



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**EVALUACIÓN DEL EFECTO ANTIULCEROSO
DEL TÉ DE LA CORTEZA DE CUACHALALATE
(*Amphiptheryngium adstringens*) EN RATAS
WISTAR.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BOIÓLOGO

P R E S E N T A:

DIEGO ARAIZA TELLEZ

ASESORES:

M. en C. Lidia Rangel Trujano.
Q.F.I. Guadalupe Koizumi Castro

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2007



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.

AGRADECIMIENTOS

AGRADEZCO PROFUNDAMENTE A MIS ASESORES, LA M. EN C. LIDIA RANGEL TRUJANO Y LA Q.F.I. GUADALUPE KOIZUMI CASTRO, POR TODO SU APOYO, CONFIANZA, PACIENCIA Y AMISTAD QUE ME BRINDARON.

A MIS SINODALES, LA MFC. MA. EUGENIA POSADAS, EL Q. MARIO A. MORALES, LA MFC. CECILIA HERNÁNDEZ Y EL Q.F.B. BENJAMÍN VELASCO BEJARANO, POR GUIARME CON SUS CONOCIMIENTOS PARA LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A TODOS LOS PROFESORES QUE ME FORMARON COMO QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO Y QUE ME ENSEÑARON LO MARAVILLOSO QUE ES ESTA PROFESIÓN. SOY UNA QUIMERA FORMADA POR LO MEJOR DE CADA UNO DE USTEDES.

DEDICATORIAS

ESTE TRABAJO NO ES SOLO MÍO, TAMBIEN ES DE MIS PADRES, QUE ME HAN APOYADO DESDE SIEMPRE. LO QUE SOY Y LO QUE SERÉ ES POR ELLOS. LES DEDICO DE TODO CORAZON, NO SOLO ESTE TRABAJO, SINO MI VIDA COMPLETA.

TE AMO MAMÁ.

TE AMO PAPÁ.

GRACIAS POR TODO.

TAMBIÉN LE DEDICO ESTE TRABAJO A MIS HERMANOS, SILVIA, NORMA, MANUEL; Y A GABRIEL JUAREZ. GRACIAS POR BRINDARME SU AYUDA MILES DE VECES.

A MIS SOBRINOS, GABRIEL, BRAULIO, PAOLA, BRUNO Y DANIEL. ESPERO QUE YO SEA UN BUEN EJEMPLO PARA USTEDES, Y SI NO ES ASÍ, AL MENOS NO COMETAN LAS MISMAS BURRADAS QUE YO OK?

TAMBIEN VA PARA TODOS MIS AMIGOS DE LA UNIVERSIDAD, ESPECIALMENTE A LETICIA CUBILLO CARRILLO Y A NORMA A. LUCAS RUÍZ. GRACIAS POR SU APOYO EN TODO MOMENTO, POR TODOS ESTOS AÑOS DE AMISTAD Y POR LOS TRIUNFOS, DERROTAS, CONSEJOS, TRISTEZAS Y ALEGRÍAS QUE COMPARTIMOS DENTRO Y FUERA DE LA FACULTAD

A DIOS, POR ESTAR CONMIGO EN TODO MOMENTO.

Índice.	Pág.
I. Introducción.....	1
II Antecedentes.....	3
2.1 Consideraciones anatómicas del Estómago.....	3
2.2 Secreción gástrica.....	5
2.2.1 Secreción de Ácido clorhídrico.....	5
2.2.2 Regulación de la secreción gástrica.....	10
2.2.2.1 Influencias cefálicas.....	10
2.2.2.2 Respuestas emocionales.....	10
2.2.2.3 Influencias gástricas.....	11
2.2.2.4 Influencia de las prostaglandinas.....	11
2.2.3 Secreción de moco.....	13
2.3 La enfermedad ácido péptica.....	13
2.3.1 Definición.....	13
2.3.2 Etiología.....	14
2.3.2.1 Factores predisponentes a la úlcera gástrica.....	17
2.3.3 Epidemiología.....	24
2.3.4 Incidencia.....	25
2.3.5 Cuadro clínico.....	26
2.3.6 Diagnóstico.....	26
2.4 Farmacología de la secreción ácida gástrica y de la ulceración....	27
2.4.1 Inhibidores de la secreción ácida.....	27
2.4.1.1 Fármacos antihistamínicos H ₂	27
2.4.1.2 Inhibidores de la ATPasa-H ⁺ /K ⁺	29
2.4.1.3 Anticolinérgicos selectivos.....	31
2.4.1.4 Antagonistas de la gastrina.....	31
2.4.2 Antiácidos.....	32
2.4.2.1 Bicarbonato sódico.....	32
2.4.2.2 Carbonato cálcico.....	33
2.4.2.3 Hidróxido de aluminio.....	33
2.4.2.4 Compuestos de magnesio.....	34
2.4.2.5 Compuestos de magnesio y aluminio.....	35
2.4.3 Protectores de la mucosa.....	35
2.4.3.1 Sales de bismuto coloidal.....	35
2.4.3.2 Sucralfato.....	36
2.4.3.3 Análogos de las prostaglandinas.....	37
2.4.3.4 Acexamato de zinc.....	38
2.4.4 Erradicadores del <i>H. pylori</i>	41
2.5 Generalidades del <i>Amphipteryngium adstringens</i> (Cuachalalate)....	43
2.5.1 Descripción.....	43
2.5.2 Hábitat.....	44
2.5.3 Conservación.....	45
2.5.4 Usos.....	45
2.5.5 Estudios de actividad farmacológica.....	45
2.5.6 Fitoquímica.....	46
III Objetivo general.....	47

3.1 Objetivos particulares.....	47
IV. Hipótesis.....	47
V. Metodología.....	48
5.1 Preparación del té.....	48
5.2 Análisis microbiológico.....	48
5.3 Inducción de la úlcera péptica.....	50
5.4 Tratamiento de la úlcera péptica.....	51
VI. Resultados.....	54
6.1 Propiedades organolépticas del té de Cuachalalate.....	54
6.2 Análisis microbiológico.....	54
6.3 Inducción de la úlcera péptica.....	54
6.4 Tratamiento de la úlcera péptica en estómago con té de la corteza de Cuachalalate.....	56
6.5 Tratamiento de la úlcera péptica en duodeno con té de la corteza de Cuachalalate.....	59
VII. Discusión.....	64
7.1 Propiedades organolépticas del té de Cuachalalate.....	64
7.2 Análisis microbiológico.....	64
7.3 Inducción de la úlcera péptica.....	65
7.4 Tratamiento de la úlcera péptica en estómago y duodeno con té de la corteza de Cuachalalate.....	69
VIII. Conclusiones.....	73
IX. Anexos.....	74
9.1 Análisis estadístico.....	74
9.2 Índice de figuras.....	86
9.3 Índice de tablas.....	87
9.4 Índice de gráficas.....	87
9.5 Abreviaturas.....	88
9.6 Glosario.....	90
X. Referencias.....	92

I. Introducción.

De acuerdo con lo expresado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1995, “el 80% de la población mundial depende de las plantas medicinales para su atención primaria de la salud”. Según esta misma institución, para el año 2020 la población mundial será de 7.500 millones de personas, de las cuales el 75% vivirá en países en vías de desarrollo, consumiendo solo el 15% de los medicamentos totales del mercado. Ello nos indica que la gran mayoría de la población deberá depender de las plantas medicinales.

Entre los argumentos válidos para el empleo de plantas medicinales en la salud humana cuentan sus bajos costos (ideales para aplicar en atención primaria de la salud) y su uso tradicional (el tiempo y la experiencia en miles de personas como antecedente). En 1988 la Conferencia Internacional sobre la Conservación de Plantas Medicinales, convocada en Chiang Mai, Tailandia, con la presencia de la OMS., la Unión Internacional de Conservación de la Naturaleza y Recursos Naturales (IUCN) y de la Fundación Mundial de la Vida Salvaje (WWF), dio como resultado un manifiesto conocido como “declaración de Chiang Mai”, que arrojaba una severa advertencia: “Salvar Plantas para Salvar Vidas”.

Infusiones, tisanas y tinturas han sido derrotadas por la farmacología química, que no obstante reconoce, aunque niega, y no sólo por conflicto de intereses, la posibilidad de la utilización de las mismas a gran escala en la práctica médica diaria.

La fitoterapia podría constituir un baluarte frente al excesivo y peligroso consumo de fármacos de patente, detectable sobre todo en las sociedades más desarrolladas. La fitoterapia no consiste tanto en recurrir al herbolario más que a la farmacia (en la hipertensión, por ejemplo, sería criminal confiar la suerte de un paciente al ajo y al muérdago en lugar de recurrir a los fármacos), sino más bien en aceptar y alimentar un nuevo planteamiento de la propia existencia, basada esencialmente en una recuperación de la naturaleza y de sus recursos, entre los cuales se encuentra también, aunque no sólo, las plantas medicinales. Se trata, en

definitiva, de romper con los estereotipos de la sociedad consumista para apreciar las cosas que nos rodean y sus aplicaciones.

En la declaración de Alma-Ata (1978), la OMS demanda la actualización de la medicina tradicional y uso de las plantas medicinales, así como su integración a la medicina moderna y tradicional, lo cual requiere de una documentación y evaluación científica de plantas medicinales indígenas (60).

Las personas que utilizan plantas medicinales dan por hecho que estos productos son seguros porque son “naturales”, aun cuando algunos producen efectos adversos o pueden tener interacción con medicamentos prescritos. Por ello surge la importancia de la validación de los usos, seguridad, eficacia, posible mecanismo de acción, ingredientes activos y reacciones adversas, así como interacciones posibles con otras hierbas, suplementos dietéticos, fármacos y alimentos; así como conocer como alteran las pruebas de laboratorio y principalmente conocer su dosificación (37).

La corteza de Cuachalalate (*Amphiptheryngium adstringens*) es un remedio popular ampliamente utilizado en el tratamiento de la úlcera péptica en la medicina tradicional mexicana y la cual se encuentra entre las plantas medicinales más solicitadas, ésta puede considerarse como un recurso medicinal “no convencional” debido a que sus componentes químicos activos, representan potencial de desarrollo para el país a través de la elaboración de productos farmacéuticos y el desarrollo de investigaciones biomédicas; sin embargo su uso y explotación no tienen un soporte formal de investigación ni producción, su empleo se practica sin estudios sistemáticos ni detallados sobre los mecanismos curativos; por ello resulta importante determinar y validar científicamente las acciones farmacológicas del Cuachalalate utilizando la forma más utilizada por la población, es decir un té (41).

II. Antecedentes

2.1 Consideraciones anatómicas del estómago.

En la figura 1 se presenta la anatomía macroscópica del estómago, en ella se observa que la mucosa gástrica contiene muchas glándulas profundas, en la región pilórica y del cardias, las cuales secretan moco. En el cuerpo del estómago, incluso en el fondo, las glándulas tienen células parietales (oxínticas), que secretan ácido clorhídrico (HCl) y factor intrínseco; y células principales (cimógenas, pépticas) que secretan pepsinógenos (Fig. 2). Estas secreciones se mezclan con el moco secretado por las células en los cuellos de las glándulas. Varias de las glándulas abren a una cámara común (foso gástrico) que, a su vez, desemboca en la superficie de la mucosa. El moco también se secreta junto con el HCO_3^- por las células mucosas en la superficie del epitelio entre las glándulas.

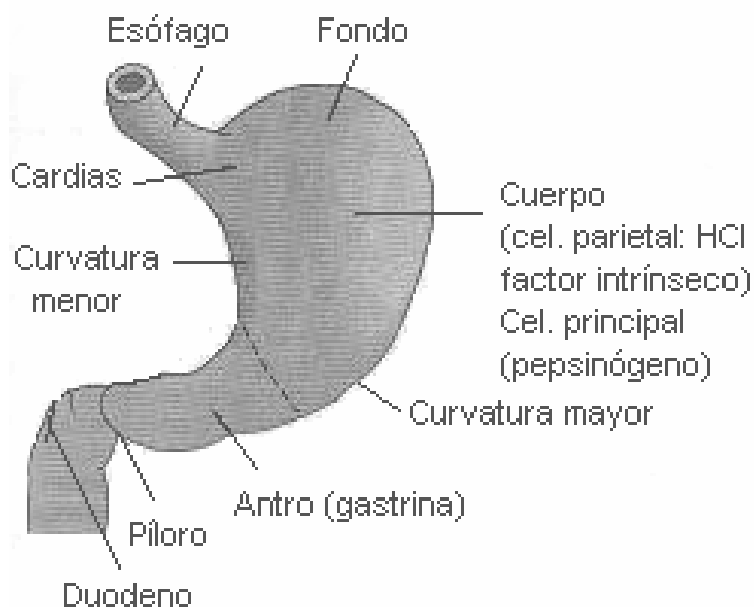


Figura 1. Anatomía del estómago. Las secreciones principales se listan entre paréntesis bajo las denominaciones indicadoras de las localizaciones en las que se producen. Además, el moco se secreta en todas las partes del estómago. Las líneas punteadas indican el límite entre el cuerpo y el antro.

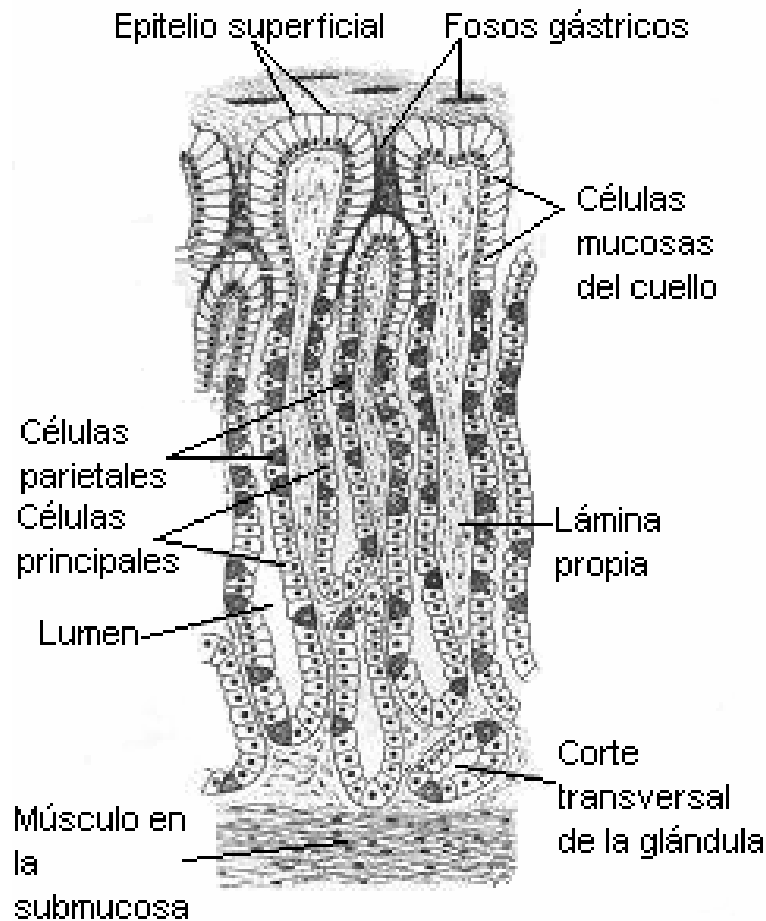


Figura 2. Diagrama de las glándulas en la mucosa del cuerpo del estómago humano.

En la figura 3 se muestra la organización de las estructuras que constituyen la pared de las vías gastrointestinales desde la faringe posterior hasta el ano. En la submucosa existen fibras de músculo liso (muscular de la mucosa) y la capa muscular está formada por dos capas de músculo liso, una longitudinal externa y otra circular interna. La totalidad del tubo digestivo está recubierta por mucosa y con excepción del esófago y porción distal del recto, todo el tubo digestivo está recubierto por serosa. Dicha serosa continúa hasta el mesenterio que contiene nervios linfáticos y vasos sanguíneos (55).

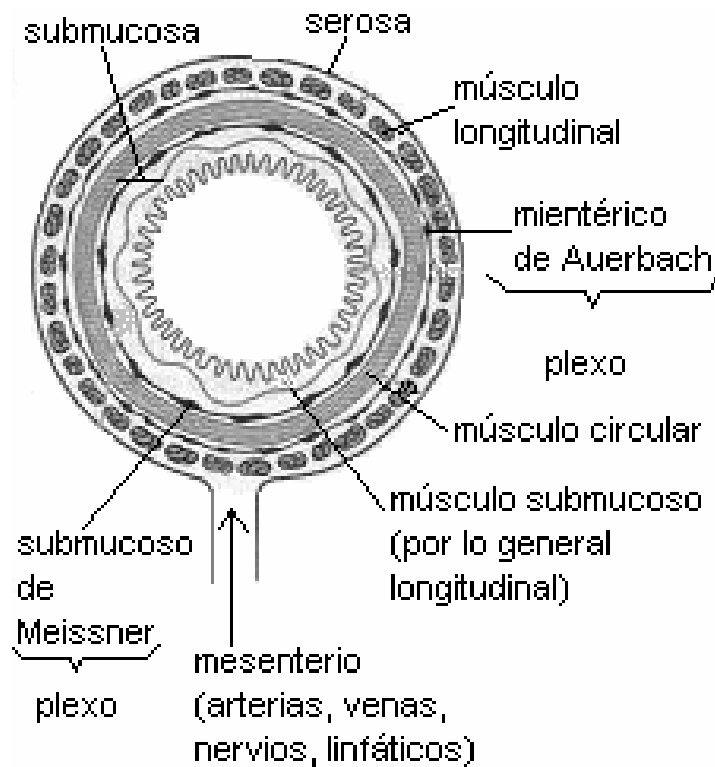


Figura 3. Diagrama de las capas de la pared del estómago, intestino delgado y colon. La estructura del esófago y del recto son similares, excepto en que no poseen serosa o mesenterio. Además, el músculo en el cuarto superior del esófago es estriado y existe una zona de transición de músculos liso y estriado, antes de que el músculo sea exclusivamente liso en el esófago distal.

2.2 Secreción gástrica.

Las células de las glándulas gástricas secretan cerca de 2500 mL diarios de jugo gástrico, cuyo pH es aproximadamente de 1.0. Contiene diversas sustancias: HCl; cationes: Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , H^+ ; aniones: Cl^- , HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} ; pepsinas, lipasas, moco y factor intrínseco (55).

2.2.1 Secreción del ácido clorhídrico (HCl).

El HCl es secretado por las células parietales de las glándulas en el cuerpo del estómago, mata muchas de las bacterias ingeridas, ayuda en la digestión proteínica, proporciona el pH necesario para que la pepsina inicie la digestión de las proteínas y además estimula la salida de la bilis y el jugo pancreático.

La concentración del H^+ equivale a una solución aproximada de 0.17N de HCl con pH tan bajo de hasta 0.87. Por tanto, la secreción de la célula parietal bien puede consistir en una solución isotónica de HCl fundamentalmente puro que contiene 150 mEq de Cl^- y 150 mEq de H^+ por litro.

En la membrana apical de las células parietales, la H^+-K^+ -ATPasa bombea el H^+ contra un gradiente de concentración de esta magnitud (Fig. 4). Las células parietales están polarizadas con la membrana apical frente al lumen de las glándulas gástricas y una membrana basolateral en contacto con el líquido intersticial. Los canalículos se extienden desde la superficie apical hasta el interior de la célula (Fig. 5).

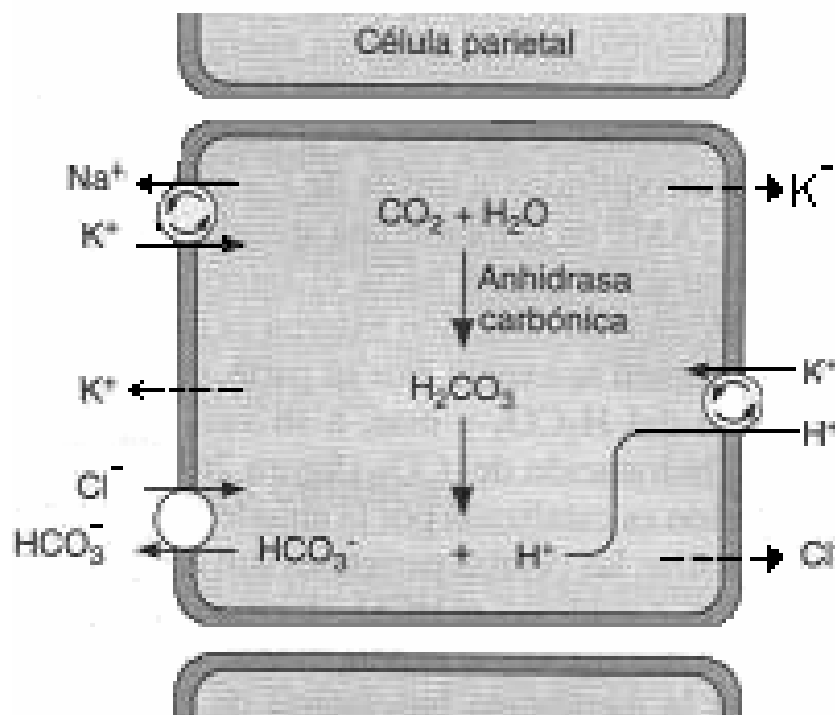


Figura 4. Secreción del HCl por las células parietales en el estómago. El transporte activo mediante la ATPasa se indica mediante las flechas en los círculos. El H^+ se secreta al lumen de los canalículos en intercambio por K^+ mediante una H^+-K^+ -ATPasa. El HCO_3^- se intercambia por Cl^- en el líquido intestinal mediante un antiportador y la Na^+-K^+ -ATPasa conserva bajo el Na^+ intracelular. Las flechas punteadas indican difusión.

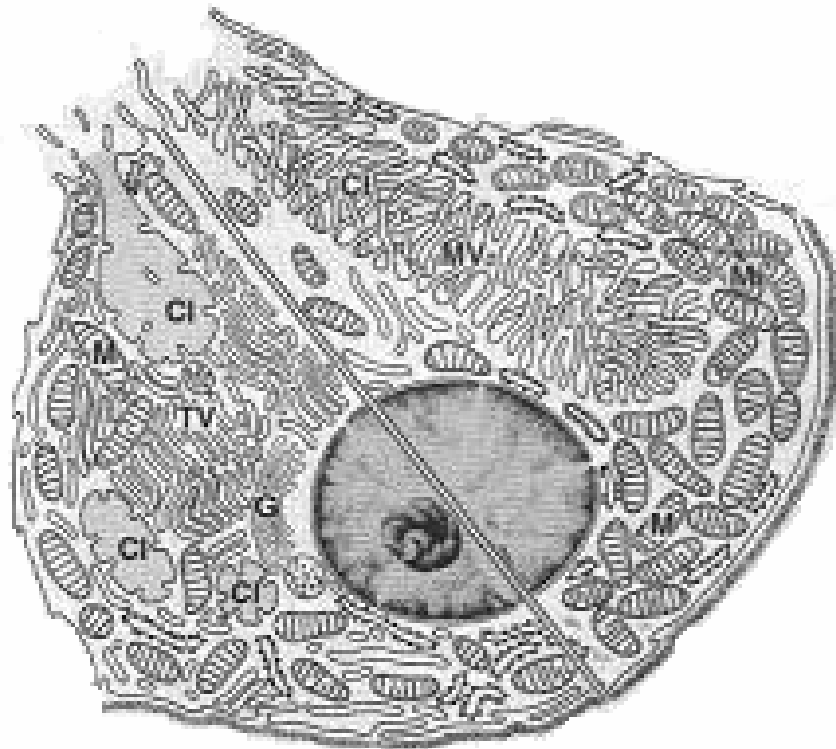


Figura 5. Diagrama compuesto de una célula parietal para mostrar el estado de reposo (parte inferior izquierda) y el estado activo (parte superior derecha). La célula en reposo posee canalículos intracelulares (CI) los cuales desembocan en la membrana apical de la célula y muchas estructuras tubulovesiculares (TV) en el citoplasma. Una vez que la célula se activa, las TV se fusionan con la membrana celular y se proyectan microvellosidades (MV) al interior de los canalículos de manera que se incrementa notablemente la superficie de la membrana celular en contacto con el lumen gástrico.

