

26  
2010



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES "ZARAGOZA"

"EFECTO DE LA INTOXICACION AGUDA CON CLORURO DE CADMIO EN EL DESARROLLO DE ULCERA GASTRICA EN RATA WISTAR"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A :

MA. EVA GONZALEZ TRUJANO

U N A M  
FES  
ZARAGOZA



LEWIS HOLLAND S.J.  
DE MEXICO EN SU OFICINA DE REPRODUCCION

ASESORADA POR: M. EN C. ANDRES NAVARRETE CASTRO  
TESIS CCR  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1994



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 está 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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES "ZARAGOZA"

JEFATURA DE LA CARRERA DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO

ASUNTO: ASIGNACION DE SINODALES

ESTIMADOS MAESTROS:

La Dirección de la Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", ha nombrado a usted como Sinodal del Examen Profesional del (la) señor (ita):

MA. EVA GONZALEZ TRUJANO

para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo:

Le agradeceré se sirvan revisar el trabajo escrito intitulado:  
"EFECTO DE LA INTOXICACION AGUDA CON CLORURO DE CADMIO EN EL DESARROLLO DE ULCERA GASTRICA EN RATA VISTA"

y asistir en la fecha que después se les hará saber al Examen de Recepción Profesional.

PRESIDENTE	M. EN C. BENITA MENDIOLA GARCIA	<i>[Signature]</i>
VOCAL	M. EN C. ANDRES NAVARRETE CASTRO	<i>[Signature]</i>
SECRETARIO	Q.B.P. EVANGELINA LOPEZ NIETO	<i>[Signature]</i>
SUPLENTE	Q.F.B. ROSALINDA ESCALANTE PLIEGO	<i>[Signature]</i>
SUPLENTE	Q.F.B. MA DE LA LUZ LOPEZ MARTINEZ	<i>[Signature]</i>

ATENTAMENTE.  
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"  
México, D.F. 3 de Julio de 1994

*[Signature]*  
Q.F.B. PATRICIA ARNA GERVANTES  
JEFE DE LA CARRERA

c.c.p. Departamento de Control de Egresados.--  
c.c.p. Interesado.

# DEDICATORIA

**A MIS PADRES:**

**ELEAZAR Y MA. DEL CARMEN**

**porque gracias a sus consejos,  
cariño y apoyo he logrado  
mi formación profesional.**

**A MIS HERMANOS:**

**ALEJANDRO, RAMON, ADRIAN,  
ADIEE, ANTONIO Y STEPHANY**

**deseando que sigan adelante  
en su trabajo y escuela.**

**A MI ESPOSO:**

**HUGO**

**por su apoyo y cariño  
que me permitieron seguir  
adelante y concluir una  
de mis mejores metas.**

**A MI HIJO:**

**H. FERNANDO**

**por darme la dicha de ser  
Madre y por acompañarme  
durante la realización de  
éste trabajo.**

## AGRADECIMIENTO

Al M. EN C. Andrés Navarrete Castro por su invaluable apoyo y asesoramiento.

A la Universidad Autónoma Chapingo por permitirme laborar en las instalaciones del Laboratorio de Productos Naturales haciendo posible la elaboración de éste trabajo.

A mis compañeros del Laboratorio de Productos Naturales por el apoyo recibido durante la realización de ésta tesis.

A mi querida Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza", por que en sus establecimientos logré ésta formación profesional que me permitirá seguir adelante en el futuro. Asimismo, a todos los profesores que participaron en dicha formación, participándome sus conocimientos y experiencias.

# C O N T E N I D O

PAGINA

RESUMEN

INTRODUCCION.....	1
1. FUNDAMENTO TEORICO.....	6
1.1 ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL ESTOMAGO Y DUODENO...6	
1.1.1 Estómago.....	6
1.1.2 Duodeno.....	12
1.2 ULCERA.....	13
1.2.1 Patogenia.....	14
1.2.1.1 Factores de defensa de la mucosa gastroduodenal.....	15
1.2.1.2 Mecanismos de protección de la mucosa gastroduodenal...16	
1.2.1.3 Factores agresivos para la mucosa gastroduodenal.....	17
1.2.2 Cuadro clínico.....	18
1.2.2.1 El tratamiento farmacológico de la úlcera.....	19
1.3 GENERALIDADES DEL CADMIO.....	20
1.3.1 Origen de la contaminación ambiental y exposición de cadmio.....	21
1.3.2 Química y bioquímica del cadmio.....	23
1.3.3 Absorción, distribución y excreción...24	
1.3.4 Toxicología del cadmio.....	26
1.3.5 participación del zinc en la úlcera gástrica.....	27
1.3.6 Participación de la metalotioneína.....	28

1.4	MODELOS DE ÚLCERA EXPERIMENTAL.....	30
1.4.1	Inducción de úlcera péptica con etanol.....	31
1.4.2	Inducción de úlcera péptica por HCl 0.6 N.....	32
1.4.3	Inducción de úlcera péptica por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (FAINES).....	32
1.4.4	Inducción de úlcera péptica con Indometacina-Histamina.....	32
1.4.5	Inducción de úlcera péptica por el modelo de Shay.....	33
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	34
3.	HIPOTESIS.....	35
4.	OBJETIVOS.....	35
4.1	OBJETIVO GENERAL.....	35
4.2	OBJETIVOS PARTICULARES.....	35
5.	MATERIAL Y METODOS.....	36
5.1	Material.....	36
5.2	Material biológico.....	36
5.3	Equipo.....	36
5.4	Sustancias y reactivos.....	37
5.5	Fármacos.....	37
5.6	Metodología.....	37
5.6.1	Inducción de úlcera por la administración de etanol y CdCl <sub>2</sub> .....	38
5.6.2	Inducción de úlcera por la administración de HCl 0.6 N y CdCl <sub>2</sub> ...	38
5.6.3	Inducción de úlcera por administración de ácido Acetilsalicílico acidificado	

	y CdCl <sub>2</sub> .....	41
5.6.4	Inducción de úlcera por administración de indometacina/histamina y CdCl <sub>2</sub> .....	41
5.6.5	Inducción de úlcera por ligado del píloro (modelo de Shay).....	43
5.6.6	Inducción de úlcera con etanol absoluto en presencia de hexano.....	43
5.6.7	Inducción de úlcera con etanol absoluto en presencia de hexano, HCl 1 N, aspirina acidificada, CdCl <sub>2</sub> y ZnCl <sub>2</sub> ....	46
5.6.8	Inducción de úlcera con etanol absoluto en presencia de ZnCl <sub>2</sub> y CdCl <sub>2</sub> .....	49
5.6.9	Inducción de úlcera con etanol absoluto y ZnCl <sub>2</sub> .....	49
5.6.10	Cálculo del índice de úlcera.....	52
5.6.11	Análisis estadístico.....	52
6.	RESULTADOS.....	53
7.	DISCUSION DE RESULTADOS.....	59
8.	CONCLUSIONES.....	85
9.	PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES.....	86
10.	BIBLIOGRAFIA.....	87



