 0,5948** se considera no significativo.

La variación entre las medias de columna no es significativamente mayor de lo esperada.

De igual forma se realizó un Análisis de Kruskal-Wallis donde tiene un valor de $P= 0.5516$ que se considera no significativo.

Kruskal-Wallis Statistic KW = 3.985 (corrected for ties)

Tabla de ANOVA

Variación	Grados de Libertad	Suma de Cuadrados	Media Cuadrados
Tratamientos (entre columnas)	5	172.17	34.433
Residual (en columnas)	24	1103.2	45.967
Total	29	1275.4	

$$F = 0.7491 = (MS_{\text{treatment}}/MS_{\text{residual}})$$

Resumen de datos

Grupo	Número de puntos	Media	Desviación Estándar	Desviación Estándar	
				de la media	Mediana
Lote Control	5	11.800	11.212	5.014	7.000
100 mg/ Kg	5	11.800	6.017	2.691	12.000
200 mg/Kg	5	7.800	4.382	1.960	8.000
300 mg/Kg	5	14.600	6.877	3.076	15.000
400 mg/Kg	5	10.800	5.630	2.518	12.000
Sucralfato	5	7.800	3.962	1.772	7.000
Grupo	Minímo	Maximo	95% de confianza	Intervalo	
Lote Control	3.000	31.000	-2.119	25.719	
100 mg/ Kg	3.000	20.000	4.331	19.269	
200 mg/Kg	2.000	12.000	2.360	13.240	
300 mg/Kg	5.000	22.000	6.062	23.138	
400 mg/Kg	4.000	17.000	3.810	17.790	
Sucralfato	2.000	12.000	2.881	12.719	



Tabla No.6 Evaluación estadística comparativa del índice de úlcera presentados en duodeno de lotes tratamiento y lote control.

Comparación	Diferencia	q
Control vs 100mg/kg	-0.4000	0.1056 ns
Control vs 200mg/kg	1.400	0.3696 ns
Control vs 300mg/kg	-2.200	0.5808 ns
Control vs 400mg/kg	2.800	0.7392 ns
Control vs Sucralfato	-2.800	0.7392 ns

P<0.05 (Grupos II-V vs I) (ANOVA seguido del test de Dunnett)

La tabla No.7 muestra las diferencias encontradas en la evaluación del daño ulceroso en duodeno, comparando el lote control con los lotes tratamiento, observando que el lote de 200mg/kg y 400mg/kg nos arrojan diferencias de 1.400 y 2.800 siendo así resultados posibles de considerar como mínima respuesta del efecto causado por Bugambilia.

El valor de **P es 0,6826**, se considera no significativo. La variación entre las medias de la columna no es significativamente mayor que la esperada.

De igual forma se realizó un Análisis de Kruskal-Wallisn donde tiene un valor de P= 0.3588 que se considera no significativo.

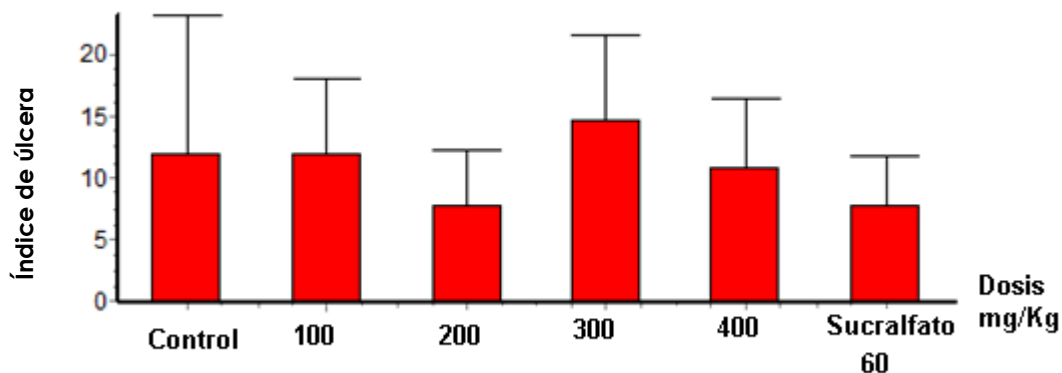
Kruskal-Wallis Statistic KW = 5.493 (corrected for ties)



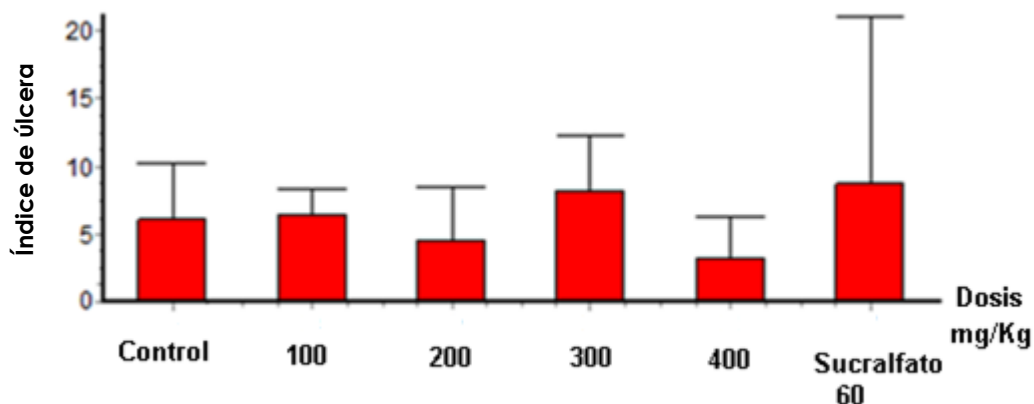
Resumen de datos

Grupo	Número de puntos	Desviación Estándar		Desviación Estándar de la media	Mediana
		Media	Estándar		
Lote Control	5	6.000	4.243	1.897	6.000
100 mg/ Kg	5	6.400	1.949	0.8718	7.000
200 mg/Kg	5	4.600	3.912	1.749	4.000
300 mg/Kg	5	8.200	4.087	1.828	9.000
400 mg/Kg	5	3.200	3.114	1.393	2.000
Sucralfato	5	8.800	12.317	5.508	3.000

Grupo	Minímo	Maximo	95% de confianza	Intervalo
Lote Control	2.000	12.000	0.7329	11.267
100 mg/ Kg	3.000	8.000	3.980	8.820
200 mg/Kg	1.000	11.000	-0.2560	9.456
300 mg/Kg	2.000	13.000	3.127	13.273
400 mg/Kg	0.000	7.000	-0.6665	7.067
Sucralfato	0.000	30.000	-6.491	24.091



Gráfica No. 1 En ella se observa que en las dosis de 200 mg/Kg, 400 mg/Kg y Sucralfato se obtuvo un menor índice de úlcera en estómago, ya que los demás fueron más altos que el mismo grupo control.

