



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“Estudio microscópico e histológico del efecto
antiulceroso de la decocción Koheleria Deppeana
(Tlalchichinole)”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA:

**ALFONSO SERGIO LUNA GÓMEZ
FERNANDO LOZANO CARMONA**

ASESOR:

M. en C. Lidia Rangel Trujano

COASESORES

Q. F. I. Guadalupe Koizumi Castro

M.V.Z. Germán Isauro Garrido Fariña



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:

✚ A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

Por permitirnos ser parte de la mejor institución académica de Latinoamérica.

✚ A LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN IZCALLI, CAMPO 1

Por todo el apoyo que se nos otorgó: Académicos, Material, Instalaciones, Conocimientos, etc.

✚ A NUESTRA ASESORA M. en C. LIDIA RANGEL TRUJANO

Infinitamente agradecidos por todo su apoyo, confianza, conocimientos, también por la paciencia y tolerancia, gracias por toda su ayuda brindada para la realización de este proyecto, por la capacidad de guiar nuestras ideas, por ser una de las partes más importantes de este trabajo.

✚ A MIS COASESORES Q.F.I. MARIA GUADALUPE KOIZUMI Y AL Dr. GERMAN GARRIDO

Gracias por todo su apoyo y conocimientos transferidos, porque gracias a su ayuda y sus consejos se logro terminar este trabajo, en verdad nos sentimos profundamente agradecidos por toda la ayuda brindada.

✚ A LA UNIDAD DE BIOTERIO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNAM

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

- ✓ Dr. Enrique Pinzón Estrada
- ✓ Dr. Ismael Torres Saldaña
- ✓ Dr. Victor Manuel Salgado Alfaro

DEDICATORIAS FERNANDO:

A DIOS:

Por permitirme nacer en esta época, por la familia que me dio y por estar conmigo día a día.

A MIS PADRES:

Por su amor, por sus ejemplos y por hacerme sentir que nací en la mejor familia del mundo y espero Dios me brinde la entereza para honrar a esta familia por el resto de mis días.

A MIS HERMANOS:

Por sus consejos, su amistad y en algunas ocasiones su complicidad.

A SYNAÍ:

Le agradezco todo su amor y confianza que ha depositado en mí y por enseñarme el significado de la ternura.

A TODOS LOS CUATES:

Miriam, Alma, Chio, el Guapo, Memo, Carlos, el Cocol, Juan Carlos, y hasta el Poncho, aun cuando a veces se pone de gruñón, en verdad que la vida no sería igual sin ustedes.

DEDICATORIAS ALFONSO:

✚ A MIS PADRES (Carmen Gómez Ezcamilla y Alfonso Luna Calvo)

Quizá esta me sea la parte más difícil de escribir, ya que recordando tantas cosas que tengo que agradecerles, quedaría a deber más de un millón de hojas para decirles lo mucho que me han apoyado y me cuesta trabajo resumirlo en tan solo un espacio. Este apoyo recibido, me demuestra que no puede haber amor más puro en el mundo que el que me han dado y eso, es lo que me ha impulsado a salir adelante en cada tropiezo al que me he enfrentado en mi camino, a soñar y a cumplir mis objetivos.

Gracias MAMA, por siempre estar conmigo de esta forma tan incondicional, gracias por cada sonrisa al llegar, por cada preocupación, cada consejo, por todos tus cariños y por tanto amor, muchas gracias por haber estado conmigo en este camino por cansarte y desvelarte junto a mi siempre que me ayudaste en mis tareas y en la realización de esta tesis, mil gracias por siempre apoyarme en todo de esa forma tan incondicional. Eres simplemente una mujer extraordinaria y la mejor mamá del mundo. MUCHAS GRACIAS!!!!

Gracias PAPA por todo el apoyo que siempre me has brindado, gracias por todos tus consejos que te juro, los llevo presentes a diario, es tan impresionante, el efecto que causan tus palabras para conducir mi vida infinitamente gracias porque todos ellos han estado llenos de amor y de confianza, muchas gracias por todos tus conocimientos compartidos, por ser estricto y por guiarme al camino del estudio. Eres el mejor ejemplo de mi vida en todos los aspectos y el mejor padre que un hijo se pueda encontrar. Esto es el mejor legado que me puedes dar. MUCHAS GRACIAS!!!!

Gracias a los dos, por cada regaño y cada castigo, gracias por la confianza que no perdieron en mi, por todas las palabras de impulso y ese amor que ha diario me dan, le doy gracias a dios por haberme puesto en su camino.

Sé, que jamás podre agradecerles ni la mitad de las cosas que me han dado, por el momento solo puedo dedicarles cada uno de mis logros; hago suyo este paso de mi camino, que bien, es solo un poco de la retribución al amor y a sus esfuerzos, ya que se, estuvieron, están y estarán por siempre a mi lado y por siempre en mi corazón.

LOS ADMIRO Y LOS AMO MUCHO!!!!

A MI HERMANA MIRNA LUNA

Por los buenos, malos, divertidos y tristes momentos que hemos pasado juntos, por ser la hermanita que siempre quise, sé que no te lo digo a diario, pero quiero que sepas que te amo y estoy muy orgulloso de ti y de tus logros, ahora empiezas un nuevo paso en tu vida, un paso muy importante, ya que va a definir lo que serás por el resto de tu vida, ten, la total seguridad que te apoyaré siempre en todo y espero que muy pronto también llegues a compartir con nosotros la alegría que hoy siento. Te amo y te admiro mucho hermanita, dios te bendiga siempre.

A LILIANA

A mi hermoso champiñón, cuantas cosas te puedo decir, muchas gracias por estos casi 4 años de estar a mi lado en los cuales hemos compartido tantas cosas hermosas y ahora estás conmigo en este día tan importante para mí, te dedico parte de este logro a ti, mi compañera inseparable de cada jornada; gracias por todo el apoyo incondicional que me has dado, gracias por tu confianza y por todo tu amor, gracias por ser la mujer con los mejores sentimientos que he conocido, soy muy feliz a tu lado, me regalas a diario un sentimiento muy hermoso y con eso me haces sentir el hombre más feliz del mundo. Te amo champiñón hermoso!!!

A MI ABUELITA IRENE CALVO Y A MI ABUELITO ALFONSO LUNA

Gracias por compartir tantas cosas conmigo, por tantas enseñanzas y tantos momentos hermosos que me han regalado, gracias por todos sus consejos y por todo su amor, son un gran ejemplo a seguir y una parte muy importante en mi vida ya que los amo infinitamente y los admiro muchísimo, doy gracias a dios de que compartan estos momentos conmigo, me llena de felicidad.

A MI ABUELITA ESTHER EZCAMILLA

Gracias por cuidarme cuando era un niño y también cuando estudiaba en la universidad, muchas gracias por recibirme en tu casa y por siempre escucharme, te dedico este logro por todo tu apoyo, por todo tu amor y tu cariño, te admiro muchísimo abuelita y te amo por igual.

A MIS AMIGOS DE SIEMPRE

Erick, Adrian, Jorge, Pepe, Tania, Martin y Violeta por todos los buenos momentos, consejos y apoyo que siempre me han brindado, todos ustedes son una parte muy importante en mi vida y espero mantengamos esta buena amistad durante muchos años.

A MIS AMIGOS DE LA FACULTAD

Juan, Hermes, Marco, Florencia, Yessenia, Juan Manuel, Jorge, Uriel, Janet y Fernando. Vivimos y seguiremos viviendo tantas cosas, que buenas pachangas nos aventamos, pero también a cuanta presión nos enfrentamos. Gracias por todo amigos.

ESTUDIO MICROSCÓPICO E HISTOLÓGICO DEL EFECTO ANTIULCEROSO DE LA DECOCCIÓN DE *Kohleria deppeana* (TLALCHICHINOLE).

INDICE.

1. OBJETIVO
2. INTRODUCCIÓN
- 3.- ANATOMÍA DEL ESTÓMAGO
- 4.- CAPAS DEL TUBO DIGESTIVO
- 5.- MUCOSA
 - 5.1.- FACTORES INTRÍNSECOS DE PROTECCIÓN DE LA MUCOSA
 - 5.2.- FACTORES INTRÍNSECOS DE AGRESIÓN DE LA MUCOSA
 - 5.3.- FACTORES EXTRÍNSECOS DE AGRESIÓN DE LA MUCOSA
- 6.- LA DIGESTIÓN
- 7.- ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL DUODENO
- 8.- ÚLCERA PÉPTICA
 - 8.1.- SÍNTOMAS DE LA ÚLCERA PÉPTICA
 - 8.2.- ULCERACIONES DE FORMA AGUDA
 - 8.3.- ÚLCERAS DE EVOLUCIÓN CRÓNICA
- 9.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
 - 9.1.- ANTIACIDOS
 - 9.2.- ANTIHISTAMÍNICOS O BLOQUEADORES DE H₂
 - 9.3.- ANTICOLINÉRGICOS
 - 9.4.- INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES
 - 9.5.- AGENTES QUE TIENEN COMO BLANCO A *Helicobacter pylori*

- 10.- FITOQUÍMICA
- 11.- PROCESO DE LA EXTRACCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS
- 12.- FITOTERAPIA
- 13.- KOHLERIA DEPPEANA (TLALCHICHINOLE)
- 14.- PREPARACIONES DE PLANTAS MEDICINALES
- 15.- MODELOS EXPERIMENTALES PARA LA INDUCCIÓN DE ÚLCERAS
- 16.- METODOLOGÍA
 - 16.1.- MATERIAL DE LABORATORIO
 - 16.2.- EQUIPOS
 - 16.3.- REACTIVOS
 - 16.4.- MATERIAL BIOLÓGICO
 - 16.5.- PREPARACIÓN DE LA DECOCCIÓN DEL TLALCHICHINOLE
 - 16.6.- INDUCCIÓN DE LA ÚLCERA
 - 16.7.- ADMINISTRACIÓN DEL FITOFÁRMACO
 - 16.8.- ESTUDIO MACROSCÓPICO
 - 16.9.- ESTUDIO HISTOLÓGICO
 - 16.9.1.- TREN DE DESHIDRATACIÓN
 - 16.9.2.- INCLUSIÓN EN PARAFINA Y MONTAJE
 - 16.9.3.- TREN DE TINCIÓN
- 17.- RESULTADOS Y ANALISIS DE RESULTADOS
- 18.- CONCLUSIONES
- 19.- BIBLIOGRAFÍA

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el efecto antiulceroso de *Kohleria deppeana* (Tlalchichinole) mediante un estudio microscópico e histológico, para obtener la dosis terapéutica a la cual se obtiene dicho efecto.

INTRODUCCIÓN:

En un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en México, se encontraron que cerca de 3000 enfermos padecían úlcera péptica (tanto gástrica como duodenal) **[Lozoya, 1997]** Estudios epidemiológicos en el Hospital de Nutrición de México, revelan que el 7 % de las personas presentan úlcera péptica (gástrica o duodenal); además se encontró que la edad con mayor incidencia es entre los 41 y 50 años. Por lo que comienza a ser una afección frecuente en las personas y más en los adultos mayores **[Hospital de Nutrición de México, 1999]**.

Se ha observado que este incremento es más persistente en las ciudades presentándose con mayor frecuencia en personas que fuman, consumen aspirina, café, alcohol, que se encuentran en constante estrés, o que ingieren con frecuencia fármacos **[Lozoya, 1997]**.

A pesar de los pocos estudios epidemiológicos, se ha identificado un aumento paulatino de incidencia de úlceras pépticas en la población mexicana; según lo reportado: 0.1 % en el año de 1930, 1 % para 1980 y se a llegado a considerar para el 2010 como un padecimiento muy común, cercano al 5 %, lo cual representará uno de los problemas de salud más usuales, que afectará lo económico como la productividad humana **[Mantle, 2010]**.

Para tratar úlcera la péptica existen fármacos como: antiácidos, antiseoretos y citoprotectores **[Micek, 2002]**; sin embargo esta enfermedad sigue teniendo un alto índice de morbilidad y mortalidad en nuestro país, esto se le puede atribuir a que el costo de los medicamentos no se encuentra al alcance de todas las personas. **[Espejo y Bogues, 1990]**.

Una alternativa para mejorar este problema es el uso de plantas medicinales; la OMS define como plantas medicinales a los productos medicinales acabados y etiquetados que contienen como ingredientes activos partes aéreas o subterráneas, u otro material vegetal, o combinaciones de los mismos, en estado bruto o como preparaciones vegetales. El material vegetal comprende zumos, gomas, aceites grasos o esenciales, y cualquier otra sustancia de esa naturaleza. Las medicinas herbarias pueden contener excipientes además de los ingredientes activos. Esta organización fundamenta que el 25 % de los medicamentos alópatas tienen como fuente de materia prima a las plantas.

Existen plantas medicinales que pueden constituir una estrategia alternativa en la búsqueda de agentes terapéuticos nuevos, algunas de estas plantas son: Verónica (*Verónica Offieinalis*), Cola de caballo (*Carricillo o Equiseto*), Malva (*Malva sylvestris*), Equinacia (*Echinacea purpuea*), Amor de Hortelano (*Galium Aparine L.*), Aloe (*Aloe Vera*), Árnica (*Árnica montana*), ya que empíricamente se les han reportado efecto antiulceroso. **[Huitron, 2009]**

ANATOMÍA DEL ESTÓMAGO

El tracto digestivo es un conjunto de órganos que consta de seis partes bien caracterizadas:

Boca, faringe, esófago, intestino delgado, intestino grueso.

La *boca* comunica al tracto digestivo con el exterior a voluntad gracias al movimiento de las mandíbulas y los labios.

La *faringe* comunica con la boca en el lugar en que se cruzan los aparatos respiratorio y digestivo.

El *esófago* es un tubo colapsado de unos 25 cm de longitud y 1-3 cm de anchura que discurre a lo largo del cuello, por detrás de la tráquea, atraviesa el torax, penetra en el abdomen y da origen al *cardias*.

Es un tracto localizado en el lado izquierdo del cuerpo, bajo el diafragma; es un órgano que conecta al esófago con el intestino delgado, realiza funciones exocrinas y endocrinas aunque su principal función es digerir los alimentos que le llegan de la boca.

Fisiológicamente el estómago tiene 2 funciones principales: **(Andreoli Thomas (1999))**

- 1) Deposito de alimento, el cual se mezcla para luego ser vertido en el duodeno.
- 2) Principal sitio de secreción de ácido, el cual es importante para la digestión y para protección al organismo de la ingestión de toxinas y bacterias.

El estómago, una vez que le llega el alimento lo transforma hasta un bolo alimenticio llamado quimo a través de secretar un líquido ácido llamado jugo gástrico, el cual con ayuda de la pepsina inicia la digestión de proteínas; de igual manera con ayuda de una lipasa gástrica digiere a los triglicéridos.