# INDICE DE FIGURAS

PAGINA

Figura 1	Esquema de la estructura general del tubo digestivo.....	7
Figura 2	Anatomía del estómago. Se incluyen entre paréntesis las principales secreciones bajo los nombres indicando los sitios donde se producen. Además, el moco se secreta en todo el estómago. La línea interrumpida señala el límite entre el cuerpo y el antro.....	8
Figura 3	Regulación de la secreción gástrica de ácido.....	10
Figura 4	Secreción de HCl por las células parietales del estómago.....	10
Figura 5	Esquema de la célula parietal que presenta los blancos potenciales en la manipulación farmacológica de la secreción de ácido.....	11
Figura 6	Indice de úlcera en porciento con respecto al control obtenido por acción de etanol absoluto (ml/rata) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a dosis de 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg.....	60
Figura 7	Indice de úlcera en % con respecto al control obtenido por acción de HCl 0.6 N (ml/rata) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a dosis de 0.75, 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg.....	62
Figura 8	Indice de úlcera en % con respecto al control obtenido por acción de aspirina acidificada (200 mg/Kg) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a dosis de 0.75, 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg.....	64
Figura 9	Indice de úlcera en % con respecto al control obtenido por acción de 3 dosis de indometacina (10 mg/Kg) y 3 dosis de histamina (40 mg/Kg) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a dosis de 0.75, 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg.....	66

Figura 10	Indice de úlcera en % con respecto al control obtenido por acción del ligado del pílora (Modelo de Shay) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a dosis de 0.75, 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg.....	68
Figura 11	Indice de úlcera en % con respecto al control obtenido por acción de etanol absoluto (ml/rata) en presencia de hexano a dosis de 1,25, 2.5, 5, 10 y 20 mg/Kg.....	71
Figura 12	Efecto de hexano (1 ml/100 g), HCl 1 N (1 ml/100 g), Aspirina acidificada (100 mg/Kg), CdCl <sub>2</sub> (1.2 mg/Kg) y ZnCl <sub>2</sub> (10 mg/Kg) representado en indice de úlcera en %.....	76
Figura 13	Efecto de inhibición del ZnCl <sub>2</sub> (20 mg/Kg) sobre el CdCl <sub>2</sub> a dosis de 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg representado en % del índice de úlcera con respecto al control en la inducción con el modelo de etanol absoluto.....	77
Figura 14	Indice de úlcera en % con respecto al control obtenido por acción de etanol absoluto (ml/rata) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a dosis de 0.75, 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg y una dosis simultánea de ZnCl <sub>2</sub> (20 mg/Kg)...	79
Figura 15	Indice de úlcera en % con respecto al control obtenido por acción de etanol absoluto (ml/rata) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a dosis de 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg y una dosis simultánea de ZnCl <sub>2</sub> (10 mg/Kg).....	80
Figura 16	Efecto de inhibición del ZnCl <sub>2</sub> a una dosis simultánea de 10 y 20 mg/Kg sobre el CdCl <sub>2</sub> a dosis de 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg representado en % del índice de úlcera con respecto al control en la inducción con el modelo de etanol.....	81
Figura 17	Indice de úlcera en % con respecto al control obtenido por acción de etanol absoluto (ml/rata) en presencia de ZnCl <sub>2</sub> a dosis de 5, 10, 20, 40 y 80 mg/Kg.....	84

# INDICE DE DIAGRAMAS

PAGINA

DIAGRAMA	I	Inducción de úlcera con etanol absoluto en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis.....	39
DIAGRAMA	II	Inducción de úlcera con HCl 0.6 N en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis.....	40
DIAGRAMA	III	Inducción de úlcera con aspirina acidificada en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis.....	42
DIAGRAMA	IV	Inducción de úlcera con Indometacina e Histamina en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis.....	44
DIAGRAMA	V	Inducción de úlcera por el modelo de SHAY en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis.....	45
DIAGRAMA	VI	Inducción de úlcera con etanol absoluto en presencia de hexano a diferentes dosis.....	47
DIAGRAMA	VII	Inducción de úlcera con etanol absoluto en presencia de diferentes agentes ulcerogénicos.....	48
DIAGRAMA	VIII	Inducción de úlcera con etanol absoluto en presencia de una dosis de ZnCl <sub>2</sub> y CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis.....	50
DIAGRAMA	IX	Inducción de úlcera con etanol absoluto en presencia de ZnCl <sub>2</sub> a diferentes dosis.....	51

# INDICE DE TABLAS

PAGINA

Tabla I	Por ciento del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis.....	54
Tabla II	Por ciento del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con HCl 0.6 N (1 ml/rata) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis.....	55
Tabla III	Por ciento del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con aspirina acidificada (200 mg/Kg) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis.....	56
Tabla IV	Por ciento del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con 3 dosis de indometacina (10 mg/Kg) y 3 dosis de histamina (40 mg/Kg) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis.....	57
Tabla V	Por ciento del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con el modelo de SHAY en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis.....	58
Tabla VI	Tabla de la Prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto de etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis considerando el % de las lesiones con respecto al control.....	61
Tabla VII	Tabla de la Prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto de HCl 0.6 N (1 ml/rata) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis considerando el % de las lesiones con respecto al control.....	63

Tabla VIII	Tabla de la Prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto de aspirina acidificada (200 mg/Kg) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis considerando el % de las lesiones con respecto al control.....	65
Tabla IX	Tabla de la Prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto de 3 dosis de indometacina (10 mg/Kg) y 3 dosis de histamina (40 mg/Kg) en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis considerando el % de las lesiones con respecto al control.....	67
Tabla X	Tabla de la Prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto del modelo de SHAY en presencia de CdCl <sub>2</sub> a diferentes dosis considerando el % de las lesiones con respecto al control.....	69
Tabla XI	Porcentaje del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de hexano a diferentes dosis.....	70
Tabla XII	Tabla de la Prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto de etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de hexano a diferentes dosis considerando el % de las lesiones con respecto al control.....	72
Tabla XIII	Porcentaje del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de hexano, HCl 1 N, aspirina acidificada, CdCl <sub>2</sub> y ZnCl <sub>2</sub> .....	74
Tabla XIV	Tabla de la Prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto de etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de hexano (1 ml/100 g), HCl 1 N (1 ml/100 g), aspirina acidificada (200 mg/Kg), CdCl <sub>2</sub> (1.2 mg/Kg) y ZnCl <sub>2</sub> (10 mg/Kg) considerando el % de las lesiones con respecto al control.....	75

Tabla XV Por ciento del índice de úlcera  
obtenido por la inducción de  
lesiones con etanol absoluto  
(1 ml/rata) en presencia de ZnCl<sub>2</sub>  
(20 mg/Kg) y CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis.....78

Tabla XVI Por ciento del índice de úlcera  
obtenido por la inducción de  
lesiones con etanol absoluto  
(1 ml/rata) en presencia de ZnCl<sub>2</sub>  
a dosis de 5, 10, 20, 40 y 80 mg/Kg.....83

## RESUMEN

La úlcera péptica es un padecimiento que en los últimos años ha incrementado el número de casos, por lo que se hace necesario conocer qué factores ambientales favorecen dicha enfermedad y asimismo qué factores biológicos del organismo intervienen para la protección del mismo, tarea bastante difícil y contradictoria en el ser humano, ya que conocer las funciones que se desempeñan por la infinidad de componentes no es sencillo y día con día los nuevos descubrimientos van desplazando hipótesis que en tiempos pasados fueron funcionales.