La célula en reposo también contiene abundantes estructuras tubulovesiculares con moléculas de la H^+K^+ -ATPasa en las paredes. El K^+ en el interior de la vesícula disminuye a concentraciones escasas y las moléculas de la ATPasa están inactivas. La estimulación de las células parietales mueve las estructuras tubulovesiculares a la membrana apical y las funde con ésta, por tanto, se insertan mucho más moléculas de la H^+K^+ -ATPasa hacia el interior de la membrana. Esto incrementa el área de superficie y forma diversas microvellosidades que se proyectan hacia los

canalículos. Las moléculas de la ATPasa quedan expuestas al K^+ del líquido extracelular e inicia el intercambio de H^+ - K^+ .

El bombeo de H^+ al exterior de las células parietales en intercambio por K^+ requiere energía considerable y ésta se proporciona mediante la hidrólisis del ATP. El Cl^- también se expelle en la dirección de su gradiente electroquímico a través de los canales activados por el cAMP en la membrana apical; el gradiente de concentración queda hacia el interior, pero el gradiente eléctrico en dirección externa es mucho mayor. El K^+ también se expelle.

Por su parte, el H^+ expelido proviene del H_2CO_3 y éste, a su vez, se forma mediante la hidratación del CO_2 (Fig. 4). Esta última reacción es catalizada por la anhidrasa carbónica y en particular, las células parietales son abundantes en esta enzima. Asimismo el HCO_3^- formado mediante la disociación del H_2CO_3 se expelle mediante una antiportadora en la membrana basolateral de las células parietales, que intercambia HCO_3^- por otro anión y, debido a que el Cl^- constituye el anión más importante en el líquido intersticial, el intercambio ocurre principalmente con el Cl^- .

Debido a la salida del HCO_3^- a la sangre, el estómago presenta un cociente respiratorio negativo, es decir, la cantidad de CO_2 en la sangre arterial es mayor que la cantidad en la sangre venosa gástrica. Con el aumento de la secreción gástrica ácida después de una comida se secreta suficiente H^+ para incrementar el pH de la sangre sistémica y alcalinizar la orina (onda alcalina posprandial).

La secreción de ácido se estimula por la histamina, vía receptores H_2 , por la acetilcolina en la vía de los receptores muscarínicos M_3 , y quizá también por la gastrina, en la vía de los receptores de esta última en las membranas de las células parietales (Fig. 6). Los receptores H_2 incrementan el cAMP intracelular en la vía de la G_s , en tanto que los receptores muscarínicos y los de la gastrina ejercen sus efectos mediante el incremento del Ca^{2+} libre intracelular. Los eventos intracelulares interactúan de manera que la activación de un tipo de receptor potencia la respuesta de otro a la estimulación (17, 55).

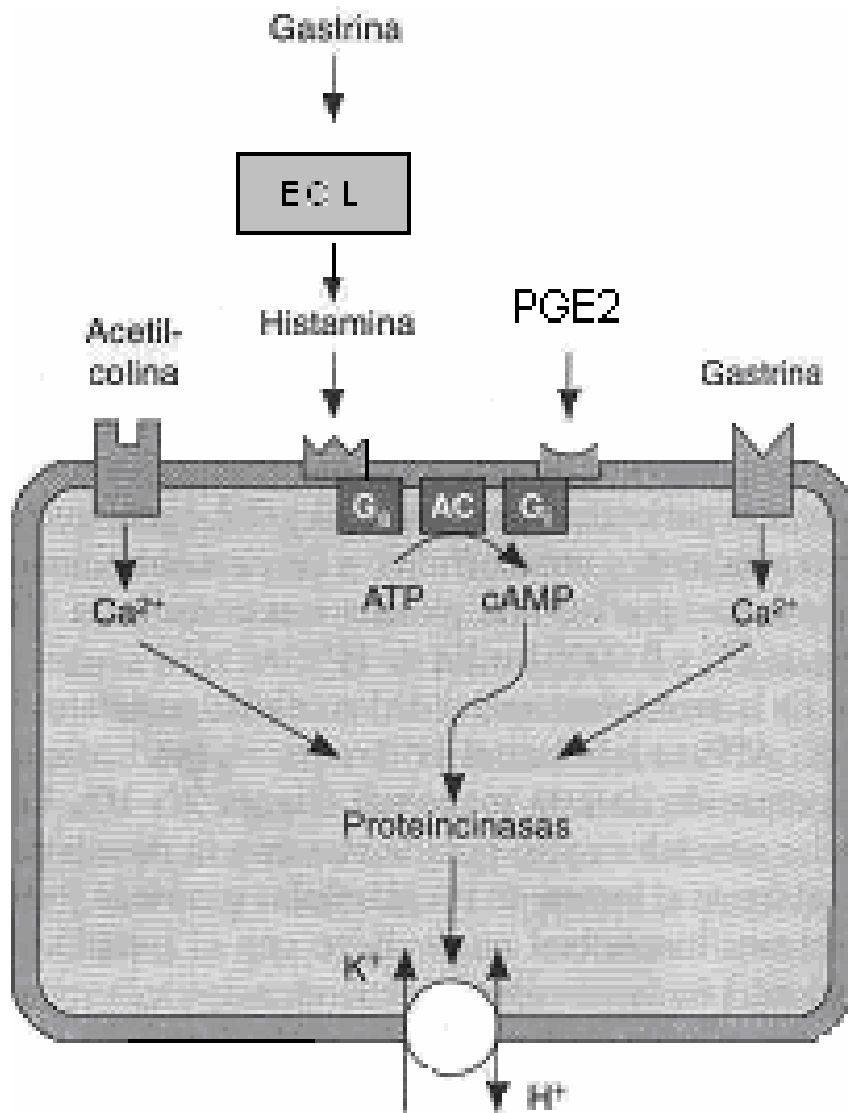


Figura 6. Regulación de la secreción de ácido gástrico por la célula parietal. La secreción de ácido se incrementa mediante la acetilcolina, que actúa sobre los receptores muscarínicos M_3 para aumentar el Ca^{2+} intracelular. Además, la gastrina estimula la secreción de histamina por células ECL y éste es el principal medio por el que la gastrina estimula la secreción de H^+ . La histamina se enlaza a los receptores H_2 y, vía G_s , esto incrementa la actividad de la adenililciclasa (AC) y el cAMP intracelular. La PGE_2 actúa vía G_i para disminuir la actividad de la adenililciclasa y el cAMP intracelular. El cAMP y el Ca^{2+} actúan vía las proteincinasas para aumentar el transporte de H^+ al lumen gástrico mediante una $H^+-K^+-ATPasa$.

2.2.2 Regulación de la secreción gástrica.

La secreción gástrica y la motilidad se regulan mediante mecanismos neurales y humorales. Los componentes neurales corresponden a los reflejos autónomos locales que involucran las neuronas colinérgicas, así como los impulsos del SNC en la vía de los nervios vagos. Los componentes humorales corresponden a las hormonas gastrointestinales. La estimulación vagal incrementa la secreción de la gastrina mediante la liberación del péptido liberador de la gastrina. Otras fibras vagales liberan acetilcolina que actúa de manera directa sobre las células en las glándulas del cuerpo y del fondo, para incrementar las secreciones de ácido y de pepsina.

Por conveniencia, la regulación fisiológica de la secreción gástrica se acostumbra comentar en términos de influencias cefálica, gástrica e intestinal, si bien éstas se sobreponen (55).

2.2.2.1 Influencias cefálicas.

La presencia de alimento en la boca estimula de manera refleja la secreción gástrica. Las fibras eferentes para este reflejo se encuentran en los nervios vagos. Los incrementos en la secreción gástrica mediados vagalmente son de fácil condicionamiento; por ejemplo, en los humanos, la vista, el olor y el pensamiento provocado por el alimento incrementan la secreción gástrica. Estos incrementos se deben a los reflejos condicionados alimenticios que llegan a establecerse en la vida temprana. Las influencias cefálicas son causante de un tercio a la mitad del ácido secretado en respuesta a una comida normal (55).

2.2.2.2. Respuestas emocionales.

Los estados psíquicos presentan efectos sobre la secreción y la motilidad gástricas, los cuales se median principalmente en la vía de los vagos, por ejemplo William Beaumont, notó que el coraje y la hostilidad se asociaban con la turgencia, la hiperemia y la hipersecreción de la mucosa

gástrica. También el miedo y la depresión disminuyen la secreción gástrica y el suministro sanguíneo e inhiben la motilidad gástrica (55).

2.2.2.3 Influencias gástricas.

El alimento en el estómago acelera el incremento de la secreción gástrica producido por la vista y el olor del alimento y también por la presencia de alimento en la boca. Los receptores en la pared y en la mucosa del estómago responden a la elongación y a los estímulos químicos, sobre todo a los aminoácidos y productos relacionados con la digestión. Las fibras de los receptores ingresan al plexo submucoso, donde se localizan los cuerpos celulares de las neuronas receptoras. Éstas establecen sinapsis con las neuronas parasimpáticas posganglionares que terminan sobre las células parietales y estimulan la secreción de ácido.

Por tanto, las respuestas del ácido se reproducen mediante reflejos locales, en los que el arco reflejo se encuentra en su totalidad dentro de la pared del estómago. Las neuronas posganglionares en el arco reflejo local corresponden a las mismas inervaciones de las neuronas posganglionares vagales descendentes y provenientes del cerebro, que median la fase cefálica de la secreción. Los productos de la digestión de las proteínas también originan un incremento en la secreción de la gastrina y éste aumenta el flujo de ácido (55).

2.2.2.4 Influencia de las prostaglandinas.

Las prostaglandinas producidas por la COX-1 y la COX-2 es responsable de la homeostasis de la mucosa gastroduodenal y del mantenimiento de su integridad, estimulando la secreción de moco/HCO₃⁻ que proporciona una capa protectora que cubre la superficie mucosal. Incrementa el flujo sanguíneo hacia la mucosa, realza la migración de células epiteliales y provoca la restitución, proliferación y activación de la respuesta inmune celular de la mucosa (14, 50). Los efectos de las prostaglandinas en estómago se resumen en la tabla 1 (64).

Tabla 1. Efectos de las prostaglandinas en el estómago.

APARATO DIGESTIVO		
PG.	FUNCION O APARATO	EFEECTO
E2, F2alfa	Secreción salival	Estimulación secreción
E1, E2, A2	Esfínter esofágico pilórico	Relajan
F2alfa	Esfínter pilórico	Contrae
E1, E2, A1, I2	Secreción ácida gástrica	Inhiben volumen, acidez y pepsina
E1, E2, A1, I2, F2alfa	Mucosa gástrica e intestinal	Citoprotectores
E2, E1.	Flujo sanguíneo gástrico	Aumento por Vasodilatacion
E, F.	Músculo longitudinal estómago.	Contraen
F, E.	Músculo circular estómago	F. contrae E. relaja.
A1, E2, E1.	Secreción intestinal, paso de agua y electrolitos al rumen	Aumentan
E1, E2, F2alfa	Intestino delgado: Absorción de glucosa y sodio	Disminución
E, F.	Motilidad intestinal	Estímulo
A1, E1, E2.	Vesícula biliar	Contraen como colerético
A1, E1, E2.	Esfínter Oddi	Relajan como colerético
E1, E2.	Secreción pancreática	Aumentan o Disminuyen volumen
E1, E2.	Concentración enzimática pancreática	Aumentan
E1	Concentración HCO ₃ páncreas	Disminuye
E2	Concentración HCO ₃	No modifica

PG = Prostaglandina.

2.2.3 Secreción de moco.

El moco es secretado en el estómago por las células mucosas del cuello y de la superficie en el cuerpo y en el *fundus* y otras células similares en otras partes del mismo, está constituido por glucoproteínas denominadas mucinas, cada mucina contiene cuatro subunidades unidas por puentes de disulfuro; el moco forma un gel filante que recubre la mucosa.

Las células de moco superficiales también secretan HCO_3^- , éste queda atrapado en el gel mucoso de tal manera que se establece un gradiente de pH el cual va desde 1 a 2 en el lado luminal, hasta un pH de 6 a 7 en la superficie de las células del epitelio. El HCl secretado por las células parietales en las glándulas gástricas cruza esta barrera en canales que parecen dedos y deja intacto el resto de la capa de gel (55).

2.3 La enfermedad acido péptica.

2.3.1 Definición.

La úlcera péptica es una enfermedad producida por una lesión que se extiende más allá de la *muscularis mucosa* y que se localiza en aquellas partes del aparato digestivo que están expuestas a la acción del jugo gástrico. Hay que considerarla como una enfermedad de tipo psicosomático, en la cual intervienen factores de tipo psicológico, fisiológico, hormonal y extrínseco. De hecho, la epidemiología y la fisiopatología son distintas para la úlcera duodenal y gástrica, por lo que aún cuando tienen un sustrato común que es el ácido clorhídrico y la pepsina, hay factores causales y fisiopatológicos característicos de cada una de éstas (52). Las úlceras pueden ser primarias o secundarias, según la causa que las genere, como lo muestra la tabla 2 (9).

Tabla 2. Causas de úlcera péptica.

PRIMARIA	SECUNDARIA
Asociada a <i>Helicobacter pylori</i> .	Estrés: Enfermedad sistémica grave, traumatismo craneal, quemaduras extensas.
Asociada a reflujo gástrico – duodenal.	Exceso de ácido: Síndrome de Zollinger-Ellison.
Idiopática.	Fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
	Corticosteroides.

2.3.2 Etiología.

Es bien conocido que la úlcera gástrica se manifiesta cuando en el estómago no hay un balance entre los factores agresores (el HCl secretado por las células parietales y la pepsina, una enzima de poderosa acción histológica) y los mecanismos protectores (Fig. 7).

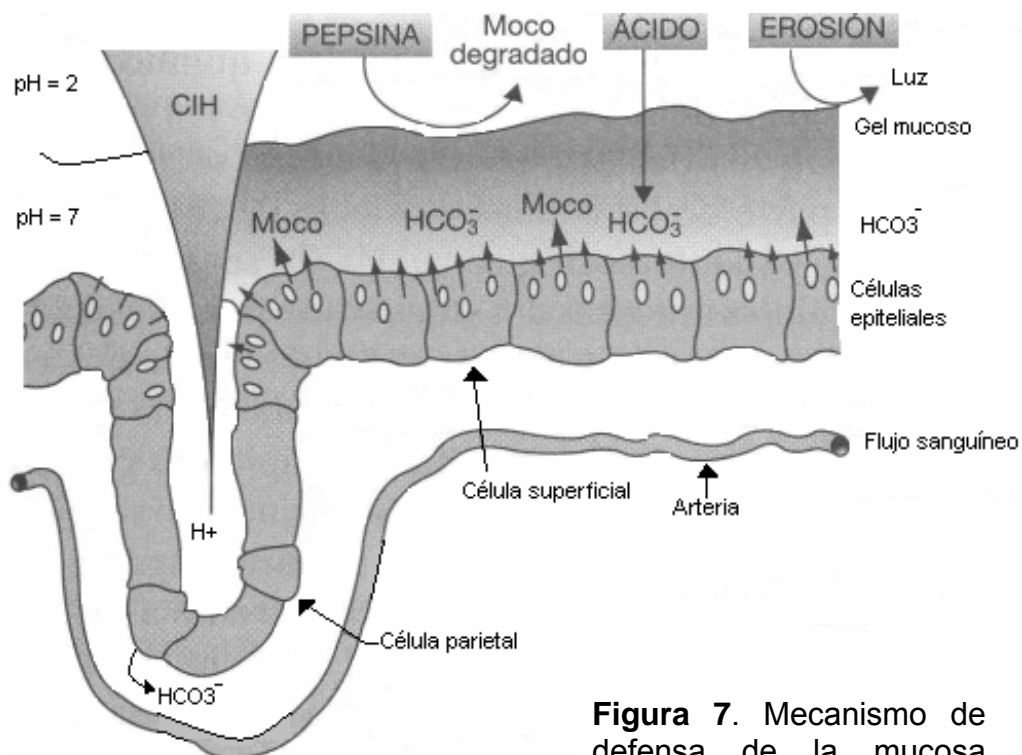


Figura 7. Mecanismo de defensa de la mucosa gastroduodenal.

Los mecanismos protectores pueden ser clasificados, de acuerdo con el lugar de acción como:

a) Protección preepitelial:

La constituye el moco gástrico, que es una capa gelatinosa y adherente que tapiza íntegramente la superficie de la mucosa, es insoluble en agua y dificulta la retrodifusión de los hidrogeniones que provienen de la ionización del ácido clorhídrico. Aunque el HCl presenta la suficiente concentración para producir daño tisular, en las personas normales la mucosa gástrica no se irrita o digiere debido, en parte, a que el jugo gástrico también contiene moco. Además la persistente secreción de las células mucosas caliciformes permite la renovación de esta capa de moco sometida a un desgaste continuo.

Hasta hace pocos años se pensaba que el moco gástrico, en colaboración con el bicarbonato, tenía la función de prevenir la acción de los H^+ sobre la mucosa. Gracias a la estructuración tridimensional de sus glucoproteínas, provee una fase inmóvil interpuesta entre el bicarbonato segregado por la pared y la totalidad del jugo gástrico. El ácido se difunde a través de él, siendo neutralizado dentro de esta capa de moco por el bicarbonato. Como consecuencia, se establece un gradiente de pH en el interior de la capa de moco, con valores muy bajos en la superficie luminal y prácticamente neutros en la vecindad de las células epiteliales. Aunque no es impermeable a los H^+ , el moco impide el paso de moléculas de mayor tamaño, como la pepsina.

Puesto que esta enzima proteolítica lo degrada, para mantener su efecto protector sobre la mucosa es obligada su síntesis continua, estableciéndose así un equilibrio degradación-síntesis de moco.

b) Protección epitelial:

Está dada por la secreción de bicarbonatos, fosfolípidos “tensoactivos” y la anhidrasa carbónica hacia la luz gástrica, los cuales también preservan la mucosa.

c) Protección subepitelial:

La red de irrigación sanguínea de la mucosa se halla especialmente desarrollada. La correcta perfusión sanguínea, junto con un adecuado equilibrio ácido-base plasmático, facilita la rápida eliminación de los diversos agentes nocivos para la mucosa, sobre todo los H^+ retrodifundidos, suministra el sustrato catiónico necesario para la normal secreción de bicarbonato e incrementa la capacidad de resistencia de la mucosa al proporcionarle el oxígeno y los nutrientes necesarios para su correcto funcionamiento (Fig. 8). Cuando existe un aumento en el nivel de agresión y hay rotura de la barrera mucosa gástrica, con la subsiguiente retrodifusión de los H^+ al tejido intersticial, aparece un incremento compensatorio en el flujo de la mucosa.

Si éste es suficiente para diluir, tamponar y eliminar el exceso de ácido, no hay lesión tisular o es mínima. Sin embargo, si por cualquier circunstancia la respuesta vascular está disminuida, la incidencia de lesiones aumenta (3, 14, 15, 19, 30, 31, 50, 55).

Con las diferencias lógicas, propias de la especificidad anatómica, concentraciones elevadas de ácido pueden producir por sí mismas una lesión aguda en la mucosa del tubo digestivo alto. Niveles de ácido más altos al fisiológico no causan lesión directa, pero tienen un papel permisivo en el desarrollo de las erosiones/ulceraciones provocadas por otras causas.

En el caso de las ulceraciones crónicas resulta evidente el papel imprescindible del ácido, pues, al igual que con las agudas, sólo se producen en los segmentos de la mucosa digestiva bañados por el HCl.

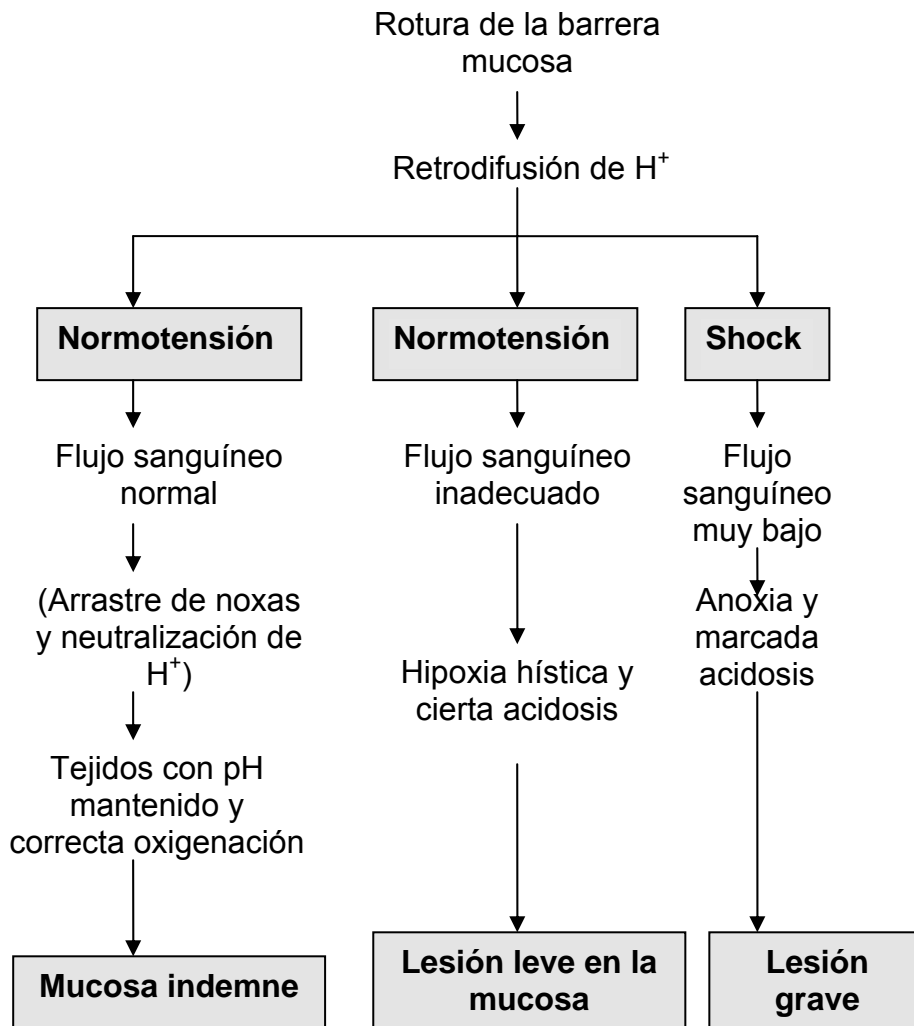


Figura 8. Papel del flujo sanguíneo en la génesis de la lesión mucosal.

2.3.2.1 Factores predisponentes a la úlcera gástrica.

A) Hábitos dietéticos y personales.

La cantidad, calidad e intervalos de ingestión de alimentos, así como el consumo de café, bebidas de cola, cerveza, vinos y otras bebidas alcohólicas son factores predisponentes, ya que estos y otros alimentos irritantes pueden tener efectos hipersecretorios.

B) Alcohol.

Recientes análisis indican que el consumo moderado de alcohol no está asociado con el desarrollo de úlcera péptica, y que las personas que nunca beben alcohol tienen más riesgo de desarrollar la enfermedad, que los que consumen alcohol moderadamente (1 a 2 copas por día). Además, se ha mostrado que el vino tiene un efecto bactericida sobre *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, y *H. pylori*. Como ya se ha comentado, la infección de *H. pylori* estimula la producción de gastrina, lo que resulta en una alta secreción ácida; y suprime la secreción de somatostatina gástrica que es inhibitorio a la producción de ácido (1, 2, 7, 36).