El estómago es la parte más dilatada del tracto digestivo ya que posee una capacidad de 1,2 litros cuando está lleno. Consta de un tramo vertical algo inclinado (*segmento cardial*) y otra parte más pequeña horizontal (*segmento pilórico*). El primero comprende el fundus, situado por encima del cardias, y el cuerpo, que queda por debajo del mismo y se extiende hasta la incisura angular. El segmento pilórico consta de una porción vestibular o antro, y el píloro o canal pilórico, este último es un esfínter potente que se comunica con el duodeno, primera fracción del intestino delgado, el cual regula el tránsito del contenido gástrico hacia éste. Las características morfológicas del estómago se detallan esquemáticamente en la figura A; éste ocupa casi todo el hipocondrio izquierdo y una gran parte del epigastrio. Está situado, parcialmente, en el reservorio subfrénico izquierdo, arriba del mesocolon transversal, debajo del hígado y del diafragma. (Figura A)

Estómago

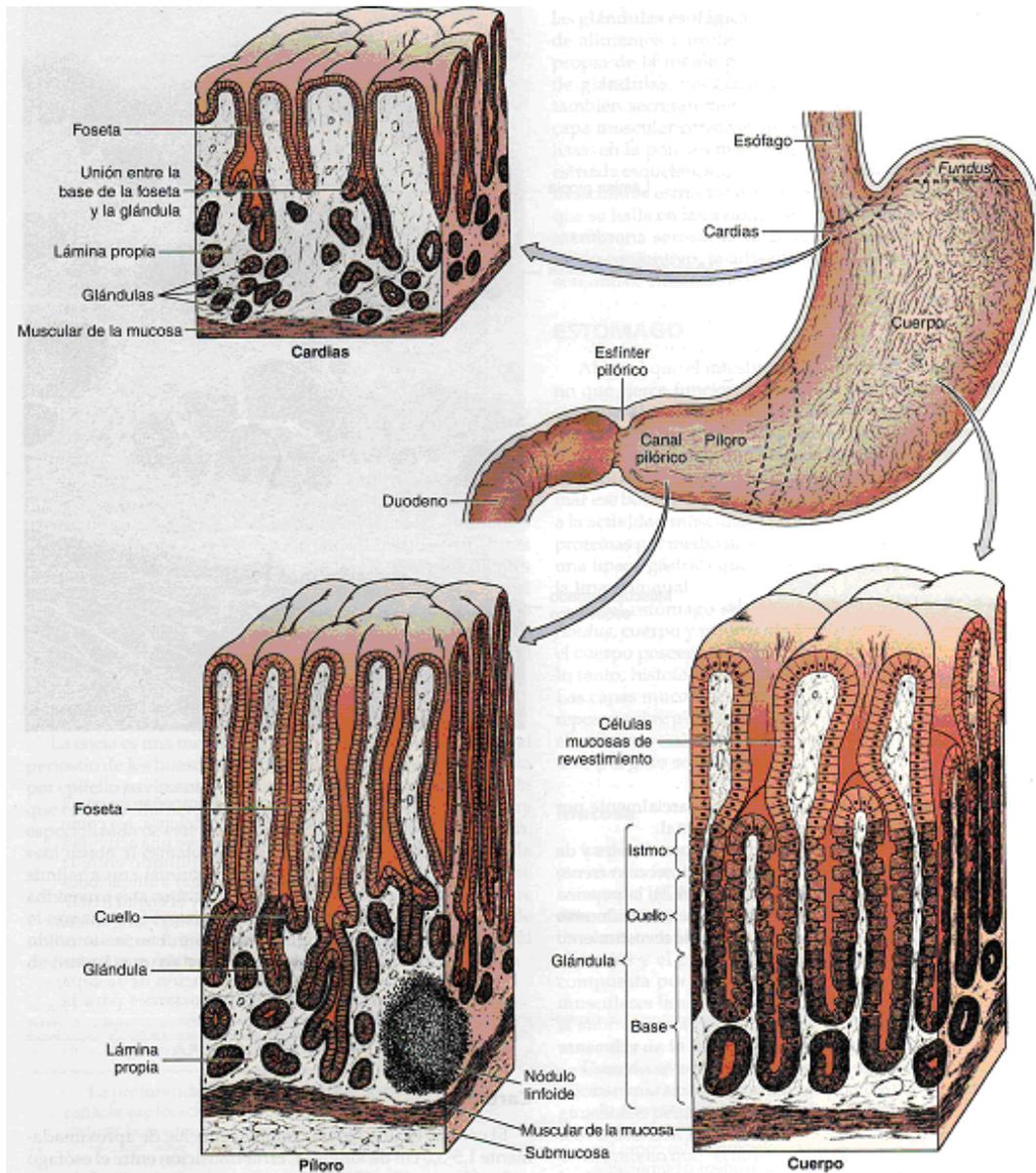


Figura A. En este esquema se muestran los diferentes componentes que forman el estómago, entre ellas el piloro, el fondo, el cuerpo, etc.

Su forma y orientación cambian con frecuencia según los tiempos de la digestión y la posición del cuerpo, puesto que el estómago es a la vez extensible y móvil. [Latarget, 2002].

La parte del tubo digestivo que inicia después del estómago se llama Intestino delgado.

El intestino delgado es el punto terminal de la digestión de los alimentos y de la absorción de nutrientes.

Los procesos de digestión se completan en el intestino delgado, donde los nutrientes (productos de la digestión) son absorbidos por las células epiteliales de revestimiento. El intestino delgado consta de tres segmentos:

- 1) Duodeno.
- 2) Yeyuno.
- 3) Íleon.

El revestimiento interno, o mucosa, está envuelto y cubierto de diminutas proyecciones llamadas vellosidades; un diseño que aumenta la superficie de absorción del intestino. La mayoría de los alimentos sufren una hidrólisis y son absorbidos.

El material predigerido que proporciona el estómago es objeto de la acción de tres líquidos: el líquido pancreático, la secreción intestinal y la bilis estos líquidos neutralizan el ácido gástrico con lo que finaliza la fase gástrica de la digestión al mismo tiempo que las paredes musculares mueven el alimento en el intestino mediante las contracciones rítmicas. Los nutrientes absorbidos por los vasos sanguíneos del intestino, pasan al hígado para ser distribuidos por el resto del organismo. **[Junqueira. 2005].**

De igual forma el tracto digestivo está formado por diferentes capas las cuales se mencionan a continuación.

CAPAS DEL TUBO DIGESTIVO [Tortora, 2002]

Desde el esófago hasta el conducto anal, la pared del tubo digestivo tiene la misma disposición básica de cuatro capas de tejidos, las cuales, desde la más profunda a la superficial, son: mucosa, submucosa, muscular y serosa.

A) MUCOSA O MEMBRANA MUCOSA: Esta compuesta por:

I. Revestimiento epitelial.

Es de tipo escamoso estratificado no queratinizado y desempeña una función protectora. El epitelio cilíndrico simple que participa en la secreción y absorción, reviste el estómago y los intestinos

II. Lamina propia.

Es tejido conectivo areolar que contiene numerosos vasos sanguíneos y linfáticos, por los cuales se absorben los nutrientes del tubo digestivo para llegar a otros tejidos.

III. Muscular de la mucosa

Es una delgada capa de músculo liso que hace que la mucosa del estómago e intestino delgado presente numerosos pliegues pequeños lo cual incrementa el área superficial para la absorción y la digestión.

B) CAPA SUBMUCOSA: Está compuesta por tejido conjuntivo con muchos vasos sanguíneos y linfáticos y un plexo nervioso submucoso (también llamado plexo de Meissner). Esta capa puede contener también glándulas de tejido linfoide.

C) CAPA MUSCULAR: Contiene células de músculo liso orientadas en espiral, divididas en dos subcapas, en función de la dirección principal que siguen las células musculares. Entre estas dos subcapas se observa el plexo nervioso mioentérico (o plexo de Auerbach) y tejido conjuntivo que contiene vasos sanguíneos y linfáticos.

D) CAPA SEROSA: Es una capa de tejido conjuntivo laxo, rica en vasos sanguíneos y linfáticos y en tejido adiposo, y que esta revestida por un epitelio pavimentoso simple denominado mesotelio. **[Solorio, 2009]**

MUCOSA.

De las capas del tracto digestivo, la de interés para nuestro estudio es la mucosa, la cual contiene una gran variedad de células encargadas de producir diferentes sustancias; así tenemos que las fosas gástricas y las células mucosas superficiales producen moco y bicarbonato; estos dos productos forman una barrera protectora contra la agresión producida por el ácido clorhídrico; contiene también a las células oxínticas las cuales producen HCl a partir de NaCl, H₂O y CO₂; secretan el ácido en los "canales intracelulares", donde no dañan a las células.

En las glándulas del fondo y del cuerpo hay células principales o zimógenas. Estas células producen una sustancia conocida como pepsinógeno el cual es un precursor de la pepsina inactiva que se activa en presencia de HCl.

Las Células Principales del Cuello (células mucosas del cuello) se encuentran en la parte superior de las glándulas gástricas de todo el estómago y son las células de las glándulas del cardias y el píloro, estas, producen un moco alcalino que protege a la glándula de la acción destructora de la pepsina y el HCl. **[Pascuzzo, 2008].**

En condiciones normales, no existe daño por que se produce una barrera en la mucosa con el moco y el bicarbonato secretado. El moco está constituido por glucoproteínas llamadas mucinas este es producido por las células mucosas superficiales.

Gran parte del bicarbonato queda atrapado en el gel mucoso, con lo cual se establece un gradiente de pH, que va desde un pH de 1.0 a 2.0 en el lado luminal y de 6.0 a 7.0 en la superficie de las células epiteliales. Figura B. **[Ganong, 2004]**

Capa mucosa.

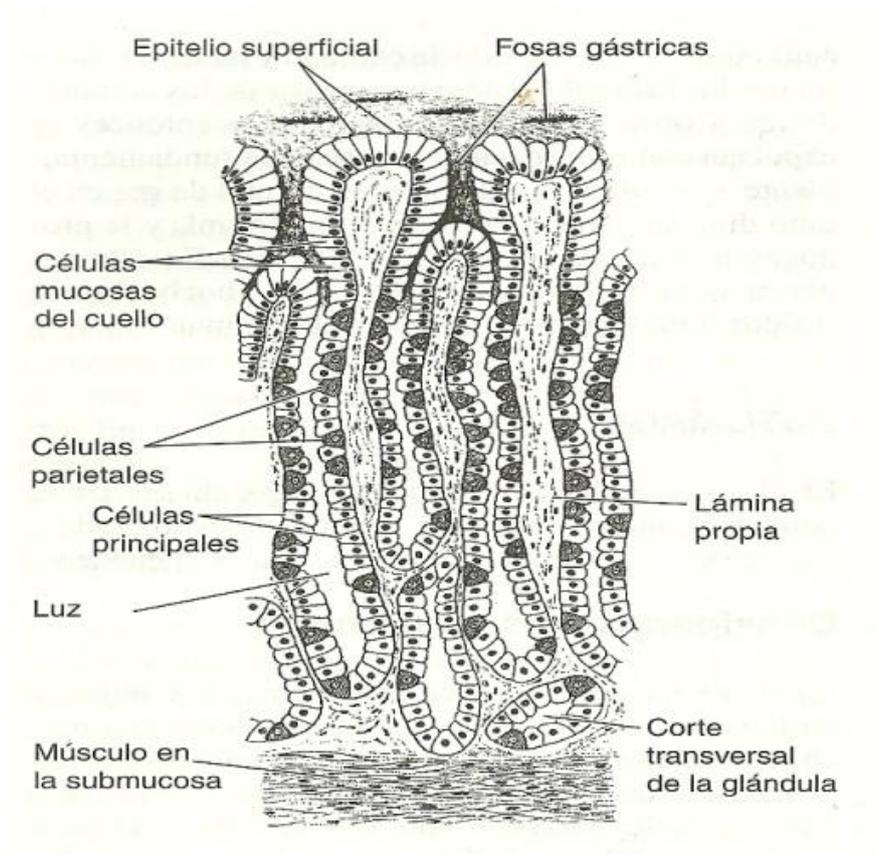


Figura B. En esta figura, se muestran las glándulas de la mucosa del cuerpo del estómago humano.

La mucosa tiene diferentes funciones de las cuales mencionaremos a continuación:

La función absorbente, la cual permite que los alimentos digeridos, el agua y los electrolitos alcancen los vasos sanguíneos y linfáticos; y la función secretora, que consiste en proporcionar lubricación, entrega de enzimas digestivas y anticuerpos a la luz del tubo digestivo y generar hormonas de acción local y general. [Ganong, 2004]

FACTORES INTRÍNSECOS DE PROTECCIÓN DE LA MUCOSA [Solorio, 2009]

Como se mencionó anteriormente la capa mucosa tiene contacto con las secreciones gástricas de tal suerte que se ve expuesta a factores de agresión

como el ácido clorhídrico y la pepsina sin embargo existen también factores de protección como los son prostaglandinas, moco y bicarbonato.

Secreción de moco

El moco es secretado en el estómago por las células mucosas del cuello y de la superficie en el cuerpo y fundus, así como por otras células similares en otras partes del mismo, está constituido por glicoproteínas denominadas mucinas, cada una de ellas contiene cuatro subunidades unidas por puentes disulfuro; el moco forma un gel que recubre la mucosa. **[Solorio, 2009]**

Bicarbonato.

Como se mencionó anteriormente el bicarbonato se mezcla con el moco secretado formando un gradiente de pH que va desde un pH de 1.0 a 2.0 en el lado luminal y de 6.0 a 7.0 en la superficie de las células epiteliales protegiéndolas de la acción agresiva del jugo gástrico. **[Ganong, 2004].**

Prostaglandinas:

Las prostaglandinas producidas por la conversión del ácido araquidónico por medio de la ciclooxigenasa (COX) son responsables de la homeostasis de la mucosa gastroduodenal y del mantenimiento de su integridad ya que estimulan la secreción del moco/HCO₃⁻ que proporciona una capa protectora que cubre la superficie e incrementa el flujo sanguíneo hacia ella, realza la migración de células epiteliales y provoca la restitución, proliferación y activación de la respuesta celular de ésta. Los efectos de las prostaglandinas en estómago se resumen en la tabla 1:

Efecto de las prostaglandinas en 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.

Tabla 1: en esta tabla se mencionan las distintas prostaglandinas que tienen su efecto en aparato digestivo.

FACTORES INTRÍNSECOS DE AGRESIÓN DE LA MUCOSA

Así como existen factores que protegen la mucosa, otros de acuerdo a su función pueden producir daños a esta, entre ellos tenemos a:

Pepsina

El pepsinógeno es el precursor de la pepsina, cuando actúa el HCl sobre el pepsinógeno, éste pierde aminoácidos y queda como pepsina, de forma que ya puede actuar como proteasa cuya función es cortar a los aminoácidos Fenilalanina(Phe), Tirosina(Tyr) y al Triptófano(Trp) en grupos amino. Por lo mismo al ser una proteína digestiva que degrada a las proteínas del estómago, puede dañar el epitelio digestivo. **[Encarta, 2010]**

Ácido clorhídrico (HCl)

Es secretado por el epitelio gástrico en respuesta a 3 estímulos principales: la histamina (el más importante, secretado por células enterocromafines), la gastrina (células G) y la acetilcolina (nervios intrínsecos). Estas sustancias tienen sus receptores en la membrana basal de las células parietales, que al ser estimulados, llevan a la secreción ácido por la membrana apical, mediante la ATPasa H^+/K^+ . El ácido clorhídrico al ser secretado es el principal agresor de la mucosa lo que concuerda con que la úlceras se ubiquen casi exclusivamente en áreas vecinas a la mucosa productora de ácido y que la supresión de la secreción ácida (mediante fármacos) se asocie generalmente a una rápida cicatrización de la úlcera (aunque recurre rápidamente al suspender el tratamiento). Es discutido actualmente si las personas con úlcera secretan más ácido que la población general. **[Cubillo, 2006].**

FACTORES EXTRÍNSECOS DE AGRESIÓN DE LA MUCOSA

Además de la existencia de factores intrínsecos de agresión de la mucosa también existen otros factores externos o extrínsecos de agresión como lo son:

Alcohol

Ingerir alcohol disminuye la resistencia de la mucosa y aparece la úlcera gástrica, esto se debe a que las paredes del estómago se irritan, los músculos del estómago se vuelven más flácidos, se produce una cantidad mayor de ácido clorhídrico, resultando en un contenido más irritante, dañando la mucosa y la pared protectora del estómago, produciendo gastritis o inflamación de las paredes del estómago presentándose síntomas como acidez, indigestión, vómitos y náuseas constantes.

Si los daños sobre los tejidos continúan se produce la úlcera péptica, dejando las zonas musculares expuestas a perforaciones, manifestándose a través de dolores de estómago y sangre en las heces o vómitos.

El alcohol en el intestino disminuye la capacidad para absorber vitaminas importantes. Esta dificultad de absorción de principios alimenticios fundamentales hace posible que se produzcan otras complicaciones físicas debido al alcohol. **[Cubillo, 2006]**

Cafeína

La cafeína bloquea la fosfodiesterasa de los tejidos, con lo que propicia la acción del AMP cíclico (AMPC) aumentando la concentración de AMPC en las células parietales provoca un aumento en la activación de la proteína quinasa A dependiente de AMPC que a su vez incrementa la activación de la bomba de protones (H⁺/K⁺ ATPasa), teniendo como efecto último, un incremento en la secreción de jugos gástricos ácidos. **[Kalant, 2002]**

La cafeína puede estar en preparados de hojas de *Thea sinensis*, el cacao y el chocolate de las semillas de *Theobroma cacao*, el café que se extrae de los frutos de la planta *Coffea arabica*, las bebidas con sabor a cola casi siempre contienen cantidades importantes de cafeína, en parte por su contenido de extractos de nueces de *Cola acuminata*.