La acumulación de cadmio (Cd) en el cuerpo humano durante la vida ha sido implicado en la patogénesis de algunas enfermedades. Una escala amplia de estudios epidemiológicos se han venido realizando para valorar las implicaciones del Cd en el ambiente, que de igual manera incrementa efectos contra la salud del hombre. En ciudades industrializadas en las que se libera Cd en el ambiente se ha observado un aumento considerable durante la segunda mitad del siglo. Entre los efectos ocasionados por carga de Cd en el cuerpo (tratando de estandarizar determinantes significativas tales como: edad, peso, hábito al cigarro, clase social, consumo de alcohol y menopausia) sobresalen los que actúan sobre la función renal, presión sanguínea, metabolismo de  $Ca^{+2}$ , entre otros efectos (Sartor, et al., 1992).

De acuerdo a la información recopilada hasta el momento, las investigaciones realizadas sobre la presencia de metales en ciertas patologías tiende a manifestar la posibilidad de que la presencia del cadmio pueda ser un factor en la etiología de la úlcera péptica.

Por lo anterior, el objetivo principal de este trabajo fue evidenciar el efecto de la intoxicación aguda con cloruro de cadmio ( $\text{CdCl}_2$ ) sobre el desarrollo de la úlcera péptica experimental inducida con varios agentes ulcerogénicos como etanol,  $\text{HCl}$  0.6 N, aspirina acidificada, indometacina-histamina y por ligado del píloro (modelo de Shay).

En todos los modelos de úlcera utilizados se observó un incremento en el índice de úlcera en función de la dosis de  $\text{CdCl}_2$  administrada, demostrándose que el cadmio tiene participación en el desarrollo de este padecimiento.

Asimismo, se realizaron experimentos adicionales en los cuales se administró hexano,  $\text{HCl}$  1N, aspirina acidificada,  $\text{CdCl}_2$  y  $\text{ZnCl}_2$  a las dosis descritas en la literatura para elevar los niveles de metalotioneína (MT) con la finalidad de descartar la posibilidad de que el incremento en el índice de úlcera se debiera a la elevación de los niveles de MT ocasionada por acción de estos agentes, encontrándose que la MT aparentemente no tiene participación en el desarrollo de la úlcera.

Para relacionar el efecto del  $\text{CdCl}_2$  con la acción gastroprotectora del zinc, se efectuaron tres experimentos en los cuales se administraron por vía subcutánea el  $\text{ZnCl}_2$  y el  $\text{CdCl}_2$  a diferentes dosis, dos con administración simultánea de los compuestos zinc y cadmio, y el otro con aplicación de  $\text{ZnCl}_2$  únicamente. De estos experimentos se encontró que el  $\text{ZnCl}_2$  inhibe el efecto del  $\text{CdCl}_2$  actuando como un antagonista competitivo indicando que posiblemente el  $\text{CdCl}_2$  desestabiliza la membrana y ocasiona el incremento en el índice de lesiones. Por otra parte, el  $\text{ZnCl}_2$  presentó su efecto gastroprotector conocido (Escolar y Bulbena, 1989).



## INTRODUCCION

En México, los casos de úlcera no constituyen un problema mayor como causa de mortalidad, sin embargo, su participación proporcional va incrementándose. Aunque no se cuenta con datos exactos de incidencia de la úlcera es frecuente que los habitantes manifiesten tener problemas de úlcera, denominando así a una serie de entidades patológicas tales como gastritis aguda, gastritis crónica, úlcera crónica y otras enfermedades que producen dolores epigástricos. La mortalidad por úlcera es mayor en el sexo masculino y tiene un incremento progresivo con la edad. La tasa de mortalidad aumenta en forma importante de los 20 a 29 años de edad. (Escobedo, *et al.*, 1987).

En 1982, el estudio comparativo en la mortalidad por entidad federativa mostró que los Estados con mayor tasa de mortalidad por úlcera fueron, en orden descendente: Hidalgo, Guanajuato, Michoacán, Tlaxcala, Zacatecas, Jalisco, Puebla y Querétaro, con tasas que fluctúan entre 5.16 y 7.38 por cada 100 000 habitantes y el estado que mostró la menor tasa fue Campeche (Escobedo, *et al.*, 1987).

En otro estudio realizado con 14 302 pacientes en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, el 7% presentó úlcera: duodenal (77.5%), gastroduodenal (3.2%), yeyunal (1.1%) y esofágica (0.6%). La edad en la que se obtuvo mayor porcentaje de úlcera fue entre los 41 y 50 años. (Villalobos, *et al.*, 1960). También se ha observado que la frecuencia de la úlcera en la mujer mexicana ha aumentado, pasando del 28% en 1960 al 38% en 1980 (Villalobos, 1985).

Actualmente, la úlcera continua siendo causa de morbilidad y mortalidad. Las mujeres presentan el 25-40% de la incidencia masculina de úlcera duodenal y el 60-80% de úlcera gástrica (Sircus y Smith, 1983).

La úlcera gástrica es una enfermedad multifacética con una compleja etiología pluricausal que no es fácil de entender. Las últimas décadas han dado testimonios con un enorme progreso en el descubrimiento y desarrollo de fármacos para contrarrestar la enfermedad. No obstante estos avances, la enfermedad de la úlcera péptica permanece aún sin aclarar. La mayoría de los pacientes que sufren dicha enfermedad son secretores anormales de ácido clorhídrico y pepsina, de este concepto es que se han realizado estudios sobre fármacos que tienen como blanco terapéutico el bloquear o neutralizar el ácido gástrico (Glavin y Szabo, 1992).

La amplia complejidad de la patogénesis de la úlcera gástrica ha permitido considerar gran variedad de modelos experimentales en animales representando la enfermedad en el hombre (considerando algunas limitantes), con lo que en parte se ha llegado a la conclusión de que se desconoce más de lo que se conoce sobre úlcera (Glavin y Szabo, 1992).

Actualmente se han ido caracterizando modelos experimentales *in vivo*, los cuales son usados como herramientas primarias por fisiólogos gastrointestinales, farmacólogos y patólogos que estudian nuevos mecanismos de patogénesis y nuevos blancos farmacológicos para el estudio de la úlcera. Algunos de estos modelos son la administración de etanol (50-100%), tratamientos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (FAINES) tales como indometacina y aspirina (Takeuchi, *et al.*, 1990), aplicación de stress por restricción (Robert, *et al.*, 1979; Glavin y Szabo, 1992), entre otros.