Por supuesto, los excesos siempre son riesgosos, Davenport comprobó que el alcohol es capaz de romper la barrera de la mucosa gástrica a una concentración relativamente baja: 8.2 a 14% (52). Además, el etanol suele estimular desde el punto de vista psíquico las secreciones gástricas, al igual que las salivales. El jugo gástrico producido de esta manera es rico en ácido y pepsina. El etanol puede estimular también de manera refleja la secreción de jugos salivales y gástricos al excitar las terminaciones sensoriales en las mucosas de la boca y del estómago.

Por último, puede inducir la secreción gástrica por una acción más directa en el estómago, que posiblemente abarca la descarga de gastrina y al parecer, también ocurre descarga de histamina. El alcohol es un estimulante muy eficaz de ácido gástrico y, por tanto, está claro que es desaconsejable que los pacientes que experimenten úlcera gástrica ingieran bebidas alcohólicas (15).

C) Antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Los AINES son los medicamentos más comúnmente usados en el mundo. Aproximadamente 2-4% de todos los usuarios de AINES tienen complicaciones gastrointestinales serias que llevan a sangrado gastrointestinal o perforación. En los Estados Unidos, se ha estimado que más del 100,000 hospitalizaciones (costando más de 4 mil millones dólares) y 10,000 a 20,000 muertes son debidas a las complicaciones relacionadas

con los AINES (5). En 1988, se estimó que anualmente se presentan 100 millones de prescripciones para estos medicamentos en EU. Una lista de los AINES aprobados por la FDA se presenta en la tabla 3. Una de cada siete personas en los Estados Unidos toma AINES o aspirina diariamente.

Los principales efectos colaterales que limitan el uso crónico de los AINES son los síntomas gastrointestinales y sus complicaciones. Estudios de prevalencia han demostrado que las úlceras gástricas o duodenales están presentes en 15–20% de pacientes que toman AINES crónicamente. (4, 15, 16)

La incidencia de complicaciones gastroduodenales significantes (sangrado, perforación u obstrucción gástrica) es de 1–4% por año. Aunque la incidencia de complicaciones significantes parece pequeña, el gran número de pacientes en riesgo (Tabla 4) hacen que las complicaciones gastrointestinales inducidas por AINES sea un riesgo de salud significativo (20, 32, 47).

Tabla 3. AINES aprobados por la FDA.

Ácidos propionicos	Etodolac
Fenoprofeno	Indometacina
Flurbiprofeno	Ketorolaco
Ibuprofeno (X)	Sulindac
Ketoprofeno (X)	Tolmetin
Naproxeno (X)	Oxicam
Oxaprozina	Piroxicam
Ácidos antranilicos	Naftilalcanona
Meclofenamato	Nabumetona
Ácido Mefenámico	COX-2 específicos
Ácidos Salicílicos	Celecoxib
Diclofenaco	Rofecoxib

X = disponible con o sin prescripción en E.U

Tabla 4. Factores de riesgo para el desarrollo de úlcera inducida por AINES.

<ul style="list-style-type: none">• Enfermedad previa de úlcera péptica.• Enfermedad previa de úlcera péptica sangrante.• Edad avanzada y uso de anticoagulantes.• Uso de esteroides	<ul style="list-style-type: none">• Uso de altas dosis y múltiples AINES.• Historia de enfermedad cardíaca.• Artritis reumatoide.• Consumo de alcohol.• Fumar.• Infección de <i>Helicobacter pylori</i>.
---	---

D) Cafeína.

La cafeína está clasificada como estimulante narcótico. Su consumo en altas cantidades produce muchos efectos indeseables, desde nerviosismo e insomnio hasta latidos del corazón rápidos e irregulares, elevación de la glucosa sanguínea y del colesterol, dolor de cabeza, temblor muscular y exceso de acidez, entre otros. Aunque considerada como ulcerógena, la cafeína *per-se* no parece dañar a la mucosa. Probablemente impide la inactivación del cAMP y así podría influir sobre la célula parietal (19, 25).

E) Estrés y Ansiedad.

El estrés es el proceso por el cual el individuo se enfrenta a una situación concreta externa desagradable para él. Puede desencadenar ansiedad, pero también otras emociones como el pánico y el agotamiento (61, 62). Entre otros mecanismos de defensa, el estrés es una respuesta de defensa que permite a nuestros diversos órganos, principalmente las glándulas endocrinas y el sistema nervioso adaptarse a las modificaciones que se producen en el interior y exterior de nuestro cuerpo. Las manifestaciones propias del estrés se producen en tres etapas diferentes; una reacción de alarma, una etapa de resistencia y una fase de agotamiento; aunque, no necesariamente se muestran en forma muy clara.

Sólo el estrés grave desemboca en el agotamiento y en la muerte (34, 48, 62).

Desde el punto de vista fisiológico, el estrés es el estado pernicioso anterior a la ansiedad. Este último concepto se define como una emoción natural, presente en todos los humanos, que nos pone en alerta ante una amenaza.

La ansiedad en general está asociada con trastornos psiconeuróticos, como el ataque de pánico, fobia, trastorno obsesivo-compulsivo y el síndrome de estrés postraumático (61, 62). En este padecimiento se encuentra una hiperactividad de los sistemas adrenérgicos en el SNC, la cual virtualmente afecta a todos los sistemas orgánicos. Debido a la descarga del sistema beta-adrenérgico, las manifestaciones fisiológicas son: pulso acelerado, aumento del flujo sanguíneo, sudoración excesiva y disminución de la salivación (15, 21, 22). Quizá la manifestación más reproducible en las situaciones de estrés y ansiedad es la formación de úlceras pépticas.

Estas erosiones son provocadas por la acción digestiva del jugo gástrico, resultado de la hiperactividad del sistema simpático. La acción de la norepinefrina en la mucosa gástrica es dual; por un lado estimula la producción de ácido y por el otro provoca una vasoconstricción de los vasos de la mucosa gástrica. La producción de ácido se ve incrementada además, por los niveles excesivos de cortisol, los cuales acompañan a los estados de estrés y el incremento en la función del jugo gástrico, rico en enzimas digestivas. Por otro lado, la vasoconstricción en la mucosa gástrica reduce la capacidad para secretar la capa de moco (15, 28).

F) Helicobacter pylori.

Esta especie se denominó inicialmente Campylobacter pyloridis y luego Campylobacter pylori, pero evidencias recientes sugieren que no pertenece al género Campylobacter. Las características que distinguen este microorganismo de las campylobacterias son sus múltiples flagelos envainados, la intensa hidrólisis de la urea y su peculiar perfil de ácidos

grasos (un alto porcentaje de ácido 14:0 bajo porcentaje de ácido 16:0 y la presencia de ácido 3-OH-18:0).

La secuenciación del rRNA 16s ha demostrado que este microorganismo está estrechamente relacionado con *Wolinella succinogenes*. Sin embargo, entre ambos hay muchas diferencias en cuanto a sus características bioquímicas y de desarrollo, lo que indica que no debe pertenecer al mismo género. *W. succinogenes* es catalasa negativa, ureasa negativa, no posee actividad gama-glutamyltranspeptidasa o fosfatasa alcalina y no se desarrolla a 30°C o en glicina al 0.5%; *H. pylori* posee las características opuestas.

El *H. pylori* se encuentra solamente en las células epiteliales gástricas secretoras de moco. Las evidencias sugieren que es el agente causal de la gastritis crónica del antro y también puede ser un factor importante en la patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica. La gastritis causada por *H. pylori* tiene amplia distribución en muchos países y puede ser una de las infecciones más frecuentes en el hombre.

La infección se ha documentado mundialmente con un rango de predominio que va de 10 a 90% dependiendo de la edad, situación geográfica, y la condición socioeconómica (23, 26, 29). En los países desarrollados, se ha informado un predominio bajo de *H. pylori* y en la actualidad, el predominio en los niños es de aproximadamente 10%. Por otra parte, en muchos países desarrollados la infección de *H. pylori* comienza en la niñez; más del 50% de los niños se infecta antes de alcanzar los 10 años de edad y el 80–90% de los individuos se infectan en la madurez.

En México, un estudio seroepidemiológico basado en la comunidad nacional mostró un predominio global de 66% y un predominio específico de 64.1% en el nororiente de México, según el estado de desarrollo. Se han informado variaciones en el predominio entre regiones particulares con un predominio de 86.1% informado en el sudeste de México y 47.1% en los niños del noroeste de México (12).

La infección por *H. pylori* induce inicialmente una inflamación mucosal activa aguda, la cual se vuelve crónica (gastritis bacteriana-gastritis B). La adquisición de *H. pylori* en el estómago requiere la penetración de la

bacteria a través de una capa "sin revolver" de moco/HCO₃⁻ que cubre el epitelio superficial, para alcanzar la superficie y para adherirse directamente a ella. Esto es facilitado por su flagelo bacteriano, el cual le da una movilidad rápida al *H. pylori* dentro del moco para alcanzar la superficie de células epiteliales y para adherirse permanentemente a ellas vía pseudopodia bacteriana.

Después de la adherencia a la superficie del epitelio, el *H. Pylori* actúa directamente sobre las células inyectándoles proteínas y citotoxinas bacterianas, especialmente las codificadas por el gen asociado a citotoxinas (*cagA*), un marcador de patogenicidad que contiene varios genes con homología al sistema de secreción del tipo IV (Fig. 9).

Una vez que la proteína del *cagA* y las citotoxinas del *H. pylori* se hayan inyectado o se hayan desplazado en las células mucosales, se da lugar a la transfosforilación de la tirosina junto con otras proteínas del citosol realzando el índice de crecimiento de la célula huésped y de la inducción de potentes citocinas tales como la Interleucina-8 (IL-8) vía el factor nuclear kappa B (NF-~~κ~~B).

Esta interacción entre la célula mucosal del huésped y el *H. pylori* se asemeja a un "Caballo de Troya" para la célula huésped porque causa no solamente la liberación de las citocinas tales como la Interleucina-8 que involucra al NF-~~κ~~B (Fig. 9), sino también da lugar al daño directo de las células huésped. Además, el *cagA* ha sido propuesto como un factor de riesgo importante para el desarrollo de la ulceración péptica e incluso de cáncer gástrico en la mucosa gástrica infectada con *H. Pylori*.

Además, el *H. Pylori* estimula el lanzamiento de quimiotactinas de leucocitos como C5a, péptidos N-formilados (fMLP), el factor activador de plaquetas (PAF), el LTB₄, quimiocinas (ej. IL-8) y el TNF- α . Este último regula positivamente la expresión de selectinas, sus ligandos y receptores de integrinas. Estos factores pro-adhesivos están balanceados por las sustancias anti-adhesivas endógenas incluyendo el factor del crecimiento transformante alfa (TGF α) y el óxido nítrico (NO) inducido por el *H. pylori* de las células mucosales y no mucosales infectadas, incluyendo macrófagos, leucocitos, miocitos, etc.

El *H. Pylori* en mucosa gástrica, principalmente en el antro gástrico, donde generalmente esta presente este germen, induce una gastritis activa crónica (antritis) con una inhibición de la expresión de COX-2, sin afectar la expresión de COX-1.

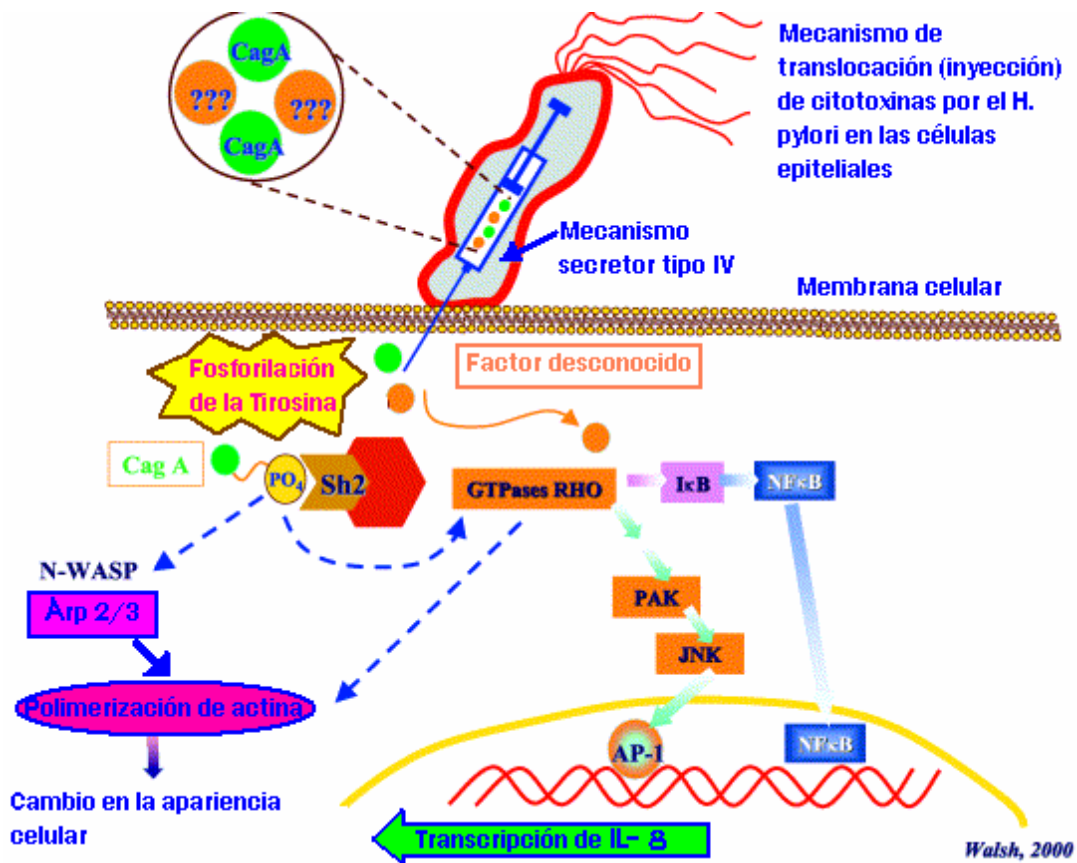


Figura 9. El *H. Pylori* como un Caballo de Troya, inyectando citotoxinas en las células epiteliales y los acontecimientos intracelulares que conducen a la expresión, producción, y lanzamiento de interleucina-8 (IL-8).

2.3.3 Epidemiología.

En todo el mundo, la tasa de mortalidad debida directamente a la úlcera gástrica varía ampliamente de 3 por 100 000 muertes en Israel hasta 30 por 10 000 en Japón. En general, la morbilidad por úlcera duodenal es mayor que la úlcera gástrica, pero el número de muertes por úlcera gástrica iguala o excede el ocasionado por úlcera duodenal.

Globalmente, los moradores urbanos tienen mayores tasas tanto de mortalidad como de morbilidad por úlcera gástrica que los moradores rurales y se observa principalmente en la población pobre. Las diferencias ocupacionales parecen desempeñar sólo un pequeño papel en la patogenia de la úlcera gástrica (36).

2.3.4 Incidencia.

En México no se cuentan con datos precisos de la incidencia de este padecimiento, sin embargo, considerando los datos de mortalidad por úlcera péptica durante el periodo de 1930 a 1980, señalan que la tasa de mortalidad se ha mantenido constante; pero proporcionalmente, la mortalidad por esta causa ha tenido un incremento constante que va de 0.10% en 1930 a 0.60% en 1980 (11).

La tasa de mortalidad es mayor en el sexo masculino y se presenta un incremento progresivo con la edad. En 1982, un estudio de las variaciones por entidad federativa mostró que los estados con mayor tasa de mortalidad por úlcera péptica fueron en orden descendente Hidalgo, Guanajuato, Michoacán, Tlaxcala, Zacatecas, Jalisco, Puebla y Querétaro, con tasas que fluctúan entre 7.38 y 5.16 por cada 100,000 habitantes, y el estado que mostró la menor tasa fue Campeche (11).

En otro estudio realizado con 14,302 pacientes, el 7% presentó úlcera, distribuida en úlcera duodenal (77.5%), úlcera gástrica (17.6%), úlcera gastroduodenal (3.2%), úlcera yeyunal (1.1%) y úlcera esofágica (0.6%). La edad en la que obtuvo el mayor porcentaje de úlcera duodenal fue entre los 41 y 50 años, y la úlcera gástrica entre los 51 y 60 años (53). También fue observado que la frecuencia de la úlcera en la mujer mexicana ha aumentado, pasando del 28% en 1960 al 38% en 1980 (en proporción al hombre), relacionándose este aumento con el desarrollo de actividades que anteriormente solo realizaba el hombre (54).

La úlcera péptica, si bien no es una de las principales causas de muerte en México, no ha disminuido, y se observa un aumento constante en la población mexicana, esto considerando datos estadísticos de mortalidad,

que serían los ideales para conocer mejor la frecuencia de este padecimiento en México.

En tanto que la incidencia global de las úlceras pépticas parece estar declinando, algunos informes muestran un incremento relativo de las úlceras duodenales. Las úlceras gástricas ocurren a razón de 0.5 por 1000 en los hombres y de 60 a 80% de esa cifra en las mujeres (19).

2.3.5 Cuadro clínico.

Las características clínicas pueden ser confusas e indefinidas, las más relevantes son:

- Dolor abdominal (90% de los casos) ubicado en el epigastrio. Suele ser intenso y generalmente se alivia con la comida. En el adolescente puede adquirir las características del dolor intenso ulceroso típico con periodicidad.

- Vómito acompañado de dolor abdominal. Es más frecuente en niños menores de 6 años.

- Hemorragia digestiva, la cual ocurre en un 25 – 30% de los pacientes. Es habitualmente intensa y provoca anemia aguda.

Ocasionalmente se presenta obstrucción píloro-duodenal o perforación. Estos síntomas pueden acompañar a los múltiples tipos de enfermedades gastrointestinales y ninguno es patognomónico de la úlcera gástrica (9, 26, 52).

2.3.6 Diagnóstico.

- Anamnesis farmacológica, con los datos como dolor abdominal, hemorragia digestiva e historia familiar de úlcera gástrica.

- Examen físico.
- Examen radiológico.
- Endoscopía.

Otros: Hemograma y examen de hemorragias ocultas con dieta previa, determinación de gastrinemia para descartar el síndrome de Zollinger – Ellison y la determinación serológica de la infección por *H. pylori*.

2.4 Farmacología de la secreción ácida gástrica y de la ulceración.

En función de los mecanismos, la acción farmacológica se clasifica de la siguiente manera:

1. Inhibidores de la secreción ácida.
2. Antiácidos.
3. Protectores de la mucosa.
4. Erradicadores del *H. pylori* (26).

2.4.1 Inhibidores de la secreción ácida.

2.4.1.1 Fármacos antihistamínicos H₂.

Los compuestos utilizados en la actualidad son:

- Serie imidazólica: cimetidina.
- Serie furánica: ranitidina.
- Serie guanidinotiazólica: famotidina y nizatidina.
- Serie piperidinometilfenoxi: roxatidina.
- Otros: ebrotidina.

Mecanismo de acción y acciones farmacológicas sobre la secreción ácida.

Todos ellos compiten con la histamina de forma específica y reversible a la altura del receptor H₂ encargado de estimular la producción de ácido por la célula parietal, inhibiéndola en relación estricta con la dosis y el nivel plasmático. Puesto que la histamina ejerce un efecto sinérgico sobre la secreción ácida provocada por los restantes secretagogos, los antagonistas H₂ disminuyen parcialmente la producción de HCl desencadenada por acetilcolina y pentagastrina con lo que muestran un «espectro» inhibitorio amplio. Por ello reducen la secreción ácida basal y la provocada por estímulos fisiológicos, como los alimentos, la distensión gástrica, etc., aunque la potencia de esta acción difiere bastante entre los diversos antagonistas H₂.

Reacciones adversas e interacciones.

Sus efectos adversos son muy reducidos en número y de muy escasa importancia. En un grupo de fármacos tan homogéneo, las diferencias probadas en el perfil toxicológico de cada sustancia, por mucho que sean estadísticamente significativas, son prácticamente irrelevantes desde un punto de vista clínico.

a) Desarrollo de tolerancia. Transcurrido algún tiempo de tratamiento con antagonistas H_2 existen casos en que su efectividad antsecretora disminuye. Aunque los mecanismos implicados en este fenómeno no están claros, se sugiere que el bloqueo continuado del receptor H_2 desencadena un efecto doble: 1) *sensibilización* de otros mecanismos estimulantes de la producción ácida independientes de la acción secretagoga de la histamina (reflejos colinérgicos vagales o actuación de la gastrina), y 2) *desensibilización* de los mecanismos inhibitorios de la producción de H^+ , en particular los mediados por la somatostatina.

b) Hipersecreción ácida de rebote. Tras tratamientos superiores a 4 semanas, la interrupción súbita de la medicación provoca cierto grado de hipersecreción ácida de rebote, sobre todo de la nocturna. La naturaleza de los procesos involucrados guarda similitud con los descritos para explicar el desarrollo de la tolerancia.

c) Efectos sobre el sistema nervioso central. Las manifestaciones más frecuentes son dolor de cabeza, delirio, psicosis, confusión, desorientación, alucinaciones, hostilidad, irritabilidad, agitación u otros cambios en el estado mental. Probablemente reflejan el paso de la barrera hematoencefálica y su interacción con receptores histaminérgicos cerebrales.

d) Efectos endocrinos. En el curso de tratamientos prolongados con cimetidina se ha descrito la aparición de una acción antiandrogénica caracterizada por ginecomastia, hiperprolactinemia, alteraciones en la libido e impotencia. La cimetidina disminuye la unión de la dihidrotestosterona al receptor androgénico e inhibe el metabolismo del estradiol, lo que incrementa los niveles séricos de estradiol en el hombre. Esto se ha

manifestado en pacientes con gastrinoma sometidos durante períodos prolongados a dosis altas del fármaco (superiores a 2-4 g/día).

e) Efectos sobre sangre, sistema inmunitario, hígado, sistemas renal y cardiovascular. La utilización de cimetidina, ranitidina y famotidina se ha relacionado con la aparición de neutropenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia. La frecuencia de estas alteraciones es muy reducida; los trastornos casi siempre son reversibles y se presentan en individuos con enfermedades coexistentes que reciben medicación concomitante.

f) Interacciones medicamentosas. Se han encontrado interacciones medicamentosas relacionadas con los antagonistas H_2 , sobre todo en la absorción y aclaramiento de otros fármacos. Las sustancias que sean bases débiles, como el ketoconazol, requieren de un medio ácido para su óptima absorción y si el pH sube en respuesta a cualquier terapia antisecretora, la absorción de estos fármacos se reduce pudiendo determinar en teoría niveles plasmáticos subterapéuticos.

Existe también la posibilidad de que los antagonistas H_2 sobre todo la cimetidina, al utilizar los mecanismos de secreción tubular renal, puedan competir con fármacos que también los empleen para su eliminación y esto determine un incremento en sus niveles plasmáticos con la aparición de potenciales fenómenos tóxicos (26).

2.4.1.2 Inhibidores de la ATPasa- H^+/K^+ .

Este grupo de compuestos actúa selectivamente sobre el eslabón final del proceso de secreción ácida gástrica, la H^+/K^+ -ATPasa o bomba de protones, por lo que también se les denomina inhibidores de la bomba de protones. Esta enzima representa un paso obligado en el proceso de secreción de H^+ por lo cual, y en contraste con los antagonistas H_2 , la capacidad inhibitoria de estos fármacos es independiente del estímulo desencadenante de la producción ácida.

Reacciones adversas e interacciones.

a) Reacciones ordinarias. Las más habituales son episodios de diarrea, náusea, mareo y jaqueca, y también se han descrito algunos casos de erupción cutánea. Estas manifestaciones son casi siempre transitorias y de intensidad moderada, sin requerir reducciones en la dosis del compuesto.

b) Actuación sobre los niveles séricos de gastrina. Puesto que la liberación de gastrina por las células antrales está regulada por el valor del pH intragástrico, la inhibición de la producción ácida aumenta sus niveles plasmáticos. La gastrina, además de estimular la producción de H^+ por la célula parietal, tiene un efecto trófico sobre las células de la mucosa gástrica, por lo que, si su incremento es mantenido, puede desencadenar hiperplasia en diferentes poblaciones celulares de la mucosa, reversible una vez regularizados sus niveles plasmáticos. Cuando el tratamiento con antisecretores es enérgico y prolongado, en especies animales susceptibles, como la rata, se ha demostrado la posibilidad de desarrollar carcinoides de células endocrinas.

c) Crecimiento bacteriano y formación de compuestos cancerígenos. Estos fármacos, al reducir la secreción ácida gástrica lleva implícita la alteración de la primera barrera defensiva frente a posibles gérmenes ingeridos con la comida, con la subsiguiente colonización bacteriana por gérmenes de los alimentos o procedentes de la flora de otros territorios digestivos, en especial la boca. Las consecuencias de esta colonización son potencialmente importantes, sobre todo en los aspectos nutricionales: mala absorción, diarreas, deficiencia de vitamina B12, etc.

