

## **HISTOFISIOPATOLOGIA Y TRATAMIENTO DE LA ULCERA GASTRICA. USOS DE DROGAS VEGETALES**

Toso, R. E.<sup>1</sup>; Skliar, M. I.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLPam.  
retoso@infovia.com.ar

<sup>2</sup>Cátedra de Farmacognosia, Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, UNS.  
mskliar@criba.edu.ar

### **Parte I**

### **RESUMEN**

En el presente trabajo, se realiza una revisión de las estructuras histológicas y funcionales del estómago. Se hace especial referencia a la mucosa gástrica y la fisiopatología de la úlcera gástrica para poder comprender los distintos mecanismos de defensa basados en la citoprotección. Finalmente se mencionan los distintos fármacos empleados en el tratamiento de las úlceras y la utilización de drogas de origen vegetal, temas que serán desarrollados en la Parte II.

### **INTRODUCCIÓN**

El complejo mecanismo de funcionamiento del estómago y su regulación puede alterarse en determinadas circunstancias dando lugar a una serie de enfermedades, entre ellas la úlcera gástrica es una de las más comunes.

Esta enfermedad, que afecta tanto al hombre como a los animales, se produce como consecuencia del desequilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa gastroduodenal y ciertos agentes injuriantes o las propias secreciones gástricas.

Se puede definir a las úlceras como una interrupción en la mucosa de la pared gástrica, que penetra a través de la muscularis de la mucosa hasta el interior de la submucosa o más profundamente. (Crawford, 1998)

La úlcera gástrica no es un problema en los animales de vida silvestre. Sin embargo, los modelos productivos intensivos como criaderos de cerdos, agregan un gran número de factores que predisponen a esta enfermedad. Se mencionan con frecuencia como causas predisponentes, la alimentación con productos preparados como pellets o maíz precalentado, la carga genética debido a la selección por consanguinidad, el sexo y la estación del año (Berruecos et al., 1986).

Todas estas etiologías, por ser esta afección de origen circulatorio, tienen un desencadenante en común, el estrés, el cual en este tipo de explotaciones se ve favorecido por el hacinamiento o el confinamiento de los animales en pequeñas jaulas y pistas de engorde.

Los animales que son forzados a permanecer fuera de su hábitat natural o ingerir alimentos que no son habituales en sus dietas, pueden desencadenar úlceras por estrés. El curso asintomático de estas lesiones generalmente impide su diagnóstico y son halladas en las necropsias. En los casos más severos puede diagnosticarse por las gastrorragias, las mismas son intermitentes y se exteriorizan en forma de hematemesis o de melenas. Signos clínicos menos orientadores resultan en una atonía y sobrecarga de

los reservorios gástricos en los bovinos, así como anemia y precario estado general en animales de compañía

En el hombre esta enfermedad posee una importante incidencia y más que acortar, empeora su calidad de vida.

### *FUNCIONES GENERALES DEL CONDUCTO GASTROINTESTINAL*

Las funciones principales del conducto gastrointestinal y sus órganos accesorios son la digestión y la absorción de nutrientes esenciales para los procesos metabólicos del animal. Además, la mucosa debe evitar la absorción de sustancias que serían tóxicas si entraran al organismo. Por consiguiente, la luz del conducto gastrointestinal se considera como "externo" al organismo. Las células del epitelio superficial que recubren la luz son la única barrera entre este ambiente externo y la sangre. Por ende, estas células realizan diversas funciones, incluidas digestión, secreción y absorción. Tienen enzimas capaces de digerir azúcares y péptidos y en su interior funcionan sistemas de transporte que favorecen la incorporación de contenidos específicos del lumen. Las membranas celulares y los complejos de unión entre ellas proporcionan una barrera tan eficiente, que se requiere un sistema específico de transporte para muchas sustancias hidrosolubles.

Antes de que el epitelio absorba muchos de los componentes de la alimentación hacia la sangre, éstos deben descomponerse, es decir, digerirse en la luz intestinal en sustancias que puedan reaccionar con las enzimas de las células gastrointestinales o con las moléculas de transporte. Este proceso, denominado digestión luminal, en contraste con la digestión que realiza la célula epitelial, requiere un ambiente específico en el lumen. Este ambiente lo producen las secreciones de órganos accesorios y de la mucosa gastrointestinal. Las glándulas salivales, el páncreas y el hígado proporcionan secreciones de electrolitos, agua, enzimas digestivas y sales biliares, las cuales son necesarias para la digestión luminal. La mucosa gastrointestinal también es capaz de secretar ácidos o bases en la luz, de modo que establece un pH óptimo para las enzimas digestivas. Esta función secretora, que proporciona el ambiente químico para la digestión luminal, es un proceso activo que necesita energía y está bajo el control del sistema neuroendocrino.

Otra función importante asociada con la digestión y la absorción es el tránsito de los contenidos lumbales. Este debe regularse para procesos digestivos específicos y los productos de la digestión se deben exponer al máximo a la superficie celular epitelial para su absorción. Estas condiciones las produce la función motora del conducto gastrointestinal, la cual es también un proceso que requiere energía y está bajo control neuroendocrino.

Finalmente, los nutrientes digeridos se deben absorber por el epitelio y transferirse a la circulación. La reabsorción de todas las secreciones digestivas isotónicas, proporcionadas por las glándulas accesorias y la mucosa gastrointestinal, tiene igual o mayor importancia. Debido a los grandes volúmenes de electrolitos y agua que se secretan al lumen, especialmente en herbívoros, la incapacidad para reabsorberlos resultaría en deshidratación y colapso circulatorio, que produciría la muerte en pocas horas. De este modo, la función de absorción, que incluye la adsorción de nutrientes y la reabsorción de secreciones endógenas, es el proceso más trascendental del conducto gastrointestinal.