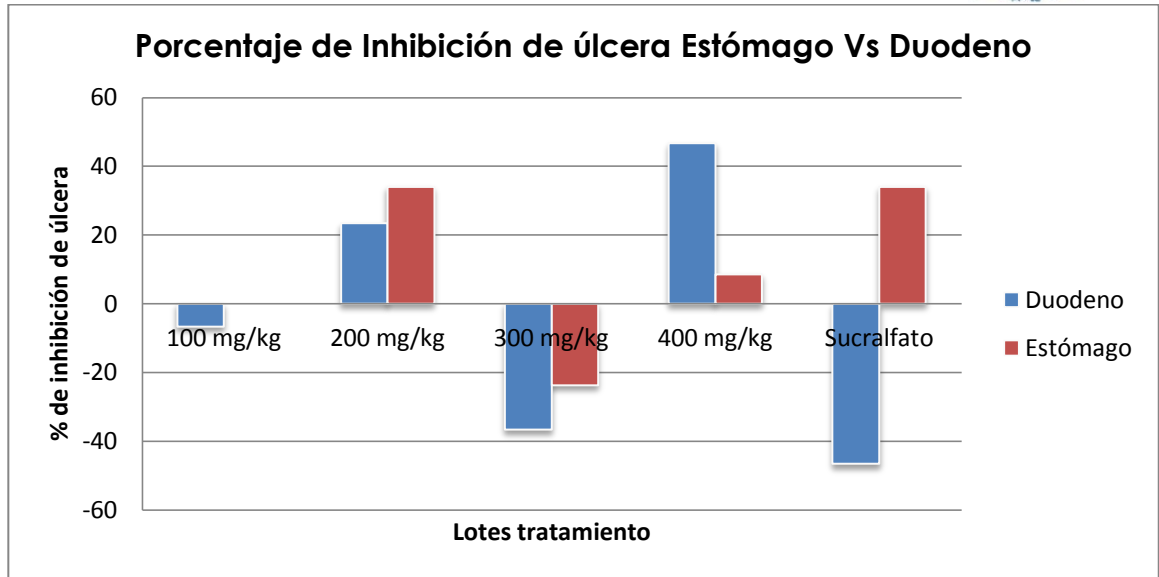


Gráfica No. 2 Se muestra el índice de úlcera en donde se observa que en la dosis de 200 y 400 mg/Kg se obtuvieron índices menores en duodeno en comparación al grupo control.

Tabla No. 7 Porcentaje de Inhibición en los diferentes lotes.

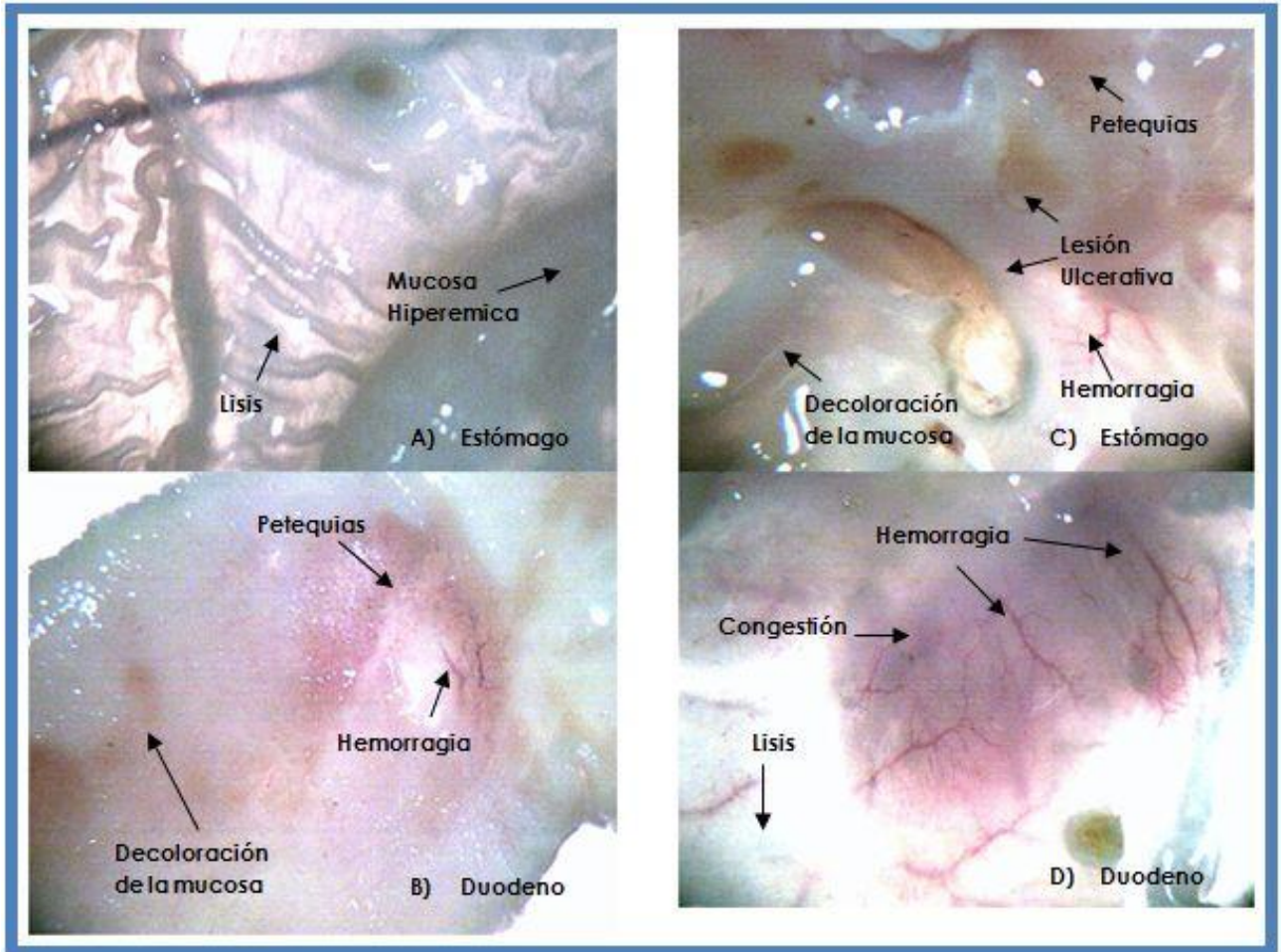
Grupo	I.U Duodeno	Inhibición (%) Duodeno	I.U Estómago	Inhibición (%) Estómago
Control	6	-----	11.8	-----
100mg/kg Bugambilia	6.4	-6.66	11.8	0
200mg/kg Bugambilia	4.6	23.33	7.8	33.9
300mg/kg Bugambilia	8.2	-36.66	14.6	-23.72
400mg/kg Bugambilia	3.2	46.66	10.8	8.47
Sucralfato	8.8	-46.66	7.8	33.9