Una hipótesis frecuentemente expresada explica que el daño de la mucosa gástrica o su resistencia al daño deriva de la interacción o balance entre factores agresivos y de defensa en el estómago e intestino. El fracaso de un mecanismo de defensa ante el exceso de un factor agresivo deriva en un proceso de enfermedad gástrica (Glavin y Szabo, 1972).

Aunque los efectos benéficos y adversos de los metales han sido motivo de interés por siglos en varias ramas de la biología, los papeles bioquímicos de los mismos apenas se han estudiado sistemáticamente hace cuatro décadas. Los metales pueden ser parte de sitios activos de enzimas y/o participar directamente en la catálisis. Además pueden estabilizar la estructura de las macromoléculas de proteínas y ácidos nucleicos o bien afectar su función indirectamente, y afectar tanto enzimas y/o membranas, como partículas celulares y subcelulares de rutas de control biológico (Valle y Ulmer, 1972).

Adicionalmente, se ha estado reconociendo la toxicidad de los metales, tanto esenciales como no esenciales en su papel biológico, así como el efecto de iones metálicos antagonistas en dicha toxicidad, tal es el caso del zinc (Zn) al prevenir las manifestaciones de toxicidad del cadmio (Cd). Las bases bioquímicas de cada antagonista son ampliamente inexploradas y las funciones en la manifestación de metales pesados en el hombre son virtualmente desconocidos (Valle y Ulmer, 1972).

La presencia de Cd en el cuerpo humano, ha sido implicado como causa de algunas enfermedades. Principalmente afecta la función renal, presión sanguínea, metabolismo de  $Ca^{+2}$ , entre otros efectos (Sartor, *et al.*, 1992).

Por otro lado, los agentes utilizados para producir úlcera experimental en animales de laboratorio, como la

administración de etanol (50-100%), tratamientos con fármacos antiinflamatorios no esteroidales (FAINEs) tales como indometacina y aspirina (Takeuchi, *et al.*, 1990), entre los más utilizados; elevan los niveles tisulares de metalotioneína (MT) que es una proteína de bajo peso molecular (6000-7000 Da), rica en cisteína e inducible por metales como el zinc, mercurio, cobre y cadmio (Waalkes, *et al.*, 1984; Sobocinski, *et al.*, 1979; Kägi y Schäfer, 1988).

Las concentraciones de MT varían ampliamente en diferentes especies y tejidos en relación a la edad, desarrollo, régimen alimentario (ayuno), temperaturas extremas, estados de stress, inflamación, infecciones bacterianas y ejercicio extremo (Kägi y Schäfer, 1988; Hidalgo, *et al.*, 1988; Bremner y Davies, 1975; Armario, *et al.*, 1987; Brady, 1981; Onosaka, *et al.*, 1987; Morselt, 1991).

Entre las funciones metabólicas de la MT se mencionan las siguientes: mantener la homeostásis del Zn y Cu, estabilizar las membranas biológicas, detoxificar metales tales como el Cd (Webb y Cain, 1982) y proteger contra el stress (Bauman, *et al.*, 1992).

La problemática del incremento paralelo de la contaminación ambiental y el índice de úlcera gástrica establece una relación entre ambos casos. Entre los principales agentes de contaminación ambiental se cuentan las trazas de metales pesados, tanto esenciales como no esenciales, siendo que éstos últimos tienen la capacidad de intervenir en el metabolismo de metales esenciales debido a la similitud de sus propiedades, provocando de tal manera disfunciones y alteraciones en el cuerpo humano, amenazándolo con diversidad de enfermedades. Existe la posibilidad de que la etiología de la úlcera derive, entre otras causas ya estudiadas, por presencia de metales no

esenciales, los que pueden ocasionar el desplazamiento de aquellos que sí lo son. Tal es el caso del cadmio que al desplazar al zinc provoca desestabilización de la membrana alterando las funciones celulares. Sin embargo, aunque podría parecer lógico el efecto de la presencia del cadmio en el desarrollo de úlcera, hasta la fecha no se ha descrito un mecanismo de acción propio del metal en el organismo como causa de este padecimiento en particular, aún cuando se conocen algunas propiedades del zinc como protector de la mucosa gastrointestinal. En base a lo anterior se decidió realizar este trabajo con la finalidad de evidenciar el efecto entre estos metales (esencial y no esencial) sobre el desarrollo de úlcera gástrica.

Los resultados de la realización de este trabajo nos llevan a concluir que efectivamente el  $CdCl_2$  incrementa el índice de lesión en los diferentes modelos de úlcera experimental que se efectuaron proponiéndose que este efecto puede deberse a la desestabilización de la membrana por el desplazamiento del zinc ocasionado como un efecto de antagonismo competitivo entre los dos metales sobre el desarrollo de lesiones gástricas y descartando según los experimentos respectivos la posibilidad de que la elevación de los niveles de MT intervengan en dicho incremento en el índice de úlcera.

## 1. FUNDAMENTO TEORICO

### 1.1 ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL ESTOMAGO Y DUODENO

La organización histológica del aparato digestivo consta de tres capas de músculo liso: dos longitudinales y una circular. La pared está tapizada por la mucosa (excepto en el esófago) y cubierta por una capa serosa. La capa serosa se continúa con el mesenterio (nervios, vasos linfáticos y vasos sanguíneos) (Ganong, 1992).

#### 1.1.1 Estómago

El estómago es un órgano del aparato digestivo de tamaño variable, esta constituido por tres capas: mucosa, muscular y serosa; donde la mucosa es gruesa para poder soportar la presencia del jugo gástrico y su capa muscular presenta asimismo, tres tipos de fibras: longitudinal, circular y oblicua (Martínez, *et al.*, 1991). (Figura 1).

La mucosa esta constituida por glucoproteínas; cada glucoproteína mucosa contiene cuatro subunidades enlazadas por puentes disulfuro. El moco forma un gel flexible que cubre la mucosa (Ganong, 1992).

A su vez, el estómago está dividido en cuatro regiones:

- a) Porción cardial del estómago
  - b) Fondo
  - c) Cuerpo
  - d) Porción pilórica del estómago o antro pilórico
- (Figura 2)

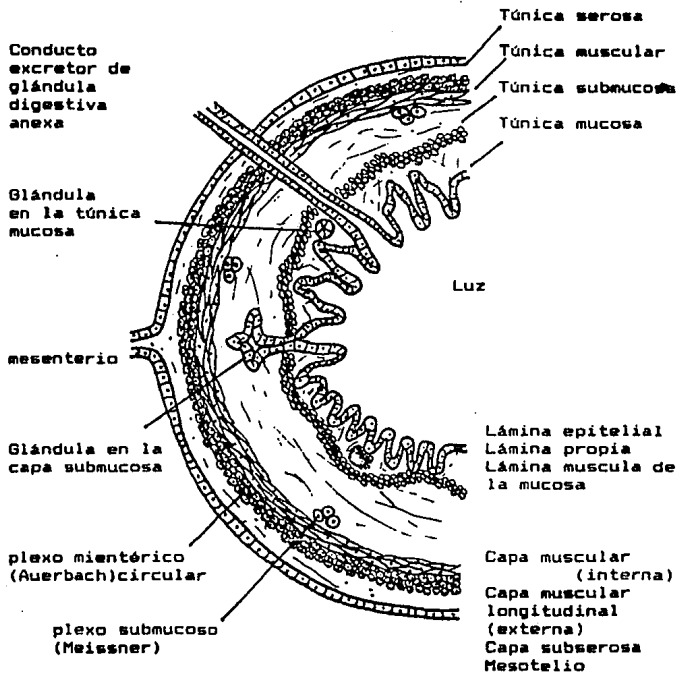


Figura 1. Esquema de la estructura general del tubo digestivo (Geneser, 1992) p. 392.