En resumen, las funciones principales del conducto gastrointestinal son la digestión y la absorción de nutrientes. Las etapas motora y secretora proporcionan el ambiente necesario para estas dos funciones. Las secreciones digestivas se recuperan

mediante el proceso de reabsorción y regresan al líquido extracelular (Argenzio et al., 1999a).

## *HISTOLOGÍA DEL ESTOMAGO*

El estómago, parte más ensanchada del tubo digestivo, comunica el esófago con el intestino delgado. El alimento ingerido, luego de la masticación, toma una consistencia blanda y se acumula en el estómago donde sufre una acción mecánica y química, transformándose en el quimo.

Este órgano, que actúa como reservorio y además digiere y absorbe ciertas sustancias, vacía pequeñas cantidades de quimo hacia el intestino delgado donde continúa el proceso de digestión.

La unión del esófago con el estómago se denomina cardias, mientras que la unión con el intestino píloro.

En la pared del estómago se distinguen la túnica mucosa, submucosa, y muscular. Por debajo se encuentra la capa serosa.

De acuerdo a las características de la mucosa pueden distinguirse diferentes regiones en el estómago ya que el resto de las túnicas son esencialmente similares.

Hay diferencias sustanciales en las estructuras de la túnica mucosa de las distintas especies. Nos ocuparemos aquí de describir las distintas estructuras y sus funciones de la capa mucosa que resultan de importancia en la fisiopatología de la formación de la úlcera gástrica y sus tratamientos.

### *Túnica mucosa*

La mucosa gástrica se divide en dos porciones una no secretora o aglandular y otra secretora o glandular.

La zona aglandular o esofágica no existe en los carnívoros y es pequeña en el cerdo, mientras es importante en la rata y el ratón. Es amplia en el equino y ocupa los preestómagos en los rumiantes. El epitelio de revestimiento es continuación del esofágico. Posee un epitelio plano estratificado u generalmente no existe una zona de transición entre la zona aglandular y la glandular, sino que el cambio es abrupto.

La zona glandular contiene células epiteliales superficiales y glándulas gástricas organizadas en huecos y túbulos. Esta zona presenta muchos pliegues y cada uno de ellos, a su vez, presentan depresiones conocidas como criptas gástricas. La mucosa del estómago presenta pliegues en sentido longitudinal que cuando el estómago está lleno, desaparecen. La mucosa es gruesa y posee una superficie blanda aterciopelada. Las células epiteliales en la superficie de la mucosa de esta zona, producen moco insoluble y una solución salina basal.

Las glándulas, según su localización, se distinguen en corpofúndicas o fúndicas, pilóricas y del cardias o cardiales.

### *Glándulas corpofúndicas o fúndicas*

Cada túbulo glandular se compone de tres secciones, una principal profunda, un cuello medio y un istmo superior.

En cada glándula se encuentran cuatro tipos celulares, principales que contienen gránulos con pepsinógeno, un precursor de la enzima proteolítica pepsina, parietales, que producen ácido clorhídrico (HCl), mucosas del cuello que producen mucus y

endocrinas que serán descritas más adelante.

Mientras que las células principales se encuentran en mayor número en la parte principal de las glándulas, las parietales se localizan a nivel del cuello.

Las células mucosas del cuello están ubicadas entre las células parietales del cuello de la glándula, son cilíndricas bajas con un núcleo algo aplanado.

### ***Glándulas pilóricas***

Son, al igual que las anteriores, tubulares simples pero mucho más ramificadas y sinuosas. Poseen células mucosas y endócrinas.

Las células endocrinas, pertenecientes al sistema endocrino gastroenterohepático (GEP), se encuentran dispersas, generalmente en forma aislada y se dividen de acuerdo a su función en células G productoras de gastrina y en células D productoras de somatostatina.

La porción apical de las células G posee un penacho de microvellosidades que llegan hacia la luz por lo que se denominan del tipo "abierto". Se postula que estas microvellosidades poseen receptores que reciben estímulos reguladores directamente del contenido del estómago.

Las células D también son del tipo "abierto". La característica especial de esta célula es la prolongación citoplasmática larga y delgada que se extiende desde la porción basal de la célula y se continúa a lo largo de la lámina basal pudiendo hacer contacto con muchas otras células. Actualmente se piensa que esta prolongación citoplasmática está relacionada con funciones de comunicación paracrina de las células D, donde, a través de transmisores químicos que no pasarían al torrente sanguíneo, difunden al líquido extracelular actuando sobre las células vecinas. Es interesante destacar que las células G, productoras de gastrina, están generalmente relacionadas con las células D, productoras de somatostatina.

Otras células denominadas D<sub>1</sub>, que se encuentran ubicadas en la mucosa del antro, se supone que posiblemente produzcan el denominado péptido intestinal vasoactivo (VIP).

Las células enterocromafines contienen serotonina y se localizan en el antro. Posiblemente formen parte de varios subgrupos de células con funciones específicas.

### ***Glandulas del cardias o cardiales***

Se encuentran alrededor del orificio de comunicación con el esófago y son glándulas tubulares muy ramificadas. Poseen células mucosas y algunas endocrinas.

Por debajo de la capa muscular se encuentra la lámina propia que ocupa el espacio existente entre las glándulas y las criptas y está formada por tejido conectivo reticular laxo muy rico en fibroblastos, linfocitos pequeños, células plasmáticas, macrófagos, leucocitos eosinófilos y mastocitos. El tejido está ricamente vascularizado y posee fibras nerviosas que no llegan a conectarse en forma directa con las células glandulares. Debajo de la lámina propia se encuentra la lámina muscular de la mucosa formada por dos capas, una interna circular y otra externa longitudinal.

Finalmente, por debajo de la muscular de la mucosa se encuentra la túnica submucosa, muscular y serosa (Geneser, 1997).