En ella se muestra que solo las dosis de 200 y 400 mg/Kg de peso tienen efecto gastroprotector.

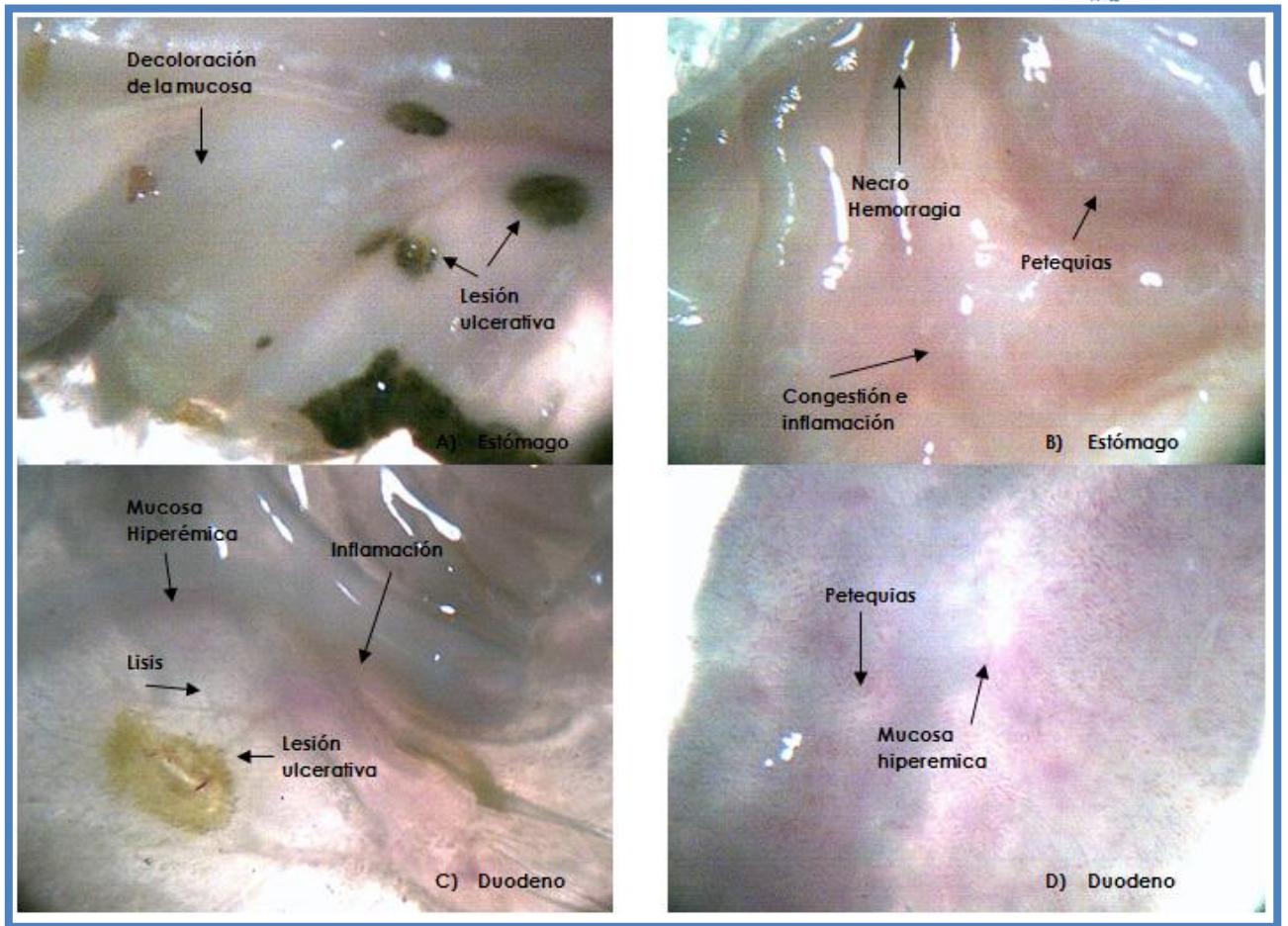


Gráfica No. 3 La gráfica muestra el porcentaje de inhibición de úlcera obtenido para cada lote de tratamiento, observando que existe una variación en los resultados obtenidos, el lote de 400 mg/kg de Bugambilia, muestra un porcentaje de recuperación mayor en Duodeno, y el lote de 200 mg/kg muestra el mayor porcentaje de inhibición en Estómago.