Otra consecuencia teórica de la hipoclorhidria y el subsiguiente crecimiento bacteriano es la formación de compuestos como el N-nitroso que han demostrado ser cancerígenos en modelos animales.

Interacciones medicamentosas.

En la metabolización hepática del omeprazol, también desempeña un importante papel el sistema enzimático del citocromo P-450, pudiendo

existir interacciones con sustancias que utilicen la misma vía metabólica. Hasta ahora, los estudios realizados demuestran una reducción en el aclaramiento de fármacos, como diazepam, fenitoína o warfarina (26, 27).

2.4.1.3 Anticolinérgicos selectivos.

Con anterioridad a la aparición de los antihistamínicos H₂, los anticolinérgicos clásicos (atropina, escopolamina y propantelina) representaban el único grupo de fármacos capaz de inhibir la secreción ácida gástrica de forma efectiva. En la década de los ochenta se descubrieron los nuevos anticolinérgicos sintéticos pirenzepina y telenzepina con selectividad por el subtipo de receptor muscarínico M₁, que media los efectos estimulantes de la acetilcolina sobre la secreción ácida gástrica.

Aunque efectivos clínicamente, no igualan la eficacia de los antagonistas H₂ ni, desde luego, la de los inhibidores de la bomba de protones y han sido relegados a un papel secundario dentro de la terapéutica farmacológica de las enfermedades relacionadas con el ácido.

La sequedad de boca es el efecto adverso más frecuente (14 %), el estreñimiento aparece en el 3 %, mientras que la visión borrosa se manifiesta en el 1 % de los pacientes tratados con 100 mg/día y entre el 5 y el 6 % de los que reciben 150 mg/día.

Los antidepresivos tricíclicos, en particular la trimipramina, mejoran los índices de cicatrización con cifras ligeramente inferiores, e incluso iguales, a las obtenidas con antagonistas H₂. El mecanismo de acción no está claro. Este desconocimiento de su actuación y su moderada actividad antisecretora convierte a estos compuestos en una alternativa puramente teórica, sin utilización clínica habitual salvo en casos en que no se tenga acceso a otras alternativas farmacológicas (26).

2.4.1.4 Antagonistas de la gastrina.

Entre estos se incluyen derivados del ácido glutarámico (proglumida), análogos del triptófano (benzotript), análogos de las benzodiazepinas (L365,

260), fragmentos del carboxilo terminal o derivados estructurales de la molécula del péptido original. Todos estos compuestos inhiben en mayor o menor medida la interacción de la gastrina con su receptor. Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos controlados que demuestren su eficacia en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido, por lo que no pasan de representar una posibilidad teórica sin utilidad práctica en la actualidad (26).

2.4.2 Antiácidos.

En esta clásica familia farmacológica se incluye un grupo de compuestos inorgánicos cuya característica común, base de su acción terapéutica, es neutralizar el HCl tras reaccionar con él en la luz gástrica. Con la comercialización de los modernos antiseoretos, los antiácidos han sido relegados a un lugar secundario en el tratamiento de fondo de las enfermedades relacionadas con el ácido. Aun así, su limitada toxicidad junto con un elevado grado de automedicación les permite continuar desempeñando un papel importante en el control sintomático de estas entidades patológicas.

Desde un punto de vista químico se diferencian dos grupos de antiácidos: los óxidos e hidróxidos de metales di-trivalentes (aluminio y magnesio en especial) y las sales de ciertos cationes comunes (26).

2.4.2.1 Bicarbonato sódico.

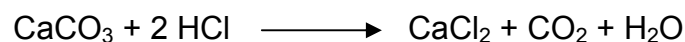
Antiácido absorbible de empleo no recomendable en clínica, pero con un uso popular, y médico, todavía importante en México. Es la sal de un ácido débil (ácido carbónico) y una base fuerte (hidróxido sódico). Es muy soluble y reacciona de forma inmediata con el ácido clorhídrico de la siguiente forma:



Tiene un intenso y rápido poder neutralizante, aunque debe administrarse a dosis elevadas y repetidas. Puede producir hipernatremia y la pérdida del CO₂ es la responsable de alcalosis sistémicas, incluso en tratamientos no muy prolongados. Alcaliniza la orina y predispone a la litiasis renal fosfática. A dosis convencionales eleva con gran rapidez el pH intragástrico a valores de 7-8, lo que explica lo inmediato del alivio sintomático tras su ingesta. Sin embargo, su efecto es de corta duración y se asocia a molestias difusas por la existencia de gases en el tubo digestivo y una posible sobrecarga sistémica de sodio, por lo que ha sido sustituido por otros agentes con menos efectos adversos (26).

2.4.2.2 Carbonato cálcico.

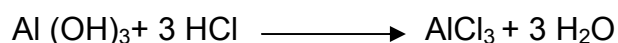
La reacción entre el ácido y el carbonato de calcio tiene lugar en los siguientes términos:



Antiácido muy potente y de acción rápida, pero la posibilidad de producir alcalosis y el incremento posterior en la secreción de HCl (efecto rebote) cuestionan su uso prolongado sobre todo en pacientes con función renal alterada. El efecto rebote se debe a los iones calcio, los cuales, una vez absorbidos, tienen la capacidad de estimular la célula parietal, facilitar la liberación de gastrina y potenciar la acción secretagoga de distintos estímulos fisiológicos. Reacciona con los iones fosfato, carbonato y bicarbonato que se encuentran en el intestino formando sales insolubles, muy poco absorbibles (26).

2.4.2.3 Hidróxido de aluminio.

Es el único antiácido trivalente y seguramente, el más empleado. Insoluble en agua y anfótero, reacciona con el ácido de forma lenta según el esquema siguiente:



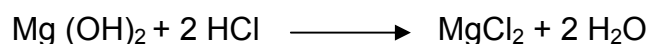
Junto a su efecto neutralizador de la acidez gástrica, los antiácidos que contienen sales de aluminio poseen cierto efecto citoprotector. Aunque el mecanismo responsable de esta actuación no es bien conocido, se cree que pueden actuar mediante una estimulación de la síntesis de proteínas o algún efecto directo sobre la resistencia de la capa moco-bicarbonato.

Su administración causa estreñimiento, pues relaja la musculatura del tracto gastrointestinal y tiene una acción astringente sobre las proteínas del bolo alimenticio.

El consumo de antiácidos que contienen aluminio también se ha relacionado con el denominado síndrome de depleción de fósforo. Este cuadro es de rápida aparición, pudiendo ocurrir en los primeros 4-7 días después de instaurar el tratamiento y está caracterizado por la posible aparición de hipofosfatemia, hipofosfaturia, hipercalciuria, dolor óseo, debilidad muscular, parestesias, convulsiones, anorexia y malestar general (26).

2.4.2.4 Compuestos de magnesio.

El hidróxido de magnesio (leche de magnesia) es el más rápido de los compuestos no absorbibles. Su potencia antiácida es moderada. Reacciona con el ácido gástrico de la siguiente forma:



El trisilicato de magnesio es la sal magnésica del ácido mesotrisílico y reacciona con el ácido de la siguiente forma:



Comparado con el hidróxido de aluminio, su capacidad neutralizante es sólo una tercera parte de éste y su velocidad de reacción mucho más lenta. El óxido de magnesio se convierte en hidróxido dentro del estómago.

De forma similar a lo que ocurría con el calcio, los iones magnesio reaccionan con los iones carbonato y fosfato que se encuentran en el intestino delgado formando sales insolubles muy poco absorbidas.

Muestra una acción laxante y llega a producir diarreas en más del 75% de los pacientes tratados con las dosis más altas, consecuencia del efecto osmótico de las sales de magnesio y una posible acción liberadora de colecistocinina (26).

2.4.2.5 Compuestos de magnesio y aluminio.

El magaldrato es un complejo magnésico-alumínico en forma de gel y, por lo tanto, insoluble en agua, estructurado en un reticulado en capas superpuestas que, aunque posee características diferenciales, tradicionalmente se incluye dentro de los antiácidos. El almagato es otro ejemplo de molécula que contiene complejos magnésico-alumínicos (26).

2.4.3 Protectores de la mucosa.

Estos fármacos son útiles en el tratamiento de las enfermedades relacionadas con el ácido; sin embargo, se muestran inferiores a los modernos inhibidores de la secreción ácida, tanto en términos de eficacia (porcentaje de cicatrificaciones y rapidez con que se consigue) como en el control de la sintomatología dolorosa que acompaña a estos procesos, por lo que han sido relegados al tratamiento de casos aislados en los que la utilización de antsecretorios no está aconsejada. Donde su uso continúa teniendo cierta vigencia es en la profilaxis de las lesiones de la mucosa gastroduodenal producidas por AINES, aunque también en este caso la inhibición de la secreción ácida goza de mayor preferencia (26).

2.4.3.1 Sales de bismuto coloidal.

Existen distintos compuestos de utilización clínica: subsalicilato de bismuto, subcarbonato, subnitrato, etc. De escaso poder antiácido, es soluble en agua, pero sus moléculas forman una disolución coloidal. Forma

un coágulo blanquecino insoluble que se une tenazmente a la superficie ulcerada (una propiedad no compartida por todas las sales de bismuto), de la cual no puede ser eliminada al mezclarse con el contenido gástrico, o por la peristalsis, y evita la actuación de los distintos agentes agresivos.

Las sales de bismuto ejercen una actividad antibacteriana frente al *H. pylori*, aunque se desconoce el mecanismo de esta acción. Además, parece que incrementa la síntesis de prostaglandinas por la mucosa gástrica y aumenta la producción de bicarbonato. Por último, al igual que los primitivos compuestos de bismuto, tiene actividad antipéptica y se une a las sales biliares, acciones que refuerzan la efectividad de su comportamiento antiulceroso.

Reacciones adversas e interacciones.

Con la dosificación recomendada se presentan cambios en la coloración de las heces y oscurecimiento de la lengua (26).

2.4.3.2 Sucralfato.

Es una sal compleja de sacarosa, sulfato e hidróxido de aluminio. Tras su ingestión oral y en contacto con un pH gástrico bajo, se polimeriza y origina una pasta pegajosa cargada negativamente que se adhiere de modo selectivo a las proteínas o restos proteicos del cráter ulceroso, cargadas positivamente, formando una barrera protectora que impide la actuación del ácido y la pepsina sobre la zona lesionada. Se une también a la mucosa sana, pero su afinidad por ella es 6 veces menor que aquélla por las zonas lesionadas.

Además de su efecto formador de barreras, el sucralfato parece que provoca otros efectos protectores sobre la mucosa gástrica. Adsorbe la bilis y disminuye la absorción de algunos ácidos biliares, tiene un efecto trófico sobre la mucosa gástrica, incrementa el flujo sanguíneo mucoso y previene los lesivos sobre la microcirculación, facilita la acumulación de factores de crecimiento en las zonas lesionadas de la mucosa gástrica, activa los macrófagos localizados en la mucosa facilitando su participación en la

formación de tejido de granulación en las zonas lesionadas, incrementa la formación de factores endógenos protectores de la mucosa como el NO o algunas prostaglandinas y, por último, estimula la secreción de bicarbonato y moco por la mucosa gástrica.

Reacciones adversas e interacciones.

Es muy bien tolerado; menos del 4 % de los pacientes describen reacciones adversas y son muy pocos los casos en que es necesario interrumpir el tratamiento. La manifestación más frecuente es el estreñimiento y pueden aparecer otros síntomas inespecíficos, como sequedad de boca, náuseas, vómitos, molestias abdominales difusas, vértigo y erupciones cutáneas.

El tratamiento con sucralfato obliga a reajustar la dosis de muchos fármacos al modificar su absorción y biodisponibilidad; entre otros, ciprofloxacino, norfloxacino, fenitoína, quinidina, propranolol, digoxina, teofilina, aminofilina, vitaminas liposolubles, tetraciclinas o warfarina.

Es conveniente que no coincida la administración de sucralfato con la de estos fármacos y si no hay otra posibilidad, es necesario que exista por lo menos un período de 2 horas entre las tomas de cada uno de ellos. La absorción de cimetidina y ranitidina se ve ligeramente disminuida al administrar sucralfato, pero esta interacción es irrelevante (26).

2.4.3.3 Análogos de las prostaglandinas.

Las más importantes a nivel gástrico son la PGE₁, la PGE₂, y la PGI₂, que desempeñan un gran papel en la defensa mucosa frente a la agresión, como se pone de manifiesto con la elevada incidencia de lesiones mucosas gastrointestinales que acompañan a la inhibición de la COX por los AINES. Son sintetizadas de forma continua y aumentan su producción en respuesta a la lesión.

Su administración farmacológica determina marcados efectos protectores frente a las acciones lesivas de un número elevado de agentes ulcerógenos. En el territorio mucoso actúan como vasodilatadores,

incrementan la producción de moco y bicarbonato, estabilizan los lisosomas celulares y estimulan los fenómenos de diferenciación y proliferación celular tras una agresión. La brevedad de acción de los compuestos naturales ha promovido el desarrollo de análogos sintéticos con mayor duración de acción: el misoprostol y el rioprostil, como derivados de la PGE₁, y arbaprostil, emprostil y trimoprostil, como derivados de la PGE₂.

Desde un punto de vista molar, los derivados prostaglandínicos son los inhibidores de la secreción ácida más potentes que se conocen. Esta acción es producto de su interacción con un receptor específico localizado en la membrana de la célula parietal cuya activación determina una inhibición de la adenililciclase.

Los efectos adversos más frecuentes son el dolor abdominal y la diarrea. Su incidencia disminuye con la administración del fármaco tras las comidas y evitando el tratamiento simultáneo con antiácidos que contengan magnesio. También puede provocar calambres abdominales y contracción uterina con posibilidad de abortos; por ello, no deben ser empleados en gestantes y deben extremarse las precauciones en mujeres en edad fértil.

Su principal aplicación terapéutica es la profilaxis de la úlcera gastroduodenal en pacientes tratados con AINES (26).

2.4.3.4 Acexamato de zinc.

Presenta una efectividad antiulcerosa similar a la mostrada por los antagonistas H₂. Su mecanismo de acción es múltiple: inhibe la secreción ácida de forma moderada, protege de los efectos lesivos de los AINES, estimula la producción de moco o prostaglandinas y modula la respuesta vascular.

En forma general la tabla 5 muestra en forma resumida los diversos usos de los fármacos utilizados en la úlcera péptica (gástrica y duodenal) (26).

Tabla 5. Pautas terapéuticas para el control farmacológico del brote agudo de la úlcera gastroduodenal (26).

TIPO DE FARMACO	ÚLCERA DUODENAL	ÚLCERA GÁSTRICA
Antiácidos	Sólo se emplean para el tratamiento puntual de los síntomas. Consumo a demanda. Hay datos sobre su superioridad frente a placebo, pero son menos efectivos que los antiseoretos. Además, las dosis requeridas para lograr niveles aceptables de cicatrización producen una alta incidencia de efectos adversos.	Similar a lo explicado para la úlcera duodenal
Antagonistas H ₂	Cualquiera de ellos a dosis plenas consigue la cicatrización del 70-80 % de las úlceras a las 4 semanas y del 85-95 % a las 8 semanas. No está totalmente demostrado que la administración de una dosis única nocturna mejore los resultados obtenidos cuando el fármaco se reparte en dos dosis.	Eficaces, pero necesitan plazos más largos de tratamiento. La tasa de cicatrización es del 50-60 % a las 4 semanas y del 80-90 % a las 8-12 semanas.
Inhibidores de la bomba de protones	Consiguen una remisión sintomática más rápida y mayor velocidad de cicatrización que los antagonistas H ₂ . Tras 2 semanas de tratamiento con omeprazol (20-40 mg/día) o lansoprazol (30 mg/día) se obtienen tasas de cicatrización superiores a las conseguidas con dosis convencionales de antagonistas H ₂ que representan un índice de ganancia terapéutica del 22 %; ésta se reduce al 12 % tras 4 semanas de tratamiento y continúa disminuyendo conforme se alarga éste. No hay pacientes refractarios al efecto de estos fármacos y su posible fracaso obliga a revisar el diagnóstico o evaluar la existencia de características farmacocinéticas particulares del paciente.	También mejoran los resultados de los antagonistas H ₂ aunque la ventaja es menor que en la úlcera duodenal. Frente a pautas convencionales con antagonistas H ₂ la ganancia terapéutica a las 4 semanas con 20 y 40 mg/día de omeprazol es del 16 y del 21 %, respectivamente. A las 8 semanas, con 20 mg/día, es del 12%

Tabla 5. Continuación.

TIPO DE FARMACO	ÚLCERA DUODENAL	ÚLCERA GÁSTRICA
Dicitrato tripotásico de bismuto	Consigue tasas de cicatrización superiores al 80 % tras tratamientos de 4 semanas con dosis de 480 mg/día. Aunque estos valores son similares a los obtenidos con antagonistas H ₂ , la desaparición del dolor suele ser más lenta.	Resultados similares a los de los antagonistas H ₂
Sucralfato	Se administran cuatro tomas diarias de 1 g antes de las comidas o dos tomas de 2 g, con resultados parecidos con ambos regímenes. Muestra niveles de eficacia similares a los antagonistas H ₂ , con una tasa de cicatrizaciones del 75 % a las 4 semanas. No se ha confirmado que tenga un efecto beneficioso sobre la cicatrización ulcerosa en pacientes fumadores	Con dosis similares a las empleadas para el control de la ulceración duodenal iguala la eficacia de los antagonistas H ₂
Análogos de las prostaglandinas	Los derivados de las prostaglandinas de la serie E no tienen eficacia cuando son empleados a dosis no antisecretoras. Utilizados a dosis más altas, ya antisecretoras, los resultados tras 4 semanas de tratamiento con arbaprostil (400 µg/día), emprostil (70 µg/día) y misoprostol (800 µg/día) indican una eficacia inferior a la obtenida con antagonistas H ₂ en la úlcera duodenal y similar a aquéllos en la úlcera gástrica. Alivian poco el dolor ulceroso, con efectos claramente inferiores a los antisecretores o al de los antiácidos.	

2.4.4 Erradicadores del *H. pylori*.

El reconocimiento del *H. pylori* en la patogénesis de la úlcera péptica y la gastritis crónica ha alterado el tratamiento de estos desórdenes. Ha habido numerosos estudios que evalúan los diferentes regímenes de tratamiento desde el establecimiento de un eslabón entre la infección de *H. pylori* y la gastritis en 1985. En 1996, había por lo menos 362 regímenes diferentes descritos en la literatura (51).

Hay una incidencia alta de infección de *H. pylori* en la población general. Una porción grande es asintomática. Teniendo una estrategia de diagnóstico bien definida se puede reducir el número de pacientes tratados innecesariamente. Las recomendaciones del American College of Gastroenterology para el diagnóstico incluyen a aquellos pacientes con úlcera péptica o MALT (23). El costo del tratamiento de la infección de *H. pylori* debe tener en cuenta varios factores. Un alto rango de erradicación es esencial, así como un alto rango de curación de la úlcera debido a esta erradicación (8). Un régimen que proporciona un bajo rango de erradicación se puede traducir en costos significativamente más altos en los procedimientos de diagnóstico y de tratamiento.

Por consiguiente, el régimen ideal sería uno con una eficacia alta y en complacencia con el paciente. Generalmente, los componentes de un régimen son un agente antisecretor, un inhibidor de bomba de protones o un bloqueador de la histamina-2 (H_2). Los inhibidores de bomba de protones como el omeprazol pueden inhibir al *H. pylori* independientemente además de poseer propiedades antisecretoras (8). El régimen se completa con por lo menos dos antimicrobianos. Se ha demostrado que los regímenes de dos fármacos tienen rangos más bajos de erradicación que cuando se utiliza un régimen de 3 o 4 fármacos.

Adicionalmente, los regímenes de 1 semana tienen rangos de erradicación más bajos que los regímenes de 2 semanas. Se han mostrado que un inhibidor de bomba de protones como la claritromicina junto con amoxicilina durante 2 semanas es muy eficaz, con un rango de erradicación mayor del 90% (8). El metronidazol puede sustituirse por amoxicilina con

un éxito similar aunque hay evidencia de resistencia al metronidazol y una incidencia más alta de efectos colaterales.

Muchos pacientes que fallan a su tratamiento inicial pueden responder a un régimen alternado, aunque los datos permanecen limitados (29). El citrato de bismuto-ranitidina es un compuesto que combina la actividad del bloqueador de H₂, ranitidina, con el efecto protector de la mucosa del bismuto y puede ser un componente particularmente útil en los casos de fracasos del tratamiento.

La resistencia es muy común al metronidazol con un rango de resistencia primaria de aproximadamente 37%. Un ejemplo de un régimen para pacientes que fallan a la terapia inicial se muestra en la tabla 6 (26).

Tabla 6. Regímenes de tratamiento para *H. pylori* (26).

RÉGIMEN	COSTO APROXIMADO
Tres fármacos Lansoprazol 30 mg BID - 14 días. Amoxicilina 1 g BID - 14 días Claritromicina 500 mg BID - 14 días	\$228
Cuatro fármacos. Bismuto 525 mg QID - 14 días Tetraciclina 500 mg QID - 14 días Metronidazol 250 mg QID - 14 días Ranitidina 150 mg BID - 30 días	\$119
Tratamiento después de la falla inicial. Citrato de bismuto ranitidina 400 mg BID - 28 días Claritromicina 500 mg BID - 14 días Metronidazol 500 mg BID - 14 días	\$228

+Los costos están expresados como el precio medio a la venta al mayoreo (AWP) a partir de Septiembre del 2001.

BID = dos veces al día; QID = cuatro veces por día.

2.5 Generalidades del *Amphiptheryngium adstringens*

El Cuachalalate (Fig. 10) es una especie con alta intensidad de uso medicinal y a la que se le atribuyen propiedades curativas para más de 30 enfermedades, por lo que su corteza es comercializada con éxito. Es comúnmente utilizada en México y su corteza es vendida en casi todos los mercados a través del país (13, 57).



Figura 10. Árbol Cuachalalate.

2.5.1 Descripción.

El Cuachalalate es la corteza seca del tronco del árbol *Amphiptheryngium adstringens* Schiede ex Schltdl. Antes conocida con el nombre de *Juliana adstringens* Schltdl., se presenta en trozos de varios tamaños, tiene un color rojo característico. Este espécimen vegetal se ha clasificado de la siguiente manera:

División: Magnoliophyta.

Clase: magnoliopsida.

Subclase: Rosidae.

Orden: Sapindales.

Familia: Julianaceae.

La corteza (Fig. 11) tiene escamas engrosadas y lenticelas redondas y protuberantes; la parte lisa de la corteza es grisácea y la parte interna tiene una coloración que va de crema rosado a rosado-rojizo, fibrosa, con un exudado blanco cremoso, astringente y de olor picante. Grosor de la corteza de 10 mm a 20 mm, sin incluir las escamas (46, 59).



Figura 11. Corteza del Cuachalalate.

2.5.2 Hábitat.

Habita en climas cálido, semicálido y templado. Crece en la selva tropical caducifolia, subcaducifolia, matorral xerófilo y bosque mesófilo de montaña de encino y pino (58).

Es cultivada en Michoacán, Guerrero, Oaxaca, Morelos, Jalisco, Colima, México, Nayarit, Cuenca del Balsas y Puebla (59).