## SECRECIÓN GÁSTRICA

El estómago secreta HCl y pepsinógeno hacia el lumen y la hormona gastrina hacia la sangre. El control de estas secreciones tiene regulación central y refleja de receptores mecánicos y químicos en el estómago y el duodeno.

### *Estructura funcional*

Existen variaciones entre especies en la distribución y composición del epitelio que recubre al estómago. El estómago simple de los humanos y el perro está recubierto de tres tipos principales de tejidos: mucosa pilórica, mucosa propia gástrica (oxíntica) y mucosa del cardias. La mucosa pilórica recubre la porción aboral del estómago simple. En posición oral con respecto a ésta, se encuentra un segmento relativamente grande de mucosa propia gástrica, la cual secreta pepsinógeno y HCl. La mucosa propia gástrica se funde con la mucosa del cardias cerca de la unión gastroesofágica. El estómago del cerdo es también un órgano sin compartimientos, con la misma progresión oral de tipos de mucosas, excepto que la mucosa del cardias ocupa un porcentaje mucho mayor del estómago del cerdo y un área pequeña adicional de epitelio escamoso estratificado rodea a la unión gastroesofágica. El estómago del caballo es simple, pero el epitelio escamoso estratificado ocupa una zona importante de su extremidad oral. La distribución de epitelio gástrico en la rata es similar a la del caballo, El estómago de la rata está dividido parcialmente en dos compartimientos por una constricción en la unión de los epitelios glandular del cardias y escamoso estratificado. Los estómagos de la vaca y la llama son extremadamente grandes y tienen compartimientos. En el estómago bovino, típico de la pécora, la mayor parte de la superficie adicional está recubierta de epitelio escamoso estratificado. El estómago de la llama, típicamente camélido, contiene un gran segmento de mucosa del cardias en su tercer compartimento, así como islas de este epitelio glandular dentro de áreas de epitelio estratificado que recubren sus primeros dos compartimentos.

La mucosa propia gástrica contiene las glándulas tubulares compuestas que secretan HCl (células parietales u oxínticas) y pepsinógeno de las células pépticas o principales. Esta área de mucosa tiene importancia fundamental en el proceso digestivo gástrico y se ha estudiado extensamente en muchas especies. Las glándulas de la región pilórica secretan moco y un poco de pepsinógeno. La región pilórica también contiene a la célula de gastrina (célula G), la cual, con estímulo adecuado, libera gastrina hacia la sangre.

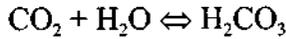
Se considera en general que las glándulas del cardias secretan sólo moco. Sin embargo, en el cerdo, esta área relativamente grande secreta  $\text{HCO}_3^-$  en lugar de Cl<sup>-</sup>. Hay pruebas de un intercambio similar de aniones en la mucosa del cardias que recubre las bolsas glandulares en los compartimientos del rumen de la llama.

La información acerca de la función del tejido escamoso estratificado se limita principalmente a estudios en los rumiantes. En estos animales, el tejido escamoso estratificado funciona como un sitio importante para la absorción de ácidos grasos volátiles (AGV), Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>. Además, puede ayudar a neutralizar a los ACV en el contenedor ruminal mediante la secreción de  $\text{HCO}_3^-$ . Su estructura escamosa estratificada es probablemente protectora, del mismo modo que la secreción mucosa del epitelio que recubre el resto del tracto gastrointestinal. (Argenzio et al., 1999b).

## **Secreción de HCl**

Un hecho realmente notable es la producción de una solución de ácido clorhídrico prácticamente puro a partir de los elementos aportados por el plasma sanguíneo. Las concentraciones de los iones  $H^+$  y  $Cl^-$  se aproximan a 150 mM. Puesto que la concentración de ion  $H^+$  en el jugo gástrico es cerca de 3 a 4 millones de veces mayor que en el plasma, se requiere una gran cantidad de energía que proviene principalmente del metabolismo aerobio para transportar  $H^+$  hacia el lumen.

La alta concentración de anhidrasa carbónica presente en las células parietales de las glándulas principales que cataliza la reacción:



explicaría su capacidad de secreción.

El  $CO_2$  se origina en los tejidos como resultado final de los procesos metabólicos y difunde libremente en las células. El ácido carbónico formado se disocia en ión bicarbonato e hidrógeno. Estos últimos son secretados hacia el lumen gástrico por transporte activo. En forma simultánea pasa bicarbonato hacia el plasma sanguíneo que es responsable de la llamada marea alcalina que sigue a las comidas.

Los iones cloruro deben vencer el gradiente de concentración y la diferencia de potencial eléctrico ya que la cara de la mucosa es negativa respecto de la serosa. La bomba que permite este pasaje actúa acoplada a la bomba de protones.

El ácido clorhídrico reduce el pH hasta niveles adecuados para que se active la enzima pepsina, evita la proliferación de bacterias y facilita la absorción del hierro (Blanco, 1997; Argenzio et al., 1999b).

## **MECANISMOS DE DEFENSA DE LA MUCOSA GÁSTRICA**

Hasta aquí, se ha realizado una revisión de las funciones y estructuras histofuncionales del estómago.

Los mecanismos de regulación de la secreción gástrica pueden dividirse para su estudio en tres fases, cefálica, gástrica e intestinal, sin embargo no existe una desvinculación entre ellas.

La fase cefálica es el resultado de un estímulo central derivado de la vista, olfato, sabor, masticación o deglución de los alimentos. En el hombre el mayor estímulo se logra con los estímulos visuales o el recuerdo de ciertos alimentos. Esta respuesta depende del nervio vago a partir de una descarga posganglionar de acetil colina. Esta provoca un estímulo directo sobre la célula parietal, mientras que el nervio vago causa la liberación de gastrina de la célula G. La bombesina sería el intermediario de este efecto al liberarse de los nervios entéricos. La gastrina, además, estimula la célula parietal para que segregue ácido. Por otro lado, la liberación de somatostatina inhibe la liberación de gastrina de la célula G por un efecto paracrino, mientras el estímulo vagal inhibe la liberación de somatostatina eliminando el efecto supresor de ésta sobre la liberación de gastrina.