Estrés

Los enfermos con úlcera duodenal, a menudo relatan que la instalación o exacerbación de su úlcera coincide con un episodio emocional (estrés) como se ha observado en forma experimental las úlceras se producen en monos bajo estrés al ser colocados en una capacidad de mando, o en ratas en condiciones de represión física.

Nivel socioeconómico

Antecedentes étnicos como por ejemplo, en comunidades en desarrollo se ha reportado que las úlceras se presentan a edad más temprana, debido a condiciones insalubres existe más predisposición a adquirir la bacteria *H. pylori* causante de la úlcera péptica.

Genética

Un riesgo sin posibilidades de modificar es el grupo sanguíneo, se describe que los sujetos pertenecientes al grupo sanguíneo "O" son cuatro veces más susceptibles a la úlcera duodenal, o a la úlcera pilórica que el resto de los grupos.

Tabaquismo

La nicotina es un agresor directo de la mucosa gástrica y al parecer el tabaco que la contiene causa un retardo en la curación de las úlceras.

En los fumadores está comprobado que existe una disminución de la secreción pancreatobiliar de bicarbonato, que determina menor neutralización duodenal de ácido, además la nicotina aumenta el reflujo duodenogástrico, disminuye la síntesis de prostaglandinas y disminuye el riego sanguíneo a la mucosa intestinal [**Cubillo, 2006**].

Helicobacter pylori

H. Pylori es un bacilo Gram negativo, microaerófilico con forma espiral, que crece de manera preferente en medios levemente alcalinos (pH 7-8) y a temperaturas entre 33° y 40 °C, Posee más de seis flagelos que le permiten movilizarse a través de la capa de moco que recubre el epitelio gástrico, para luego anclarse a la mucosa pero sin invadirla. Hasta hace algún tiempo, se consideraba que esta bacteria sólo podía colonizar el epitelio gástrico, específicamente las células productoras de moco, pero estudios recientes han revelado la presencia de ciertas cepas de H. pylori en la mucosa duodenal, así como en zonas de metaplasia gástrica en el duodeno.

El reservorio de H. pylori se restringe a la mucosa gástrica en humanos. A la fecha, han sido identificadas varias vías de transmisión, de las cuales la más importante es la fecal-oral.

La bacteria también puede ser transmitida por vía oral-oral como ha puesto en evidencia el aislamiento de microorganismos viables a partir de la placa dental de individuos infectados.

El microorganismo cuenta con varios mecanismos que le permiten adaptarse al medio ambiente hostil que ofrece el estómago. Entre ellos se cuenta la producción de varias enzimas adaptativas, de las cuales la ureasa es la más importante. La acción enzimática genera un pH neutro en torno a la bacteria, porque transforma la urea en iones amonio y agua. **[medilegis.com]**

H pylori se considera un factor exógeno causante de úlcera duodenal, ya que coloniza la mucosa facilitando así la acción nociva del ácido y de la pepsina **[Cubillo, 2006]**.

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

Si bien la infección por esta bacteria es hoy el principal factor de riesgo para el desarrollo de úlceras gástricas y duodenales, la sola colonización de la mucosa por parte de las bacterias es insuficiente para causar úlceras ya que es esencial la agresión tisular por la pepsina y el ácido gástrico, de hecho, cerca de 90% de las personas infectadas por *H. pylori* no desarrollan enfermedad ulcero péptica. **[medilegis.com]**

Enfermedades

Las enfermedades pueden predisponer la úlcera gastroduodenal por causar un desequilibrio en las barreras defensivas y agresivas, por ejemplo.

La cirrosis hepática, puede inducir una insuficiencia del trabajo del hígado para inactivar un secretagogo gástrico (histamina) normalmente presente en la sangre de la vena porta, ya sea por el deterioro funcional o por la desviación portocava, lo cual es un mecanismo probable de la hipersecreción ácida

La pancreatitis crónica o fibrosis quística causa una pérdida de la capacidad amortiguadora del jugo pancreático en el duodeno y de los efectos inhibidores de la grasa digerida normalmente sobre la secreción gástrica, esto puede contribuir al desarrollo de la úlcera

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los pacientes que presentan dicha enfermedad están sometidos a estrés e hipoxia, los cuales juegan un papel favorecedor en el desarrollo de úlcera péptica

La artritis reumatoide, la causa del aumento en la frecuencia de úlceras en la artritis reumatoide es desconocida. **[Cubillo, 2006].**

Antiinflamatorios no esteroides (AINES)

Algunos fármacos como la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides (AINES), la reserpina y quizá corticosteroides, predisponen a la formación de úlceras aunque no necesariamente de una verdadera úlcera péptica. Estas úlceras tienden a curarse cuando se interrumpe el medicamento y no es probable que recidive a menos que se vuelva a emplear el agente ofensor **[Berkow, 1986].**

La relación causal entre estos fármacos y el desarrollo de úlceras en el tracto gastrointestinal es un hecho comprobado desde hace décadas y, si bien la patogenia de las úlceras indicadas por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es multifactorial, el principal fenómeno fisiopatológico involucrado es la inhibición local de la enzima COX por efecto de tales fármacos. Ello conduce a la reducción significativa de la síntesis gastrointestinal de prostaglandinas (en particular las prostaglandinas E₂ e I₂), moléculas que ejercen un importante papel citoprotector al mantener el flujo sanguíneo de la mucosa y promover la secreción de moco y bicarbonato. Según los datos publicados, por año de exposición a los AINES, entre 2% y 4% de los individuos expuestos desarrollan enfermedad ulceropéptica clínicamente manifiesta (**medilegis.com**).

Corticosteroides

Cuando se administran corticosteroides en dosis altas y por tiempo prolongado, se pueden producir síntomas semejantes a los de la úlcera y en algunos hasta se llega a desarrollar, debido a que estos no sólo afectan la secreción gástrica sino que provocan serio daño en la barrera epitelial de la mucosa [**Cubillo, 2006**].

Reserpina

Esta sustancia tiene la capacidad de modificar las características del moco gástrico, debido a que interfieren en la producción de la célula epitelial o aumentan la secreción de ácido [**Berkow, 1986**].

LA DIGESTIÓN.

Es el proceso de transformación y absorción de los alimentos que son ingeridos por vía bucal. Tiene lugar en el tubo digestivo (que mide 11m de longitud) y consta de dos tipos de fenómenos: mecánicos y químicos.

Mediante los mecánicos, como es la masticación, los alimentos se fragmentan y se mezclan con la saliva para formar el bolo alimenticio. Los procesos químicos permiten la transformación de los diferentes alimentos (moléculas más complejas) en elementos asimilables (moléculas más simples) por el intestino, lo cual les permitirá ser absorbidos por las vellosidades intestinales. Existen tres reacciones químicas:

1. Conversión de los hidratos de carbono en azúcares simples.
2. Ruptura de las proteínas en aminoácidos.
3. Conversión de grasas en ácidos grasos y glicerol.

La principal reacción química que se da en estos procesos es la hidrólisis de polisacáridos (almidón), proteínas y grasas (triglicéridos), y para ello se necesita de los jugos digestivos que contienen las enzimas responsables de estas transformaciones.

Cuando el bolo alimenticio llega al estómago (una bolsa muscular de litro y medio de capacidad) a través del cardias se producen movimientos peristálticos que lo mezclan con el jugo gástrico, que contiene ácido clorhídrico, moco y enzimas digestivas.

El volumen de ácido que se secreta en cualquier momento en el estómago depende, de la interrelación de muchos factores de estimulación e inhibición. En forma clásica, se ha dividido en 2 periodos:

- 1.- Interprandial (basal, espontáneo e interdigestivo).
- 2.- Postprandial (digestivo o estimulado), esta se divide en:
 - a) Cefálica
 - b) Gástrica
 - c) Intestinal

Esta es una división artificial que indica solamente la región en la cual actúa un estímulo determinado.

En el ser humano, la secreción postprandial contiene diversas cantidades de ácido clorhídrico. La fase cefálica es mediada por los nervios neumogástricos o vagos. Los impulsos vagales generados por la representación mental, la vista, el olor, el gusto o la deglución de alimentos, produce liberación de ácidos por estimulación colinérgica directa de las células parietales y en forma indirecta por la liberación de gastrina en la zona de las glándulas pilóricas. En la secreción gástrica se observan los mismos componentes de la fase cefálica ya que es activada por impulsos vagales y reflejos vagovagales mientras que la fase intestinal es mediada por la gastrina que libera el intestino.

Pruebas recientes sugieren que el eslabón definitivo en la secreción de ácido inducida por gastrina es el 3', 5-monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico). La histamina y agentes afines inducen abundante secreción de ácido por el estómago. Figura D. [Ganong 2004].

Secreción de ácido clorhídrico

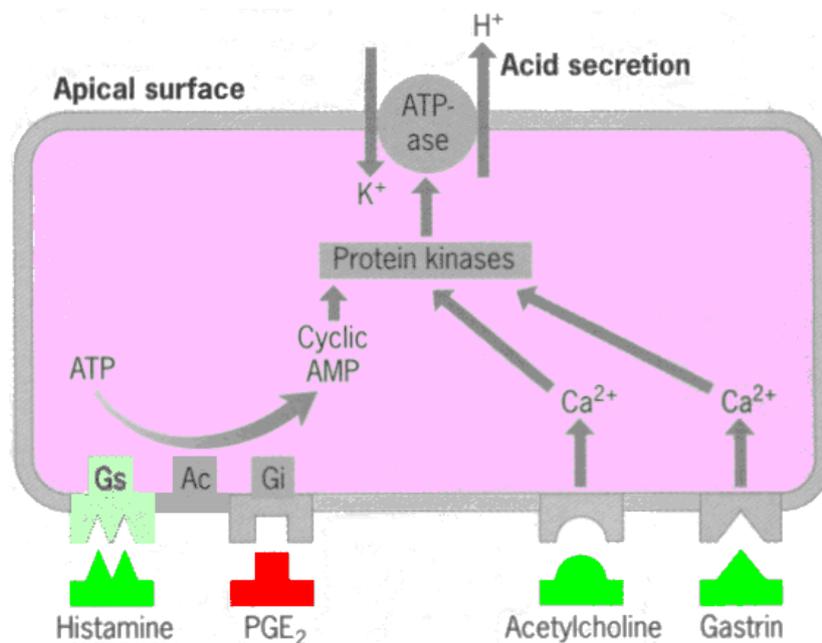


Figura D. Secreción de HCl en la célula parietal gástrica. La histamina, acetilcolina y gastrina estimulan la secreción de protones a la luz gástrica

La entrada de proteínas al estómago estimula la secreción de gastrina, la cual a su vez estimula la formación de HCl. El bolo alimenticio en el estómago se transforma en un líquido llamado quimo, gracias a la mezcla de las secreciones gástricas.

El alimento que se almacena en el estómago y la pepsina inicia la digestión de las proteínas, siendo la pepsina la principal enzima del jugo gástrico. La pepsina necesita un medio ácido (pH de 1.5 a 2.2) para presentar su actividad óptima y este medio lo proporciona el ácido clorhídrico (HCl).

La pepsina es una endopeptidasa, término que se refiere al hecho que hidroliza los enlaces peptídicos interiores de una proteína; su acción es más efectiva en los enlaces peptídicos próximos a los aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina).

Aunque la pepsina es la enzima gástrica más importante, el jugo gástrico tiene muchas otras enzimas. Como son:

Renina.- Su función es separar la leche en fracciones líquidas y sólidas.

Lipasa.- Actúa sobre las grasas, es decir puede descomponer cadenas cortas de triglicéridos. En el estómago del adulto no tiene importancia porque su actividad se destruye con el pH gástrico bajo.

Gastrisina.- producida posiblemente también por las células zimógenas, es una proteasa que opera a una cuarta parte de la actividad de la pepsina y alcanza su mayor efectividad pH=3.

Pepsina B5.- Difiere de la pepsina en su aminoácido terminal. Actúa con mayor efectividad pH=3 y es más importante en el estómago de los niños, donde no se ha logrado una secreción completa de HCl. Se cree que la producen las células zimógenas.

Amilasa.- Producida por las glándulas salivares puede continuar su actividad en el estómago durante 15 o 30 minutos después de haberse deglutido el alimento y particularmente si el estómago está lleno, pues se requiere tiempo para que el jugo gástrico penetre la masa alimenticia. En el estómago se digieren el 70% de los almidones hasta su conversión en disacáridos.

El alimento que almacena en el estómago; es mezclado con ácido, moco y pepsina, para después ser liberado a una velocidad controlada y sostenida hacia el duodeno. **[Pascuzzo, 2008].**

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL DUODENO.

Es la región a la cual llega el contenido gástrico exprimido a través del píloro y es un sitio frecuente de ulceración péptica. **[Ganong, 2004].**

El duodeno tiene la forma de un anillo incompleto dispuesto alrededor de la cabeza del páncreas. Se distinguen cuatro porciones y una terminación, la flexura duodenoyeyunal.

La porción superior: está situada en el flanco derecho de la primera vértebra lumbar, es oblicua hacia arriba, atrás y a la derecha, se extiende desde el píloro hasta el cuello de la vesícula biliar, donde se incurva hacia abajo y continúa con la porción descendente.

La porción descendente: forma con la precedente un ángulo de 60 a 80 grados, la flexura superior del duodeno. La porción descendente es vertical, está ubicada a la derecha de la columna lumbar, por delante de las apófisis costales de la L1 a la L4. Esta porción recibe a los conductos biliar y pancreático.

La porción horizontal: constituye con la porción descendente un ángulo de aproximadamente 90 grados. Se dirige de derecha a izquierda, pasa por delante de la columna vertebral a la altura de L3 y L4 y de los vasos prevertebrales, y por detrás de los vasos mesentéricos superiores.

La porción ascendente: Se dirige hacia arriba, a la izquierda y atrás, del flanco izquierdo de la segunda vértebra lumbar.

Flexura duodenoyeyunal: esta sostenida por una formación fibromuscular y el músculo suspensorio del duodeno que la une al pilar izquierdo del diafragma.

Figura E. [Latarget, 2004].

En el intestino delgado, el contenido luminal se mezcla con las secreciones de las células de la mucosa, con el jugo pancreático y con la bilis. La digestión que inicia en la boca y el estómago, se completa en la luz y en las células de la mucosa del intestino delgado, y los productos de la digestión se absorben junto con la mayor parte de las vitaminas y los líquidos. El intestino delgado recibe cerca de 9L de líquido al día: 2L de la dieta y 7L de las secreciones digestivas; no obstante, sólo llegan 1 ó 2L al colon.