2.5.3 Conservación.

A temperatura ambiente en envases cerrados, sacos o costales protegidos de la luz y la humedad (46).

2.5.4 Usos.

Se utiliza principalmente el cocimiento o té de la corteza, como tratamiento de úlceras, cáncer de estómago, gastritis, lesiones cutáneas, endurecimiento de encías, tifoidea, tifo y heridas antiguas. También se remoja la corteza para el tratamiento de úlceras. En el caso de heridas, puede aplicarse hecha polvo o macerada en agua. Para el tratamiento de granos y llagas también se utiliza la resina de la corteza, que puede ser aplicada a animales domésticos. Puede utilizarse también para tratar rozaduras de bebés, golpes, postemas, mordeduras o piquetes de animales ponzoñosos y como cicatrizante.

Otros usos son: lavados vaginales en caso de infección, fiebres puerperales, flujo de mujeres, “frío en el cuerpo”, inflamaciones, caída de matriz y ovarios, para tratar granos en los genitales, malestares estomacales, infecciones e inflamaciones intestinales, hígado, vesícula, dolor de muelas, fuegos en la boca, tos, anginas, tuberculosis, resfriados, enfermedades pulmonares, várices, circulación sanguínea, riñón, analgésico para la cintura, cabeza, espalda o pulmones, hernia, reuma y punzadas, caída del cabello, manchas en la piel, gangrena, antidiabético y astringente (13, 24, 33, 57).

2.5.5 Estudios de actividad farmacológica.

Se ha observado una actividad antitumoral de un extracto metanólico de la planta, cuando fue administrado a ratones por vía intramuscular con tumores mamarios tipo carcinoma. Otro efecto reportado es el hipocolesterolemia a través de extracto hexánico administrado a ratas; y el efecto cicatrizante del Cuachalalate en lesiones cutáneas de rata Wistar, encontrándose que no aumenta la velocidad de contracción de la herida ni

la cantidad de colágeno, sino que permite una mejor epitelización y remodelación de la cicatriz, favoreciendo la calidad de ésta y evitando que el tejido quede con marcas antiestéticas (24, 33).

2.5.6 Fitoquímica.

En la corteza del Cuachalalate se ha revelado la presencia de Ácidos masticadienoico, instipolinaco, cuachalalaco, 3-epi-hidroxi-masticadienoico, 3 α -hidroximasticadienoico, epi-oleanoico e isomasticadienoico, β -sitosterol y tres ácidos alquilnacardicos. De estos el ácido masticadienoico y el 3 α -hidroximasticadienoico (Fig. 12) son los constituyentes principales de la corteza de Cuachalalate (13, 24, 33, 38, 39).

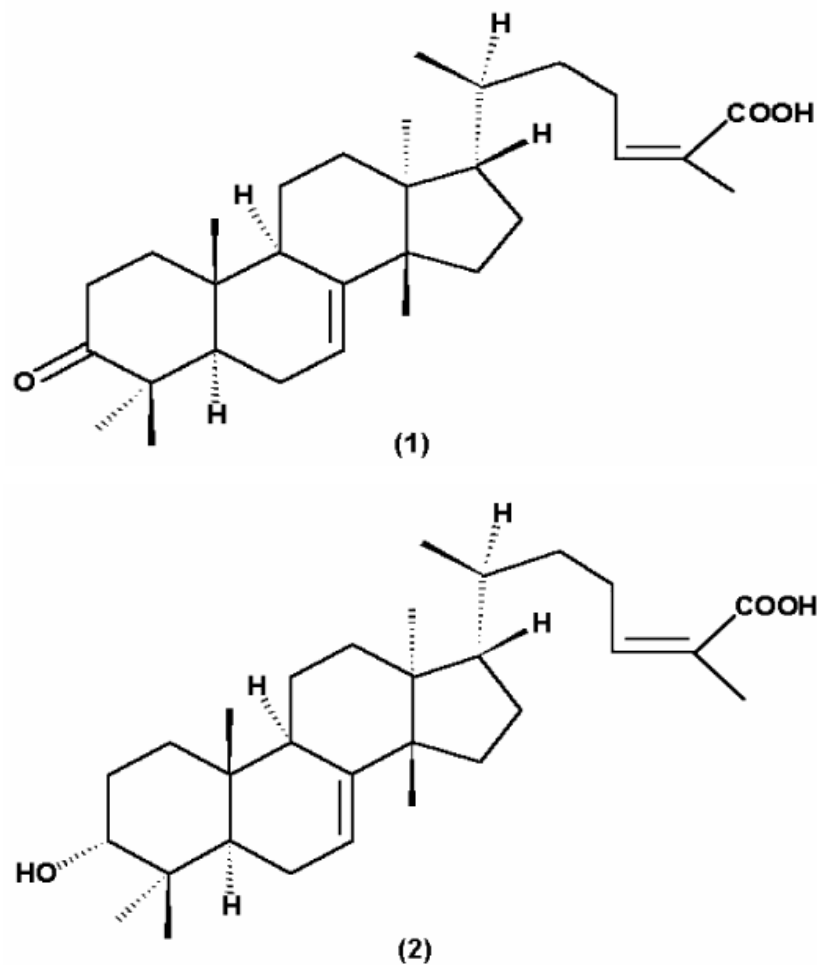


Figura 12. Constituyentes principales de la corteza de Cuachalalate. (1) El ácido masticadienoico y (2) el ácido 3 α -hidroximasticadienoico (35, 39,).

III. Objetivo general.

Evaluar el efecto terapéutico del té de la corteza de *Amphiptheryngium adstringens* originario del estado de Morelos, por medio de su administración en ratas macho Wistar las cuales presentan úlcera péptica inducida farmacológicamente, para conocer la efectividad que tiene este extracto en el tratamiento de dicha enfermedad.

3.1 Objetivos particulares.

Preparar té al 2.5% de corteza de *Amphiptheryngium adstringens* por medio de su decocción en agua, para posteriormente realizar su análisis microbiológico y evaluar su efectividad sobre las úlceras pépticas de ratas macho Wistar.

Realizar el análisis microbiológico del te de la corteza de *Amphiptheryngium adstringens* por medio de la técnica de vaciado en placa, para conocer su calidad microbiológica.

Inducir la formación de úlceras pépticas en ratas machos Wistar mediante la administración vía oral de una solución al 2% de Naproxeno en alcohol de caña al 40%.

Obtener una curva dosis respuesta del efecto terapéutico del té de *Amphiptheryngium adstringens* administrado vía oral, sobre las úlceras pépticas de ratas macho Wistar, para evaluar su efectividad y conocer su dosis terapéutica.

IV. Hipótesis.

Si la administración vía oral de diferentes dosis de té de la corteza de *Amphiptheryngium adstringens* tiene efecto antiulceroso, entonces las úlceras pépticas inducidas farmacológicamente en ratas macho Wistar se observarán disminuidas o eliminadas dependiendo de la dosis.

V. Metodología.

5.1 Preparación del té.

La corteza de *Amphiptheryngium adstringens* fue recolectada en el mes de Junio en Tlapacoya, Morelos por la Investigadora Maribel Lucila Herrera Ruiz y su identificación se realizó en el Herbario del Centro Nacional del IMSS.

Se colocaron 2.5g de la corteza de Cuachalalate molida en 110 mL de agua destilada. Esta mezcla se sometió a ebullición por 5 minutos, obteniéndose una concentración de 2.5% (p/v), ya que en 5 minutos de ebullición, se consumen 10 mL de solvente. Posteriormente se dejó enfriar y se tamizó para eliminar los sólidos. Se preparó té nuevo para cada administración.

5.2 Análisis microbiológico.

Los análisis realizados incluyeron el recuento de bacterias aerobias en placa (NOM-092-SSA-1994), el recuento de organismos coliformes totales y *Escherichia coli* en placa (NOM-113-SSA-1994) y el recuento de hongos y levaduras (NOM-111-SSA1-1994).

El recuento total aerobio fue determinado utilizando agar para recuentos en placa (Plate Count Agar Difco); Para el recuento de organismos coliformes totales y *Escherichia coli* se utilizó agar VRB Fluorocult y para la cuenta de hongos y levaduras en alimentos se usó Agar Dextrosa Papa Difco. Los medios de cultivo se prepararon según las instrucciones del fabricante. Según el número de cajas Petri que se requirieron para el análisis, se calculó el volumen de agua destilada necesaria (tomando en cuenta que por cada caja se ocupan 20 mL de medio) aplicando la regla de 3. De esta manera, nuevamente por regla de 3 se calculan las proporciones del medio deshidratado según el volumen de agua destilada.

A) Recuento de bacterias aerobias en placa.

Se colocó por triplicado en cajas petri 1 mL del té de Cuachalalate al 2.5% (p/v) utilizando una micropipeta con puntas estériles. Posteriormente se vació de 15 a 20 mL de agar para recuentos en placa Difco fundido y mantenido a 45 +/- 1 °C en un baño de agua. Se mezcló cuidadosamente el medio con seis movimientos de derecha a izquierda, seis en el sentido de las manecillas del reloj, seis en el sentido contrario y seis de atrás para adelante, sobre una superficie lisa. Se dejó solidificar la mezcla dejando las cajas petri reposar sobre una superficie horizontal fría. En este procedimiento se preparó una caja control con 15 mL de medio, para verificar la esterilidad. Las cajas se incubaron de forma invertida a 35 +/- 1 °C durante 48 horas. Concluido el tiempo de incubación, se realizó el conteo de las colonias desarrolladas en cada caja y se calculó el promedio. El resultado se reportó en unidades formadoras de colonias por mililitro de té (ufc/mL).

B) Recuento de organismos coliformes totales y Escherichia coli en placa.

Se colocó por triplicado en cajas petri 1 mL del té de Cuachalalate al 2.5% (p/v) utilizando una micropipeta con puntas estériles. Posteriormente se vació de 5 a 10 mL de agar VRB Fluorocult fundido y mantenido a 45 +/- 1°C en un baño de agua (primera capa). Se mezcló cuidadosamente el medio con seis movimientos de derecha a izquierda, seis en el sentido de las manecillas del reloj, seis en el sentido contrario y seis de atrás para adelante, sobre una superficie lisa. Se dejó solidificar la mezcla dejando las cajas petri reposar sobre una superficie horizontal fría. Después de esto, se le agregó a las cajas una segunda capa de agar VRB Fluorocult fundido y mantenido a 45 +/- 1°C (de 5 a 10 mL de agar). En este procedimiento se preparó una caja control con 15 mL de medio, vaciando el medio en dos capas, para verificar la esterilidad. Las cajas se incubaron de forma invertida a 35 °C durante 24 horas. Concluido el tiempo de intubación, se realizó el conteo de las colonias desarrolladas en cada caja y se calculó el

promedio. El resultado se reportó en unidades formadoras de colonias por mililitro de té (ufc/mL).

C) Recuento de hongos y levaduras.

Se colocó por triplicado en cajas petri 1 mL del té de Cuachalalate al 2.5% (p/v) utilizando una micropipeta con puntas estériles. Posteriormente se vació de 15 a 20 mL de agar dextrosa papa Difco al cual previamente se le agregó 3 mL tartrato de sodio al 10% por cada 20 mL de medio de cultivo en su estado líquido y atemperado a 45 +/- 1 °C en un baño de agua. Se mezcló cuidadosamente el medio con seis movimientos de derecha a izquierda, seis en el sentido de las manecillas del reloj, seis en el sentido contrario y seis de atrás para adelante, sobre una superficie lisa. Se dejó solidificar la mezcla dejando las cajas petri reposar sobre una superficie horizontal fría. En este procedimiento se preparó una caja control con 15 mL de medio, para verificar la esterilidad. Las cajas se incubaron de forma invertida a 25 +/- 1 °C durante 5 días. Concluido el tiempo de incubación, se realizó el conteo de las colonias desarrolladas en cada caja y se calculó el promedio. El resultado se reportó en unidades formadoras de colonias por mililitro de té (ufc/mL).

5.3 Inducción de la úlcera péptica.

Se utilizaron 25 ratas Wistar macho de 250 - 300 g de peso corporal, donados por el Bioterio de la Facultad de Medicina de la UNAM, los cuales fueron puestos a condiciones de laboratorio una semana antes del ensayo, con agua y alimento *ad-libitum*. Los animales se dividieron en cinco lotes de cinco ratas cada uno: 3 lotes problema, un lote control y un lote blanco. El día del ensayo a las ratas de los lotes problema y control se les indujo la úlcera péptica y al lote blanco solo se les administró agua.

Los animales de los lotes problema y control fueron colocados en cajas con piso de malla metálica para evitar la coprofagia y privados de alimento por 24 horas, pero con libre acceso a agua. Al término del ayuno, a cada animal se le administró 1 mL/300g de peso corporal de una solución al

2% de Naproxeno en alcohol de caña al 40% cada 8 horas durante 2 días. A partir del inicio de la administración de la solución, los animales fueron alimentados de nuevo hasta el término del ensayo.

5.4 Tratamiento de la úlcera péptica.

Al término de la inducción de la úlcera, los animales de los lotes problema se les administró el té a las siguientes dosis:

LOTE PROBLEMA	DOSIS (mL Té)	DOSIS (mg corteza/Kg peso corporal)
1	0.3	25
2	0.6	50
3	1.2	100

Datos:

Peso promedio de los animales = 300g.

Concentración del té = 2.5% (p/v).

El tratamiento fue de una dosis cada 8 horas durante siete días. A los animales del lote control se les administró agua natural (Ver diagrama de flujo 1).

Al término de los siete días de administración, se les practicó la eutanasia a todos los animales por medio de la sobredosis de éter en una cámara de anestesia. Posteriormente se les extrajo el estómago y una porción de 3 cm de longitud de duodeno. Los estómagos fueron abiertos por la curvatura mayor y prolongando el corte hacia todo lo largo del duodeno; y lavados con solución salina fisiológica.

Los estómagos y duodenos se examinaron por separado con la ayuda de un microscopio estereoscópico. Se cuantificaron y midieron las erosiones para calcular el índice de úlcera (I.U), como en el siguiente ejemplo:

DIAMETRO DE ÚLCERA (mm)	GRADO DE SEVERIDAD	NUM. ÚLCERAS ENCONTRADAS	I.U
Menor de 1	1	3	3
Entre 1 y 2	2	4	8
Mayor de 2	3	1	3
Mayor de 5	4	2	8

I.U Total = 22

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

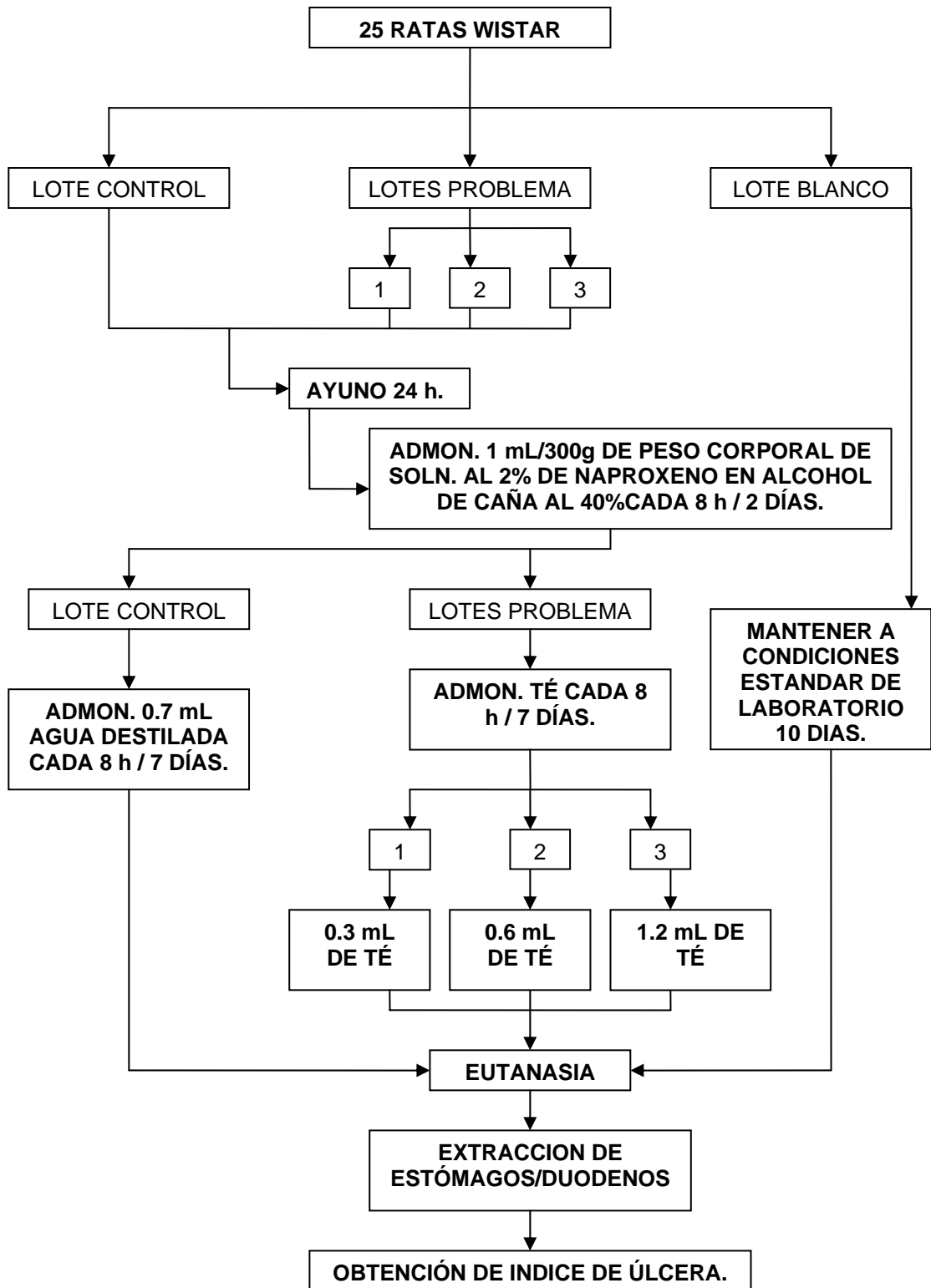


Diagrama de flujo 1.

VI. Resultados.

6.1 Propiedades organolépticas del té de Cuachalalate.

Al finalizar la preparación del té de Cuachalalate se obtuvo un líquido de color rojizo con olor y sabor astringente.

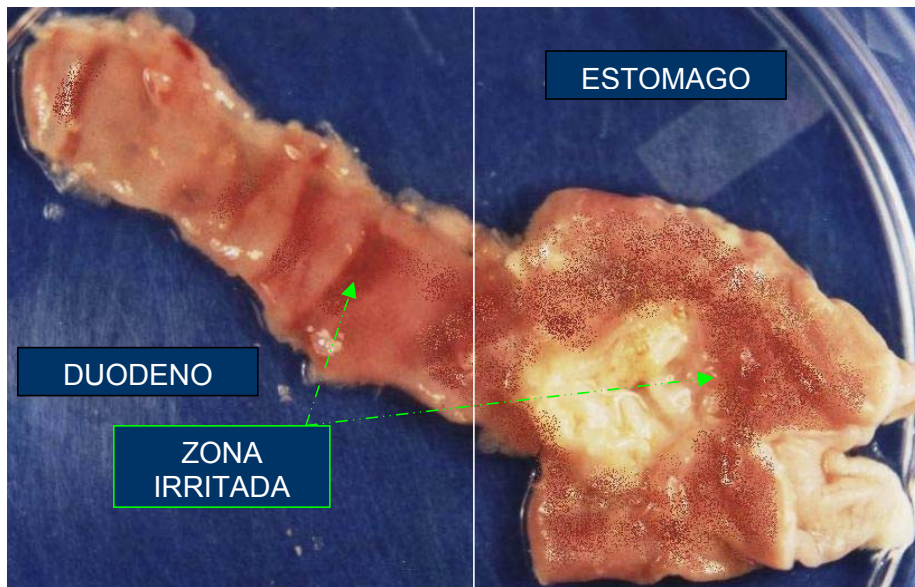
6.2 Análisis microbiológico.

El té de Cuachalalate no presentó crecimiento de colonias de organismos mesófilos aeróbios, organismos coliformes, E. coli, hongos y levaduras, en sus respectivos medios de cultivo (0 ufc/mL).

6.3 Inducción de la úlcera péptica.

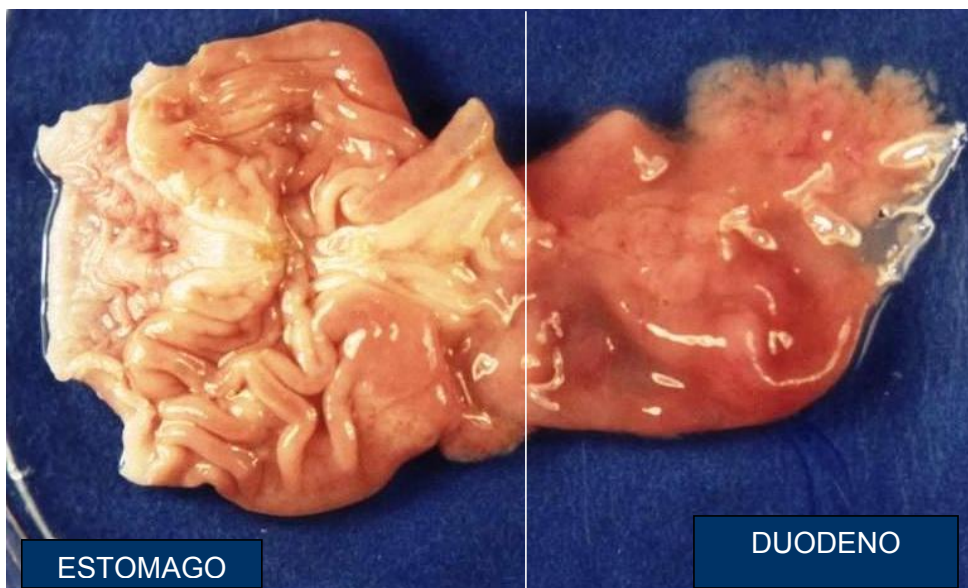
Al examinar los estómagos y duodenos de los animales del lote control (Figura 13) se observó extensas zonas de la mucosa irritada con pérdida de pliegues; y erosiones sangrantes de <1 a 8 mm de diámetro, propias de úlcera péptica. Estas características no se observaron en los estómagos y duodenos de los animales del lote blanco (Figura 14).

Figura 13. Fotografía de estomago/duodeno de un animal perteneciente al lote control.



En esta fotografía se muestra que la mucosa perdió su conformación normal (pliegues), con extensas zonas de irritación, donde al microscopio estereoscópico se pueden observar las ulceraciones.

Figura 14. Fotografía de estómago/duodeno de un animal perteneciente al lote blanco



La fotografía muestra que la mucosa conserva sus características normales (pliegues bien definidos y coloración rosada).

6.4 Tratamiento de la úlcera péptica en estómago con té de la corteza de Cuachalalate.

En la tabla 7 se muestra la sumatoria y la media aritmética del índice de úlcera en estómago obtenido en los diferentes lotes.

Tabla 7. Índice de úlcera de los diferentes lotes en estómago.

No. animal	Blanco	Control	25 mg/Kg	50 mg/Kg	100 mg/Kg
1	1	63	31	6	71
2	2	70	52	14	65
3	1	65	34	9	46
4	1	53	40	12	48
5	2	69	48	7	45
ΣIU	7	320	205	48	275
\bar{X}	1.4	64	41	9.6	55
\bar{X} corregido	1.4	62.6	39.6	8.2	53.6

X corregido: Se realizó calculando la diferencia entre la media de los lotes menos la media del lote blanco.