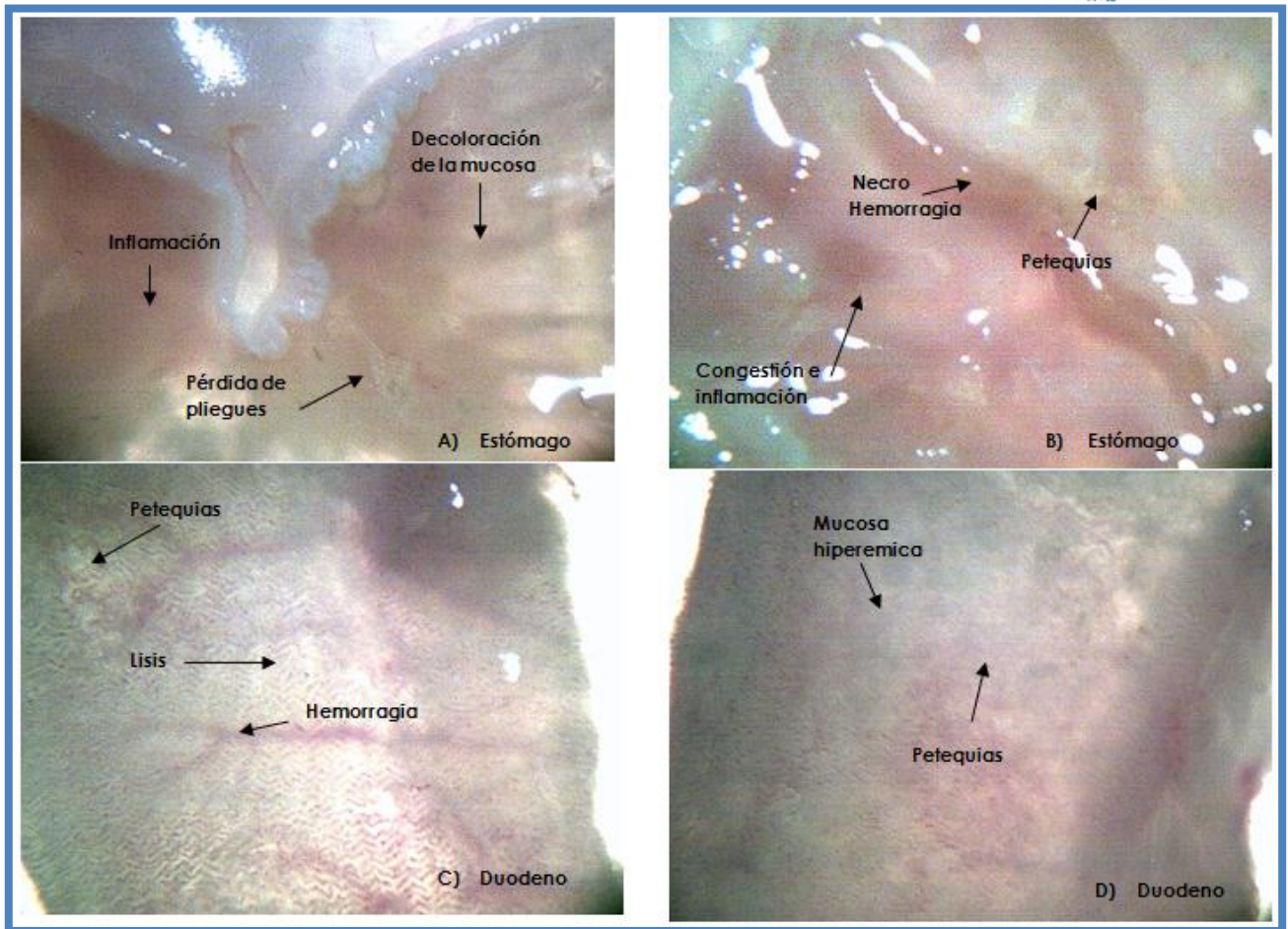
11.5 Evaluación macroscópica



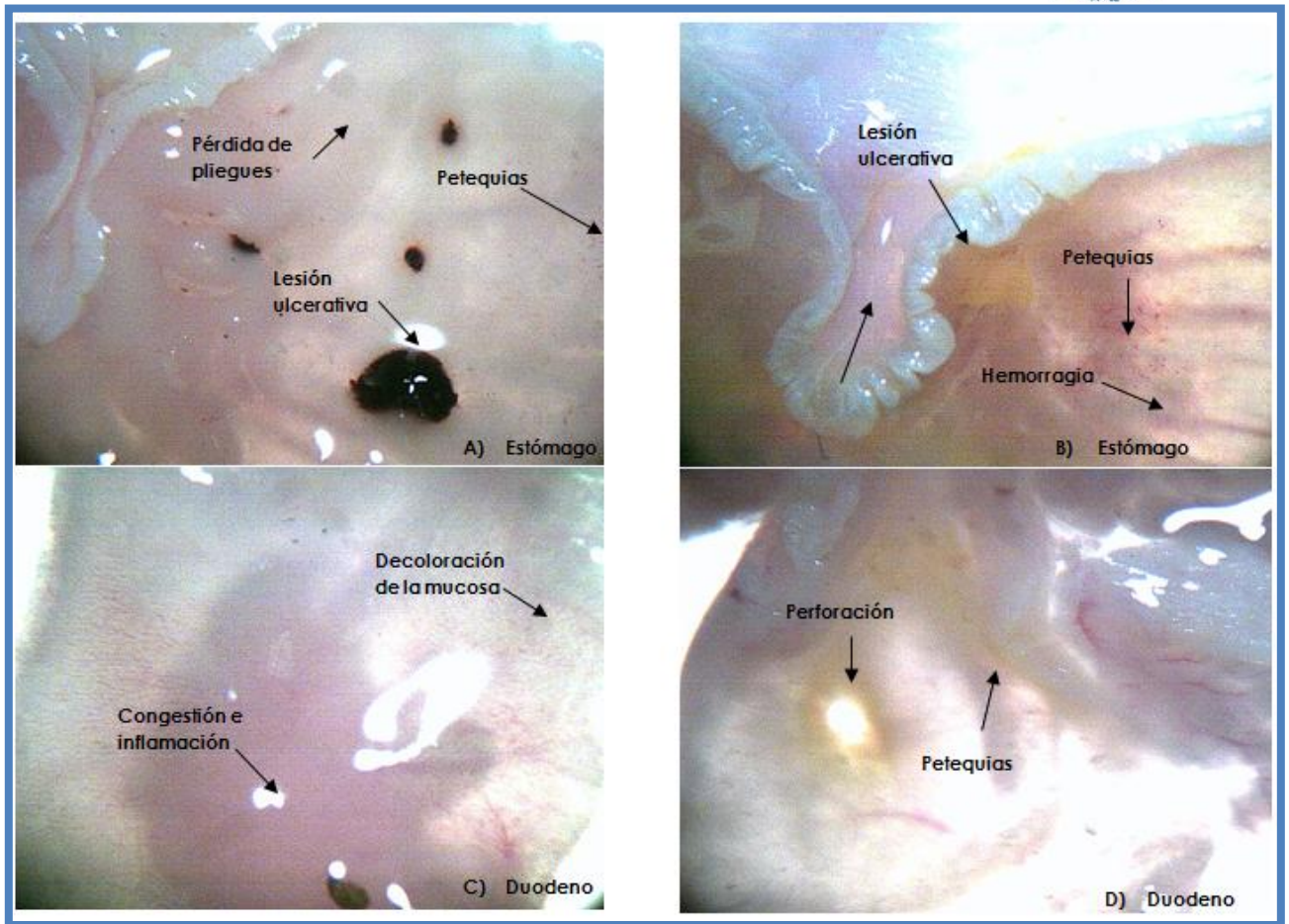
Fotografía No.1 Las micrográficas muestran daño gastrointestinal en animales del lote control encontrando en general pérdida de coloración, ulceraciones, inflamación, congestión y hemorragias.