Disposición general esquemática del duodeno

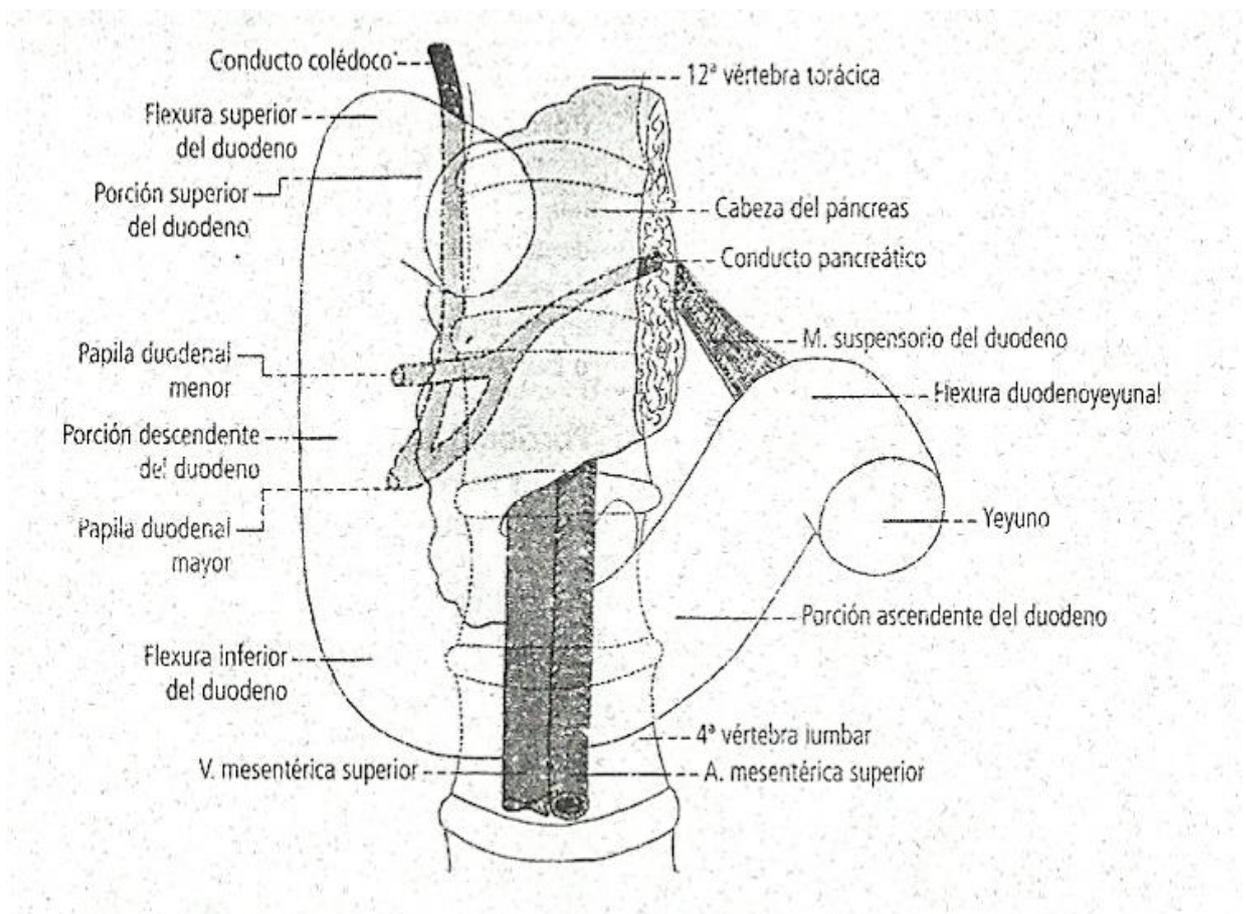


Figura E. En este esquema se muestran los diferentes componentes del intestino delgado.

ÚLCERA PÉPTICA

Normalmente, existe un balance entre los factores agresivos, constituidos por la capacidad digestiva del jugo gástrico, y los factores defensivos, representados por las propiedades de la superficie mucosa y epitelial del estómago y duodeno. **[Gunther, 2007]**

Sin embargo, la vida cotidiana puede presentar algunos factores de riesgo que modifiquen este equilibrio provocando daños en el tracto digestivo.

La formación de ulceraciones en las paredes del estómago y del duodeno siempre han sido relacionadas con la actividad digestiva de la secreción ácido-péptica del estómago, de allí el nombre de úlceras pépticas. **[Gunther, 2007]**

Una úlcera presente en el estómago se llama gástrica y en el duodeno duodenal y ambas se conocen con el nombre de úlcera péptica. Finalmente se considera que las úlceras son erosiones de la primera capa del revestimiento interior (mucosa) y, si el orificio lo atraviesa por completo, se le llama perforación, lo cual puede causar shock y es una emergencia médica. (Figura F). **[Solorio, 2009]**

SÍNTOMAS DE LA ÚLCERA PÉPTICA

Los síntomas de la úlcera péptica incluyen dolor que se describe como ardor, roedura o dolor sordo continuo, pero la molestia también puede describirse como sensación de vacío o hambre. El dolor típico es constante leve o moderadamente intenso, localizada en un área bien circunscrita y es aliviado por antiácidos o leche.

Los síntomas característicos de la úlcera péptica duran por varios días semanas o meses y desaparecen por periodos variables, sólo para reaparecer con o sin tratamiento, y con frecuencia, sin una causa precipitante aún no identificada, las exacerbaciones clásicas parece que ocurren con mayor frecuencia en primavera y otoño. **[Berkow, 1986]**

Perforación en el estómago.

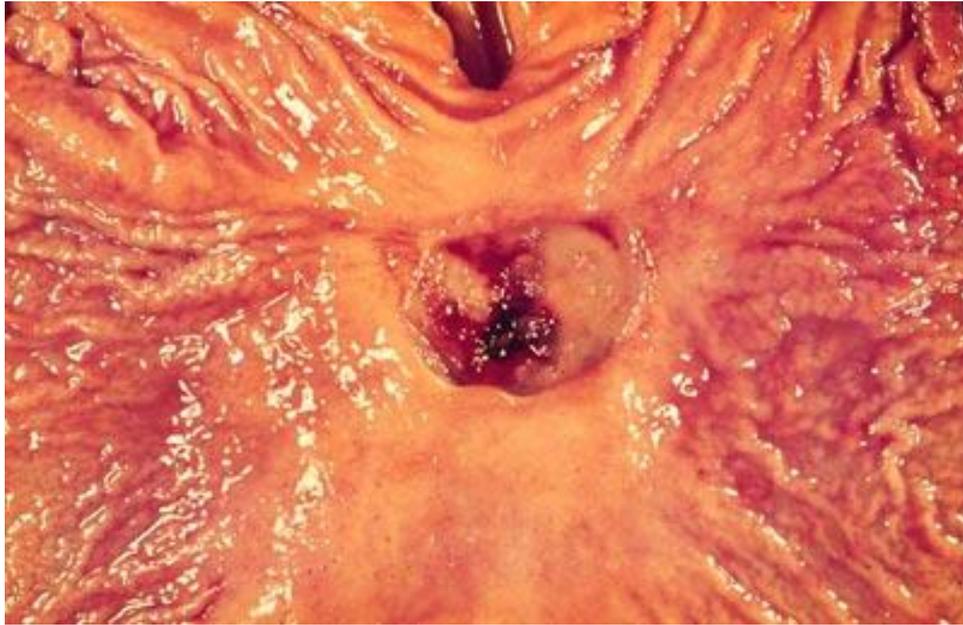


Figura F: En esta figura se observa un orificio que atraviesa por completo el revestimiento estomacal lo cual es conocido como perforación.

Se reconoce que las úlceras pueden producirse al menos en dos circunstancias que parecen ser claramente diferentes:

ULCERACIONES DE FORMA AGUDA Y DE CORTA EVOLUCIÓN

Ulceraciones que se presentan habitualmente como múltiples erosiones no profundas que sangran profusamente y que curan espontáneamente sin dejar secuelas.

Se cree que el mecanismo de producción de estas lesiones participan múltiples reacciones reflejas que incluyen hipotensión, aumento de la secreción de jugo gástrico ácido (síndrome de Zollinger-Ellison), isquemia local por vasoconstricción en la mucosa del estómago y del duodeno, acción de radicales libres oxidativos producidos en procesos de isquemia, e hiperactividad de corteza suprarrenal con producción excesiva de corticosteroides. **[Gunther, 2007]**

ÚLCERAS DE EVOLUCIÓN CRÓNICA

Úlceras generalmente únicas, que tienden a progresar en profundidad, inclusive hasta perforar todas las capas de la pared del estómago o del duodeno y que, cuando curan, dejan como secuelas cicatrices que deforman la zona afectada. Tienen tendencia a las recidivas.

La formación de estas úlceras se le atribuye a la capacidad del jugo gástrico de destruir y digerir las paredes de los órganos en que se encuentra contenido, lo cual es posible cuando las paredes de los órganos pierden su capacidad normal de resistir al poder digestivo de las secreciones o cuando estas secreciones aumentan su poder agresivo. [Gunther, 2007]

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Como ya se menciona el desequilibrio de los agente protectores con respecto a los agentes agresores de la mucosa desencadena la aparición de úlceras, sin embargo existen grupos de fármacos que ayudan a tratar las úlceras de entre los cuales se encuentran los:

Antiácidos:

Constituyen el tratamiento medicamentoso original para la enfermedad ácido péptica y aún se emplean ampliamente. Las tres categorías de antiácidos en uso general contienen principalmente sales de calcio, magnesio o aluminio. En el primero se encuentra el carbonato de calcio. El bicarbonato de sodio pocas veces se utiliza como un antiácido, y el citrato de sodio tiene aplicación limitada, ya que ambos pueden causar alcalosis sistémica. El hidróxido y el trisilicato de magnesio son las principales sales de este elemento empleadas y el hidróxido y el fosfato de aluminio son las sales más comunes.

La reacción química neutralizante de los antiácidos con el ácido clorhídrico da como resultado la formación de cloruro de calcio, magnesio o aluminio y agua. (Figura G)

Antihistamínicos o bloqueadores de H₂:

Estos bloqueadores fueron desarrollados específicamente como inhibidores competitivos del receptor H₂ de la histamina. Son ejemplos de fármacos diseñados y semejan químicamente a la histamina. Los principales medicamentos de esta clase de uso actual son la cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina. Estos medicamentos inhiben de manera característica la secreción ácida gástrica basal y nocturna, así como la ácida gástrica provocada por la administración de histamina, acetilcolina o gastrina. También reducen la producción de pepsina. (Figura G) **[Kalant, 2002]**

Anticolinérgicos:

Los medicamentos anticolinérgicos no sólo inhiben el efecto directo del nervio vago sobre las células parietales sino también disminuyen la liberación vagal de gastrina y la movilidad gástrica excesiva.

Entre los fármacos más utilizados están la propantelina y el glucopirrolato los cuales son más potentes que la atropina. Estos medicamentos reducen el volumen de acidez gástrica pero no la concentración de ácido o la cantidad de pepsina. Los anticolinérgicos no reducen la capacidad digestiva péptica del jugo gástrico, pero facilitan la neutralización del jugo gástrico por la comida y los antiácidos. No debe usarse en individuos con glaucoma o hipertrofia prostática, ni en casos de obstrucción pilórica. (Figura G) **[Kalant, 2002]**

Inhibidores de la bomba de protones:

Los inhibidores de la bomba de protones son un grupo de medicamentos cuya acción principal es la reducción de la producción de ácido gástrico. Este grupo de fármacos ha sustituido a otros con igual efecto pero con un mecanismo de acción diferente llamados antagonistas de receptor de H₂; están entre los más vendidos en el mundo debido a su eficacia y seguridad. Estructuralmente, todos estos fármacos son variantes del benzimidazol, son utilizados en el tratamiento de enfermedades como: dispepsia, úlcera péptica, síndrome de Zollinger-Ellison, reflujo gastroesofagal, gastritis, prevención de gastropatía por el uso de AINES.

El mecanismo de acción de los inhibidores de la bomba de protones actúan bloqueando irreversiblemente la ATPasa H⁺/K⁺ de membrana, una enzima que intercambia hidrógeno por potasio a ambos lados de la bicapa lipídica, llamada también bomba de protones. Esta enzima participa en la etapa terminal de la secreción de protones en el estómago, es directamente responsable de la secreción de iones H⁺ al lumen del estómago, haciéndola una diana ideal para la inhibición de la secreción ácida. **[Encarta, 2010]**

Agentes que tienen como blanco a *Helicobacter pylori*: [Kalant, 2002]

La función desempeñada por la infección bacteriana por *H. pylori* como causa de enfermedad acidopéptica ha sido reconocida sólo recientemente. Como resultado, actualmente se emplean agentes antibacterianos en el tratamiento de este trastorno.

Los agentes que contienen bismuto, subcitrato de bismuto coloidal (SCBC, Denol®), y subsalicilato de bismuto coloidal (SSBC, Peptobismol®) parecen ser intrínsecamente bactericidas para *H. pylori*.

El subcitrato de bismuto coloidal es un complejo de bismuto y ácido cítrico que se precipita preferencialmente en la mucosa erosionada para formar un complejo de glucoproteína-bismuto. Esto tiene propiedades protectoras de la mucosa y favorece la curación, en gran parte en forma similar al sucralfato, es decir disminuye la producción de pepsina.

El subsalicilato de bismuto coloidal (SSBC) contiene cantidades casi iguales de bismuto y salicilato por mililitro de preparado líquido. En el estómago, a pH < 3.5, el SSBC reacciona con ácido clorhídrico y forma oxiclورو de bismuto y ácido salicílico. Se absorbe muy poca cantidad (<1%) de bismuto, pero la mayor parte del ácido salicílico. En el intestino delgado, el SSBC, el oxiclورو y otras sales de bismuto reaccionan con sulfuro de hidrógeno para formar sulfuro de bismuto, el cual da a las heces un color oscuro, casi negro. Además de ser bactericida contra el *H. pylori*, el SCBC contrarresta los efectos adversos de *H. pylori* sobre el moco gástrico al inhibir la actividad de la enzima proteolítica bacteriana.

El SCBC parece permanecer un tiempo considerable en las vías intestinales ejerciendo sólo efectos locales. Una cantidad reducida de SCBC es soluble, y solo se absorben cantidades mínimas en individuos normales, aun con su administración crónica. Cualquier bismuto que sea absorbido es excretado en la orina y, en esa forma, es posible que los pacientes con insuficiencia renal estén en riesgo de acumulación de bismuto. La mayor parte del bismuto en el SCBC se excreta en las heces como sulfuro de bismuto.

Es poco lo que se conoce sobre los efectos adversos de los componentes de bismuto. Se ha informado un solo caso de encefalopatía tóxica después del uso prolongado de SCBC. No ha habido informes sobre el síndrome de Reye, un riesgo teórico con SSBC. Efectos adversos menos intensos como mal sabor de boca, ennegrecimiento de la lengua, estreñimiento son comunes. El SCBC puede interferir con la absorción de tetraciclinas, hierro y calcio.

La resolución de la enfermedad no se producirá sin la erradicación de la infección bacteriana. Los regímenes actuales incluyen un compuesto de bismuto y uno o más antibióticos, de los cuales los más usados son: tetraciclina, metronidazol, amoxicilina y claritromicina. Figura F. **[Kalant, 2002]**. Por lo general, los componentes de un régimen son antiseoretos, un inhibidor de bomba de protones o un bloqueador de la histamina -2 (H_2). Los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol tienen la ventaja de inhibir al *H. pilory* independientemente además de poseer propiedades antisecretoras. El régimen se completa con 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. Por ello se ha observado que la administración de la claritromicina junto con la amoxicilina durante dos semanas es muy eficaz. La amoxicilina puede sustituirse con metronidazol con un éxito similar aunque hay evidencia de resistencia al metronidazol y una incidencia más alta de efectos colaterales. **[Solorio, 2009]**

Mecanismo de acción de los fármacos antiulcerosos.