La fase gástrica incluye reflejos nerviosos vagales y locales que responden a la distensión gástrica. Las células G poseen quimiorreceptores que responden a péptidos o aminoácidos en el lumen gástrico. El resultado final es que la gastrina y la acetil colina estimulan a la célula parietal para secretar  $H^+$ .

La fase intestinal de la secreción comienza cuando el alimento entra al duodeno. Una o más hormonas liberadas por la mucosa duodenal estimulan la secreción gástrica.

Una de éstas es probablemente la gastrina intestinal, la cual está presente en la mucosa duodenal, así como en la del antro en ciertas especies. La fase intestinal también contiene un componente colinérgico para estimular la secreción gástrica. No obstante, la mayoría de las respuestas intestinales inhiben la secreción gástrica (Ruckebusch et al., 1994).

### ***Inhibición de la secreción gástrica***

La secreción de ácido en el estómago al comer disminuye el pH luminal con el tiempo. Cuando el pH del contenido gástrico se aproxima a 2,0, la liberación de gastrina se suprime casi totalmente. Estos fenómenos impiden la secreción gástrica continua de ácido. El mecanismo que inhibe la liberación de gastrina es la liberación de somatostatina al actuar la acidificación del antro en las células endocrinas de la mucosa glandular pilórica.

La inhibición proveniente del intestino ocurre en respuesta a la presencia de ácidos, grasas y soluciones hipertónicas. Así, los mismos estímulos que inhiben el vaciamiento gástrico también inhiben la secreción gástrica. Hay pruebas de inhibición nerviosa y hormonal. El vago hace sinapsis con las fibras inhibitorias de la liberación de gastrina. Según la especie, la secretina y la colecistocinina pueden participar en la respuesta inhibitoria y estas dos hormonas son capaces de potenciar la acción inhibitoria de cada una. La inhibición hormonal se manifiesta mediante la ocupación competitiva de receptores de gastrina en la célula parietal. Por ejemplo, la colecistocinina es un estímulo débil de la secreción de ácido en el perro cuando los niveles de gastrina son bajos, sin embargo, cuando el mecanismo de la gastrina funciona completamente, se convierte la colecistocinina en un inhibidor potente de la respuesta secretora. (Argenzio et al., 1999b).

### ***Secreción de pepsinógeno y factor intrínseco***

El pepsinógeno, la forma inactiva de la pepsina, se almacena en gránulos en las células principales de la mucosa gástrica. El pepsinógeno se convierte en pepsina en presencia de ácido en el lumen gástrico, a partir aproximadamente de pH 5. La actividad óptima ocurre aún a pH 1,8 - 3,5 e inicia la digestión gástrica de proteínas.

La secreción de pepsinógeno obedece a los mismos estímulos generales para el HCl, excepto que la secretina aumenta la secreción de pepsinógeno. El estímulo más fuerte para la secreción de pepsina es la estimulación colinérgica.

El factor intrínseco es una mucoproteína que secreta la mucosa gástrica. Su secreción se correlaciona estrechamente con la secreción de H<sup>+</sup> y la secretan las mismas células. El factor intrínseco interactúa con la vitamina B<sub>12</sub>, el factor extrínseco, y forma un complejo que se une a receptores en el íleon y facilita la absorción de vitamina B<sub>12</sub> (Argenzio et al., 1998b).

### ***Barrera mucosa gástrica***

El término citoprotección involucra a los mecanismos que contribuyen a reforzar la barrera mucosa gástrica. Se ha definido la barrera mucosa como una propiedad de la mucosa gástrica que impide la difusión de ácido desde la luz hasta el interior de la mucosa e impide la difusión del ión sodio desde el espacio intersticial hasta la luz gástrica.

Para evitar la difusión retrógrada del ion hacia los tejidos circundantes esta barrera utiliza varios mecanismos:

- La resistencia eléctrica de la membrana celular apical y de los complejos de unión del área de la glándula oxíntica es extremadamente grande. Esta resistencia, junto con el potencial eléctrico negativo del lumen, restringe el movimiento pasivo del ion  $H^+$ . La diferencia de potencial a través de la mucosa se toma como un índice del buen funcionamiento del complejo mucosa/barrera mucosa ya que se lo ha relacionado con la capacidad regenerativa de las células.
- La superficie y las células del cuello secretan moco en respuesta a acetil colina y estímulo mecánico para formar una capa inmóvil adyacente a la mucosa. Desde un punto de vista químico estructural, las glucoproteínas que componen el moco gástrico presentan una estructura típica con un núcleo proteico unidas por puentes disulfuro, cadenas laterales constituidas por hidratos de carbono del tipo de la hexosamina. La polimerización de estas moléculas constituyen un gel viscoso con un 5% de glucoproteínas y un 95% de agua. Un déficit en la síntesis de glucoproteínas conduciría a una disminución de la viscosidad.
- El epitelio de la superficie secreta iones bicarbonato y éstos quedan atrapados en el gel mucoso. Los iones  $H^+$  que se difunden del lumen hacia el epitelio, se neutralizan en esta zona y su concentración se aproxima a cero cerca del epitelio.
- Las prostaglandinas endógenas, que se originan a partir de los fosfolípidos de la bicapa lipídica de la membrana celular, parecen ser importantes en la defensa de la mucosa gástrica. Aunque no se conoce el mecanismo preciso por el que las prostaglandinas protegen al epitelio, ciertos efectos, como el aumento del flujo sanguíneo de la mucosa y el estímulo de secreción de bicarbonato por células de la superficie, son probablemente importantes. Además, estos compuestos pueden conferir cierto grado de "citoprotección" directa a la mucosa.