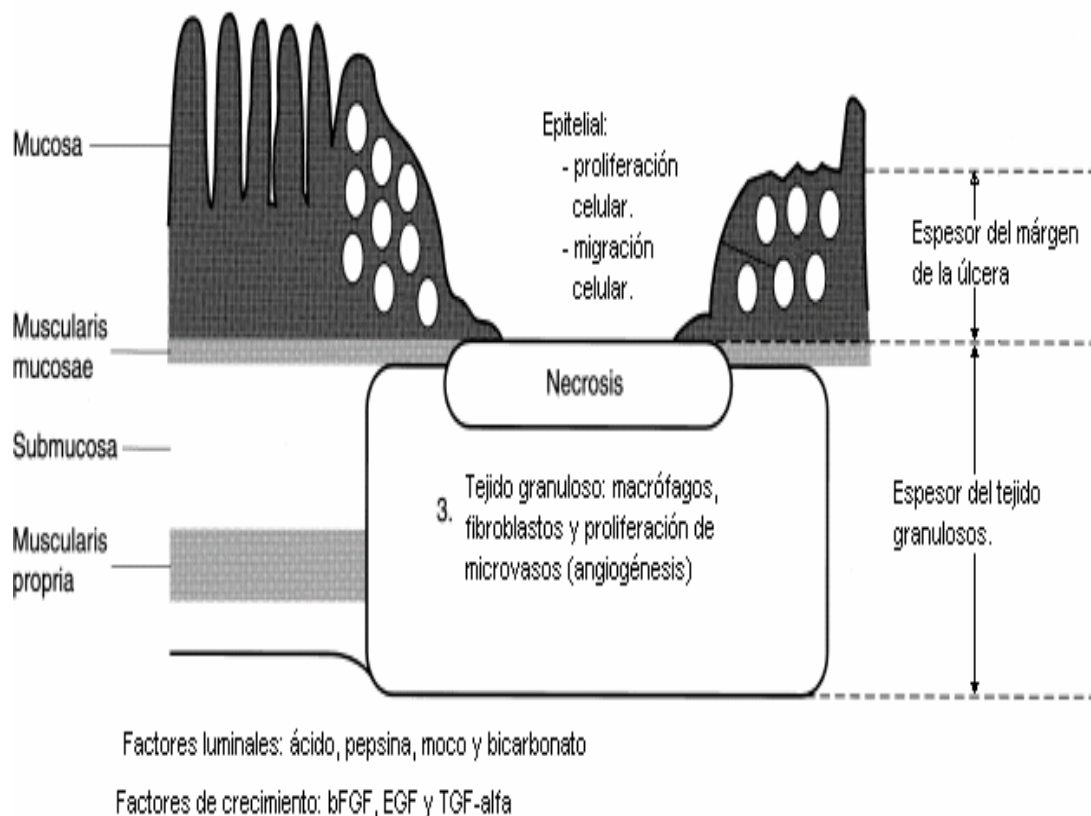
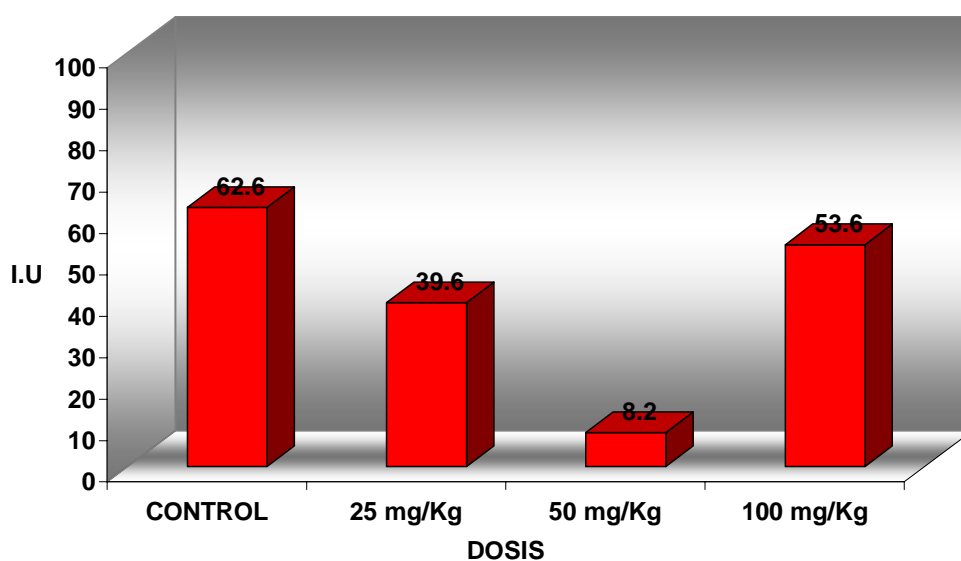


Figura 19. Representación de curación de la úlcera. Los factores de crecimiento que se secretan en el margen de la úlcera y su base, promueven la migración de células epiteliales y su proliferación. Esto lleva, finalmente, a una reepitelización del cráter de la úlcera, y la reconstrucción y maduración de glándulas. Debajo del cráter de la úlcera, el tejido granuloso se desarrolla y sufre una remodelación continua y cambia en la composición celular durante la curación, lo que lleva a las células inflamatorias en la fase curativa inicial a ser reemplazadas por fibroblastos y microvasos en la fase curativa tardía. Durante la curación de la úlcera gástrica, el ataque del ácido gástrico y la pepsina influyen en el proceso curativo. bFGF = factor de crecimiento de fibroblastos básico; EGF = factor de crecimiento epidérmico; TGF α = factor de crecimiento transformante alfa. (43)

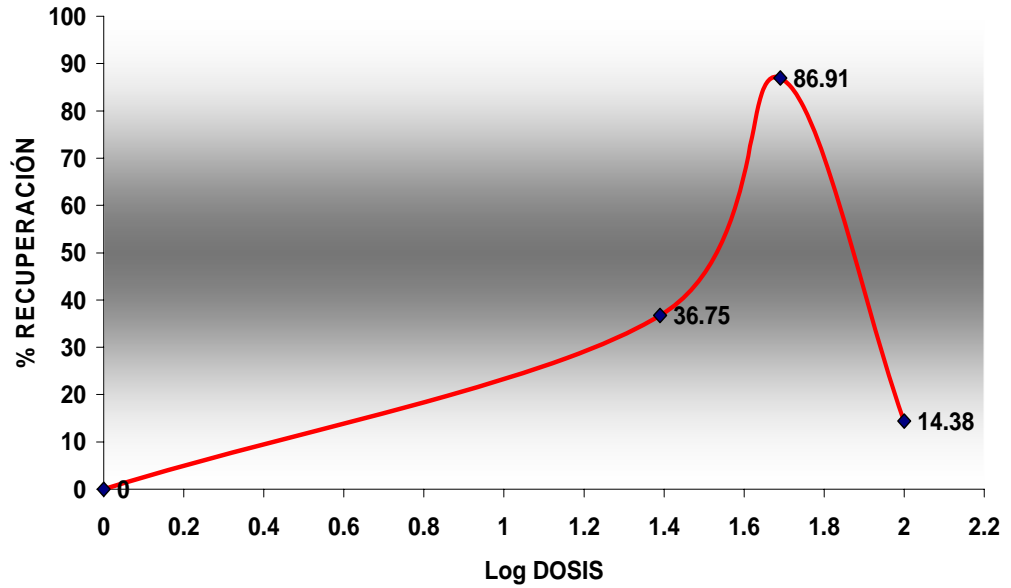
GRÁFICA 1. ÍNDICE DE ÚLCERA DE LOS DIFERENTES LOTES EN ESTÓMAGO



DOSIS	I.U
Control	62.6
25 mg/Kg	39.6
50 mg/Kg	8.2
100 mg/Kg	53.6

En esta gráfica se muestra los diferentes lotes contra el índice de úlcera obtenido en estómago, en donde se observa que en la dosis de 50 mg/Kg es donde existe el menor índice de úlcera.

GRÁFICA 2. CURVA DOSIS RESPUESTA PARA ESTÓMAGO



Dosis	Log Dosis	% recuperación
25 mg/Kg	1.39	36.75
50 mg/Kg	1.69	86.91
100 mg/Kg	2.0	14.38

La gráfica muestra que existe mayor porcentaje de efecto curativo a un Log dosis 1.69 (correspondiente a dosis de 50 mg/Kg).

6.5 Tratamiento de la úlcera péptica en duodeno con té de la corteza de Cuachalalate.

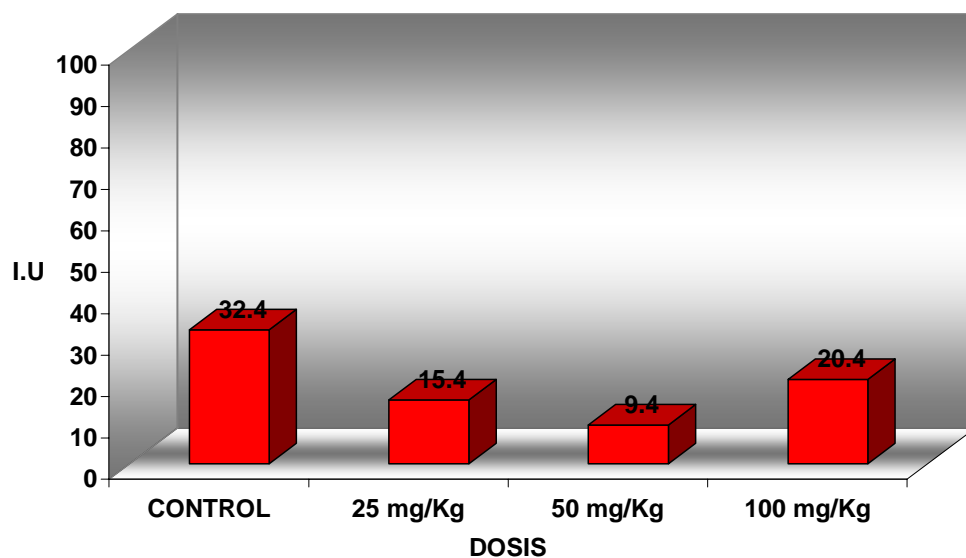
En la tabla 8 se muestra la sumatoria y la media aritmética del índice de úlcera de los diferentes lotes en duodeno.

Tabla 8. Índice de úlcera de los diferentes lotes en duodeno.

No. animal	A Blanco	B Control	C 25 mg/Kg	D 50 mg/Kg	E 100 mg/Kg
1	2	41	18	14	19
2	1	38	16	8	20
3	3	30	17	11	27
4	1	28	19	13	23
5	1	33	15	9	21
ΣIU	8	170	85	55	110
\bar{X}	1.6	34	17	11	22
\bar{X} corregido	1.6	32.4	15.4	9.4	20.4

X corregido: Se realizó calculando la diferencia entre la media de los lotes menos la media del lote blanco.

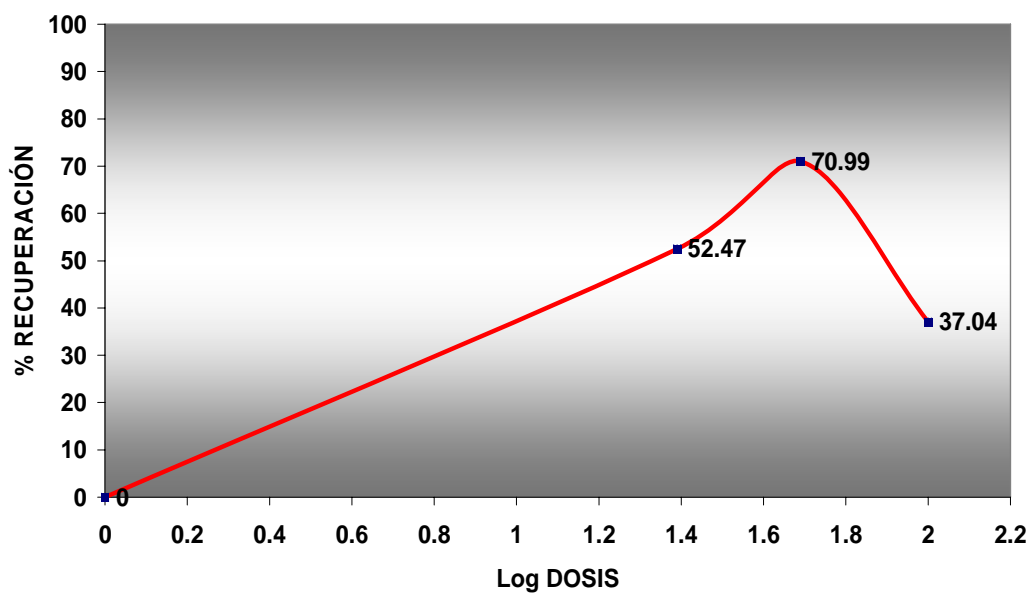
GRÁFICA 3. ÍNDICE DE ÚLCERA DE LOS DIFERENTES LOTES EN DUODENO



DOSIS	I.U.
Control	32.4
25 mg/Kg	15.4
50 mg/Kg	9.4
100 mg/Kg	20.4

En esta gráfica se muestra los diferentes lotes contra el índice de úlcera obtenido en duodeno, en donde se observa que en la dosis de 50 mg/Kg es donde existe el menor índice de úlcera.

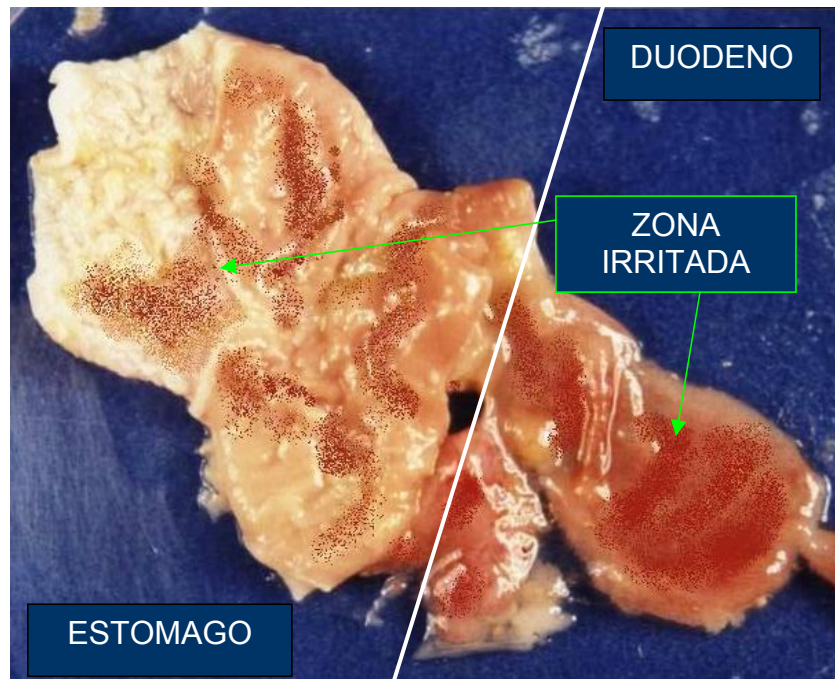
GRÁFICA 4. CURVA DOSIS RESPUESTA PARA DUODENO



Dosis	Log Dosis	% Recuperación
25 mg/Kg	1.39	52.47
50 mg/Kg	1.69	70.99
100 mg/Kg	2.0	37.04

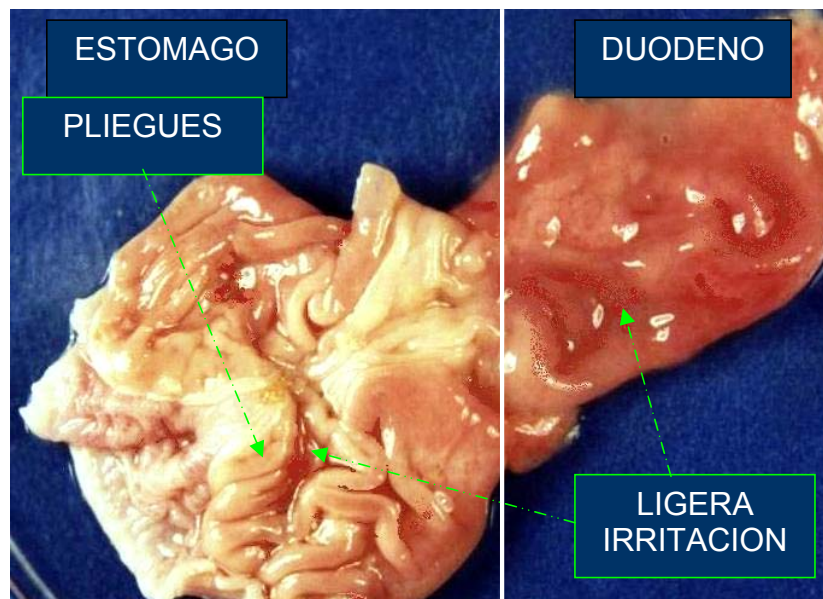
La gráfica muestra que existe mayor porcentaje de efecto curativo a un log dosis 1.69 (correspondiente a dosis de 50 mg/Kg).

Figura 15. Fotografía de estómago/duodeno de un animal perteneciente al lote con tratamiento te de Cuachalalate 25 mg/Kg.



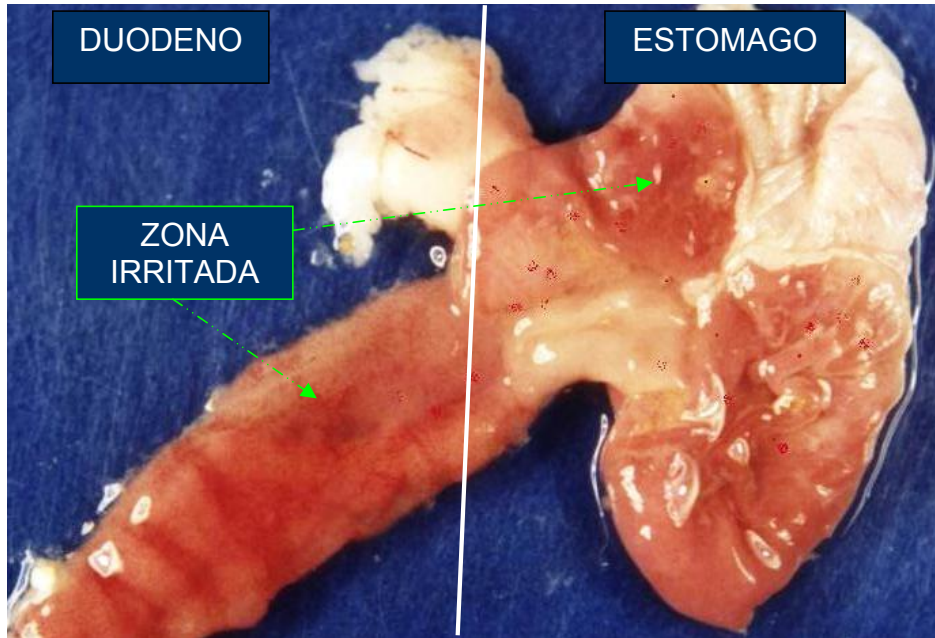
En esta fotografía se observa que la mucosa perdió sus pliegues, además presenta evidentes zonas de irritación.

Figura 16. Fotografía de estómago/duodeno de un animal perteneciente al lote con tratamiento te de Cuachalalate 50 mg/Kg.



En esta fotografía se observa que la mucosa conserva sus pliegues bien definidos y solo presenta una ligera irritación.

Figura 17. Fotografía de estómago/duodeno de un animal perteneciente al lote con tratamiento te de Cuachalalate 100 mg/Kg.



La fotografía muestra que la mucosa perdió sus pliegues, con zonas irritadas tanto en estómago como en duodeno.

VII. Discusión.

7.1 Propiedades organolépticas del té de Cuachalalate.

Las propiedades organolépticas halladas en el té de Cuachalalate son concordantes con lo reportado en la literatura: líquido de color rojizo con olor y sabor astringente.

7.2 Análisis microbiológico.

A pesar de los beneficios que poseen las plantas medicinales en la salud, no se puede descartar la presencia de problemas como:

- Intoxicaciones como consecuencia de una identificación errónea de la planta medicinal en cuestión.
- Contaminación por otras plantas o por productos químicos (pesticidas, productos de fumigación).
- Adulteración accidental o intencionada con metales, alcaloides, fármacos sintéticos, etc.
- Presencia de alérgenos no deseados que pueden ser de especial riesgo en personas con un sustrato alérgico previo.
- Efectos derivados del abandono de la terapia farmacológica convencional al sustituirlo por productos medicinales, inefectivos en muchos casos.
- Efectos derivados de la mezcla de distintas plantas medicinales cuyos principios activos es difícil o imposible identificar ya que proceden de diferentes partes de la planta después de sufrir procesos como machacado, pulverización, etc.
- Efectos derivados de la marcada variabilidad del contenido de principios activos, incluso de especies definidas y conocidas, dependiendo de la estación en que la planta ha sido recolectada, la zona, las condiciones de crecimiento y la parte de la planta utilizada (tallo, raíz, hojas, etc.).
- Efectos indeseables por interacciones con medicamentos.
- Contaminación por microorganismos (58).

Atendiendo al último punto, se realizó el análisis microbiológico del té de la corteza del Cuachalalate.

La contaminación de preparados de plantas medicinales proviene a partir de la forma y sitio en donde se cultivan o de su procesamiento. Este procesamiento incluye el secado, el cual puede realizarse de forma artesanal, al aire libre, o bien utilizando calor, pero a una temperatura inferior a los 30°C con el fin de que las plantas y hierbas conserven sus características organolépticas.

La presencia de microorganismos contaminantes en los preparados de plantas medicinales representa un riesgo potencial para la salud del consumidor, mas si en su preparación se utilizan condiciones que permitan la sobrevivencia de éstos.

La presencia de organismos coliformes evidencia la posibilidad de que estén presentes otros agentes etiológicos de infecciones para el ser humano, tales como E. coli, Shigella y Salmonella entre otros. Esta contaminación puede originarse a partir del riesgo con aguas negras, inadecuado almacenamiento o contaminación post-proceso.

Es típico suponer que el tratamiento térmico reducirá cualquier riesgo que presente para el consumidor la ingesta de un producto crudo. Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que al preparar el té de Cuachalalate, por la ebullición a que se es sometido, se elimina la carga microbiológica que trajera consigo la corteza ya que no se obtuvo ningún crecimiento microbiano (bacterias mesófilas aerobias, hongos/levaduras y organismos coliformes/E. coli).

Con los resultados de este análisis podemos afirmar que el consumo del té de la corteza de Cuachalalate es, desde el punto de vista microbiológico, seguro. Además podemos asegurar que la evaluación de la efectividad del té de Cuachalalate sobre las úlceras pépticas de ratas macho Wistar no va a ser interferida por contaminación microbiológica.

7.3 Inducción de la úlcera péptica.

La inducción de la úlcera se realizó utilizando como factores predisponentes:

1. Estrés, que se manifiesta por la manipulación de los animales.
2. Ayuno, al cual fueron sometidos los animales 24 horas antes del ensayo.

Y como agentes etiológicos:

1. Solución al 2% de naproxeno en alcohol de caña al 40% durante 2 días (principales agentes ulcerógenos).

En nuestros resultados se obtuvo una media de índice de úlcera (I.U) de 1.4 en el lote blanco, el cual se le resta a los otros lotes; con este grupo de experimentación solo se quiso comprobar si el estrés y el ayuno favorecieron a la formación de úlcera, siendo un mínimo ésta como lo indica la Tabla 7.

Una vez que se obtuvieron los I.U. corregidos se encontró que el lote control tuvo un I.U. de 62.6, lo cual es congruente con la acción ulcerosa del naproxeno y el alcohol de caña. El naproxeno, el cual forma parte del grupo farmacológico AINES (15), producen un daño en la mucosa gástrica de dos maneras:

I) Por medio de un mecanismo sistémico importante que implica la inhibición de COX (Fig. 18), y

II) Por medio de un mecanismo COX-independiente local; rompiendo la barrera mucosa gástrica, penetrando la capa de moco para alcanzar la superficie de las células epiteliales y difundirse en el lumen gástrico.