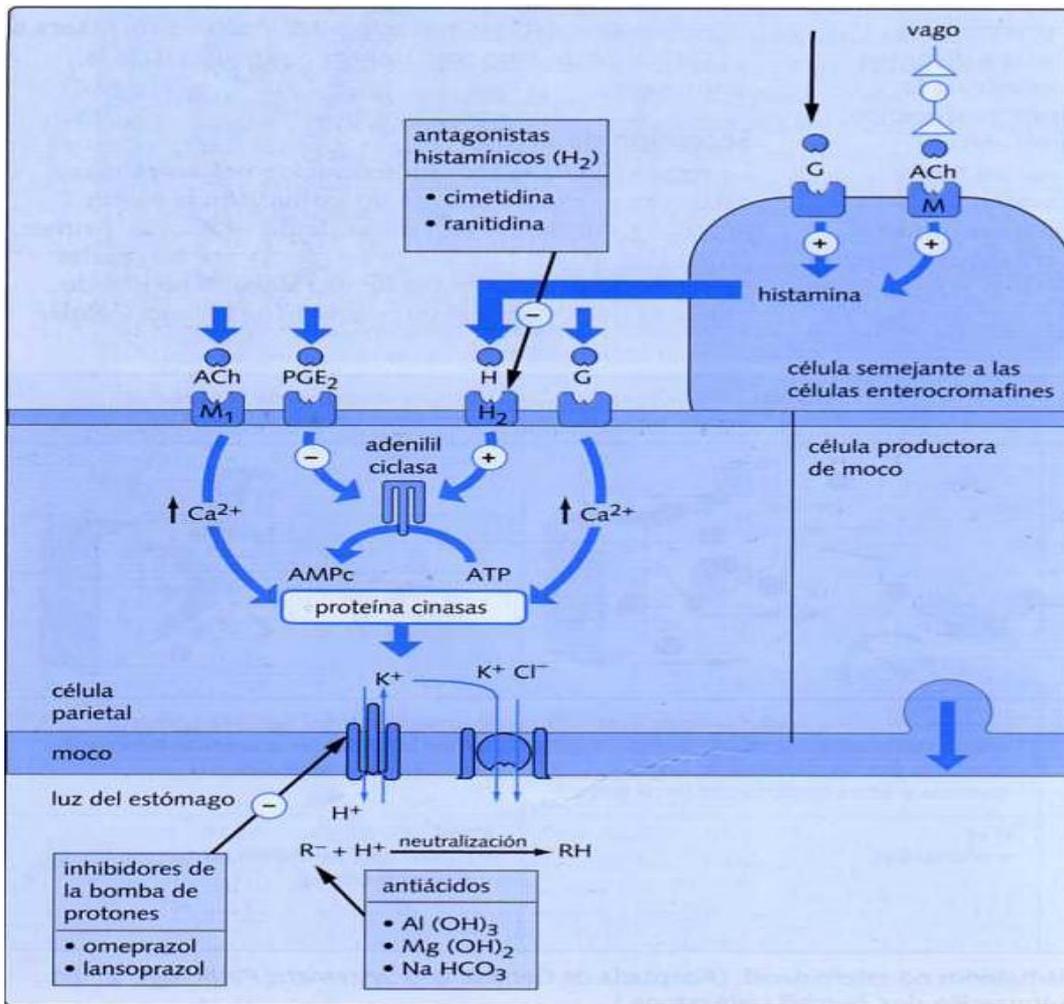


Figura G: En esta figura se observa que la secreción de ácido por las células parietales disminuye por la acción de los antagonistas muscarínicos, de los antihistamínicos H₂ y de los inhibidores de la bomba de protones. La gastrina (G) y la acetilcolina (ACh) estimulan a la célula parietal de forma directa y producen un aumento de la secreción ácida, además de estimular a las células semejantes a las células enterocromafines para que segreguen histamina, que actúa, a continuación sobre los receptores H₂ de la célula parietal. Los antiácidos elevan el pH en el interior del estómago al neutralizar los hidrogeniones.

Los agentes que refuerzan la mucosa se adhieren y protegen al nicho ulceroso y podrían eliminar a

H. pylori.

FITOQUÍMICA.

Las sustancias que las plantas elaboran y acumulan en sus tejidos son importantes desde el punto de vista farmacéutico, porque muchas poseen propiedades farmacológicas y pueden utilizarse en la preparación de los medicamentos.

En algunos casos, los medicamentos se preparan a partir de los extractos crudos de las plantas debido a que el principio activo no ha sido aislado, o bien, porque el extracto total tiene una mayor actividad en relación con otras sustancias que se encuentran asociadas al principio activo.

El objetivo principal de la fitoquímica es el estudio de los constituyentes químicos de las plantas; éste abarca su biosíntesis, función biológica, aislamiento, purificación y estructura química. **[Valencia, 1995]**

En los estudios fitoquímicos preliminares se pueden utilizar muestras de 1 a 1000g, y orientan a localizar cualitativa o cuantitativamente uno o varios principios activos (v.gr., flavonoides, saponinas, taninos, sesquiterpenlactonas, etc.).

Los métodos pueden ser:

a) Histológicos, o sea, observación del comportamiento de cortes de tejidos frente a ciertos reactivos que formen colores, den precipitados, etc.

b) Químicos, tratamiento de extractos con agentes cromógenos, sustancias que forman precipitados, etc.

c) Físicoquímicos, uso de cromatografías, localización de ciertas bandas de absorción en el infrarrojo; v. gr., la de 1765 cm^{-1} característica de las sesquiterpenlactonas.

d) Biológico, ver el efecto de los extractos sobre cultivos de microorganismos, grupos de ratones, embriones, órganos aislados, tejidos, etc.

[Domínguez, 1979]

TANINOS:

Son conocidos desde la antigüedad por sus propiedades desde la antigüedad por sus propiedades curtientes y astringentes, utilizándose en la industria del cuero y en terapéutica como cicatrizantes de uso externo y antidiarreicos en uso interno.

Se distinguen dos grupos de taninos: hidrolizables y condensados. Los primeros son poliésteres de un azúcar o de un poliol y un número variable de ácidos fenólicos. Los segundos son oligómeros y polímeros flavónicos que están relacionados con los flavonoides.

Entre las propiedades biológicas y farmacológicas sobresalen las de formar complejos, poseen actividad antioxidante, astringentes, cicatrizante, antidiarreicos, antiséptico, contraveneno de metales pesados y de alcaloides y vasoconstrictores venosos. **[Villar, 1999]**

FLAVONOIDES:

Se caracterizan por tener una estructura de tres anillos formada de dos centros aromáticos y un heterociclo central. **[Drago, 2006]**

Los flavonoides están ampliamente extendidos en todo el reino vegetal constituyendo la mayoría de los pigmentos amarillos (flavonas, flavonoles, chalconas, auronas), rojos y azules (antocianos) de flores y algunos frutos (Figura H). Son particularmente abundantes en las plantas vasculares. Se encuentran sobre todo en órganos aéreos, hojas y flores, donde se acumulan a relativamente altas concentraciones. También están presentes en un número elevado de raíces.

Entre sus propiedades fisicoquímicas están las de sólidos cristalinos, solubles en agua y alcohol e insolubles en disolventes orgánicos apolares; se disuelven fácilmente en soluciones alcalinas.

Desde el punto de vista farmacológico, poseen acción antiinflamatoria, antioxidante, reducción del índice de ulceración y la intensidad del daño mucosal (gastroprotector y antisecretor respectivamente), antialérgica, antimicrobiana, antivírica, antiagregante plaquetaria, diurética, antihepatotóxica, espasmolítica, antihipercolesterolemia, acción a nivel vascular, isquemia cerebral, vértigo y pérdida de memoria. **[Villar, 1999]**

Estructuras químicas de flavonoides

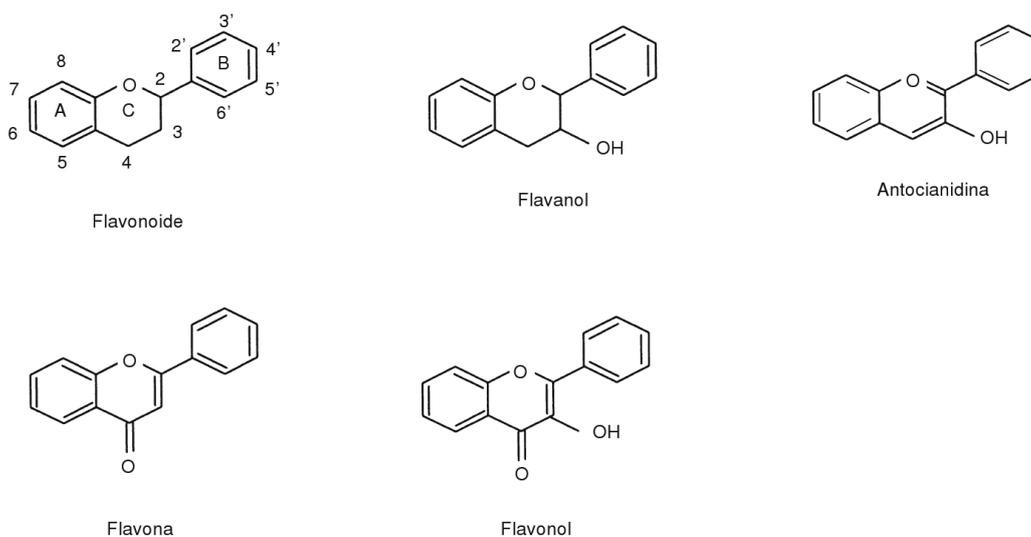


Figura H: En esta figura se muestran los principales grupos estructurales de flavonoides. a) flavanol
b) antocianidina c) flavona

ISOPRENOIDES:

Son metabolitos secundarios formados a través de la ruta de la condensación isoprenico, o ruta de la condensación isoprenica, o ruta del ácido mevalónico en la que se incorporan unidades de C_5 ; se pueden clasificar según la tabla 2 en:

Clasificación de los isoprenoides

Nombre	# de átomos de Carbono	# de unidades isoprenicas (C ₅)
Hemiterpenos	5	1
Monoterpenos	10	2
Sesquiterpenos	15	3
Diterpenos	20	4
Triterpenos	30	6
Tetraterpenos	40	8
Poliisoprenoides	Mayor a 40	Mayor a 8

Tabla 2: En esta tabla se muestra la clasificación de los isoprenoides según el número de átomos de carbonos y número de unidades isoprenicas.

MONOTERPENOS:

Gran parte del olor característico de aceites obtenidos de cítricos, cerezas y menta se debe a su contenido de monoterpenos, productos sin valor nutritivo exclusivamente de origen vegetal. Los monoterpenos son moléculas únicamente de origen vegetal formadas por 10 carbonos y 2 unidades isoprenicas. El l (+) limoneno es el precursor de otros monoterpenos oxigenados monocíclicos como: carveol, carvona, mentol, y perialdehído. **[Drago, 2006].**

TRITERPENOS:

Son compuestos de 30 átomos de carbono producidos por ciclación del escualeno. Sus rasgos estructurales y funcionales protegen a lípidos y componentes celulares del ataque de agentes oxidantes como radicales libres de oxígeno, superóxido y grupos hidroxilo reactivos, los mejor conocidos para estas funciones son el escualeno y los carotenoides, los cuales están ampliamente distribuidos en productos vegetales verdes, cereales y leguminosas). Entre las propiedades farmacológicas, destacan las de actividad sedante, hipolipemiente, antimicrobiano, prevención de daño hepático y pancreático, actividad antineoplásicas y antiinflamatoria. **[Villar, 1999].**

ACEITES ESENCIALES:

Son productos volátiles de naturaleza compleja, elaborados por ciertos vegetales a los que confieren un aroma agradable. La mayoría son prácticamente transparentes, incoloros o ligeramente coloreados, son volátiles, insolubles en agua, solubles en disolventes orgánicos apolares.

Se encuentran casi exclusivamente en vegetales superiores como es el caso del toronjil. Entre sus usos más utilizados están en el de la industria alimentaria, en perfumería e industria farmacéutica. Tienen propiedades farmacológicas de antiséptico, antiespasmódico, sedantes, acción irritante, analgésicos, antiinflamatorios, diuréticos, cicatrizantes, expectorantes, entre otros. Entre los componentes de los aceites esenciales en general destacan los monoterpenos, sesquiterpenos y fenilpropanoides (Figura 1). [KUKLINSKI, 2002].

Para la obtención de los aceites esenciales hay métodos oficiales y otros no oficiales, en la tabla 2 se muestran dichos métodos:

Obtención de aceites esenciales

Métodos oficiales	Métodos no oficiales
<ul style="list-style-type: none">• Destilación por arrastre de vapor	<ul style="list-style-type: none">• Extracción con disolventes orgánicos
<ul style="list-style-type: none">• Métodos mecánicos (expresión)	<ul style="list-style-type: none">• Extracción con grasas Enflorado Digestión Método neumático• Extracción con gases licuados

Tabla 2. En esta tabla se muestran dos diferentes métodos para extracción de aceites esenciales.

Su composición química es muy compleja y depende de varios factores como: el origen botánico, el ciclo del vegetal, las condiciones ambientales, las características del cultivo y el procedimiento de obtención.

Estructuras químicas de algunos terpenos

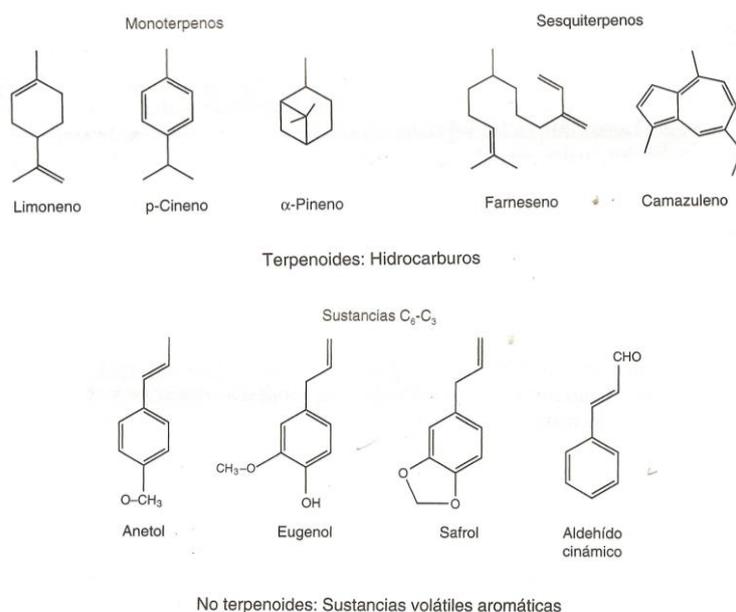


Figura I. En esta figura se muestran las estructuras químicas de algunos terpenos.

La extracción de los activos mencionados se ha practicado desde la antigüedad y con el tiempo se han estudiado distintas formas de extraerlos algunos de ellos son los que se mencionaran a continuación.

PROCESO DE LA EXTRACCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS.

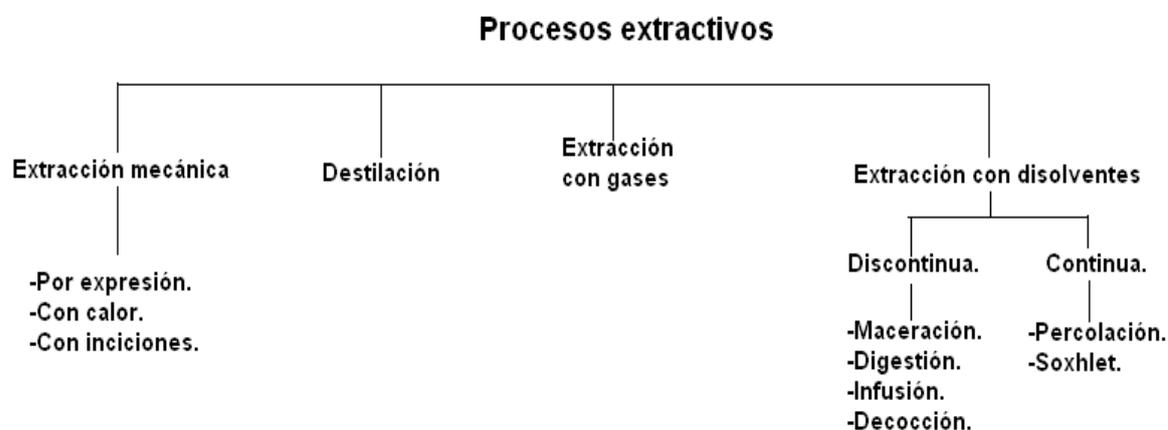
Hay varias posibilidades de obtener los principios activos a partir de la droga o de precursores de origen natural.

- ✚ Métodos extractivos a partir de la droga.
- ✚ Métodos hemisintéticos o semisintéticos.
- ✚ Métodos biotecnológicos.

El método de interés para este trabajo es extractivo a partir de la droga con la modalidad del uso de disolvente en forma discontinua. Estos procesos se resumen en el siguiente esquema. (Figura H)

Procesos de extracción de principios activos.

Figura H: en este esquema se muestran los distintos p



rocesos de extracción de principios activos a partir de la droga

Extracción mecánica: es una técnica que permite extraer los principios activos disueltos en los fluidos propios de la planta, los cuales una vez extraídos se denominan jugo.

Destilación: es una técnica que se basa en la diferente volatilidad de los componentes de la droga, lo cual permite la separación de componentes volátiles de otros que son menos o nada volátiles.

Extracción con gases en condiciones supercríticas: se trabaja con dispositivos especiales que permiten controlar la presión y la temperatura y se trabaja a presión (P) y a temperatura (T) superiores a la P y T críticas.