Aunque estos mecanismos proporcionan normalmente una barrera eficaz contra el ión  $H^+$  y la pepsina, hay algunos compuestos capaces de franquear la barrera, como ácidos débiles (aspirina, ácido acético), medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y sales biliares. La acción de las drogas antiinflamatorias no esteroideas sobre la mucosa gástrica puede deberse a la inhibición de la síntesis endógena de prostaglandinas. Cantidades importantes de iones  $H^+$  difunden nuevamente hacia el tejido una vez que la barrera se rompe. Esto provoca que las células cebadas o mastocitos liberen histamina e incrementen la permeabilidad capilar. El resultado es la formación de edema y el desplazamiento de líquido extracelular hacia el lumen. El daño a las células causa fuga de  $K^+$  hacia el lumen y si el daño es grave, se presenta sangrado capilar y aparece sangre en el lumen.

Estudios recientes proporcionan pruebas de un mecanismo adicional en la protección de la mucosa gástrica. Este fenómeno denominado restitución, es un proceso por el cual el epitelio superficial se restablece en minutos después de denudación completa por diversos agentes agresivos. El proceso incluye mecanismos migratorios activos del epitelio, células viables adyacentes a áreas dañadas migran a la superficie y se extienden sobre el área denudada mediante pseudópodos. Así, una superficie completamente llana se cubre rápidamente con tales células, lo que proporciona una

barrera eficaz contra moléculas grandes en el lumen. Algunos consideran este proceso como la primera línea de defensa contra el daño a la mucosa (Argenzio et al., 1999b; Ruíz de Aguiar y Orejas, 1992).

## **FISIOPATOLOGÍA DE LA ÚLCERA GÁSTRICA**

Las úlceras pueden clasificarse como úlceras péptidas crónicas o úlceras gástricas agudas. Las primeras tienen la característica de estar asociadas con las alteraciones secretorias del ácido y la pepsina, mientras que las segundas están relacionadas con el estrés y su grado de afección se extiende a una lesión erosiva de la mucosa.

Las úlceras péptidas generalmente se localizan en la curvatura menor del estómago en las proximidades del límite de la mucosa corporal y antral. Con menor frecuencia en las paredes anterior y posterior. Generalmente se trata de lesiones en forma de sacabocados, de paredes relativamente rectas, redondeadas y ovals. El borde mucoso puede sobresalir de la base ligeramente, especialmente en la región más proximal de su circunferencia. Los márgenes suelen estar al nivel de la mucosa circundante o sólo ligeramente elevados. La profundidad de las úlceras varía desde lesiones superficiales, que sólo interesan a la mucosa, a profundamente excavadas y penetrantes. Puede ocurrir la perforación completa de la pared del estómago pudiendo ser ésta una perforación libre hacia la cavidad peritoneal o su base estar formada por otros órganos adheridos como el páncreas, hígado o grasa del epiplón.

La base de la úlcera péptica es lisa y brillante debido a la digestión péptica de todo el exudado. Suelen observarse vasos trombosados que pueden ser la fuente de gravísimas hemorragias.

La mayoría de las úlceras sufre una retracción fibrosa de los bordes, de tal manera que la mucosa circundante se contrae en forma de rayos que se irradian desde el cráter. Las zonas adyacentes se presentan edematosas y enrojecidas debido a la presencia, casi invariable, de gastritis.

El aspecto microscópico varía desde necrosis activa, pasando por inflamación crónica con cicatrización, hasta curación. En las úlceras activas con necrosis se visualizan cuatro zonas: 1) la base y los márgenes, con una fina capa superficial de detritus fibronecroticos, no visibles macroscópicamente; 2) debajo de esta capa está la zona de infiltración celular no específica, con predominio de neutrófilos; 3) más abajo, en la base de la úlcera existe una zona activa de tejido de granulación y 4) el tejido de granulación está sobre una cicatriz fibrosa o de colágeno.

La ulceración gástrica aguda o úlcera por estrés puede localizarse en cualquier parte de la mucosa gástrica, a diferencia de las úlceras péptidas, que tienen predilección por determinadas zonas de esa mucosa. Generalmente se trata de lesiones múltiples cuya profundidad va desde una simple erosión que consiste en la descamación del epitelio superficial, hasta lesiones más profundas que interesan todo el espesor de la mucosa llamadas ulceraciones.

Las lesiones más superficiales son, en esencia, una extensión de la gastritis aguda erosiva mientras que, las más profundas, son úlceras bien definidas, aunque no se trata de precursores de úlceras péptidas, pues tienen una biopatología totalmente diferente.

Estas úlceras pueden formarse ante cualquier situación que provoque estrés, por ejemplo, en pacientes con shock, quemaduras extensas, aumento de la presión intracraneana, trauma posquirúrgico o ante situaciones climáticas o de peligro extremo.

Además, las úlceras agudas pueden provocarse por medio de agentes farmacéuticos como los analgésicos no esteroideos.

Morfológicamente estas úlceras son pequeñas y de forma circular. Raramente penetran más allá de la mucosa. El fondo de las mismas tiene un color rojo pardo oscuro, debido a la digestión ácida de la hemorragia acompañante. Pueden ser únicas, pero lo frecuente es que sean múltiples y se encuentren diseminadas por toda la mucosa gástrica y el duodeno. El patrón de pliegues gástricos es, a diferencia de la úlcera péptica, normal. Microscópicamente son lesiones abruptas, sin lesiones significativas en la mucosa adyacente. Dependiendo de la duración de la ulceración puede haber infiltración de sangre en la mucosa y submucosa y cierta reacción inflamatoria. Es destacable la ausencia de cicatrización y engrosamiento de los vasos sanguíneos. Cuando desaparecen los factores causantes ocurre la epitelización completa, la cual puede durar desde algunos días a varias semanas.