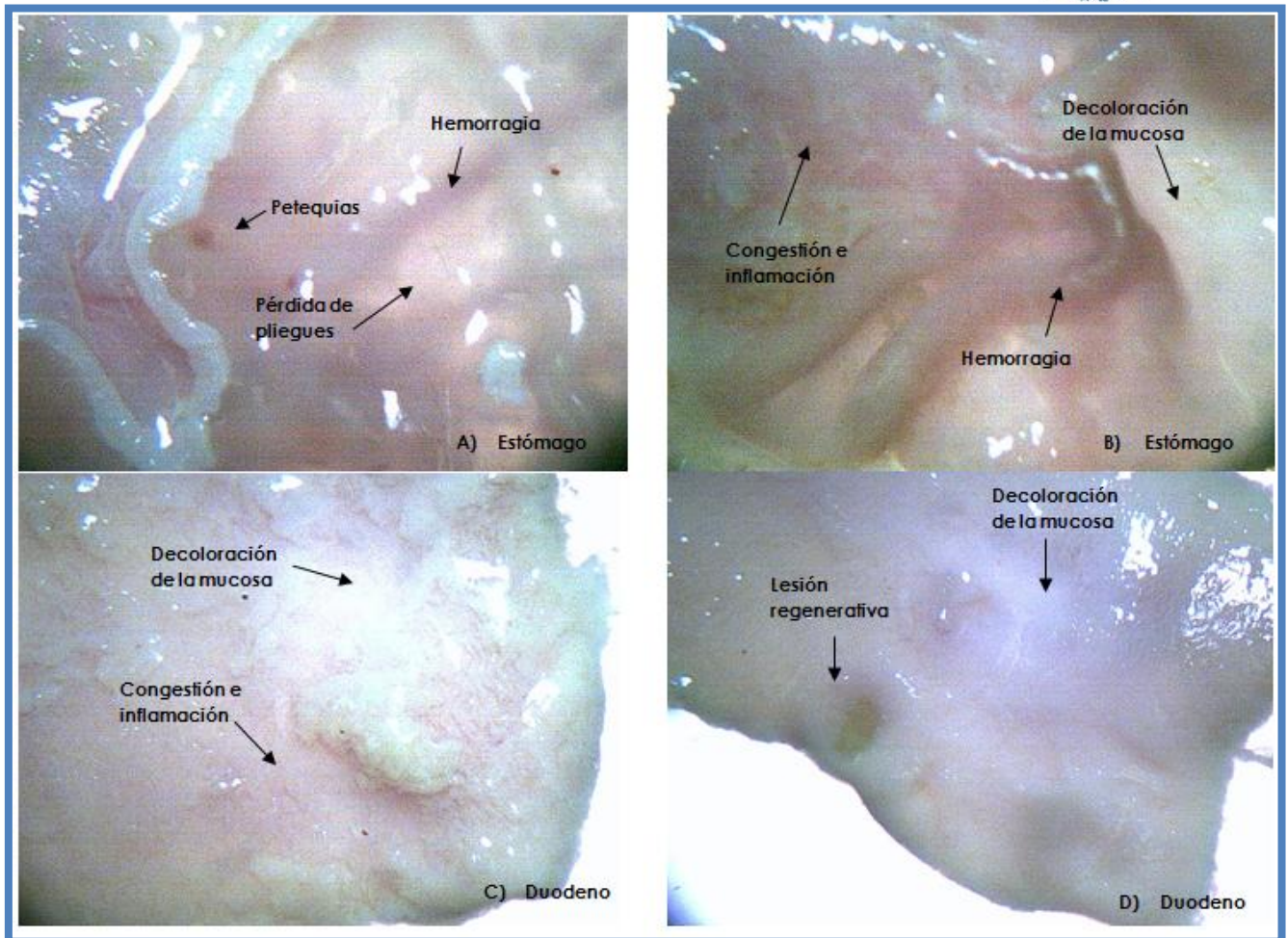
Fotografía No. 2 Las micrografías muestran los resultados obtenidos examinando el daño obtenido en duodeno y estómago en los animales de experimentación tratamiento de 100 mg/kg de Bugambilia éstos fueron seleccionados al azar.