Extracción con disolventes: consiste en poner en contacto la droga con un disolvente capaz de solubilizar los principios activos. Los principios activos deben pasar de la droga al disolvente de manera que se obtenga un extracto líquido. Posteriormente dicho extracto se puede concentrar eliminando menor o mayor cantidad de disolvente.

Extracción discontinua: se sumerge la droga en el disolvente, por lo que la totalidad de la droga contacta con el disolvente utilizado para la extracción y la difusión de los principios activos se producirá en todas direcciones hasta alcanzar el equilibrio. Ejemplos:

Maceración: consiste en poner en contacto la droga seca triturada con el disolvente utilizado para la extracción a temperatura ambiente, manteniéndolo todo en agitación durante un tiempo determinado que depende de las características de la droga y de la naturaleza de los principios activos. A continuación se decanta el conjunto obteniéndose por una parte el extracto líquido con los principios activos y por otra un residuo de la droga denominado marco.

Digestión: es un método extractivo parecido a la maceración pero en el que se trabaja a temperatura más elevadas.

Infusión: se trabaja con un disolvente (agua) a temperatura próxima a la ebullición, en el que se introduce la droga que se requiere extraer y a continuación se deja enfriar el conjunto hasta temperatura ambiente.

Decocción o cocimiento: se pone en contacto la droga con el disolvente (agua) y el conjunto se lleva hasta la temperatura de ebullición, manteniendo dicha ebullición durante 15-30 minutos. Una vez enfriado, se filtra y se exprime el residuo. El tiempo de decocción depende de las características de la droga; es menor para drogas vegetales blandas (hojas, flores, etc.) y mayor para drogas vegetales duras (corteza, semillas, etc.).

La decocción se aplica principalmente a drogas vegetales duras en la que resulta difícil el contacto entre los principios activos y el disolvente debido a sus características histológicas y a drogas vegetales con principios activos difíciles de disolver que precisan una temperatura elevada y un tiempo prolongado para su disolución. **[Kuklinski, 2000].**

Las tisanas pueden prepararse a partir de una maceración, una infusión o una decocción [Zamudio, 2006]

Extracción continua o progresiva: El disolvente utilizado para la extracción se va renovando y actúa en una sola dirección. Son métodos que consisten en poner en contacto la droga con el disolvente adecuado y mantener el todo momento la diferencia de la concentración de principio activo en la droga y en el disolvente para que se produzca la difusión celular.

Percolación: es un procedimiento que se realiza a temperatura ambiente. La droga se coloca en una columna y está en contacto permanente con el disolvente que gotea por la parte superior de la columna, atraviesa toda la zona donde se encuentra la droga con los principios activos, los va atrayendo y, por la parte inferior, se recogen los líquidos extractivos que contienen los principios activos.

Soxhlet: es un sistema de extracción sólido-líquido en el que la extracción se realiza en un aparato que consta de un matraz de fondo plano, un cuerpo extractor y un refrigerante. En el cuerpo extractor se coloca el disolvente orgánico y la droga, generalmente envuelta en un material poroso que permita el contacto con el disolvente. En el matraz de fondo plano se coloca el disolvente orgánico, se lleva a ebullición y los vapores del disolvente ascienden por el tubo lateral y llega al refrigerante donde condensan y caen sobre la droga situada en el cuerpo extractor.

Cuando el cuerpo extractor se llena de líquido extractivo, éste se vacía por el sistema lateral interno y desemboca en el matraz inferior. El disolvente orgánico se va reciclando durante el proceso mientras que los principios activos se van concentrando en el matraz inferior. [Kuklinski, 2000].

PREPARACIONES DE PLANTAS MEDICINALES

Para que las plantas puedan ser usadas con fines terapéuticos en algunas ocasiones es necesario someterlas a procedimientos que les darán las propiedades idóneas para su uso.

Entre las preparaciones de plantas medicinales se encuentran

NEBULIZADORES.- polvos obtenidos a partir de la planta entera, muy concentrada en principios activos y que se preparan en cápsulas.

Un extracto acuoso se introduce en un aparato rotatorio. La solución extraída se esparce en diminutas gotas que se secan instantáneamente transformándose en un polvo finísimo. **[Zamudio, 2005]**

ACEITES ESENCIALES.- Obtenidos por destilación de la planta fresca y que se pueden preparar en gotas, cápsulas, supositorios, óvulos o lavativas **[Bontemps, 1991]**

POLVOS.- Las plantas medicinales bien secadas pueden ser finalmente pulverizadas y pueden utilizarse en forma de cápsulas.

TINTURA MADRE.- Se trata de extractos vegetales obtenidos por maceración en alcohol de las plantas frescas que se trabajan en su mismo hábitat natural y en el mismo momento de ser recogidas **[Zamudio, 2005]**

EXTRACTOS FLUIDOS.- Se obtienen de la maceración alcohólica pero con un grado de alcohol mínimo. **[Bontemps, 1991]**

EXTRACTOS BLANDOS.- Un extracto fluido contiene notables cantidades de disolvente (agua y alcohol); haciendo evaporar el extracto fluido hasta la consistencia de mermelada se obtiene un extracto blando que contiene un 10-20% de agua.

EXTRACTOS SECOS.- cuando la operación de concentración del extracto fluido prosigue hasta la pérdida casi completa de agua que en general conserva un 1.8% de humedad residual.

Lo más importante de estos productos es que son fáciles de preparar y permiten de esta manera, que la fitoterapia sea perfectamente compatible con una vida activa. **[Zamudio, 2005]**

FITOTERAPIA

La fitoterapia es el tratamiento de las enfermedades haciendo uso de las plantas o sustancias vegetales. Desde hace más de seis mil años, los hombres utilizan las plantas medicinales que de una forma empírica.

La fitoterapia ha experimentado una gran transformación durante estos últimos años. Se ha convertido en una alternativa terapéutica de vanguardia, completamente renovada y eficaz. La demanda por parte del público de productos naturales ha pasado a ser muy importante, muchos farmacéuticos tienen siempre un stock de las plantas útiles.

Numerosos laboratorios han captado también esta necesidad del público y han elaborado preparaciones de plantas de muy fácil empleo y en muchos casos aún más eficaces que la planta seca **[Bontemps, 1991]**.

Existen plantas que entre sus efectos terapéuticos se encuentra el antiulceroso, entre éstas tenemos a ***Kohleria deppeana* (tlalchichinole)** la cual fue seleccionada para nuestro experimento.

KOHLERIA DEPPEANA (TLALCHICHINOLE)

Nombres comunes: Campanita, clanchinchol, flor de cacahuate, valletilla, tlachichinoa, tochimitillo, tochomitl.

Planta semiherbácea de 1 a 2 metros de altura, ramosa, cubierta por tomento denso de color rojizo.

Presenta hojas opuestas ovaloblongas, aserradas, acuminadas y muy vellosas de 14 a 18 cm de longitud.

Las flores son rojas, crecen en varios grupos de cuatro. El fruto es capsular y presenta dos lóbulos y numerosas semillas.

Es una planta cuyo hábitat se encuentra en lugares húmedos, en bosque mixto o de pino, a veces en colinas arcillosas o bancos arenosos cerca de riveras y ríos. **[Navarrete, et. al, 1990, Zamudio, 2005]**



FAMILIA: Gesneriácea

Distribución: Morelos, Hidalgo, Puebla, Guerrero, Veracruz, Chiapas, Oaxaca

Compuestos que se pueden aislar:

β -sitosterol, Ácido ursólico, Ácido oléanico, Ácido 2- β , 3- β -hidroxi-olean-12-en-oico

Actividad biológica: antibacteriana disolviendo con etanol partes aéreas secas y probada con diferentes bacterias.

Para el riñón, las hojas en licuado o machacadas, se toma como agua de uso. Es de naturaleza fresca. Se usan las hojas para lavar heridas, quemaduras, rozaduras, para refrescar el estómago, diarrea por calor e inflamaciones del riñón. Ayuda a las úlceras y se usa en lavados vaginales para activar la mucosa del bajo vientre de la mujer.

USOS:

Antibacteriana, Antiulceroso, Antidiarreico, Antiinflamatorio

Se sabe, que el Tlalchichinole es una planta que se puede comprar en la mayoría de los mercados regionales, de esta manera se encuentra al alcance de la población de bajos recursos y de regiones rurales. **[Navarrete, et. al, 1990, Zamudio, 2005]**

Como se mencionó anteriormente, en algunos casos se utilizan plantas con fines terapéuticos sin embargo para probar su efectividad se utilizan modelos experimentales, en este caso son modelos experimentales para la inducción de úlcera.

MODELOS EXPERIMENTALES PARA LA INDUCCIÓN DE ÚLCERAS.

Los modelos experimentales son una serie de procedimientos sistemáticos empleados en estudios científicos; estos se desarrollan para explicar las relaciones que pueden existir entre los diferentes aspectos de la información. Un buen modelo integra en forma consistente y ordenada varias referencias y datos que ayudan a reproducir infinidad de veces una acción y con ello se nos permite estudiar y analizar los procesos en estudio **[Sutton, 1998]**.

Los modelos experimentales para la inducción de úlceras tienen como fin el evaluar la eficacia de los tratamientos terapéuticos, estos deben reproducir el padecimiento tanto como sea posible **[Galván y Szabo. 1992]**.

Para el estudio de la úlcera, se utilizan modelos en animales y se fundamentan en alterar o modificar la relación entre los mecanismos de defensa y los mecanismos agresores, entre éstos tenemos:

1. Ligado de píloro.
2. Formación de úlceras por estrés.
3. Por la administración estandarizada de AINE'S.

4. Administración de sales biliares para producir problemas hepático-gástricos.
5. Administración de etanol absoluto o en varias concentraciones (20-100 %) y alterar la permeabilidad de la membrana gástrica.

Estos modelos son utilizados porque representan los agentes etiológicos más comunes en la patología de la úlcera péptica humana; permiten contar el número de úlceras, medir su tamaño y su evaluación es semicuantitativa [Benítez, 1998]. Entre los modelos tenemos a:

LESIÓN GÁSTRICA INDUCIDA POR AINE'S.

La indometacina, el ácido acetil salicílico (aspirina) y el naproxeno son antiinflamatorios no esteroideos, que al ser administrado oralmente produce lesiones gástricas por inhibir la biosíntesis de prostaglandinas (PGE2), cuya función principal es la de estimular la secreción de moco y de ácido; además de lesionar directamente la mucosa. [Di Stasi 2002]

LESIÓN GÁSTRICA INDUCIDA POR AGENTES NECROTIZANTES (MÉTODO CON ALCOHOL) [DI STASI, 2002].

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

- Disminución en la producción de moco gástrico.
- Aumento de la producción de radicales libres.
- Aumento en la difusión back-ácida.
- Aumento en la liberación de histamina.

- Aumento en el flujo sodio potasio.
- Aumento en el flujo de calcio.
- Aumento en la producción de leucotrienos.
- Disminución en la producción de prostaglandinas.
- Disminución en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica.
- Aumento en la isquemia.
- Aumento en la impermeabilidad vascular gástrica.

Los alcoholes son sustancias químicas que solubilizan a los lípidos, estos son miscibles en agua y penetran rápidamente en los tejidos suaves tales como mucosa gástrica o duodenal.

Los alcoholes primarios incrementan la fluidez de la membrana hasta su posible solubilización, este es uno de los efectos bioquímicos en su acción citotóxica a nivel gástrico.

El alcohol a concentraciones elevadas lesiona la mucosa gástrica por producir una necrosis directamente en la mucosa, independientemente de cualquier efecto en la secreción ácida.

La lesión se caracteriza por la presencia de focos hiperémicos y hemorrágicos, comprometiendo inclusive el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica.

A concentraciones bajas el etanol inhibe la síntesis de moco y la secreción de bicarbonato; las altas concentraciones de alcohol promueve la solubilización de la mucosa gástrica disminuye la mucina intracelular con una salida luminal de bicarbonato y electrolitos a través del lumen.

El etanol también causa una destrucción del moco y de células epiteliales llegando hasta lesiones necróticas profundas.

Además las soluciones concentradas de alcohol estimulan la formación de las lesiones vasculares, debido al efecto directo de la penetración de alcohol a la célula y un control indirecto de la liberación de productos vasoactivos, lo que produce una modificación de la permeabilidad de la mucosa gástrica en especial para los iones y las macromoléculas, ocasionando una difusión inversa de iones hidrógeno (difusión back-ácida), así como un incremento en la concentración del sodio luminal.

En general la patogénesis involucra una alteración metabólica (inhibición del transporte de sodio) y su cambio físico por la modificación de la solubilidad lipídica, afectando la zona proliferativa. **[Kalant, 2002]**

LESIÓN GÁSTRICA NECROHEMORRÁGICA A NIVEL GASTROINTESTINAL CARDANFESC.

Este método se estandarizó en la FES Cuautitlan de la UNAM; y se fundamenta en la unión de los dos métodos anteriores: el alcohol que al solubilizar los lípidos y al ser miscible con el agua penetran fácilmente en la mucosa gástrica y duodenal, sumado al de los AINE's que al inhibir la síntesis de prostaglandinas deja de estimular la secreción de moco, lo que provoca lesiones gástricas.

METODOLOGÍA

Para llevar a cabo el presente trabajo se requiere del siguiente material:

MATERIAL DE LABORATORIO

- Vasos de precipitado de 100 mL
- Vasos de precipitado de 250 mL
- Vaso de precipitado de 100 mL
- Mechero de Bunsen con manguera de látex
- Varilla de vidrio
- Papel filtro
- Embudo
- Tripie
- Tela de asbesto
- Jeringas de 3 mL
- Probeta graduada de 100 mL
- Jeringas de 5 mL
- Vidrio de reloj
- Sonda gástrica metálica para rata wistar
- Cajas para animales
- Cajas petri
- Estuche de disección
- Frascos viales de 100 mL
- Lupa
- Algodón
- Cubre bocas
- Tabla de disección
- Guantes de látex
- Portaobjetos
- Cubreobjetos
- Agitador de vidrio

EQUIPO

- Microscopio óptico, LEICA ZOOM 2000. #inventario 2065018
- Balanza digital. Santorius. #inventario 2049747
- Balanza granataria, OHAUS Triple Beam. #inventario FESC3805
- Microtomo.
- Microscopio estereoscópico binocular
- Microondas.
- Cronometro.
- Cámara, Moticam 1000 1.3 megapixeles. #inventario 586474
- Microscopio óptico, IROSCOPE mod. MG-10. #inventario 030435
- Baño termostático.

REACTIVOS

- Tabletas de Naproxeno (500 mg.)
- 200 grs. De tallo y hojas de Tlalchichinole
- Solución saturada de ácido pícrico
- Alcohol etílico
- Naproxeno
- Agua destilada
- Agua corriente
- Éter etílico
- Solución salina fisiológica
- Parafina
- Resina
- Xilol
- Gelatina
- Hematoxilina
- Tlalchichinole
- Eosina
- Ácido pícrico

MATERIAL BIOLÓGICO

30 ratas Wistar macho con un peso promedio de 300 gramos, donadas por el bioterio de la Facultad de Medicina de Ciudad Universitaria.

MÉTODO

Preparación de la decocción Kholeria deppeana (Tlalchichinole).

- 1.- Calentar 120 mL de agua hasta ebullición y agregar 2 g. de la parte aérea de la planta y dejar consumir hasta llegar a 100 mL, agregar 20 ml. de agua para su ebullición hasta llegar de nuevo a un volumen de 100 mL. Repetir lo anterior 2 veces más, filtrar y deja enfriar a temperatura ambiente.
- 2.- Medir pH del agua y de la infusión ya terminada (NOTA: Cada día se va a preparar la decocción del Tlalchichinole para la administración diaria de 11 días).

Inducción de la úlcera y evaluación del efecto antiulceroso del Tlalchichinole (Kholeria deppeana) por el modelo de la formación de lesiones necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal (úlceras pépticas).

- 1.- Distribuir las ratas Wistar macho en 5 lotes de 5 ratas cada uno.
- 2.- Mantener en ayuno de alimento por 24 hrs.
- 3.- Inducir la úlcera péptica empleando una mezcla al 2 % de naproxeno en etanol al 60 %.
- 4.- A los 8 lotes de ratas se les administrará una dosis de 66.6 g/kg cada cinco horas, organizando de la siguiente manera.