### **FÁRMACOS PARA EL CONTROL DE LA ACIDEZ GÁSTRICA Y EL TRATAMIENTO DE LAS ÚLCERAS**

Los objetivos del tratamiento de las úlceras son alivio del dolor, promoción de la cicatrización y prevención de la recurrencias. La terapéutica está orientada a equilibrar los factores agresivos como la secreción de HCl, pepsina e infecciones por *Helicobacter pylori* y estimular los factores de defensa o citoprotectores como la secreción de bicarbonato, secreción de moco y producción de prostaglandinas.

Los antagonistas de los receptores-H<sub>2</sub> de la histamina e inhibidores covalentes de la H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa de la célula parietal reducen la secreción de HCl y promueven la cicatrización de las úlceras con eficacia. Los fármacos citoprotectores como sucralfato, bismuto coloidal y agonistas de las prostaglandinas también son útiles para favorecer la cicatrización.

Las úlceras tienen tendencia a la recurrencia lo que motiva el empleo profiláctico a largo plazo de antagonistas del receptor-H<sub>2</sub> e inhibidores de la bomba de protones. Las recidivas suelen estar asociadas con la presencia del *Helicobacter pylori* por lo que la erradicación de esta bacteria mediante el uso de antibióticos suele completar el tratamiento preventivo (Brunton, 1996).

#### **Farmacología celular de la secreción gástrica**

La fisiopatología de la enfermedad por ácido péptico puede considerarse como un desequilibrio entre los factores agresivos y los mecanismos de defensa locales que utiliza la mucosa gástrica. El ácido gástrico ha dominado las teorías acerca de la enfermedad.

Resumiendo las tres vías principales que regulan la secreción de ácido gástrico tenemos: 1) estimulación neuronal a través del nervio vago, 2) estimulación endocrina por medio de la gastrina descargada por las células G antrales y 3) estimulación paracrina por la liberación local de histamina a partir de células de tipo enterocromafines.

La estimulación de las células G duodenales y antrales producen un reflejo vagal que libera histamina por parte de las células enterocromafines. La histamina, a su vez, activa los receptores-H<sub>2</sub> de la célula parietal que están relacionados con la estimulación de la adenil ciclasa, con activación de la vía del AMPc. La gastrina y los estímulos muscarínicos pueden actuar de manera directa en la célula parietal activando las vías sensibles al Ca<sup>++</sup>. Debido a este mecanismo de acción, los antagonistas de los

receptores-H<sub>2</sub> bloquean los efectos de la histamina en forma efectiva, mientras que interfieren los efectos de la acetilcolina y la gastrina. Se debe observar que tanto la gastrina como la acetilcolina estimulan de forma indirecta a las células parietales promoviendo la liberación paracrina de histamina por parte de las células enterocromafines.

La bomba de protones puede activarse por la vía del AMPc y la dependiente del Ca<sup>++</sup> o por ambas por medio de la activación de la H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPasa en las células parietales. Estas células secretan H<sup>+</sup> a través de conductillos con la siguiente acumulación del protón en la luz estomacal. A su vez, esta activación de la bomba de protones supone un aumento de la permeabilidad de la membrana apical al K<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>.

Estos mecanismos explican el moderado efecto que producen los agentes anticolinérgicos sobre la formación de ácido gástrico, la eficacia con que los bloqueantes H<sub>2</sub> inhiben la secreción, los efectos de los antiácidos en la neutralización y la conservación de la acidez gástrica y los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol.

Las prostaglandinas (PGs) tienen un importante papel en la etiopatogenia de las úlceras por estrés. La acción de éstas está centrada en inhibir la adenil ciclasa estimulada por la histamina por medio de la vía del AMPc. Por otro lado, estimulan la producción de moco y bicarbonato a través de las células epiteliales superficiales adyacentes lo que les confieren propiedades citoprotectoras, especialmente a las pertenecientes a la serie E y los análogos de las E<sub>1</sub> como el misoprostol.

El efecto citoprotector de las PGs tendría una acción tónica citoprotectora que se pondría en evidencia por los efectos ulcerosos de los antiinflamatorios no esteroides al inhibir la síntesis de las PGs. La PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub> son las principales sintetizadas por la mucosa gástrica

Otras sustancias que propician la citoprotección son aquellas que favorecen la acción del moco. Por ejemplo bismuto, sucralfato y carbenoxolona.

### ***SÍNTESIS Y MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS PROSTAGLANDINAS***

Los eicosanoides, compuestos activos de manera fisiológica y farmacológica, conocidos como PGs, tromboxanos (TX), leucotrienos (LT) y lipoxinas (LX) se originan a partir de ácidos grasos de cadenas de 20 carbonos con enlaces interrumpidos por metilenos. Desde un punto de vista fisiológico actúan como hormonas locales que funcionan a través de receptores enlazados a proteína G para estimular sus efectos bioquímicos.

El sustrato para la síntesis de los compuestos PG, TX, LT y LX es el araquidonato que habitualmente se forma como resultado de la actividad de la fosfolipasa A<sub>2</sub> a partir de los fosfolípidos de la membrana plasmática.

Las vías metabólicas de estos compuestos son diferentes, compitiendo la síntesis de las series llamadas de los prostanoides que son las PG y TX con la de LT y LX por el sustrato araquidonato. Estas vías se conocen como la vía de la ciclooxigenasa y la vía de la lipoxigenasa respectivamente.

Hay tres grupos de eicosanoides, cada uno conteniendo PG, TX, LT y posiblemente LX que son sintetizados a partir de ácidos eicosanoicos C<sub>20</sub> derivados de los ácidos grasos esenciales como el linoleico y el alfa linoleico o directamente del araquidonato y eicosapentaenoato de la dieta.