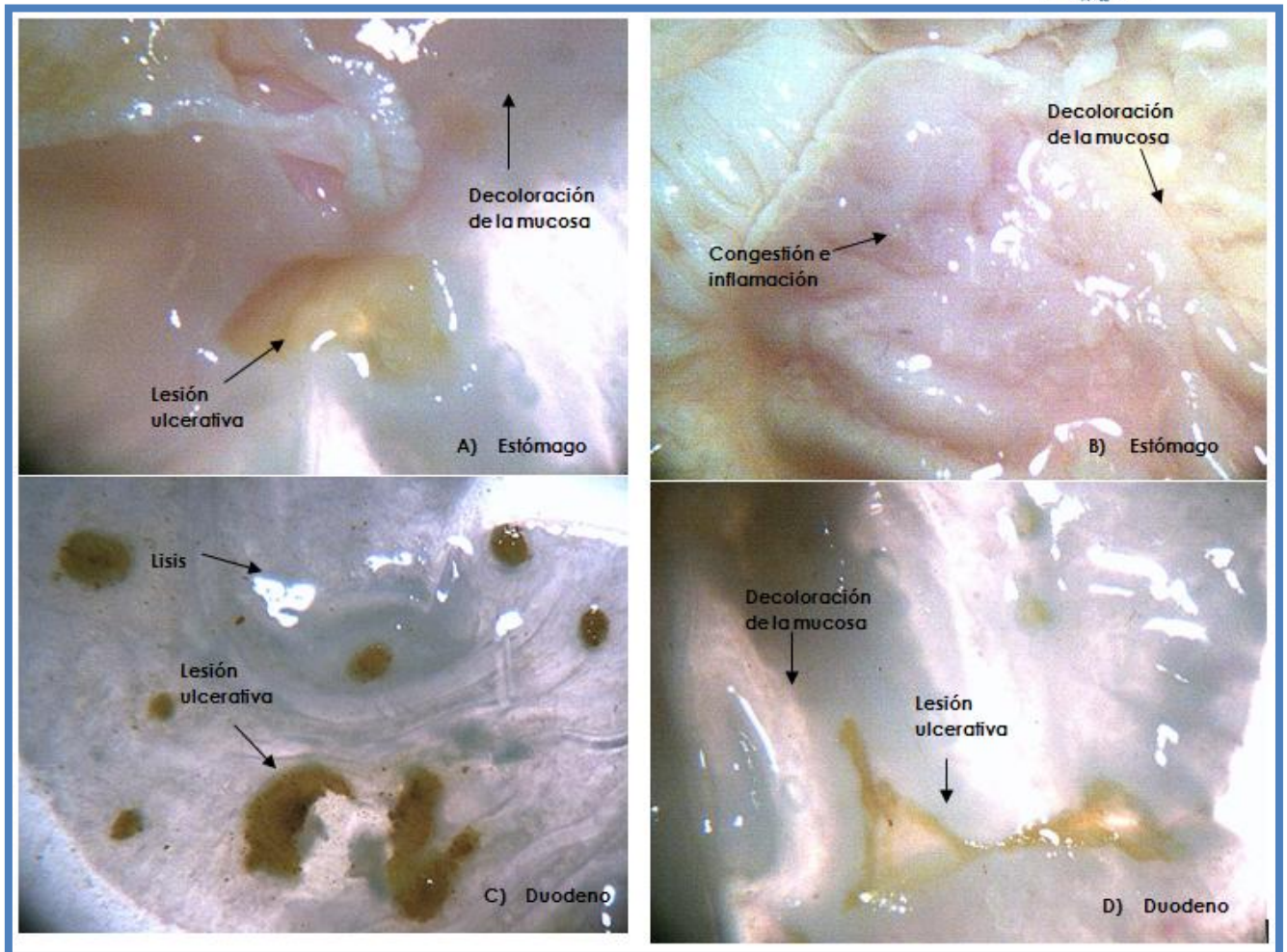
Fotografía No. 3 Se eligieron solo las micrografías más representativas del lote estas muestran el daño del grupo de 200 mg/kg de Bugambilia, observando hemorragias y petequias en duodeno y estómago.



Fotografía No. 4 Micrografías tomadas al lote de 300mg/kg de Bugambilia las microfotografías muestran estómago con lesiones ulcerativas, duodeno presenta una inflamación y perforación.



Fotografía No. 5 Las micrografías fueron tomadas de segmentos de estómago y duodeno respectivamente pertenecientes al lote con tratamiento de Bugambilia de 400 mg/kg.



Fotografía No. 6 Las micrografías fueron tomadas del lote administrado con Sucralfato donde se muestra el daño que se presentó en secciones de Estómago y Duodeno de diferentes animales.



12 ANÁLISIS DE RESULTADOS

De acuerdo a los resultados obtenidos, los cuales se ven en los gráficos No. 1 y 2 así como en la tabla No. 7 se muestra que el lote control mostró los I.U para el estómago de 11.8 y de 6 para el duodeno y que las lesiones encontradas iban desde hiperemia, mucosa decolorada, pérdida de pliegues, desprendimiento de moco y erosiones (formación de úlcera = Ver fotografía No. 1), esto se debe a la administración de los agentes agresores para la mucosa gástrica como lo son el etanol y Naproxeno.

Lo anterior se dice, porque se conoce que el alcohol tiene la capacidad de romper la barrera de la mucosa gástrica y estimular la secreción ácida, además de ser una molécula capaz de incrementar el estrés oxidativo, provocando inflamación y necrosis, especialmente gástrica y hepática. A nivel de los tejidos, incrementa la apoptosis celular, que es uno de los principales tipos de muerte celular, [Huamán, 2009]

El Naproxeno (AINE's) se caracteriza por producir la inhibición de la ciclooxigenasa 1 y 2 (COX 1 y 2), lo que impide la síntesis y secreción de las prostaglandinas, sobre todo la PGE₂, que tiene como función la síntesis y secreción de moco a nivel gástrico, el resultado de esto es una reducción en la producción de moco y bicarbonato, lo que provoca un adelgazamiento de la mucosa protectora, dando como resultado diferentes tipos de lesiones como la antes mencionadas debido a la acción del jugo gástrico. Además la inhibición de la COX 1 y 2, favorece la adhesión de leucocitos en las microvénulas de la mucosa, lo que conduce a la activación y liberación de enzimas lisosomales, así como a la producción de radicales libres causantes de la lesión directa de la mucosa. [Gay, 2012]



Debido a la pérdida de uno de los factores de defensa de la mucosa gástrica por la inhibición de prostaglandinas, los AINE's se difunden y acumulan dentro de las células, lo cual induce a que el epitelio superficial pierda su hidrofobicidad y la capacidad para rechazar sustancias polares tales como HCl, sumándose a todo lo anterior, se ha mostrado que los AINE's se disocian en el citoplasma y afectan la actividad enzimática, desacoplan la fosforilación oxidativa y suprimen la expresión y producción de las proteínas de choque térmico.

Al tener daño en epitelio y producirse una inflamación se permite la penetración de H^+ luminal a la mucosa, liberándose mediadores inflamatorios como Leucotrieno B4 e histamina, lo que provoca daños en la pared microvascular, aumento de la permeabilidad y disminución del flujo de sangre a la mucosa.

La liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) liberado por las células mucosales es otro de los mecanismos de acción local de los AINE's, este regula positivamente a las moléculas de adherencia y activa los neutrófilos infiltrándose en la mucosa gástrica, reduciendo el flujo sanguíneo y formando erosiones agudas y ulceración en la misma.

Si estas dos sustancias son agregadas individualmente no presentan una citotoxicidad significativa. Sin embargo cuando se mezclan como combinación, se observa un efecto sinérgico, provocando una marcada inhibición de la reepitelización. Esta inhibición es mediada en parte por la inhibición de la formación de filamentos de actina (filamento proteico helicoidal formado por polimerización de moléculas globulares de actina, constituye principalmente el citoesqueleto de células eucariotas), con la ruptura de estos filamentos se conduce a una inhibición de la migración epitelial.

En relación al tratamiento con las diferentes dosis de Bugambilia se encontró que ésta produjo resultados ambivalentes ya que a la dosis de 200 y 400 mg/Kg de peso, se obtuvo una disminución pequeña en el IU tanto en el estómago como en



el duodeno, ya que el porcentaje de recuperación fue de 33.9% y 23.33% respectivamente, aunque este no fue significativo como lo mostró el análisis estadístico ANOVA; mientras que para los lotes de 100 y 300 mg/Kg no se presentó efecto gastroprotector, si se compara con el lote control (Ver tabla 4 y gráfica 3); esto se puede deber a la cantidad de metabolitos que se puedan encontrar en la infusión y también al tipo de metabolito que se encuentre, lo anterior se menciona debido a que estudios previos realizados por Edwin (2007) en la India, encontró que a las dosis de 200 y 400 mg/Kg de peso de una infusión de Bugambilia tienen un efecto de recuperación, el cual atribuye a la presencia de flavonoides, ya que éstos benefician la citoprotección de la mucosa por medio de distintos mecanismos como son: aumento del contenido mucosal de prostaglandinas, disminución de la secreción de histamina, eliminación de radicales libres, incremento de la perfusión vascular y reducción de la adherencia leucocitaria, también se menciona inducen el aumento de producción de somatostatina y reducen la gastrina, factores que participan en el mecanismo bioquímico de protección de la mucosa gástrica al inhibir la secreción de ácido clorhídrico y estimular la producción de mucus; también Edwin (2007) nos indica que la actividad de esta planta puede deberse a los taninos y azúcares reductores presentes, y que junto con los flavonoides, constituyen la muestra de la actividad citoprotectora y en la infusión de Bugambilia utilizada para este estudio, el análisis presuntivo de metabolitos mostró que contenía flavonoides y taninos.

En cuanto a las dosis donde no se presentó un efecto como fue en la de 100 mg/Kg, aunque no se sabe en forma cierta a que se debe, se puede atribuir a que la cantidad de flavonoides no era suficiente para producir el efecto terapéutico y en la dosis de 300 mg/Kg, la cantidad de alcaloides sea la suficiente como para producir un daño mayor que en el grupo control, ya que de acuerdo a Martínez (1997) éste menciona que existe un potencial farmacológico de tipo citotóxico producido por la presencia de alcaloides, sumado al efecto sinérgico de todo el conjunto de metabolitos secundarios que se evidenciaron en la planta,



lo cual se comprobó en el estudio histológico (tesis de FESC1), ya que en éste se encontró que a la dosis de 400 mg/Kg tampoco existió efecto terapéutico.

Comparando el tratamiento de Bugambilia dosis de 200 mg/Kg y el grupo de Sucralfato (60 mg/kg) tenemos una similitud en la inhibición de úlcera en estómago presentando ambos un 33.9 %, el Sucralfato se une preferentemente a las lesiones de la mucosa digestiva, siendo mínima su unión a la mucosa normal. Adicionalmente, el fármaco impide la retrodifusión de los iones hidrógeno y absorbe la pepsina y los ácidos biliares, al mismo tiempo que estimula la producción de agentes gastroprotectores como la prostaglandina E₂ y el mucus gástrico. Los resultados para este fármaco en este estudio corroboran que el Sucralfato mejora la calidad de la mucosa gástrica al actuar como barrera protectora que estimula la cicatrización de la úlcera, aunque en forma débil en nuestro estudio, quizá debido a la dosis que no fue la adecuada para las ratas, ya que en otros estudios usaron la dosis de 500 mg/Kg de peso [Taketomo CK, 2000]

13 CONCLUSIONES

1. Al evaluar el efecto citoprotector de la Bugambilia, se encontró que la administración de dosis con 200 mg/kg presentó un % de inhibición de 33.9 en estómago y 23.33 % en duodeno, mientras que la dosis de 400 mg/Kg fue de 8.47 en estómago, 46.66% en duodeno, lo que nos indica que la cantidad de metabolitos secundarios en cada dosis es dependiente del efecto que causará.
2. El efecto citoprotector de la Bugambilia en este estudio, aunque no haya sido significativo, quizá se deba a los flavonoides presentes en la infusión, de acuerdo al análisis presuntivo de metabolitos en la planta, y en base al estudio realizado por Edwin (2007).
3. El resultado negativo del efecto citoprotector de esta planta en las otras dosis, pueda deberse a que la cantidad de flavonoides no sea suficiente (por época en que se recolectó la planta) o bien por mayor contenido de alcaloides en la



planta que sumado a otros metabolitos contenidos en ésta, tengan un efecto sinérgico, pero en forma tóxica.

4. En cuanto al resultado del Sucralfato con un efecto débil en la protección de la mucosa gástrica, pueda deberse a la dosis administrada, y comparada con la de 200 mg/Kg de Bugambilia, éste fue semejante en respuesta, es decir el efecto citoprotector fue muy débil ya que solo fue de 33.9% en estómago y negativo para el duodeno, en este último se deba a que el Sucralfato requiere de pH ácido para realizar su actividad farmacológica.

14 PROPUESTAS

1. Realizar otras pruebas para corroborar los principios activos presentes en la planta completa y saber exactamente que metabolitos secundarios son responsables del efecto antiulceroso en la *Bougainvillea glabra Choisy*.

2. Realizar la recolección de la planta en diferentes estaciones del año para ver en cuál de ellas se encuentra la mayoría de los metabolitos secundarios que tengan el efecto citoprotector.

3. Hacer más estudios sobre otras partes de la planta como bráctea y hoja por separado, donde la composición de metabolitos secundarios puede ser distinta.