Tabla 2. Inducción de la úlcera gástrica por el modelo de Robert y Col

Lote 5 (Blanco)	Administración de solución salina
Lote 1, 2, 3, 4 (Control y tratamiento con tlalchichinole)	Administración de un mL de la mezcla a una dosis de 66.6 g/kg de peso, cada 5 horas, 2 veces durante un día.

Posterior a esto administrar la decocción del Tlalchichinole de la siguiente manera: Tabla 3

Tabla 4. Administración del Tlalchichinole (*Kholeria deppeana*).

Lote 1	Lote control, sin administración de Tlalchichinole
Lote 2.	Administración de Tlalchichinole en una dosis de 80 mg/kg
Lote 3	Administración de Tlalchichinole en una dosis de 100 mg/kg
Lote 4	Administración de Tlalchichinole en una dosis de 120 mg/kg
Lote 5	Lote blanco, sin administración ni inducción de úlcera

Realizar la administración por 9 días (2 veces al día)

Pasado este tiempo, se procede a sacrificar a las ratas con cloroformo, disecar el estómago y 3 cm de duodeno, unidos ambos, se corta longitudinalmente el estómago a lo largo de la curvatura mayor y se continuará hasta el duodeno. Se lavan en solución salina fisiológica para posteriormente observar en microscopio.

ESTUDIO MACROSCÓPICO

Una vez realizado lo anterior, se observara el estómago y el duodeno en 3 secciones, proximal media y distal para contabilizar lesiones necrohemorrágicas; por lo que para evaluar y registrar las erosiones presentes en estos tejidos se designan los siguientes valores:

Tabla 5. Puntajes de acuerdo con el tipo de lesión

TIPO DE LESIÓN	REGISTRO	PUNTUACIÓN
Lesión de 1 mm	Leve	1 puntos
Lesión de 2 a 5 mm	Moderada	3 puntos
Lesión mayor a 5 mm	Severa	5 puntos
Úlcera	Severa	5 puntos

Estudio fitoquímico preliminar para Tlalchichinole (Kholeria depeeana).

Determinación de la presencia de aceites esenciales.

- 1.- Triturar aproximadamente 15 g. de muestra en un mortero, que contenga fragmentos equivalentes en peso de cada parte aérea de la planta utilizadas para preparar la decocción.
- 2.- En caso de presentarse los aceites esenciales se desprenderá un olor característico parecido al del pasto recién cortado.
- 3.- Hervir en agua aproximadamente 10 g de la planta en un vaso de precipitado de 250 mL.
- 4.- Observar la formación de gotas aceitosas en la superficie de la solución y un incremento en el aroma.
- 5.- Hervir en agua aproximadamente 10 g de la planta en un vaso de precipitado de 250 mL.
- 6.- Colocar un vidrio de reloj sobre el vaso. La aparición de gotas aceitosas sobre el vidrio de reloj determina la presencia de aceites esenciales.

Determinación de la presencia de saponinas.

- 1.- Hervir en 120 mL de agua durante 10 minutos la cantidad de 5 g de planta en un vaso de precipitados hasta llegar al volumen de 100 mL.
- 2.- Enfriar a temperatura ambiente.
- 3.- Decantar el preparado para obtener el extracto acuoso.
- 4.- Colocar 5 mL del extracto en un tubo de ensayo.
- 5.- Agitar vigorosamente y esperar la formación de espuma. Si hay formación de espuma la prueba es positiva para saponinas.

Determinación de la presencia de aceites fijos.

- 1.- Se coloca una muestra de 1 g de semillas de la planta sobre un papel filtro.
- 2.- Triturar la muestra sobre el papel con un pistilo. La aparición de una mancha aceitosa en el papel determina un resultado positivo para aceites fijos.

Determinación de la presencia de alcaloides.

- 1.- Hervir en 120 mL de agua durante 10 minutos la cantidad de 5 g de planta en un vaso de precipitados hasta llegar al volumen de 100 mL.
- 2.- Enfriar a temperatura ambiente.
- 3.- Decantar el preparado para obtener el extracto acuoso.
- 4.- Colocar 10 mL del extracto en un tubo de ensayo y acidular con unas gotas de ácido sulfúrico concentrado.
- 5.- Colocar 1 mL del extracto en un tubo de ensayo y agregar tres gotas de reactivo de Wagner.
- 6.- Colocar 1 mL del extracto en un tubo de ensayo y agregar tres gotas de reactivo de Dragendorff.
- 7.- Colocar 1 mL del extracto en un tubo de ensayo y agregar tres gotas de reactivo de ácido silicotúngstico.
- 8.- Colocar 1 mL del extracto en un tubo de ensayo y agregar tres gotas de reactivo de Scheibler.
- 9.- Colocar 1 mL del extracto en un tubo de ensayo y agregar tres gotas de reactivo de Hager.

Determinación de la presencia de polifenoles (flavonoides y taninos).

- 1.- Colocar 1 mL de extracto en un tubo de ensayo.
- 2.- Agregar un pequeño trozo de magnesio y 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado.

Determinación de la presencia de esteroides.

- 1.- Hervir en 120 mL de agua durante 10 minutos la cantidad de 5 g de planta en un vaso de precipitados hasta llegar al volumen de 100 mL.
- 2.- Enfriar a temperatura ambiente.
- 3.- Decantar el preparado para obtener el extracto acuoso.
- 4.- Colocar una muestra de 1 mL en un tubo de ensayo.
- 5.- Agregar 0.5 mL del reactivo de Liebermann-Burchard. La formación de colores azul, verde, rojo, anaranjado, etcétera, determina un resultado positivo.

ESTUDIO HISTOLÓGICO:

Para poder observar las lesiones a nivel histológico se tienen que tratar las muestras a través de una técnica llamada inclusión en parafina para posteriormente cortarlas en el micrótopo y hacer lamillas que son, las que se estudiarán a nivel histológico. Para ello; se llevaron a cabo una secuencia de pasos ordenados como se muestra a continuación:

Realizar un estudio de los lugares donde se producen con más frecuencia lesiones de úlcera gástrica, y cortar aproximadamente a la altura mostrada en la (Figura I); obteniendo así, tres muestras distintas. Dos muestras de estómago y una de duodeno.

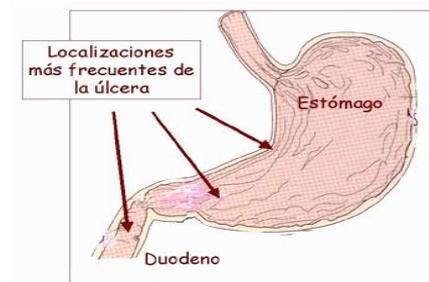


Figura I. Muestra las localización más frecuentes de úlcera

1. Colocar los tres cortes de muestra en cassettes, rotularlos con un pedazo de papel colocado dentro de ellos NOTA: Escribir el rótulo con lápiz para evitar que en los siguientes pasos se borre.
2. Meter todos los cassettes en un tren de deshidratación pasándolos por diferentes concentraciones de alcohol como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 6. Deshidratación de los órganos

CUADRO DE DESHIDRATACIÓN	
Etanol 70 %	2 veces
Etanol 80 %	1 vez
Etanol 90 %	1 vez
Etanol 96 %	2 veces
Xilol al 100 %	3 veces

Exponiendo los cassettes en cada concentración 12 min. dentro de un horno de microondas y reposando 3 min. respetando el orden q se muestra en el cuadro anterior.

3. Después viene la aclaración, donde se tiene que usar un monómero de estireno a temperatura ambiente haciendo 2 cambios uno cada 20 min. se tiene que observar un aclarado completo en los órganos.

4. Posteriormente, realizar la técnica de inclusión en parafina; el primer paso es la infiltración donde se usara parafina como el medio al que se van a someter las muestras, haciendo 2 cambios, cada uno de 30 min.

5. Una vez que se haya realizado correctamente la infiltración, proceder con la inclusión colocando los tres pedazos de muestra en forma parada, es decir colocando hacia abajo la parte más delgada de cada pedazo; para realizar esto se recomienda primero agregar un poco de parafina al cubo después colocar la muestra como se explico antes en el siguiente orden: primer corte de la muestra de estómago, después el segundo corte de la muestra de estómago y por último el tercer corte que corresponde al corte del duodeno; colocar el papel rotulado en una orilla y llenar el cubo de parafina; así, hacerlo con todas las muestras; después ,dejar enfriar las piezas, se pueden colocar en un refrigerador hasta el momento de su corte.

6. Después se procede a cortarlos en el micrótopo; primero, cortar los bloques dándole una forma de trapecio a 5 mm alrededor de la pieza, aproximadamente, obteniendo entre cuatro y seis cortes finos, el grosor del corte debe de ser aproximadamente de 3 μm (colocar entre 2 y 3 cortes por portaobjetos, así se obtendrían 2 portaobjetos por cada cubo para usar uno extra como refuerzo en caso de alguna pérdida).

7. Cada corte se debe colocar en un baño de flotación (baño circular con control termostático de 25 cm. de diámetro y de 10 cm. de profundidad) de agua limpia manteniendo un control de temperatura a 45 ° C.

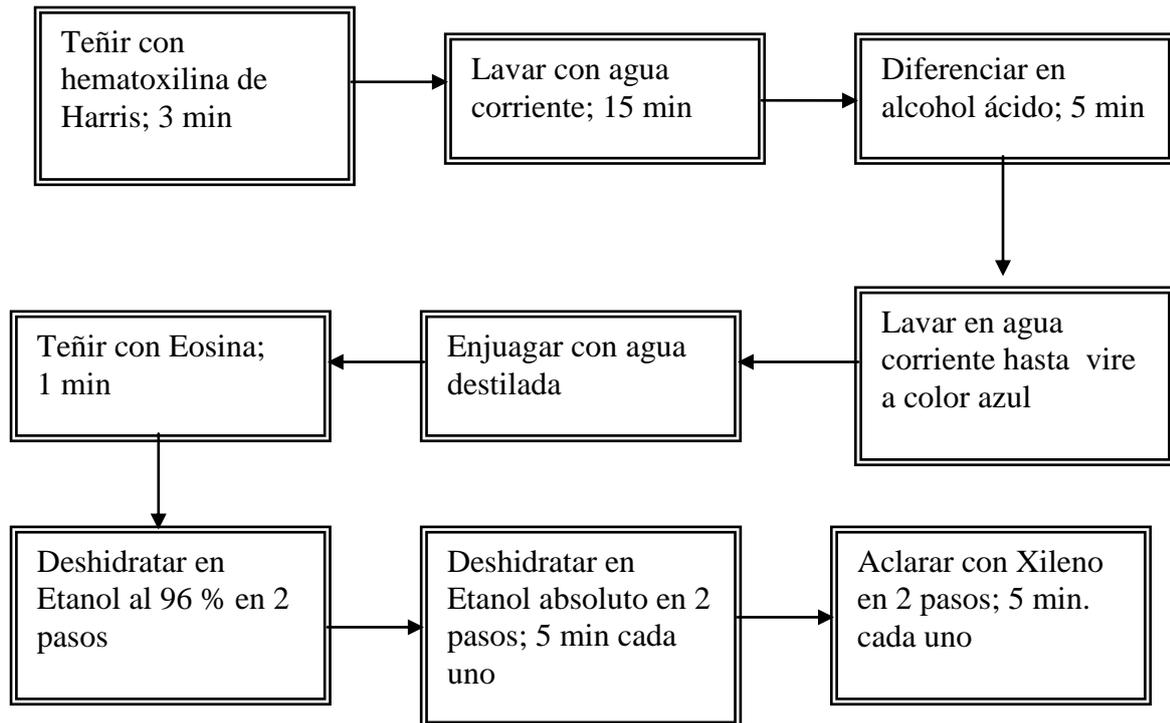
Al baño de flotación se le debe agregar:

- a. Gelatina (g/L) y de esta forma se mejora la adhesión de los cortes.
- b. Detergente aniónico, solamente una pizca para aumentar la tensión superficial del agua.

El corte se encontrara flotando; teniendo mucho cuidado, se introduce el porta objetos por debajo de el corte y se deja adherir poco a poco al dicho portaobjetos, con ayuda de unas gotas de etanol al 70 % el corte se extenderá y se deslizará por la superficie del portaobjetos.

8. Después se dejará la laminilla 24 horas en una platina a 40 °C, esto para que se adhiera el corte al cristal, posteriormente se rotulan todas las muestras.

9. Todos los portaobjetos van a pasar por un tren de tinción como se muestra en el siguiente diagrama de flujo.



Una vez terminada la tinción proceder a realizar montajes permanentes con resinas; para esto, primero se limpia la laminilla de los extremos, después con un pequeño agitador de vidrio se coloca en el centro una pequeña cantidad de resina poliéster con acelerador y catalizador, luego, la laminilla se pone vertical sobre su lado y se inclina gradualmente con el corte hacia abajo, se coloca el cubreobjetos, eliminando las burbujas que se observen ejerciendo presión con unas pinzas.

10. Finalmente se deben de observar todas las laminillas en un microscopio óptico a 10x, 40x y 100x, para observar las lesiones que se tengan en cada muestra, identificarlas bien y anotarlas para después hacer una conclusión.

RESULTADOS:

Tabla 6. Promedios de índice de úlcera péptica de los diferentes lotes

LOTE	BLANCO	CONTROL	80 mg/Kg	100 mg/Kg	120 mg/kg
RATA	Σ IU	Σ IU	Σ IU	Σ IU	Σ IU
1	80	402	122	178	265
2	73	498	70	120	315
3	42	342	87	116	342
4	58	570	91	163	424
5	63	302	122	175	611
Promedio	63,2	422,8	98,4	150,4	391,4

Gráfica 1. Promedios de índice de úlcera péptica

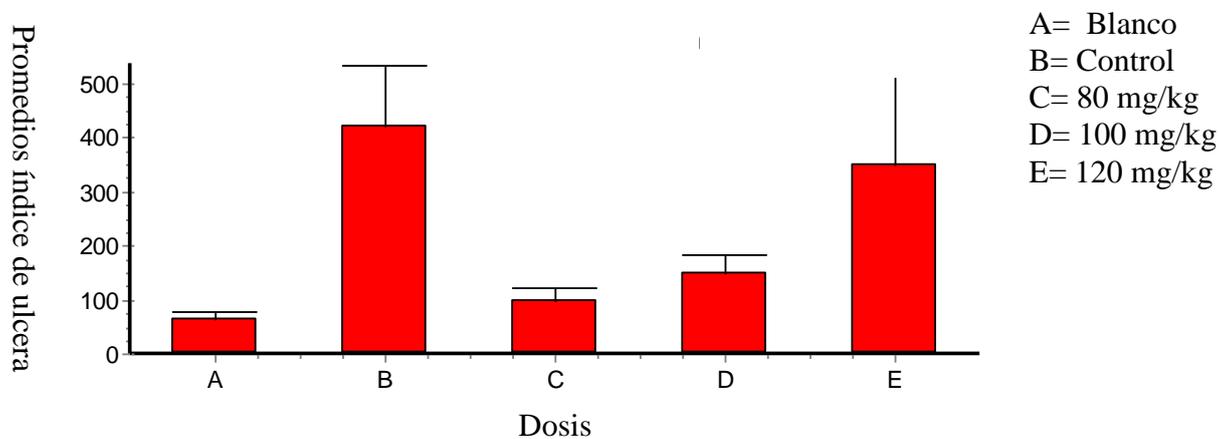


Tabla 7. Porcentaje de recuperación

	80 mg/Kg	100 mg/Kg	120 mg/kg
% de recuperación	76.72	64.42	7.42

Gráfica 2. Porcentaje de recuperación de úlcera péptica

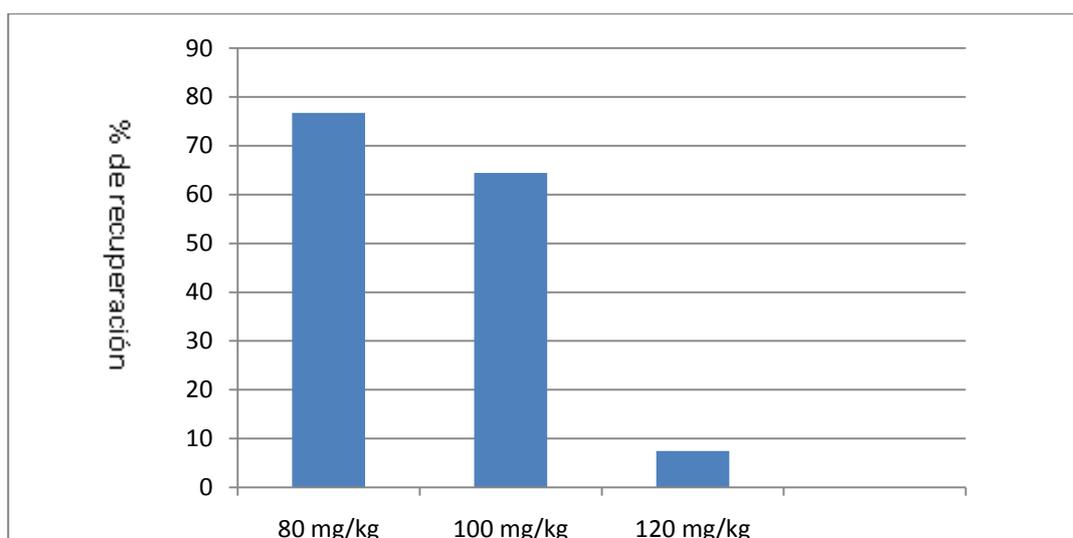


Tabla 8. Daño en estómago y duodeno estudio histológico

LOTE	BLANCO	CONTROL	80 mg/Kg	100 mg/Kg	120 mg/kg
RATA	Daño	Daño	Daño	Daño	Daño
1	0	+++	+	++	++
2	0	++	0	+	++
3	+	++	+	0	+
4	0	++	+	++	++
5	0	+	0	++	+++

+ = Congestión.
 ++ = Congestión, inicio de infiltrado.
 +++ = Congestión, hemorragia, desprendimiento de mucosa.
 ++++ = Membrana basal rota (perforación).