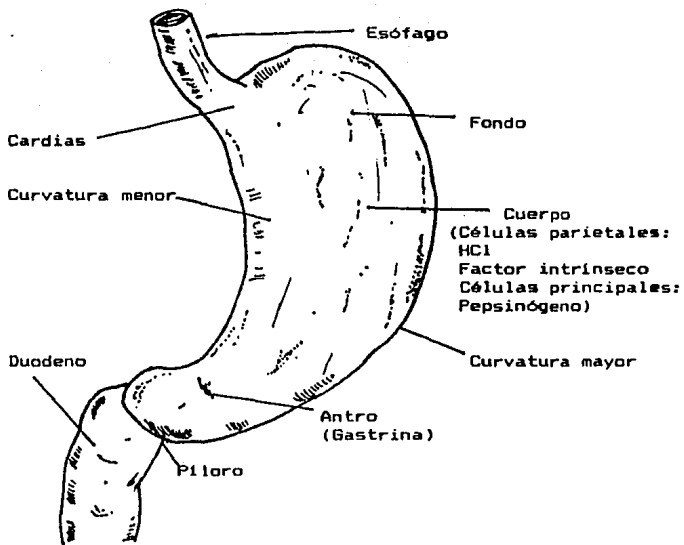


Fig. 2 Anatomía del estómago. Se incluyen entre paréntesis las principales secreciones bajo los nombres indicando los sitios donde se producen. Además, el moco se secreta en todo el estómago. La línea interrumpida señala el límite entre el cuerpo y el antro. (Ganong, 1992). p. 446.



El estómago tiene una irrigación sanguínea y linfática muy abundantes. Su inervación parasimpática proviene de los vagos y la simpática del plexo celiaco (Ganong, 1992).

Los tipos de células importantes en el estómago para la producción de ácido gástrico se resumen de la siguiente manera:

- a) Células mucosas. Segregan grandes cantidades de moco y producen una sustancia llamada factor intrínseco que se encarga de facilitar la absorción de vitamina B<sub>12</sub>, tan útil para la síntesis de hemoglobina.
- b) Células cimógenas o principales encargadas de producir pepsina; una enzima útil para el desdoblamiento de las proteínas.
- c) Células parietales u oxínticas elaboradoras de ácido clorhídrico que da acidez al jugo gástrico para que actúe la pepsina y permitiendo a la vez la defensa del organismo (Martínez, *et al.*, 1991).

El ácido clorhídrico secretado por las glándulas del cuerpo del estómago es lo suficientemente concentrado para causar daño tisular. La histamina incrementa esta secreción al actuar sobre los receptores H<sub>2</sub> (1 Fig. 3), la acetilcolina en los receptores muscarínicos M<sub>1</sub> (2 Fig. 3), y la gastrina en los receptores de la gastrina (3 Fig. 3). Todos estos factores incrementan el transporte de H<sup>+</sup> hacia la luz gástrica por la H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa (4 Fig. 3). Al mismo tiempo, los iones Cl<sup>-</sup> y K<sup>+</sup> son transportados activamente hacia la luz gástrica. El HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> se difunde hacia el líquido intersticial por un antiportador que acarrea el Cl<sup>-</sup> dentro de la célula. (Figuras 4 y 5).

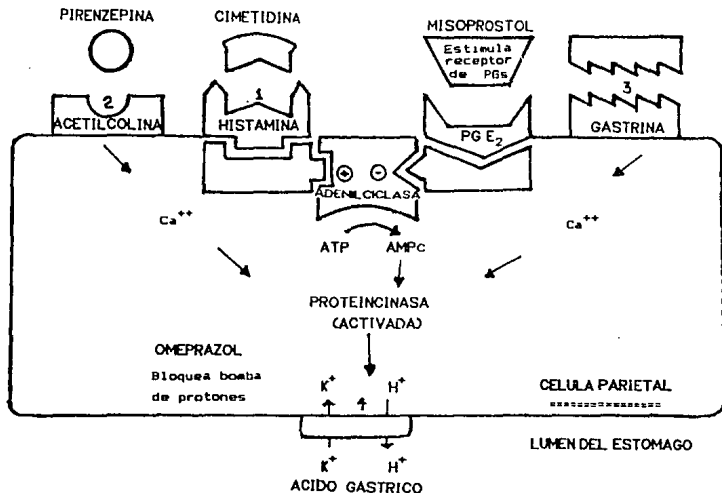


Fig. 3 Regulación de la secreción gástrica de ácido. (Ganong, 1992). p. 448.

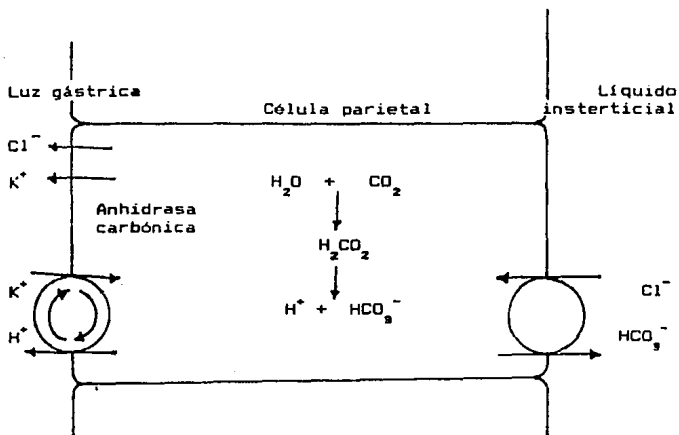


Fig. 4 Secreción de HCl por las células parietales del estómago (Ganong, 1992). p. 447.