La síntesis de prostanoides implica el consumo de dos moléculas de O<sub>2</sub>. Esta reacción está catalizada por la prostaglandina-endoperóxido sintasa, la cual posee dos actividades enzimáticas separadas, ciclooxigenasa y peroxidasa. El producto de la vía de

la ciclooxigenasa, un endoperóxido (PGH) es convertido en las PGD y PGF, tromboxano A<sub>2</sub> y la prostaciclina PGI<sub>2</sub>. Cada tipo celular produce una sola clase de prostanoides. La aspirina, indometacina e ibuprofeno inhiben a la ciclooxigenasa (Mayes, 1997).

### ***Relación entre la actividad de los ácidos grasos esenciales y la producción de PGs***

Existe una correlación entre la actividad de los ácidos grasos esenciales y la producción de PGs. Además de contribuir en la formación de PGs, los ácidos grasos están involucrados en la formación de membranas, sin embargo, estas dos actividades no se relacionan ya que las PGs no alivian los síntomas de deficiencia de los ácidos grasos esenciales.

El aumento de esos ácidos grasos esenciales estaría relacionado con el aumento de las PGs y manifiestan una correlación positiva con el efecto citoprotector.

### ***Inhibición de síntesis de eicosanoides***

La liberación inicial de precursores de ácidos grasos a partir de fosfolípidos de la membrana plasmática se inhibe por AMPc, el cual evita la acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub> en la estructura de la membrana plasmática y la subsecuente liberación de ácido araquidónico libre en las células.

El cortisol induce la producción intracelular de un polipéptido llamado lipocortina el cual inhibe a la fosfolipasa A<sub>2</sub> y la producción de ácido araquidónico.

### ***Mecanismo de acción de la indometacina***

La acción principal de la indometacina es bloquear de manera específica la actividad de la enzima ciclooxigenasa y la síntesis de PGs, pero no afecta las vías de lipoxigenasas para la síntesis de LT y LX.

La inhibición de la síntesis de PGs en el estómago y su importancia relacionada con el efecto citoprotector estaría dada en particular por la inhibición de las PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub>. Estos eicosanoides inhiben la secreción ácida del estómago, intensifican la corriente sanguínea por la mucosa y estimulan la secreción de moco. Al suprimirse estas funciones el estómago se tomaría más sensible a sufrir daños.

Actualmente son dos las ciclooxigenasas identificadas. La COX-1 y la COX-2. La acción de la COX-1 origina prostanoides que representan un efecto antitrombogénico y la acción citoprotectora descrita sobre la mucosa gástrica. La COX-2 es inducida por estímulos proinflamatorios.

La indometacina, aspirina e ibuprofeno tendrían afinidad preferencial por COX-1 (Mayes, 1997).

### ***BÚSQUEDA DE NUEVAS DROGAS CON ACCIÓN CITOPROTECTORA***

Los efectos secundarios de drogas sintéticas utilizadas para el tratamiento de la úlcera gástrica son motivo de constantes investigaciones que llevan a ensayar nuevos compuestos con acciones más específicas o con efectos colaterales más atenuados.

La industria farmacéutica recurre frecuentemente a la investigación de productos de origen natural ya que éstos, o estructuras funcionales de sus componentes, han sido

fuente de inspiración para lograr sintetizar la mayoría de los productos farmacéuticos que hoy se encuentran en el mercado.

Actualmente, muchas compañías farmacéuticas están enviando equipos de científicos a la mayoría de las selvas tropicales del mundo en busca de nuevas drogas, mientras que en forma paralela hay una tendencia a utilizar los extractos directamente obtenidos de las plantas.

Esta tendencia obedece, en muchos casos, a que el efecto logrado es más inocuo que al utilizar una droga sintética pura. Tal vez esto se deba, y en muchos casos ocurre, que no existe en una planta un único compuesto activo, sino que varios de ellos coadyuvan para restaurar el equilibrio en el organismo que produjo la enfermedad. Además, podrían existir compuestos que atenúen los efectos secundarios de los principios activos.

Extractos acuosos utilizados por la medicina folclórica para prevenir y curar las úlceras gástricas, generalmente obtenidos por infusión o decocción de plantas, han sido ensayados en laboratorios confirmando sus propiedades. La lista de estas plantas es extensa. Aquí se hará referencia a recientes investigaciones realizadas por los autores sobre *Centaurea solstitialis* que ejemplifican la presencia de más de un principio activo y distintos efectos que conllevan a la prevención de la formación de úlceras gástricas producidas por estrés en ratones.

### ***Efecto citoprotector de Centaurea solstitialis***

Para determinar el efecto citoprotector se utilizaron extractos acuosos de Cs que fueron administrados a ratas sometidas a estrés por inmersión en agua. Se encontró una prevención a la formación de úlceras en el 100% de los casos. Para elucidar los principios responsables de estos efectos se realizaron ensayos con extractos metanólicos y clorofórmicos presumiendo, por el sistema de extracción, la presencia de flavonoides y sesquiterpeno lactonas respectivamente. Ambos extractos demostraron efecto citoprotector.

Estudios fitoquímicos de la fracción metanólica determinaron la presencia de kaempferol, quercetina y ácido linoleico.

El kaempferol es un flavonoide que posee acción promoviendo la síntesis de prostaglandinas endógenas las cuales favorecen la integridad de la capa mucosa aumentando la secreción de mucus y bicarbonato, reduciendo la exfoliación celular y aumentando el flujo sanguíneo basal (Goel et al., 1996).

La quercetina, otro flavonoide, posee acción antioxidante. La peroxidación lipídica mediada por radicales libres de oxígeno es considerada como una importante causa de destrucción y daño de células y está involucrada en la injuria aguda de la mucosa inducida por etanol (Martín et al., 1998) y probablemente en el daño producido por estrés.