Tabla 9. Daño en estómago y duodeno factor numérico, estudio histológico

LOTE	BLANCO	CONTROL	80 mg/Kg	100 mg/Kg	120 mg/kg
RATA	Daño	Daño	Daño	Daño	Daño
1	0	700	100	200	100
2	0	400	0	100	200
3	100	400	100	0	100
4	0	400	100	100	0
5	0	100	0	200	300
PROMEDIO	20	400	60	200	400

0 = no hay daño
 + = 100
 ++ = 400
 +++ = 700
 ++++ = 1100

Gráfica 3. Promedios daño en estómago y duodeno, estudio histológico

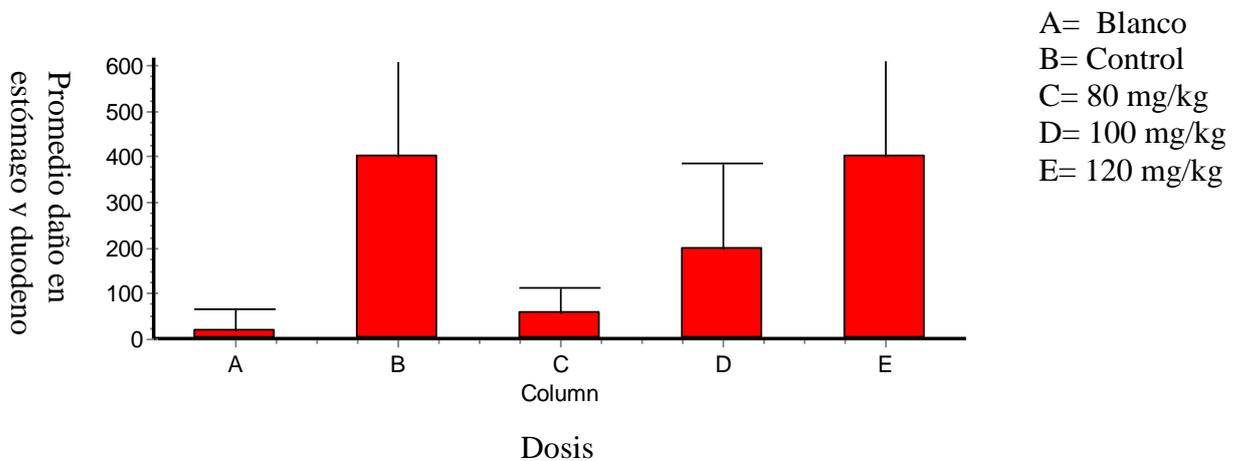


Tabla 10. Determinación de principios activos:

PRUEBA		RESULTADOS
Saponinas		+
Alcaloides	Dragedorff	-
	Ácido silicotúngstico	-
	Hager	-
	Wagner	-
	Scheibler.	-
Polifenólicos (flavonoides y taninos)		↑+
Esteroides y triterpenos		-

(+) positivo, (↑+) Altamente positivo y (-) negativo

ANALISIS DE RESULTADOS:

Los resultados (tabla 6) muestran que la inducción de la úlcera con la mezcla naproxen-alcohol se manifestó, ya que obtuvo un índice de úlcera de 422.8; esto se debe a que el alcohol tiene la capacidad de disolver al mucus de la mucosa del estómago, sumado a esto, produce una gran disminución del potencial de acción de la trasmucosa, aumentando el flujo de iones de sodio y protones en el lumen, estimulando con ello, la liberación de histamina, pepsina y secreción de protones, esto también se observó en el estudio histológico donde se mostró congestión, hemorragia y desprendimiento de mucosa.

El otro factor que nos indica la formación de úlcera es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) por el mecanismo de acción del naproxeno (AINE's); esta enzima está relacionada con funciones fisiológicas como procesos de cicatrización, angiogénesis, proliferación de células y citoprotección, todo ello relacionado con la síntesis de prostaglandinas (**Vasconcelos, 2010**).

Por otro lado, se encontró que el Tlalchichinole, produce un porcentaje de recuperación de 76.72 en la dosis de 80 mg/Kg; mientras que en la dosis de 100mg/Kg se obtuvo un 64.42% (tabla No.7); esto se cree puede deberse al contenido de flavonoides, taninos y saponinas que contiene esta planta.

En relación a los flavonoides, estos compuestos poseen amplios efectos biológicos, entre ellos se puede mencionar la actividad antiulcerogénica, los mecanismos propuestos para este efecto han sido diversos, entre ellos se encuentra: un aumento del moco producido por las prostaglandinas, disminución de la secreción de la histamina, eliminación de radicales libres, incremento de la perfusión vascular y la reducción de la adherencia leucocitaria. Además se ha encontrado que algunos de ellos reducen la motilidad gastrointestinal prolongando el tiempo de contacto del extracto con la pared del estómago, aumentando el efecto gastroprotector **(Bucciarelli, 2007)**. De acuerdo a Vasconcelos el efecto antiulcerogénico del extracto estudiado puede ser debido a la activación de la angiogénesis (regeneración de vasos sanguíneos) y un incremento en la cicatrización y un efecto antiinflamatorio, lo anterior también se confirmó en el estudio histológico (80 y 100 mg/Kg) en donde solo se observó congestión de la mucosa y poca desorganización de la mucosa (inicio de infiltrado).

Debido a los taninos, el efecto antiulcerogénico puede deberse a su propiedad de precipitar microproteínas en el sitio en donde se encuentra la úlcera, construyendo una película protectora que previene la absorción de sustancias tóxicas y promueve la resistencia a agentes dañinos, **(Vasconcelos, 2010)**.

En otras investigaciones, se ha comprobado que una mezcla compleja de flavonoides y taninos son responsables de las propiedades biológicas que pueden ser atribuidas al tlalchichinole, ya que en estudios realizados en los plátanos se ha encontrado que esta mezcla posee propiedades antioxidantes que pueden inhibir la peroxidación lipídica *in vitro* e *in vivo*.

Las propiedades antioxidantes pueden constituir la base molecular del efecto antiinflamatorio que ejercen muchas sustancias naturales, ya que al inhibir la producción de los radicales libres y la peroxidación lipídica, pudiera favorecerse el efecto antiinflamatorio y gastroprotector de esta planta **(Boffil,2008)**.

El efecto biológico que pueden tener las saponinas que se encuentran en el tlalchichinole pueden deberse a que igual que los flavonoides, interfieren en el metabolismo de las prostaglandinas, especialmente PGE2, que son responsables de la inhibición de la secreción del ácido clorhídrico producido por el mucocitoprotector **(Bonilla, 2007)**.

A la dosis de 120 mg/Kg, aún se encontró un 7.42 % de recuperación, sin embargo al comparar este resultado con los anteriores, podemos decir que el efecto terapéutico está disminuyendo, el porqué de esto, se desconoce, ya que en diversos estudios con algunas otras plantas de uso medicinal para la úlcera no reportan efectos nocivos, se cree que esta disminución pueda ser debido a que alguno de los metabolitos existentes en la planta, al incrementar la dosis, se incrementa su concentración y esto pueda ser causa de la disminución del efecto, por ello es necesario seguir con el estudio de ésta, pero ahora realizando el estudio de toxicidad aguda y crónica.

CONCLUSIONES

1. El Tlalchichinole posee metabolitos como flavonoides, taninos y saponinas.
2. El efecto terapéutico de esta planta se encontró a las dosis de 80, 100 y 120 mg/Kg, siendo la primera la que tuvo un 76.72 % de recuperación.
3. El efecto antiulcerogénico se debe a la presencia de los metabolitos mencionados en el número uno.
4. A los flavonoides se les atribuye efectos antiinflamatorios, inducción de angiogénesis y proliferación celular.

5. A los taninos se les atribuye mecanismos de barrera, con los cuales favorece la acción antiulcerogénica.
6. Las saponinas estimulan la producción de PGE2, causante del efecto citoprotector, ya que favorece la producción de moco y bicarbonato.
7. Conforme se incrementa la dosis, el efecto terapéutico se reduce, no se conoce algún mecanismo que lo explique, por ello es necesario realizar estudios de toxicidad de la planta.

BIBLIOGRAFÍAS:

- Berkow, Robert; **“El manual Merck”**, 7ª ed. Interamericana, México, 1986, pp.670-675.
- Boffill C. **“Efecto gastroprotector del fruto de la *musa abb* sobre las úlceras experimentales inducidas por indometacina”** Instituto Superior de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz” vol 12. número 1. 2008.
- Bonilla P. **“Estudio fitoquímico y efecto antiulceroso del extracto acuoso de hojas *Vallea stipularis* L.f. «chuillur» en ratas”** Revista Académica Peruana de Salud. Vol. 14. núm. 2. pp. 106. 2007. Perú.
- Bontemps Michel, **“Los pequeños secretos de los grandes curanderos”** Barcelona España; Gedisa, 4ª edición, 1991, pp.20-22.
- Bruneton, J. **“Elementos de fitoquímica y Farmacognosia”** Zaragoza; Acribia, 1991. pag 255.
- Bucciarelli A. **“Plantas con propiedades antiinflamatorias”** Revista de la Asociación Médica de bahía Blanca. Vol. 17, Número 1, pag 6, Marzo 2007. Italia.
- Cormack, **“Histología de Ham”**, novena edición 1988, editorial Harla, México D.F.

- Cubillo Carrillo Leticia. **“Evaluación del efecto antiulceroso de la infusión de la corteza de cuachalalate (*Amphypterygium adstringens*) en un modelo ulcerogénico experimental en rata Wistar”** Tesis FES Cuautitlán. 2006. México. pp. 5-16

Drago Serrano Maria **“Flavonoides recombinantes de relevancia farmacéutica”**, Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. Vol. 38 No 004 México D.F. 2006. pp 42-47.

- E. Huitron Sixto Adriana **“Evaluación del efecto antiulceroso de la infusión del tlalchichinole (*Kholeria depeeana*) en ratas wistar macho”** Tesis FES Cuautitlán 2009. México. pag 14.
- Enfermedad ulcerpéptica [en línea], dirección electrónica: <http://www.medilegis.com>, 20 Marzo 2010.
- Espejo, G.O, N.A., **“Fármacos utilizados en El tratamiento de las úlceras pépticas”**. 1990 Revisión bibliográfica ver. Mex. Ciencias Farm. 21 (3): pp 33-38
- Ganong William. **“Fisiología médica”**. Ed. El manual moderno. México D.F. 2004. pp 536, 537, 549.
- Gónzales, C; Herch O, Juarez A, Pérez A. **“Plantas medicinales de Coapillo y Tecamac Guerrero”** Actores sociales de la flora medicinal en México. Serie patrimonio vivo; Instituto Nacional de Antropología e Historia de México. 2000.
- Gunther. Bruno. **“Fisiopatología humana”** Ed Mediterraneo. Santiago, Buenos Aires. 2007. pp 352-353
- Harllet H. Navarrete J. F. López Saez. **“Fundamentos de citología animal”** 1972; editorial Alambra; España, pp. 60-64.
- Harol Kalant. **“Principios de farmacología médica”** México D.F. 2002. Ed. Oxford University Press. Sexta Edición” pp. 212, 307-312, 550-558

- Hospital de nutrición de México. “**Informe de trabajo sobre estudios epidemiológicos**” Periodo 1994-1998. 1999, México D.F
- <http://es.Encarta.org/wiki/Pepsina>
- http://www.contusalud.com/website/folder/sepa_enfermedaes_ulceras.htm.
- Kuklinski Claudia. “**Farmacognosia: Estudio de las drogas y sustancias medicamentosas de origen natural**” Ed. Omega. Barcelona, España. 2002. pp 32-35.
- Latarget, Alfredo Ruiz Liart. “**Anatomía humana**”. Argentina Buenos Aires, 2004. Editorial Panamericana Volumen 2. 4ta edición. pp 1360, 1361.
- Lozoya, X. Gómez E. “**Fitofármacos**” Simposium IMSS Farmasa/Schuabel. 1997 México.
- Luiz C. Di Stasi, “**Actividad analgésica y antiulcerosa de hojas de *Wilbrandia ebracteata* en ratón**” Fitomedicina. Vol. 9 pp.125-134, 2002. Brasil.
- Matthew J. Lyneh. “**Métodos de laboratorio**” Segunda edición, vol 2 1977, editorial Panamericana, México pp. 1125-1126 y 1130-1132.
- MVZ Germán I. Garrido. “**Manual de colorantes**” Primera reimpresión 2005. UNAM FES Cuautitlan, México.
- Navarrete, C.A. et. al. “**plantas medicinales utilizadas en el tratamiento de la úlcera péptica en México**”. Etbotánica 1992. Cordoba España. pag 490.
- Navarrete, C.A; Mata, R; Delgado, J. “**Alkylanacardics acids**” Planta médica 1998.
- Olivera A. et. al. “**Phytochemical study**”. Journal of Ethnopharmacology. 1999; pp 109-113

- Ross M. Ramrell, Lynn. **“Histología textos y atlas”** Tercera edición 1988; editorial Panamericana, México D.F. pp 3-8.
- Sánchez, S.R. **“Evaluación de la actividad antiulcerosa de menta *pulegium* (Ticuiliche) y *Hemiangium excelsium* (canerina) en ratas Wistar”**. Tesis FES Zaragoza. UNAM, 1991; México.
- Solorio R. Marisol, **“Evaluación del efecto antiulceroso de *Cuphea aequipetala cav.* en ratas wistar”** Tesis FES Cuautitlán 2009. México. Pag 8
- Tortora, Gerard. **“Principios de anatomía y fisiología”** Ed. Oxford University Press. México. 2002. pp. 828-829.
- Úlcera péptica. URL: <http://es.Encarta.org>. Marzo del 2010.
- Vasconcelos. **“Effect of Mouriri pusa tannins and flavonoids on prevention and treatment against experimental gastric ulcer”** Journal of Ethnopharmacology. 131. pp. 151-152. 2010. Brasil.
- Villar del Fresno, Angel Ma. **“Farmacognosia general”** Ed. Sintesis. España-Madrid.
- Zamudio L. Angelica **“Estudio hemero-bibliográfico del cuachalalate (*Amphypterygium adstringens*) en forma de fitofármaco”** Tesis FES Cuautitlán. 2005. México pp 9-12.