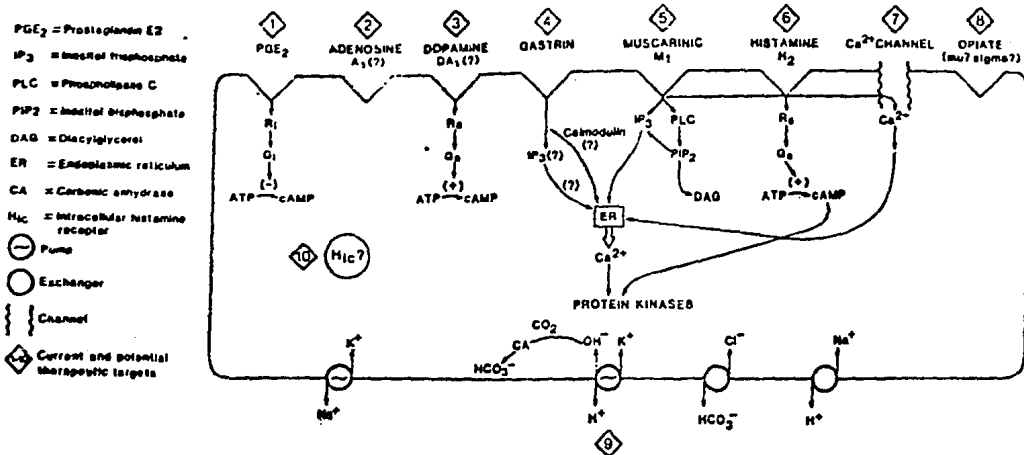


Fig. 5 Esquema de una célula parietal que presenta los blancos potenciales en la manipulación farmacológica de la secreción de ácido (Glavin y Szabo, 1992) p. 826.

Las principales funciones del estómago son:

a) servir como depósito de alimentos sólidos y líquidos, de la saliva y de su propia secreción;

b) contribuir en la digestión de los alimentos mediante procesos enzimáticos, el ácido clorhídrico y la pepsina;

c) mezclar los alimentos, reducir el tamaño de las partículas y dar salida al quimo hacia el intestino delgado con el ritmo necesario para que continúe la digestión y comience la absorción;

d) intervenir en el control del apetito y hambre;

e) disminuir la flora bacteriana que alcanza el intestino delgado, evitando sobrecrecimiento de mocos. mediante el pH;

f) participar en la hematopoyesis mediante la secreción del factor intrínseco, y

g) proteger su mucosa de la secreción clorhidropéptica y del jugo duodenal mediante el mantenimiento de una barrera mucosa intacta (Tresguerres, 1992).

#### 1.1.2 Duodeno

El duodeno es la primera parte del intestino delgado a donde llegan dos conductos: el colédoco y el conducto de Wirsung. A través del primero la vesícula biliar vierte la bilis elaborada en el hígado y en el segundo, el páncreas vierte sus dos secreciones: hidrolática y ecbólica. (Hollinshead, 1983).

La secreción de la bilis y las secreciones pancreáticas están reguladas de la siguiente manera: al llegar el quimo

al duodeno, en las paredes de éste se producen tres hormonas que son las siguientes:

- a) Colecistocinina. Produce la contracción de la vesícula biliar para que pase la bilis al conducto colédoco y así al duodeno.
- b) Secretina. Estimula al páncreas para que éste, a través del conducto de Wirsung vierta su secreción hidrolítica rica en iones bicarbonato y con esto neutralice la acidez del quimo.
- c) Pancreosimina. Estimula a los ácinos pancreáticos con el objeto de que este órgano vierta su secreción ecbólica abundante en enzimas pancreáticas. (Geneser, 1992)

## 1.2 ULCERA

Por definición la úlcera es una lesión de aquellas partes del aparato digestivo que están en contacto con el jugo gástrico (Villalobos, 1985). Todas las formas de úlcera péptica son consecuencia de un desequilibrio entre las secreciones de ácido y pepsina por el estómago y la capacidad de la mucosa gastrointestinal para resistir la digestión péptica (Carter, 1981). De cualquier manera el aforismo "no hay úlcera sin ácido" sigue siendo válido, ya que son necesarios el ácido y la pepsina, los cuales aprovechan que las defensas de la mucosa están alteradas y desarrollan en ella la ulceración (De la Rosa, 1984).

La úlcera es una discontinuidad en la mucosa epitelial que se extiende a través de la lámina *Muscularis mucosae* en las partes del tubo digestivo expuesto al jugo gástrico. En tanto que las alteraciones restringidas sólo a la mucosa se denominan erosiones. (Guth, 1973).

### 1.2.1 Patogenia

La ingestión de alimento provoca una secuencia de procesos neuroendócrinos que se originan desde el pensamiento, la vista y el olfato, y si el centro de la saciedad está receptivo activa la liberación de acetilcolina estimulando las células parietales del estómago para producir ácido clorhídrico y pepsina. El alimento al llegar al estómago distiende el antro gástrico y al crear un medio más alcalino estimula la liberación de gastrina por las células G. El aumento en la gastrina circulante estimula los receptores de membrana de las células parietales y se activa así la producción de ácido clorhídrico.

Cuando el pH intragástrico se reduce a menos de 3, el contenido de ácido gástrico inhibe la liberación de gastrina. La subsiguiente acidificación de la primera porción del duodeno estimula la liberación de secretina por las células "S" y de otras hormonas como la colecistoquinina, el polipeptido inhibidor gástrico, el glucagón y la bulbogastrona, las células a su vez inhiben la secreción ácida del estómago. La secretina estimula la secreción de bicarbonato alcalino por el páncreas lo que tiende a neutralizar el ácido que originó la respuesta duodenal.

En ocasiones la úlcera penetra en vasos sanguíneos causando hemorragia, o atravieza completamente la pared intestinal penetrando en órganos vecinos o creando una perforación libre en la cavidad peritoneal. Casi siempre hay actividad regeneradora, que en cualquier momento puede lograr la curación de la úlcera, especialmente si ésta se protege del jugo gástrico.

La mayoría de las úlceras se presentan a lo largo de la curvatura menor del estómago y en la porción inicial del duodeno (Sodeman y Sodeman, 1984).

La presencia de un reflujo duodenogástrico excesivo y un incremento en la concentración de ácidos biliares dentro del contenido gástrico también son típicos de la úlcera gástrica (Sodeman y Sodeman, 1984; Smith y Thier 1989; Valadez, 1989).

El daño de la mucosa gástrica o la resistencia que la misma presente a dicho daño deriva de la interacción o balance entre factores agresivos y factores de defensa del estómago e intestino. El desequilibrio de un mecanismo de defensa ante el de un factor agresivo tiene como consecuencia una enfermedad gástrica (Glavin y Szabo, 1992).

#### 1.2.1.1 Factores de defensa de la mucosa gastroduodenal

Los mecanismos de defensa son representados por factores clásicos, tales como: moco y secreción de bicarbonato, también por prostaglandinas, sulfhidrilos, poliaminas, interleucina, flujo de sangre de la mucosa y recientemente se han caracterizado al óxido nítrico (factor relajante) y a la dopamina (neuromodulador entérico endógeno) como gastroprotectores derivados del endotelio (Robert, *et al.*, 1979; Glavin y Szabo, 1992).

Las sales de zinc han demostrado poseer probada eficacia frente a la úlcera gastroduodenal en clínica y en diversos modelos de úlcera experimental. Los estudios recientes atribuyen su efecto terapéutico a la participación del zinc en el refuerzo de los mecanismos protectores de la mucosa gástrica proponiendo el aumento de moco gástrico para explicar la actividad antiulcerosa de los diferentes compuestos de zinc, aunque la acción inhibitoria de la secreción ácida no puede descartarse (Bulbena, *et al.*, 1986).