Los extractos clorofórmicos, que contendrían sesquiterpeno lactonas, actuarían a través de un grupo funcional. El grupo  $\alpha$ -metileno- $\gamma$ -lactona presente en estos compuestos, sería un requerimiento estructural determinante para que se exprese la actividad citoprotectora gástrica. Algunos compuestos que la poseen, como la dehidroleucodina, ejercen su acción citoprotectora mediada por grupos sulfhidrilos y prostaglandinas. Los resultados hallados en este ensayo determinan que dicho efecto citoprotector del extracto es inhibido parcialmente al bloquear la síntesis de prostaglandinas con indometacina. Resultados similares fueron encontrados en fracciones clorofórmicas extraídas de *Artemisia douglasiana*, pudiéndose además determinar la presencia de otro mecanismo de acción relacionado con una reacción de

Michael donde participarían grupos sulfhidrilos de péptidos propios de la mucosa gástrica (Giordano et al., 1997).

Otros ensayos realizados, utilizando medios radiográficos, determinaron que los extractos retrasan el vaciado gástrico. Una disminución de la motilidad conserva el moco insoluble y evita la erosión de la mucosa gástrica. Estos efectos posiblemente se deban a la presencia de quercetina (Hammad y Abdalla, 1997).

Un screening de ácidos grasos determinó la presencia de ácido linoleico, un precursor del ácido araquidónico a partir del cual se forman las PGs. Un incremento en la dieta de ácido linoleico determina un aumento en la síntesis de PGs (Grant et al., 1988).

## CONCLUSIONES

Es evidente que los remedios naturales ofrecen una solución alternativa más racional e inocua al tratamiento de la úlcera gástrica, pudiendo representar un gran aporte a la Medicina Humana. Se ha podido observar que la compleja regulación de la secreción y de la motilidad gástrica obedece a varios factores. Es probable que actuar sobre uno de ellos sea la causa de las recidivas de la úlcera gástrica. Un tratamiento con extractos vegetales, tal vez resulte en una solución más racional, ya que como puede observarse en el caso de la Cs, varios y distintos efectos tienen un denominador común, actuar sobre distintos factores que contribuyen a la curación y prevención de la úlcera gástrica. Por otra parte, el consumo de infusiones puede realizarse durante largos periodos de tiempo con fines profilácticos, sin provocar efectos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Argenzio, R. A. 1999a. Digestión, absorción y metabolismo. En: Fisiología de los animales domésticos de Dukes. 5° edición (M.J. Swenson y W.O. Reece, eds.) Ed. Uthea-Noriega Editores, México, D. F., México, p. 325.
2. Argenzio, R. A. 1999b. Funciones secretoras del conducto gastrointestinal. En: Fisiología de los animales domésticos de Dukes. 5° edición (M.J. Swenson y W.O. Reece, eds.), Ed. Uthea-Noriega Editores, México, D. F., México, p. 351.
3. Berruecos, J. M., Done, J. T., Ramírez Necoechea, R., García Rivas, J. 1986. Problemas hereditarios y congénitos. En: Enfermedades de los cerdos. 1° edición (R. Ramírez Necoechea y C. Pijoán Aguadé, eds.), Ed. Grupo Diana, México, D. F., México, pp. 61-63.
4. Blanco, A. 1997. Digestión. Absorción. En: Química Biológica. 5° edición. Ed. El Ateneo. Buenos Aires, Argentina, pp. 188-192.
5. Brunton, L. L. 1996. Fármacos para el control de la acidez gástrica y el tratamiento de úlceras pépticas. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9° edición (J. G. Hardman, L. E. Limbird y A. Goodman Gilman, eds.), Ed. McGraw-Hill Interamericana. México, D. F., México, p. 965.

6. Crawford, J. M. 1998. El tracto gastrointestinal. En: Patología estructural y funcional. 5º edición. (F. J. Schoen, ed.), Ed. McGraw-Hill Interamericana.. Getafe (Madrid, España), p. 857.
7. Geneser, F. 1997. Aparato digestivo. En: Histología. 2º edición. Ed. Médica Panamericana. México, D. F., México, pp. 403 – 413.
8. Giordano, O.S., Guerreiro, E., Guzmán, J.A., Penissi, A.B., Piezzi, R.S. 1997. Citoprotectores gastrointestinales obtenidos a partir de especies vegetales. *Pren. Méd. Arg.* 84: 890-899.
9. Goel, R.K., Maiti, R.N., Tavares, I.A. 1996. Role of endogenous eicosanoids in the antiulcer effect of kaempferol. *Fitoterapia* 67: 548-552.
10. Grant, H.W., Palmer, K.R., Kelly, R.W., Wilson, N.H., Misiewicz, J.J. 1988. Dietary linoleic acid, gastric acid, and prostaglandin secretion. *Gastroenterology* 94: 955-959.
11. Hammad, H. M., Abdalla, S. S. 1997. Pharmacological effects of selected flavonoids on rat isolated ileum: structure-activity relationship. *Gen Pharmac.* 28: 767-771.
12. Martín, M.J., La Casa, C., Alarcón de la Lastra, C., Cabeza, J., Villegas, I., Motilva, V. 1998. Anti-oxidant mechanisms involved in gastroprotective effects of quercetin. *Z. Naturforsch.* 53c: 82-88.
13. Mayes, P. A. 1997. Metabolismo de los ácidos grasos insaturados y de los eicosanoides. En: Bioquímica de Harper. 14º edición (R. K. Murray, D. K. Granner, P. A. Mayes, y V. W. Rodwell, eds.), Ed. El Manual Moderno, S. A. de C. V. México, D. F., México, pp. 279-288.
14. Ruckebusch, Y.; Phaneuf, L.-P.; Dunlop, R. 1994. Secreciones digestivas exocrinas. En: Fisiología de pequeñas y grandes especies. Ed. El Manual Moderno, S. A. de C. V. México, D. F., México, pp. 324-328.
15. Ruíz de Aguiar, A., Orejas, B. 1992. Fisiología de la secreción salival y gástrica. En: Fisiología humana (J. A. F. Tresguerres, ed.), 1º edición, Ed. Interamericana McGraw-Hill, Madrid, España, pp. 761-762.