Durante ésta, las células del epitelio superficial pierden su hidrofobicidad y la capacidad para rechazar sustancias polares tales como HCl, mientras los AINES se difunden y acumulan dentro de las células. Aquí, se disocian en el citoplasma y al ser “atrapados” afectan la actividad enzimática, desacoplan la fosforilación oxidativa y suprimen la expresión y producción de las proteínas de choque térmico (HSP) las cuales son las responsables de la integridad celular (50).

La inflamación y las formas superficiales dañadas del epitelio, con células exfoliadas, permite la penetración de H⁺ luminal a la mucosa y que esta libere varios mediadores inflamatorios tales como el Leucotrieno B₄ (LT B₄) e histamina y dañe la pared microvascular, aumentando su permeabilidad y disminuyendo el flujo de sangre a la mucosa (Fig. 18) (50, 55).

Otro mecanismo de acción local de los AINES es la liberación por las células mucosales del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el cual regula positivamente a las moléculas de adherencia y activa a neutrófilos, dirigiendo su infiltración hacia la mucosa gástrica, la reducción del flujo sanguíneo hacia la mucosa y la formación de erosiones agudas y ulceración.

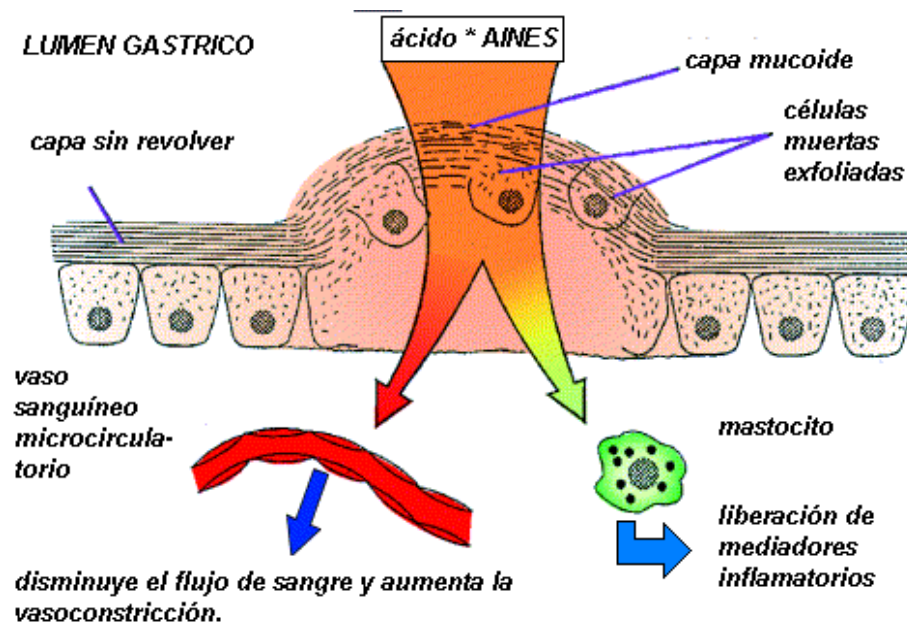


Figura 18. Dependencia del daño mucosal gástrico inducido por AINES por la acidez gástrica ($\text{pH} < 3.5$) y consecuencia de la difusión no iónica de AINES ácidos en las células mucosales con daño a estas células, disturbio en la microcirculación y la activación de mastocitos para la liberación de mediadores inflamatorios (LTB₄, Interleucina-1 β , y TNF α).

TNF- α también activa a las caspasas proapoptóticas vía estímulo factor nuclear kappa B (NF- κ B), que conduce a la apoptosis, provocando la pérdida excesiva de células en la mucosa y al desarrollo de la ulceración péptica durante la fase aguda y atrofia de las células del epitelio con gastritis atrófica subsiguiente, llamada gastritis C (química).

La inducción de apoptosis de la célula mucosal por AINES se acompaña por una caída en la biosíntesis de prostaglandinas, como anteriormente se dijo, debido a la supresión de COX y esto da lugar a disturbios en la microcirculación, al aumento de la actividad de los neutrófilos y su interacción con el endotelio dañado, conduciendo a la

obstrucción de tubos capilares con formación de trombos “blancos” descritos originalmente por Kitahora y Guth (50).

Datos clínicos y experimentales indican que los AINES tradicionales retrasan la curación de la úlcera péptica, interfiriendo con el factor de crecimiento epitelial (EFG), lo cual disminuye la proliferación celular en el margen de la úlcera y la angiogenesis en la base de la úlcera, además del retraso de la maduración del tejido granuloso (26, 44, 49, 56).

Aunque el alcohol absoluto (100%) se ha utilizado para causar experimentalmente lesiones en la mucosa de animales, la mayoría de los humanos no lo consumen a tales concentraciones. Cuando dosis moderadas (10%) de etanol se introducen directamente en el estómago, ningún daño significativo se observa en la mucosa. De hecho, el consumo de cantidades moderadas de alcohol ha sido asociado con una disminución de la ulceración gástrica y con la aceleración de la curación de la úlcera duodenal.

Estudios realizados por Babak y Mohajer (5) demostraron que el etanol a dosis bajas (menor o igual a 0.75%) no afecta la reepitelización. Así como los AINES, que a dosis bajas (menor o igual a 0.1 mM) tampoco la afecta. Sin embargo, cuando se mezclan etanol y un AINE se observa un efecto sinérgico, provocando una marcada inhibición (> 50%) de la reepitelización.

Estos estudios también indicaron que la acción inhibitoria de la combinación etanol/AINE no es debida a una citotoxicidad celular de estos reactivos. Los AINES y el etanol, si son agregados individualmente o en combinación no presentan una citotoxicidad significativa. Así, su acción inhibitoria parece ser directamente sobre el proceso de reepitelización.

Acerca de los posibles mecanismos intracelulares involucrados en la inhibición de la reepitelización, se sugiere que esta inhibición se media en parte por la inhibición de la formación de filamentos de actina (filamento proteico helicoidal formado por la polimerización de moléculas globulares de actina. Principal constituyente del citoesqueleto de todas las células eucariotas y parte del aparato contráctil del músculo esquelético). El requerimiento central de los filamentos de actina para las células emigrantes, las cuales están involucradas en la fase temprana de la

curación (rápida) de la úlcera péptica está bien establecido. La ruptura de los filamentos de actina conduce a una inhibición de la migración epitelial.

Mientras que el etanol o los AINES, cuando son administrados solos, tienen efectos mínimos sobre los filamentos de actina, la combinación etanol/AINE produce una desaparición casi completa de estos filamentos en el citoplasma, correlacionado con la inhibición de la migración celular. (20)

7.4 Tratamiento de la úlcera péptica en estómago y duodeno con té de la Corteza de Cuachalalate.

La administración del té de la corteza de Cuachalalate a una dosis de 50 mg/Kg reveló ser la más efectiva para la curación úlceras inducidas por etanol/naproxeno en ratas Wistar macho.

En la Gráfica 1 se observa que la administración del té de Cuachalalate disminuye el índice de úlcera de 62.6 (lote control) a 39.6 con la dosis de 25 mg/Kg; a 8.2 con la dosis de 50 mg/Kg en estómago y a 53.6 con la dosis de 100 mg/Kg. Por lo tanto, la dosis de 50 mg/Kg es la que muestra un mayor efecto curativo.

Estos resultados son concordantes con el análisis de las diferencias entre las medias de los tratamientos es estómago (Tabla 12), en donde se puede observar que no existe diferencia significativa entre el lote blanco y el lote de 50mg/Kg, lo cual refleja una considerable curación de las úlceras en estómago.

La curva dosis respuesta (Gráfica 2) también muestra que la dosis de 50 mg/Kg es la más efectiva, ya que logró el 86.91% de curación de las úlceras, porcentaje que es mayor con respecto a las dosis de 25 y 100 mg/Kg, las cuales obtuvieron 36.75 y 14.38% de curación, respectivamente.

A la dosis de 100 mg/Kg se observa un efecto de “rebote”, ya que muestra un bajo porcentaje de efecto curativo (14.38%). Además el análisis de diferencias entre medias de los tratamientos (Tabla 12) muestra que no existe diferencia significativa entre éste lote y el lote control. Esto quizás se deba a una pérdida de principios activos, ya que al preparar el té pudieron ser lábiles al calor o que pudo existir la formación de metabolitos, los cuales no se presentan de forma natural en la planta, pero aparecen a

consecuencia de las condiciones manejadas durante el proceso de experimentación, como la ebullición a la que fue sometida la corteza del Cuachalalate para la obtención del té (40, 63).

En duodeno, la administración del té de Cuachalalate también disminuye el índice de úlcera: de 32.4 (lote control) a 15.4 con la dosis de 25 mg/Kg; a 9.4 con la dosis de 50 mg/Kg y a 20.4 con la dosis de 100 mg/Kg. Por lo tanto, como lo mostrado en estómago, la dosis de 50 mg/Kg es la que muestra un mayor efecto curativo (Gráfica 3).

En el análisis de las diferencias entre las medias de los tratamientos es estómago (Tabla 14) se observa que existe diferencia altamente significativa entre el lote control y el lote de 50mg/Kg, lo cual manifiesta una notable curación de las úlceras en estómago.

En la curva dosis respuesta (Gráfica 4) se muestra que la dosis de 50 mg/Kg es la más adecuada, alcanzando el 70.99% de curación de las úlceras, el cual es superior con respecto a las dosis de 25 y 100 mg/Kg, las cuales obtuvieron 52.4 y 37.04% de curación, respectivamente.

Estudios recientes probaron que el Cuachalalate tiene un efecto cicatrizante en lesiones cutáneas de ratas Wistar, encontrándose que este permite una mejor reepitelización y remodelación de las cicatrices, favoreciendo la calidad de éstas y evitando que el tejido quede con marcas antiestéticas (33).

El ácido masticadienoico (amd) y el 3 α -hidroximasticadienoico (ahmd) (Fig. 12), constituyentes principales de la corteza de Cuachalalate también han sido aislados a partir de *Schinus terebinthifolius* y de *Pistacia therebinthus*. Ambos compuestos son triterpenos del tipo tirucalano y muestran una actividad anti fosfolipasa A₂ (PLA₂). Esto se ha sugerido debido a que existe una interacción directa entre el sitio activo de PLA₂ y el residuo carboxílico de los ácidos triterpenos. Además ahmd suprime completamente la producción de LTB₄ de leucocitos polimorfonucleares a 100 μ M.

Esta evidencia sugiere que la actividad antiinflamatoria de amd y ahmd depende de su habilidad para prevenir la producción de algunos mediadores proinflamatorios (39).

También se ha demostrado que el extracto acuoso, el extracto hexánico, amd y ahmd a partir de la corteza de Cuachalalate son viables para prevenir las respuesta inflamatoria y que amd y ahmd pueden inhibir la producción de óxido nítrico (NO) el cual es citotóxico en el proceso inflamatorio (39).

En base a lo revisado en la literatura, el té de la corteza de Cuachalalate puede producir su efecto de recuperación (curativo) de la siguiente forma:

1. Una inducción de la reepitelización probablemente asociada a la producción de EGF (Fig. 19).
2. La inhibición de la enzima PLA₂.
3. Supresión de la producción de LTB₄.
4. Supresión de la producción de NO.
5. Supresión de la ruptura de los filamentos de actina en las células epiteliales emigrantes (Tabla 9).

A la dosis de 100 mg/Kg se encontró un porcentaje de recuperación menor (14.38%) con respecto a las otras dos dosis probadas.

Tabla 9. Probable secuencia de la curación de la úlcera en nuestro estudio realizado (50).

TIEMPO (HORAS)	FASE	CAMBIOS MORFOLÓGICOS
0 – 3	Desarrollo de úlcera, retraso de fase.	Necrosis tisular y desarrollo de úlcera, infiltración inflamatoria, formación del margen de la úlcera (dediferenciación), desarrollo de tejido granuloso.
3 – 10	Fase temprana de curación (rápida)	Migración rápida de células epiteliales, contracción de la base de la úlcera
10 – 20	Fase de curación tardía (lenta)	Angiogénesis en la base de la úlcera, remodelación del tejido granuloso, reepitelización completa del cráter de la úlcera
20 – 40	Fase de reconstrucción	Reconstrucción de glándulas, musculares mucosae y propia.
40 - 150	Fase de maduración	Maduración y diferenciación de células especializadas.

VIII. Conclusiones

Se consiguió preparar el té al 2.5% de la corteza de *Amphiptheryngium adstringens*, hallando sus características organolépticas congruentes con lo reportado en la literatura.

Se comprobó la calidad microbiológica del té de *Amphiptheryngium adstringens*, siendo su consumo, microbiológicamente seguro.

Se logró reproducir la enfermedad ácido péptica (úlceras gastroduodenales) en ratas Wistar, induciéndolas farmacológicamente por medio de la administración de una solución al 2% de naproxeno en alcohol de caña al 40%.

Sobre este modelo experimental se evaluó el efecto terapéutico del té de la corteza de *Amphiptheryngium adstringens* originario del estado de Morelos, sobre dichas úlceras en base a la obtención de curvas dosis respuesta, encontrándose un mejor efecto terapéutico a dosis de 50 mg/Kg (dosis terapéutica), con 86.91 y 70.99% de recuperación en estómago y duodeno, respectivamente; y a dosis de 100 mg/Kg se manifiesta un efecto de “rebote” en el estómago.

IX. Anexos

9.1 Análisis estadístico (42).

Tabla 10. Grado de severidad de úlceras presentes en estómago.

LOTE BLANCO					LOTE CONTROL					LOTE 25 mg/Kg					LOTE 50 mg/Kg					LOTE 100 mg/Kg					
No. animal	1	2	3	4	I.U	1	2	3	4	I.U	1	2	3	4	I.U	1	2	3	4	I.U	1	2	3	4	I.U
1	2	0	0	0	2	6	5	3	4	41	6	3	2	0	18	4	5	0	0	14	7	0	0	3	19
2	1	0	0	0	1	12	4	6	0	38	0	4	0	2	16	8	0	0	0	8	0	6	0	2	20
3	3	0	0	0	3	15	3	3	0	30	0	1	1	3	17	3	4	0	0	11	1	5	0	4	27
4	1	0	0	0	1	11	4	3	0	28	3	5	2	0	19	2	4	1	0	13	0	6	1	2	23
5	1	0	0	0	1	7	3	4	2	33	4	1	3	0	15	5	2	0	0	9	3	7	0	1	21
ΣIU					8					170					85					55					110
\bar{X}					1.6					34					17					11					22
\bar{X}_c					1.6					32.4					15.4					9.4					20.4

- 1 = Grado de severidad 1
 2 = Grado de severidad 2
 3 = Grado de severidad 3
 4 = Grado de severidad 4

Análisis de varianza para el índice de úlcera en estómago para los diferentes tratamientos.

En la Tabla 7 se muestra que las medias aritméticas de cada grupo son diferentes, por lo que se procedió al análisis de varianza, como se muestra en la Tabla 11; en este se probó si la siguiente hipótesis se acepta o se rechaza:

Cuando $H_0 = \mu_A = \mu_B = \mu_C = \mu_D = \mu_E$ se acepta

Si H_i es diferente de H_0 se rechaza con $\alpha = 5\%$

De tablas (6) tenemos que el valor de Fisher es de 2.87, por lo tanto tenemos que $66.61 > 2.87$ por lo que la hipótesis se rechaza, esto significa que el grado de daño en cada grupo es diferente.

Posteriormente se realizó la prueba de Tukey para comparar las medias aritméticas de los tratamientos y así poder determinar que lote en específico provocó el rechazo de la hipótesis, en este caso corresponde a la diferencia entre medias correspondientes al lote control y entre el lote con tratamiento de te de Cuachalalate a dosis de 50 mg/Kg, en las cuales se presentan una diferencia altamente significativa como lo muestra la Tabla 12. La diferencia de medias es mucho mayor que el valor estudentizado (14.303 para Tukey).

Tabla 11. Análisis de varianza para el índice de úlcera en estómago para los diferentes tratamientos.

Fuente de Variación	g.l.	S.C.	C.M	“F”
Tratamientos	4	15232.6	3808.15	66.61
Error	20	1143.4	57.17	
Total	24	16376		

g.l.= Grados de libertad.

S.C= Suma de cuadrados de los tratamientos.

C.M= Cuadrados medios.

“F”= Valor de Fisher calculado.

Tabla 12. Diferencias entre las medias de los tratamientos en Estómago.

Diferencias entre medias		Significancia Tukey
LB – LC	1.4 – 62.6 = 61.2	++++
LB – L25	1.4 – 39.6 = 38.2	++
LB – L50	1.4 – 8.2 = 6.8	n.s
LB – L100	1.4 – 53.6 = 52.2	+++
LC – L25	62.6 – 39.6 = 23	+
LC – L50	62.6 – 8.2 = 54.4	+++
LC – L100	62.6 – 53.6 = 9	n.s
L25 – L50	39.6 – 8.2 = 31.4	++
L25 – L100	39.6 – 53.6 = 14	+
L50 – L100	8.2 – 53.6 = 45.4	+++

LC= Lote Control (Mezcla Alcohol de Caña-Naproxen 2% sin tratamiento con infusión)

LB= Lote Blanco

L25= Mezcla al 2% de alcohol de caña-naproxen con tratamiento te de Cuachalalate 25 mg/Kg.

L50= Mezcla al 2% de alcohol de caña-naproxen con tratamiento te de Cuachalalate 50 mg/Kg.

L100= Mezcla al 2% de alcohol de caña-naproxen con tratamiento te de Cuachalalate 100 mg/Kg.

n.s.= Diferencia No Significativa.

Análisis de varianza para el índice de úlcera en duodeno para los diferentes tratamientos.

En la tabla 8 se muestra que las medias aritméticas de cada grupo son diferentes, por lo que se procedió al análisis de varianza, como se muestra en la Tabla 13; en este se probó si la siguiente hipótesis se acepta o se rechaza:

Cuando $H_0 = \mu A = \mu B = \mu C = \mu D = \mu E$ se acepta

Si H_1 es diferente de H_0 se rechaza con $\alpha = 5\%$

De tablas (6) tenemos que el valor de Fisher es de 2.87, por lo tanto tenemos que $74.42 > 2.87$ por lo que la hipótesis se rechaza, esto significa que el grado de daño en cada grupo es diferente.

Posteriormente se realizó la prueba de Tukey para comparar las medias aritméticas de los tratamientos y así poder determinar que lote en específico provocó el rechazo de la hipótesis, en este caso corresponde a la diferencia entre medias correspondientes al lote control y entre los lotes con tratamiento de té de Cuachalalate 25 mg/Kg, con tratamiento de té de Cuachalalate 50 mg/Kg y con tratamiento de té de Cuachalalate 100 mg/Kg en las cuales se presentan diferencias significativas, como lo muestra la tabla 14 en donde se observa que el promedio de úlceras del lote control es mayor que el de los lotes con tratamiento de té de Cuachalalate a las 3 diferentes dosis y que la diferencia de medias es mucho mayor que el valor estudentizado (5.94 para Tukey).

Tabla 13. Análisis de varianza para el índice de úlcera en duodeno para los diferentes tratamientos.

Fuente de Variación	g.l.	S.C.	C.M	“F”
Tratamientos	4	2935.44	733.86	74.42
Error	20	197.2	9.86	
Total	24	3132.64		

g.l.= Grados de libertad.

S.C= Suma de cuadrados de los tratamientos.

C.M= Cuadrados medios.

“F”= Valor de Fisher calculado.

Tabla 14. Diferencias entre las medias de los tratamientos en Duodeno.

Diferencias entre medias		Significancia Tukey
LB – LC	1.6 – 32.4 = 30.8	++++
LB – L25	1.6 – 15.4 = 13.8	++
LB – L50	1.6 – 9.4 = 7.8	+
LB – L100	1.6 – 20.4 = 18.8	+++
LC – L25	32.4 – 15.4 = 17	++
LC – L50	32.4 – 9.4 = 23	++++
LC – L100	32.4 – 20.4 = 12	++
L25 – L50	15.4 – 9.4 = 6	+
L25 – L100	15.4 – 20.4 = 5	n.s
L50 – L100	9.4 – 20.4 = 11	+

LC= Lote Control (Mezcla Alcohol de Caña-Naproxen 2% sin tratamiento con infusión)

LB= Lote Blanco

L25= Mezcla al 2% de alcohol de caña-naproxen con tratamiento te de Cuachalalate 25 mg/Kg.

L50= Mezcla al 2% de alcohol de caña-naproxen con tratamiento te de Cuachalalate 50 mg/Kg.

L100= Mezcla al 2% de alcohol de caña-naproxen con tratamiento te de Cuachalalate 100 mg/Kg.

n.s.= Diferencia No Significativa.

El análisis de varianza es una técnica mediante la cual la variación total presente en un conjunto de datos se distribuye en varios componentes. Cada uno de estos componentes está asociado a una fuente específica de

variación de modo que en el análisis es posible averiguar la magnitud de las contribuciones de cada una de estas fuentes de variación total.

Se emplea Análisis de Varianza con el fin de estimar y probar la hipótesis acerca de las medias de las poblaciones (se prueba que las medias de los tratamientos son iguales como hipótesis nula o H_0 ; como hipótesis alterna H_i , que no es cierta H_0), es un diseño completamente aleatorio.

Para comprobar un Análisis de Varianza, se presenta a continuación un ejemplo tomando el caso del índice de úlcera en estómago de ratas a las cuales se les administró infusión de Cuachalalate en diferentes dosis, además de tener un grupo control, el cual presento diferencias altamente significativas.

Si $H_0 = \mu A = \mu B = \mu C = \mu D = \mu E$ Se acepta
 Si H_i es diferente a H_0 Se rechaza
 Con $\alpha = 5\%$

No. animal	A Blanco	B Control	C 25 mg/Kg	D 50 mg/Kg	E 100 mg/Kg
1	1	63	31	6	71
2	2	70	52	14	65
3	1	65	34	9	46
4	1	53	40	12	48
5	2	69	48	7	45
$\sum X_i$	7	320	205	48	275
\bar{X}_i	1.4	64	41	9.6	55
\bar{X} corregido	1.4	62.6	39.6	8.2	53.6

$i = 1$
 $j = 1$

 r

 855 = G

 33.08 = \bar{X}

$$X_i = \sum_{j=1}^r X_j \quad 7.0 \quad 320 \quad 205 \quad 48 \quad 275$$

$$\bar{X}_i = \sum_{j=1}^r \frac{X_j}{r} \quad 1.4 \quad 62.6 \quad 39.6 \quad 8.2 \quad 53.6$$

$$G = \sum_{i=1}^{\tau} X_i \quad 7.0 + 320 + 205 + 48 + 275 = 855$$

$$\bar{X} = \sum_{i=1}^{\tau} \frac{1.4 + 62.6 + 39.6 + 8.2 + 53.6}{5} = 33.08$$

El análisis de varianza es un proceso mediante el cual la variación total presente en un conjunto de datos se distribuye en componentes atribuibles a diferentes fuentes.

$$X_{ij} = \mu + \tau_i + \varepsilon_{ij}$$

Donde:

X_{ij} = Observaciones j-ésimas de la columna en el i-ésimo tratamiento

μ = Media global

τ_i = Efecto del i-ésimo tratamiento

ε_{ij} = Efecto experimental

Variación total

Suma de cuadrados total.

Es la suma de los cuadrados de las desviaciones de cada observación respecto a su media en todas las observaciones tomadas en conjunto (SC_t).

donde:

$$SC_t = \sum_{i=1}^{\tau} \sum_{j=1}^r X_{ij}^2 - Fc$$

Donde:

$$F_c = \frac{G^2}{r t} = \text{Factor de corrección}$$

r = Número de animales

t = Número de lotes

$$F_c = \frac{(855)^2}{5 (5)} = 29241$$

$$\begin{aligned} SC_t &= (38)^2 + (1)^2 + (2)^2 + \dots + (45)^2 - F_c \\ &= 45617 - 29241 \\ &= 16376 \end{aligned}$$

Con (r) (t) - 1 grado de libertad = 24 grados de libertad

Variación entre métodos

Suma de cuadrados de tratamientos.