Recientemente, se reporta que la adenosina (nucleosido

de purina) que funciona como neuromodulador central, y posiblemente en la periferia, también existe en las células parietales gástricas. Al activarse tiene una función inhibitoria sobre la secreción de ácido gástrico y además aumenta el flujo de sangre de la mucosa lo que promueve simultáneamente la liberación de somatostatina que inhibe la liberación de gastrina. Por lo anterior, se puede percibir que la adenosina tiende a ser un hábil factor de defensa en la protección de la mucosa gastrointestinal (Blavin y Szabo, 1992).

#### 1.2.1.2 Mecanismos de protección de la mucosa gastroduodenal

La mucosa gastroduodenal continuamente esta expuesta a la actividad agresiva de ácido y pepsina, por lo tanto, es capaz de mantener su integridad por medio de un número de mecanismos que a continuación se describen (Rees, 1991):

a) "Barrera Mucosa-Bicarbonato" constituida por una capa delgada de gel de moco adherido al epitelio gástrico y por iones bicarbonato secretados por las mismas células epiteliales permitiendo de esta manera la neutralización de la difusión de iones  $H^+$ . (Carter, 1981).

b) Hidrofobicidad de superficie, debida a una capa activa de fosfolípidos absorbidos directamente sobre el plasma de la membrana de células epiteliales de la superficie de la mucosa. Se ha demostrado la existencia de un revestimiento oligolaminar consistente en 8 bicapas de fosfolípidos sobre la mucosa gástrica. La ausencia de este revestimiento convierte a una mucosa hidrofílica lo que favorece el desarrollo de la úlcera. (Rees, 1991).

c) Las prostaglandinas son factores de protección de la



mucosa gastroduodenal que incluyen compuestos sulfhidrilos y fosfolípidos en la superficie. Dentro de las prostaglandinas endógenas están las series E y F naturales y sintéticas que estimulan la secreción de moco, secreción de bicarbonato y un incremento de flujo de sangre en la mucosa.

d) El Flujo de sangre de la mucosa contribuye en el transporte de oxígeno y nutrientes de las células epiteliales manteniendo de este modo la habilidad para resistir a la actividad agresiva del ácido y pepsina. Cuando en el estómago es estimulada la secreción de ácido el flujo de sangre de la mucosa se incrementa. Opuestamente, una reducción en la acidez gástrica es usualmente acompañada por una reducción concomitante de flujo de sangre local. (Braga, 1991). La somatostatina es el mejor regulador localizado en la fisiología gástrica, es un modulador de la secreción de ácido y del flujo sanguíneo (Ress, 1991).

#### 1.2.1.3 Factores agresivos para la mucosa gastroduodenal

La presencia de ácido y pepsina son los elementos que causan daño celular. La fase gástrica de la secreción está mediada por la hormona gastrina que es liberada por las llamadas células G de las paredes laterales de las glándulas de la porción antral de la mucosa gástrica y el bulbo duodenal en respuesta a la distensión por alimentos líquidos, por estimulación vagal y por exposición a productos de la digestión proteínica. (Ganong, 1986). Las acciones fisiológicas principales de la gastrina son la estimulación de la secreción gástrica de ácido y de pepsina y la estimulación del crecimiento de la mucosa gástrica (Ganong 1986; Holzer y Sametz, 1986).

La estimulación de secreción de ácido se ve influenciada y acelerada por la vista, el olor, el alimento en la boca y en el estómago, así como también por

respuestas emocionales, estados psíquicos y por hipoglucemia (Ganong, 1986; Smith y Thier, 1989).

Tanto la úlcera gástrica como la duodenal son más frecuentes en personas que fuman cigarrillos; la úlcera gástrica parece predominar entre los consumidores habituales de aspirina. Se admite generalmente que corticosteroides, alcohol, café, indometacina, fenilbutazona y reserpina predisponen a la úlcera péptica por su capacidad de modificar las características del moco gástrico o por interferir con la réplica de la célula epitelial, o bien por aumentar la secreción de ácido (Shorrock, *et al.*, 1990; Valadez, 1989; Lanza, 1984).

Otros factores agresivos son la presencia de proteasas, radicales libres, FAINES en general y *Helicobacter pylori* recientemente implicada como un factor causal en gastritis antral y posiblemente también en ulcerogénesis gástrica y duodenal (Glavin y Szabo, 1992).

Investigaciones recientes realizadas por Wallace y cols. (Wallace, *et al.*, 1989) manifiestan que se observa un potente efecto proulcerogénico de endotelina (vasoconstrictor) en la cual la administración previa de una dosis de etanol que normalmente no induciría daño gástrico presentó en la mucosa gástrica una alta susceptibilidad al etanol al 20%, ocasionando como resultado la formación de lesiones gástricas. Parece ser por lo ya expuesto que un balance entre factores de constricción y relajación es necesario para mantener la integridad de la mucosa gástrica, particularmente ante la acción de un agente necrotizante.

### 1.2.2 Cuadro clínico

El síntoma más notable de la úlcera es el dolor

caracterizado por su cronicidad, periodicidad y relación con la digestión de alimentos, aunque no se acepta la periodicidad como una característica del dolor en el cuadro gástrico y duodenal (Valadez, 1989).

También se presentan náuseas, vómitos, anorexias y pérdida de peso, éstos se pueden producir por hipersensibilidad de la zona lesionada; el vómito puede deberse a un cuadro de éxtasis gástrica o alimentario producido por el mismo paciente para aminorar el dolor. El vómito o regurgitación del jugo gástrico se encuentra en caso de hipersecreción del mismo (Valadez, 1989; Jerzy, 1970).

#### 1.2.2.1 El tratamiento farmacológico de la úlcera

La terapia actual para la úlcera comprende varios tratamientos, pero se debe tomar en cuenta que los aspectos fundamentales en el tratamiento de la úlcera son quitar el dolor y lograr la cicatrización, también es importante sobre todo evitar la recurrencia de la úlcera (Villalobos, 1985).

**Antiácidos.-** Los antiácidos son la terapia más utilizada. Son compuestos básicos que neutralizan el ácido en la luz gástrica. Se dispone de múltiples marcas comerciales algunos ejemplos son: Melox, Di-Gel, Aludrox, Kolantil Gel, Camalox, etc. (Eastwood y Aunduk, 1989).

**Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina.-** La histamina es un potente estimulante de la secreción de ácido gástrico. Por este motivo los agentes que bloquean los receptores histamínicos sobre las células parietales denominados antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina, son inhibidores eficaces de la secreción ácida, además de inhibir la secreción ácida estimulada por el

nervio vago (acetilcolina) y por la gastrina. Este fenómeno sugiere la existencia de una relación mutua entre las tres clases de receptores, lo cual no ha sido completamente dilucidado. (Eastwood y Aunduk, 1989). Los antagonistas H-2 disponibles comercialmente en la actualidad, son: cimetidina (TAGAMET), ranitidina (ZANTAC) y famotidina (PEPCID) (Eastwood y Aunduk, 1989; Sircus y Smith, 1983).