4. Utilizar un mayor número de animales de experimentación para realizar este tipo de estudios.

5. Controlar los factores externos para la elaboración de la infusión como son: luz, calor, humedad etc., se considera de gran importancia para su realización.

6. Realizar estudios con diferentes extractos de Bugambilia para mejorar la calidad y obtener un mejor resultado en la experimentación.



7. Continuar con el estudio de esta planta, pues de esta manera se puede aumentar la base de datos que permita tener mayor información sobre esta planta y que sea considerada como una propuesta en la fitoterapia.

15 Referencias

1. (OMS) Organización Mundial de la Salud (2002) *Estrategias de la OMS sobre Medicina Tradicional*. Recuperado 7 de septiembre 2012: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2002.1_spa.pdf
2. "Caracterización fitoquímica, actividad antibacteriana y antioxidante de extractos de plantas medicinales utilizadas en pereira y santa rosa de cabal (risaralda)". Recuperado 20 septiembre 2012: <http://recursosbiblioteca.utp.edu.co/tesisdigitales/texto/54764C146.pdf>
3. "Estudio fitoquímico y farmacológico de 4 Plantas con efecto hipoglicemiante" Recuperado 3 Octubre 2012: http://www.medicina.usmp.edu.pe/horizonte/2008_1/Art1_Vol8_N1.pdf
4. "Anatomía Patológica del Aparato Digestivo" Recuperado Marzo 2012: http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/AnatomiaPatologica/04_Digestivo/4estomago_1.html#gastritis
5. Bernat vanaclocha, Vanaclocha, Salvador Cañigüeral folcara (2003). "Vademécum de prescripción, Fitoterapia", 4ta Edición, Barcelona. Editorail Massion.
6. *Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana*. Recuperado 15 Abri 2012: <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx/monografia.php?l=3&t=Bugambilia&id=7022>
7. Espinoza Aráuz Celia A; BR. Espinoza Luna J.J., (2008). "Evaluar el crecimiento de estacas de veranera (*Bouganvillea glabra Choisy*) bajo el efecto de biofertilizante líquido a base de estiércol vacuno". Managua. pp. 12-14.



8. Bruneton J. (1991) "*Elementos de Fitoquímica y de Farmacognosia*" Editorial Acribia, Zaragoza (Esp.)
9. Bucciarelli, A. Skliar, Ml. (2007) "*Plantas Medicinales de Argentina con Actividad gastroprotectora*". *Ars. Pharm.* Universidad de Granada. Vol. 48, N°4, 362-363.
10. Contran, Robbins (2011). "*Patología estructural y funcional*", 6ª edición, editorial Mc GrawHill.
11. Edwin E*, Sheeja E, Toppo E, Tiwari V, Dutt KR. "*Efecto antimicrobiano, antiulceroso y antidiarreico de las hojas de Bugambilia (Bougainvillea glabra Choisy)*". *Ars. Pharm.*, (2007); 48 (2): 135-144
12. "*El aparato Digestivo y su funcionamiento. National Digestive Disease Information Clearinghouse*" Recuperado 10 Marzo 2012: http://digestive.niddk.nih.gov/spanish/pubs/yrdd/yrdd_sp.pdf
13. "*Farmacognosia: breve historia de sus orígenes y su relación con las ciencias médicas*". Recuperado 15 Marzo 2012 : <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/379/37919878002.pdf>
14. Kalant, H. Roschlau, W. (2002). "*Principios de Farmacología Médica*". México: Oxford. 557-558
15. Kuklinski C. (2000). "*Farmacognosia, Estudio de las Drogas y Sustancias Medicamentos de Origen Natural*" Editorial Omega, Barcelona.
16. Osuna Torres Lidia., TP María Esther., Aguilar C Abigail. (2005). "*Plantas medicinales de la medicina tradicional Mexicana para tratar afecciones gastrointestinales: Estudio etbotánico, fitoquímico y farmacológico*". Publicaciones Ediciones de la universidad de Barcelona. Pág.47
17. Lugo G.G. y Venegas, S. (2011). "*Plantas medicinales, parte importante en la salud del pueblo mexicano*". UNAM Comunidad No.2, 16-17.
18. Martínez Vega Eduardo A., (1997). "*Aislamiento y caracterización de metabolitos secundarios de Bougainvillea glabra Choisy (Nyctaginaceae); Leucophyllum frutencens (BERL) I.M. Johnst, (Scrophulariaceae) y Eriobotrya japonica, LINSL (Rosaceae)*". Monterrey, N.L.



19. Morales, C. León, U. Ramírez, N. Valencia, J. (2008) "Vagotomía supraselectiva laparoscópica: primera alternativa para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad ácido péptica". *Revista Colombiana de Cirugía*. Vol. 65 N°3 67-68
20. Ross, Michael H. (2008). "Histología: Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular". 5° ed. 2° reimp.- Buenos aires: Editorial Médica Panamericana, 568-594.
21. S. Tomás Vecina. (2002). "Farmacología de los Antiulcerosos. Servicio de Urgencias". Hospital mútua de Terrassa. Barcelona. Emergencias 14:S2-S13.
22. Sáez, L. (2008). "Tratamiento de enfermedades digestivas". Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana. pp. 59-62
23. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. (periodo 2003-2008). "Panorama epidemiológico de las úlceras, gastritis y duodenitis en México", Secretaría de Salud, Recuperado 25 Septiembre 2012: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/2010/sem18.pdf>
24. Solorio Rodríguez Ma. (2009). Tesis profesional: "Evaluación del efecto antiulceroso de *Cuphea Aequipetala Cav. En ratas Wistar*" Cuautitlán Izcalli, 1.
25. The virtual field Herbarium recuperado 3 Abril 2012: <http://herbaria.plants.ox.ac.uk/vfh/image/index.php?item=672&flash=1&taxonomy=37>
26. Vecina, T. (2002) "Farmacología de los antiulcerosos". Recuperado 24 abril 2012: http://www.semes.org/revista/vol14_1/S2-S13.pdf
27. Velasco M, A. Alasava V, A. Carvajal GP, A. Dueñas L, A. Gala S, F. García M, P. Jimeno C, A. (2004). "Farmacología Clínica y Terapéutica Médica". España, Madrid: Mc Graw- Hill- interamericana, 313-320.