Se emplea para cada grupo y tratamiento y obtener así la desviación al cuadrado de la media grupo con respecto a la gran media y multiplicar el resultado por el tamaño del grupo para poder sumarse estos resultados sobre todos los tratamientos.

$$SC_{\text{trat}} = \sum_{i=1}^{\tau} \frac{X_i^2}{r} - F_c$$

$$SC_{\text{trat}} = \frac{(7)^2 + (320)^2 + (205)^2 + (48)^2 + (275)^2}{5} - 29241$$

= 15232.6 con t - 1 grado de libertad 4 grados de libertad

Variación dentro de cada método.

Se comprenden los cálculos dentro de cada grupo, la suma de las desviaciones al cuadrado de las observaciones individuales respecto a la media (SC_{error}).

Para lote Blanco

$$(1)^2 + (2)^2 + \dots + (2)^2 - \frac{(7)^2}{5}$$

Para lote Control

$$(27)^2 + (23)^2 + \dots + (5)^2 - \frac{(320)^2}{5}$$

Para lote Cuachalalate 25 mg/Kg

$$(29)^2 + (48)^2 + \dots + (1)^2 - \frac{(205)^2}{5}$$

Para lote Cuachalalate 50 mg/Kg

$$(6)^2 + (6)^2 + \dots + (0)^2 - \frac{(48)^2}{5}$$

Para lote Cuachalalate 100 mg/Kg

$$(65)^2 + (64)^2 + \dots + (1)^2 - \frac{(275)^2}{5}$$

y realizar la sumatoria de los resultados pero como se sabe que:

$$SC_t = SC_{\text{trat}} + SC_{\text{error}}$$

$$SC_{\text{error}} = SC_t - SC_{\text{trat}} \quad \text{con } t \text{ (} r - 1 \text{) grados de libertad}$$

$$SC_{\text{error}} = 16376 - 15232.6 = 1143.4$$

$$\text{Con } 5 \text{ (} 5 - 1 \text{) = 20 grados de libertad}$$

A partir de la suma de cuadrados ya calculados (en realidad son los numeradores de las varianzas), es posible obtener las varianzas de cada fuente, conocidas como cuadrados medios (CM) que son las divisiones de la suma de cuadrados entre los grados de libertad correspondiente.

→	CM_{trat}	$15232.6 / 4 = 3808.15$
→	CM_{error}	$1143.4 / 20 = 57.17$

Ahora ya puede construirse la tabla de análisis de varianza (tabla 11).

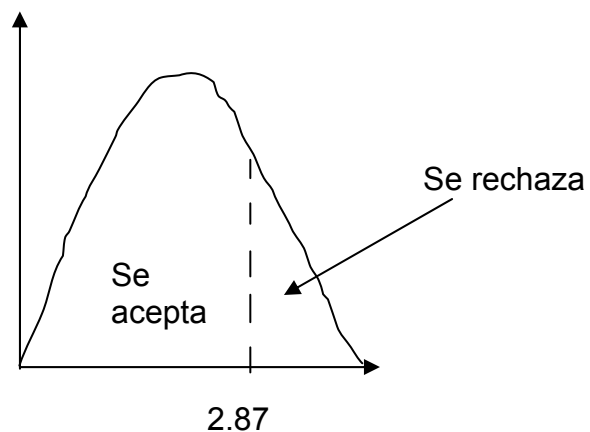
Para obtener el valor de "F" o Razón de Variación, la cual se refiere a la comparación entre los dos cuadrados medios o varianzas, se divide el cuadrado medio de tratamientos entre el cuadrado medio del error:

$$F = \frac{\text{Cuadrado Medio de Tratamientos}}{\text{Cuadrado Medio del Error}} = \frac{3808.15}{57.17} = 66.61$$

El factor "F" de Fisher, es necesario para responder a la hipótesis planteada al inicio, el cual se compara con el valor crítico de "F" que puede observarse en tablas (tablas A₁₀, A₁₁ de 3), donde se busca con los grados de libertad del numerador (grados de libertad de tratamientos) entre los grados de libertad del denominador (grados de libertad del error) y con α de 5% para detectar si hay diferencia significativa o altamente significativa entre las medias de tratamientos.

$\alpha = 5\%$

$F_{20} = 2.87$



Por lo tanto el valor obtenido de "F" calculado cae en el área de rechazo de la hipótesis nula.

Pruebas POST – ROVI

Estas pruebas se realizan para probar hipótesis sobre diferencias entre medias; las hipótesis son formuladas después de obtener el resultado experimental. Entre estas pruebas se encuentran: DMS, DUNCAN, SCHEFFE Y TUKEY (DMSH)

De las pruebas antes mencionadas se eligió TUKEY es un prueba de poca potencia (no deja pasar falsos resultados) pero es muy estricta.

En TUKEY (DMSH) es necesario conocer el factor “q”, que es el rango estudentizado con un nivel de significancia α , con “t” números de tratamientos y grados de libertad del error.

$$DMSH = q, t, g.l. \quad \bar{S}X$$

Donde:

$$\bar{S}X = \sqrt{q \frac{C.M_{error}}{r}}$$

q con $\alpha = 5\%$

t = 5 trats

g.l. error = 20

En la tabla A₈ de (3) se encuentran los percentiles de la distribución “q”, tomando los 20 g.l. del error se tiene que q = 4.23

$$\bar{S}X = 4.23 \sqrt{\frac{57.17}{5}} = 14.303$$

Todo número de la diferencia que exceda este valor 8.083 presenta diferencia significativa.

Por lo tanto si se consulta la tabla 11 se pueden ver la significancia entre las medias.

9.2 Índice de figuras.	Pág.
Figura 1. Anatomía del estómago.....	3
Figura 2. Diagrama de las glándulas en la mucosa del cuerpo del estómago humano.....	4
Figura 3. Diagrama de las capas de la pared del estómago, intestino delgado y colon.....	5
Figura 4. Secreción del HCl por las células parietales en el estómago.	6
Figura 5. Diagrama compuesto de una célula parietal.....	7
Figura 6. Regulación de la secreción de ácido gástrico por la célula parietal.....	9
Figura 7. Mecanismo de defensa de la mucosa gastroduodenal.....	14
Figura 8. Papel del flujo sanguíneo en la génesis de la lesión mucosal	17
Figura 9. El <i>H. Pylori</i> como un Caballo de Troya.....	24
Figura 10. Árbol Cuachalalate.....	43
Figura 11. Corteza de Cuachalalate.....	44
Figura 12. Constituyentes principales de la corteza de Cuachalalate...	46
Figura 13. Fotografía de estómago/duodeno de un animal perteneciente al lote control.....	55
Figura 14. Fotografía de estómago/duodeno de un animal perteneciente al lote blanco.....	55
Figura 15. Fotografía de estómago/duodeno de un animal perteneciente al lote con tratamiento té de Cuachalalate 25 mg/Kg.....	62
Figura 16. Fotografía de estómago/duodeno de un animal perteneciente al lote con tratamiento té de Cuachalalate 50 mg/Kg.....	62
Figura 17. Fotografía de estómago/duodeno de un animal perteneciente al lote con tratamiento té de Cuachalalate 100 mg/Kg.....	63
Figura 18. Dependencia del daño mucosal gástrico inducido por AINES.....	67
Figura 19. Representación de curación de la úlcera.....	72

9.3 Índice de tablas.	Pág.
Tabla 1. Efectos de las prostaglandinas en el estómago.....	12
Tabla 2. Causas de úlcera péptica.....	14
Tabla 3. AINES aprobados por la FDA.....	19
Tabla 4. Factores de riesgo para el desarrollo de úlcera inducida por AINES.....	20
Tabla 5. Pautas terapéuticas para el control farmacológico del brote agudo de la úlcera gastroduodenal.....	39
Tabla 6. Regímenes de tratamiento para <i>H. pylori</i>	42
Tabla 7. Índice de úlcera de los diferentes lotes en estómago.....	56
Tabla 8. Índice de úlcera de los diferentes lotes en duodeno.....	59
Tabla 9. Probable secuencia de la curación de la úlcera en nuestro estudio realizado.....	71
Tabla 10. Grado de severidad de úlceras presentes en estómago.....	74
Tabla 11. Análisis de varianza para el índice de úlcera en estómago para los diferentes tratamientos.....	75
Tabla 12. Diferencias entre las medias de los tratamientos en Estómago.....	76
Tabla 13. Análisis de varianza para el índice de úlcera en duodeno para los diferentes tratamientos.....	78
Tabla 14. Diferencias entre las medias de los tratamientos en Duodeno.....	79

9.4 Índice de gráficas.	Pág.
Grafica 1. Índice de úlcera de los diferentes lotes en estómago.....	57
Grafica 2. Curva dosis-respuesta para estómago.....	58
Grafica 3. Índice de úlcera de los diferentes lotes en duodeno.....	60
Grafica 4. Curva dosis-respuesta para duodeno.....	61

9.5 Abreviaturas.

AINES	Antiinflamatorios no esteroideos.
Amd	Ácido masticadienoico.
Ahmd	Ácido 3 α -hidroximasticadienoico.
ATP	Adenosin trifosfato.
bFGF	Factor de crecimiento de fibroblastos básico.
cagA	Gen asociado a citotoxinas A.
cAMP	Adenosin monofosfato cíclico.
COX-1	Ciclooxigenasa-1.
COX-2	Ciclooxigenasa-2.
C.M.	Cuadrados medios.
C.M. error	Cuadrados medios del error.
C.M. trat.	Cuadrados medios de tratamientos.
ECL	Enterochromaffin-like cells.
EGF	Factor de crecimiento epitelial.
F	Razón de variación.
Fc	Factor de corrección.
FDA	Food and Drug Administration.
fMLP	Péptido N-formilado.
G_i	Proteína G inductora.
G_s	Proteína G supresora.
g.l.	Grados de libertad.
<i>H. pylori</i>	<u><i>Helicobacter pylori</i></u> .
Ho	Hipótesis nula.
Hi	Hipótesis alterna.
IL-8	Interleucina-8.
iNOS	Oxido nítrico sintasa inducible.
I.U.	Índice de úlcera.
IUCN	Unión Internacional de Conservación de la Naturaleza y Recursos Naturales.
LTB₄	Leucotrieno B ₄ .
MALT	Tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica.
mEq	Miliequivalentes.
NF-kB	Factor nuclear kappa B.
N	Normal.
NO	Oxido nítrico.
NOM	Norma Oficial Mexicana.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PAF	Factor activador de plaquetas.
PLA₂	Fosfolipasa A ₂ .
PG	Prostaglandinas.
PGE₁	Prostaglandina E ₁ .
PGE₂	Prostaglandina E ₂ .
PGD₂	Prostaglandina D ₂ .
PGI₂	Prostaglandina I ₂ .
q	Rango estudentizado.

r	Número de animales.
Receptor H₂	Receptor de Histamina tipo 2.
Receptor M₃	Receptor Muscarinico tipo 3.
rRNA	Ácido ribonucleico ribosomal.
S.C. error	Suma de cuadrados del error.
S.C. trat	Suma de cuadrados de tratamientos.
S.C.t	Suma de cuadrados total.
SNC	Sistema Nervioso Central.
t	Número de lotes.
TGFα	Factor del Crecimiento Transformante alfa.
TNF-α	Factor de Necrosis Tumoral alfa.
ufc	Unidades formadoras de colonias.
WWF	Fundación Mundial de la Vida Salvaje.
X	Media por lote.
X_{ij}	Observaciones j-esimas de la columna en el i-ésimo tratamiento.
ΣU	Sumatoria de índice de úlcera.
μ	Media global.
τ_i	Efecto el i-ésimo tratamiento.
ε_{ij}	Efecto experimental.

9.6 Glosario.

Anamnesis:	Interrogatorio del enfermo, por parte del médico, sobre su enfermedad, antecedentes, etc., para fundamentar el diagnóstico.
Anorexia:	Falta de apetito.
Anoxia:	Déficit de oxígeno en tejido.
Cardias:	Orificio esofágico del estómago; boca del estómago.
Concomitante:	Acompañar una cosa a otra, u obrar una cosa con otra.
Epigastrio:	Región del abdomen, desde el esternón hasta cerca del ombligo.
Gastrinoma:	Tumor de los islotes de Langerhans del páncreas, que segregan gastrina.
Ginecomastia:	Hipertrofia de las mamas en el varón.
Hemograma:	Relación del número, proporción y variaciones de los hematíes y leucocitos contenidos en la sangre.
Hipernatremia:	Se define como la concentración sérica de sodio mayor a 145 mEq/L. Es el resultado de la pérdida de agua mayor que de soluto, o bien se debe a una ganancia sódica absoluta.
Hiperplasia:	Excesiva multiplicación de células normales en un órgano o tejido.
Hipoclorhidria:	Disminución de la acidez (debida al ácido clorhídrico) normal del jugo gástrico.
Hipoxia:	Déficit de la concentración de oxígeno en la sangre.
Infusión:	Extracción discontinua o simultánea en la cual se trabaja con un disolvente (agua) a temperatura próxima a la ebullición, en el que se introduce la droga que se quiere extraer y a continuación se deja enfriar el conjunto hasta temperatura ambiente.
Lenticela:	Abertura en forma de cráter de volcán de los troncos y cortezas suberificadas de las plantas, que permite el paso del aire atmosférico al interior del parénquima cortical.

Litiasis:	Mal de piedra, precipitación con formación de cálculos en el conducto excretorio de un órgano.
Mesófilo:	Un organismo es mesófilo cuando tiene una temperatura óptima de crecimiento comprendida entre 20°C y 45°C. La temperatura mínima se encuentra en el rango de 15°C a 20°C y la temperatura máxima en torno a 45°C. La gran mayoría de los microorganismos son mesófilos, incluidos los patógenos.
Natriuresis:	Excreción urinaria de cantidades anormalmente grandes de sodio. Aparece al administrar diuréticos natriuréticos y en diversos trastornos endocrinos y metabólicos.
Noxas:	Alteraciones localizadas en cualquier parte del organismo, lo cual repercute patológicamente en los mecanismos de control y regulación.
Parestesia:	Sensación o conjunto de sensaciones anormales, especialmente el hormigueo, adormecimiento o ardor que experimentan en la piel ciertos enfermos del sistema nervioso o circulatorio.
Patognomónico:	Síntoma que caracteriza y define una determinada enfermedad.
Peristalsis:	Movimiento de contracción propio de los conductos provistos de fibras circulares y longitudinales.
Pernicioso:	Gravemente dañoso y perjudicial.
Postema:	Absceso supurado.
Puérpera:	Mujer recién parida.
Secretagogo:	Que estimula la secreción de las glándulas.
Té:	Extracción discontinua o simultánea en la cual se pone en contacto la droga con el disolvente (agua) y el conjunto se lleva hasta la temperatura de ebullición, manteniendo dicha ebullición durante 5 – 30 minutos.
Tintura:	Bebida medicinal que resulta del cocimiento ligero de una o varias hierbas y otros ingredientes en agua.
Tisana:	Preparaciones acuosas en las que se aprovecha el poder de extracción que el agua posee.

X. Referencias.

1. Aldoori WH, et-al. A prospective Study of alcohol, smoking, caffeine and the risk of duodenal Ulcer in men. *Epidem.* **8**, 420–424, 1997.
2. Alfred A. de Lorimier, Alcohol, Wine and Health. *Am. J. Surg.* **180**, 357–361, 2002.
3. Antonio José Lara, et-al. Métodos de evaluación de la actividad farmacológica de plantas medicinales. CYTED/CNP. Programa Iberoamericano de ciencia y tecnología para o desenvolvimiento. Brazil. 2002.
4. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut.* **28**, 527–532, 2002.
5. Babak Mohajer et al. Low dose ethanol potentiates indomethacin induced inhibition of wound re-epithelialization in duodenal monolayers. *Life Sciences* **70**, 3143–3153, 2002.
6. Bauer, E. L. Manual de Estadística para Químicos. Alambra. España. 1974. p.p. 174-177.
7. Brenner H, Rothenbacher D, et al. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter Pylori* infection: cross sectional study. *BMJ.* **315**, 1489 –1492, 1997.
8. Christopher J. Godshall. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer disease. *Am. J. Surg.* **183**, 2–3, 2002.
9. Clark, Brater J. Farmacología Médica Goth. 13ª edición. Editorial Mosby (1993). Pág. 375 – 405.
10. David J. Bjorkman. Current Status of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Use in the United States: Risk Factors and Frequency of Complications. *Am. J. Med.* **107(6A)**, 3S–10S, 1993.
11. Escobedo J., C. J. A. Escamilla C. M. López y G. A. Fajardo. Salud Pública de México. **29** (3), 219, 1987.
12. Francisco Javier Bosques-Padilla, et-al. Comparison of *Helicobacter pylori* Prevalence in Symptomatic Patients in Northeastern Mexico with the Rest of the Country: It's Association with Gastrointestinal Disease. *Arch. Med. Res.* **34**, 60–63, 2003.

13. G. Olivera Ortega et-al. Phytochemical study of cuachalalate (Amphipterygium adstringens, Schide ex Schlecht). J. Ethnopharmacol. **68**, 109-115, 1999.
14. Garret A. FitzGerald, et-al. The Coxibs, Selective Inhibitors of Cyclooxygenase-2. N. Engl. J. Med. **345** (6), 433-442, 2002.
15. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Vol. I y II. 9ª Edición. Ed. McGraw-Hill Interamericana. México (1996). pp. 1995.
16. Graham DY, et al. Prevention of NSAID induced gastric ulcer with misoprostol: multicentre, doubleblind, placebo-controlled trial. Lancet. **II**, 1277–1280, 1998.
17. Guyton, C. Arthur. Tratado de fisiología médica. 8ª Edición. Edit. Mc Graw – Hill. México (1991).
18. Hanby AM, et al. Spasmolytic polypeptide is a major antral peptide: distribution of the trefoil peptides human spasmolytic polypeptide and pS2 in the stomach. Gastroenterol. **105**, 1110–1116, 1993.
19. Hariganesh k., et al. Effect of Dimethylglycine on gastric ulcers in rats. J. Pharm. Pharmacol. **52**, 1519 – 1522, 2000.
20. Hawkey CJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and ulcers: facts and figures multiply, but do they add up? BMJ. **37**, 278–284, 1990.
21. Hollister, L. E. Antianxiety agents. Elsevier Sci. Publishers. B.V. 107 – 125, 1984.
22. Hollister, L. E. Clinical pharmacology of psychotherapeutic drugs. New York. 12 – 49, 1978.
23. Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am. J. Gastroenterol. **93**: 2330 – 2338, 1998.
24. Instituto Nacional Indigenista. 1994. Atlas de las plantas de la medicina tradicional mexicana I. México. Pág. 58.
25. James A. Duke. Handbook of Medicinal Herbs. Editorial CRC Press, Inc. U.S.A. (2000) Pág. 130 – 132.
26. Jesús Florez. Farmacología humana. 3ª Edición. Editorial MASSON, S.A. Barcelona (1997) pp. 917.

27. John Horn. The proton pump inhibitors: Similarities and Differences. Clin Ther. **22**, 266-280, 2000.
28. Katzung, G.B. Farmacología básica y clínica. 4ª edición. Editorial El Manual Moderno. (1991) Pág. 268 – 281.
29. Kearney DJ. Retreatment of *Helicobacter pylori* infection after initial treatment failure. Am. J. Gastroenterol. **96** (44), 1335 – 1339, 2001.
30. Koneman Elmer W. Diagnóstico microbiológico. Texto y Atlas a color. 5ª Edición. Editorial Médica Panamericana. EE.UU. (1992). Pág. 1359.
31. La Enfermedad Ulcerosa Péptica tiene Causa Infecciosa. Medical Mag. **54** (6), 58 – 63, 1996.
32. Langman MJS, et al. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet. **343**, 1075–1078, 1994.
33. Lara O. F. y C. M. Alonso. 1996. Plantas medicinales de México: composición, usos y actividad biológica. UNAM. México. Pág. 137.
34. Litter, M. Compendio de farmacología. 4ª edición. Editorial El Ateneo. Argentina (1988). Pág. 115 – 133.
35. M. Soriano-Garcia, et-al. Structure and Stereochemistry of Masticadienonic Acid. Acta Cryst. **C43**, 990-992, 1987.
36. Marimon JM, et al. In vitro Bactericidal effect of wine against *Helicobacter pylori*. Am. J. Gastroenterol. **93**, 1392, 1998.
37. Miller, Dana. Tendencias hacia la automedicación. Atención Médica. 12 (13), 64 – 65, 2000.
38. Navarrete, A., Mata, R., Delgado, G. Alkylanacardic acids from *Amphiptheryngium adstringens*. Planta Méd. **55**, 579, 1989.
39. Oviedo-Chavez, T. Ramirez-Apan, M. Soto-Hernandez, M. Martinez-Vazquez. Principles of the bark of *Amphiptheryngium adstringens* (Julianaceae) with anti-inflammatory activity. Phytomed. **11**, 436–445, 2004.
40. Pei-Show-Juo. CONCISE Dictionary of biomedicine and molecular biology. Editorial CRC Press. London, England, (1996). Pag. 98.
41. Querol D. 19???. Genetic resources: a practical guide to their conservation. Zed Books Ltd. UK, Third World Network Malaysia. Pág. 252.

42. Rangel, Trujano Lidia. Tesis Profesional: Estudio comparativo de los efectos adversos producidos en ratas Wistar blancas por dos compuestos contraceptivos inyectables de uso comercial en México. FES-Cuautitlán. México. 1988. (Anexo) p.p. 39-47.
43. Reubi JC, et al. Persistent lack of somatostatin receptors in gastric mucosa of healing ulcers in rat. Gastroenterol. **107**, 339–346, 1994.
44. Schmassmann A, et-al. Influence of acid and angiogenesis on kinetics of gastric ulcer healing in rats: interaction with indomethacin. Am. J. Physiol. **268**, G276–G285, 1995.
45. Schmassmann A. Mechanisms of Ulcer Healing and Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Am. J. Med. **104** (3A), 43S–51S, 1998.
46. Secretaría de Salud. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos. México (2001) Pág. 12-14.
47. Silverstein FE, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Ann. Intern. Med. **123**, 241–249, 1995.
48. Soly Bensabat. Stress. 2ª Edición. Editorial Mensajero. (1987).
49. Tarnawski A, et al. Increased expression of epidermal growth factor receptor during gastric ulcer healing in rats. Gastroenterol. **102**, 695–698, 1992.
50. Teresa Pawlik, et al. Impact of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on gastric ulcerogenesis in experimental animals and in humans. Eur. J. (2002).Pag. Pharmacol. **449** (1-2), 1-15, 2002.
51. Treiber G. The influence of drug dosage on *Helicobacter pylori* eradication: a cost-effectiveness analysis. Am. J. Gastroenterol. **91**, 246 – 257, 1996.
52. Uribe Misael. Tratado de Medicina Interna. 2ª Edición. Tomo 1. Editorial Médica Pamericana. México, D.F. (1995) 844 – 849.
53. Villalobos P. J. et – al. Rev. Inv. Clin. **12**, 429, 1960.
54. Villalobos P. J. Gastroenterología. Vol 1., 2ª Edición. Editorial Méndez Oteo, México (1985).

55. William F. Ganong. Fisiología Médica. 18 Edición. Editorial El Manual Moderno. México (2002). Pag. 511-523.
56. Wright NA, et al. Induction of a novel epidermal growth factor–secreting cell lineage by mucosal ulceration in human gastrointestinal stem cell. Nature. **343**, 82– 85, 1990.
57. <http://www.conafor.gob.mx>
58. <http://www.cfnavarra.es/BIF/boletines/14/1401.htm#Introducción>
59. <http://www.cucba.udg.mx>
60. <http://www.gravenida.com/nuevaera/terapias/plantas.htm>
61. <http://www.impcdsm.edu.mx>
62. <http://www.star-society.org>
63. <http://members.tripod.com/aromaticas/Plantas.html>
64. <http://www.virtual.unal.edu.co>