**Prostaglandinas.** - Las prostaglandinas poseen gran influencia sobre el equilibrio agresión-protección en la mucosa, inhiben la secreción ácida y ejercen un efecto citoprotector sobre la misma. En la actualidad se manejan fármacos como el Misoprosol, un análogo de prostaglandina que es tan efectivo como los antagonistas de histamina en la curación de las úlceras (Eastwood y Aunduk, 1989).

**Citoprotectores.** - Otros agentes diversos que no inhiben la secreción ácida sino que actúan más bien mediante la estimulación de citoprotección endógena en el tratamiento de la enfermedad son: el sucralfato (ANTEPSIN), el subcitrato de bismuto coloidal (DENOL) y los coloides disponibles como subgalato, subnitrito, subcitrato y subsalicilato de bismuto (PEPTOBISMOL) (Eastwood y Aunduk, 1989).

### 1.3 GENERALIDADES DEL CADMIO

El elemento fue descubierto en 1817, pero rara vez se utilizó hasta que se descubrieron sus valiosas propiedades metalúrgicas hace alrededor de 50 años.

El cadmio se ubica cerca del plomo y del mercurio como un metal con connotación toxicológica actual. Se encuentra en la naturaleza en asociación con el zinc y el plomo por lo que la extracción y el procesamiento de estos metales produce con frecuencia la contaminación ambiental con cadmio (Klassen, 1992).

El Cd se obtiene primariamente como un producto comercial del refinamiento del Zn y otros minerales productores de metales, tales como la Grenocita (CdS). La alta resistencia a la corrosión, sus características electroquímicas y otras propiedades químicas útiles son responsables de las amplias aplicaciones del cadmio en galvanoplastia y galvanización además de su utilización en estabilizadores para la producción de plásticos y acumuladores de níquel-cadmio. El Cd en mezcla es comunmente usado en el bronceado de latón y en soldadura (Lippman y Reinhold, 1992).

### 1.3.1 Origen de la contaminación ambiental y exposición de cadmio

El Cd se ha referido como un "elemento disipado" con observación a la contaminación ambiental. En la industria anualmente se utilizan 17 000 tons de Cd de las cuales sólo el 5% es recuperado (Carson, *et al.*, 1986; Lippman y Reinhold, 1992).

Las concentraciones de Cd en el aire son elevadas, fluctuaciones entre 4000-5000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  fueron detectadas en ciertos sitios de la industria, tal es el caso de las plantas elaboradoras de baterías (acumuladores). Sin embargo, la carga de Cd en el aire ha sido comúnmente restringida a niveles de 0.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Estos niveles de restricción se han comparado con las concentraciones atmosféricas de áreas rurales y urbanas donde típicamente se observan valores de 0.001-0.005 y 0.05-0.06  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  respectivamente (Lippman y Reinhold, 1992).

En el caso de contaminación por Cd en agua se ha observado que en áreas no afectadas por industrias generadoras o utilizadoras del metal, las concentraciones

normales de Cd en agua son menores a 1 ng/L, mientras que los valores que se reportan para aguas tanto naturales como potables con contaminación son cercanos a los 10 ng/L. El límite de aceptación de concentración del Cd en agua potable es de 5 ng/L (Lippman y Reinhold, 1992).

Con respecto a las concentraciones del Cd en suelo, se ha reportado que en zonas no contaminadas tienden a ser menores de 1 ppb. La carga de Cd tanto en aire como en agua pueden causar un aumento en las concentraciones normales del suelo. Se han visto concentraciones relativamente altas del metal en zonas residenciales, agrícolas e industriales, con valores de 0.41, 0.51 y 0.66 ppm, respectivamente. (Lippman y Reinhold, 1992).

Las altas concentraciones de Cd en agua y suelo, por lo tanto, llevan a una acumulación significativa en productos alimenticios, tales como: carne, fruta y pescado, usualmente contienen entre 1 a 50 ppm de Cd. En granos se ha detectado de 10-150 ppb. En la carne se concentra el metal en hígado y riñón. En el caso de mariscos como: mejillón, conchas y ostras, son las principales fuentes de Cd en la dieta. El consumo total de Cd diario por mariscos es generalmente estimado a ser menor de 100 µg/día, mientras que en áreas tan contaminadas como las de Japón puede ser tan alto como 150 µg/día (Lippman y Reinhold, 1992).

Otros medios de exposición no ocupacional al Cd son a través del cigarro. Se ha observado que un cigarro contiene arriba del 1-2 µg Cd de los cuales el 10% es inhalado. Además, los fumadores de 20 cigarros por día probablemente llegan a la inhalación de 2-4 µg de Cd diariamente (Lewis, et al., 1972; Lippman y Reinhold, 1992).

La exposición gastrointestinal al Cd en la dieta es la mayor ruta de exposición de no fumadores y no ocupacionalmente expuestos a la contaminación donde la

inhalación resulta ser la vía primordial de exposición en lugares industriales (Lippman y Reinhold, 1992; Sorensen, et al., 1993).

La contaminación por Cd es entonces, de manera general, producida por minas, aguas del desagüe y por la liberación de desechos de metales esmaltados y otras industrias que utilizan al Cd en acumuladores alcalinos, pinturas y plásticos. El uso del Cd contenido en fertilizantes en la agricultura, así como en la síntesis de productos o como es natural en el fango obtenido de aguas sucias de las plantas, junto con plaguicidas que contienen metales; todos contribuyen potencialmente al fuerte desarrollo de la contaminación. La mayor vía de intoxicación por Cd es la exposición por inhalación y por ingestión (Lippmann y Reinhold, 1992). Las aplicaciones y la producción de cadmio continúan en aumento. Los combustibles de carbón y otros fósiles contienen cadmio y su combustión libera el elemento en el ambiente (Klassen, 1992).

### 1.3.2 Química y bioquímica del cadmio

El grupo IIB de elementos como el Cd y mercurio (Hg) están limitados a estados de oxidación no mayores que II y son vistos como elementos de no transición, siendo más electropositivos, blandos, tienen puntos de fusión menores, y mayor volatilidad. Forman complejos particularmente con amonio, aminas, iones haluro y cianuro, y reaccionan con sulfuro y otros no metales tales como fósforo o selenio (Vallee y Ulmer, 1972).

La química del Cd es esencialmente homóloga a la del Zn, tanto en sus propiedades de elemento como en la de sus compuestos. El Cd tiene un número de coordinación de 6, pero el 4 es el más común (Valle y Ulmer, 1972).

El Cd presenta una fuerte afinidad por ligandos tales como fosfatos, lado cisteinil e histidil de cadenas de proteínas, purinas, fteridinas y porfirinas. Por tanto, dicho elemento puede actuar en un gran número de sitios bioquímicos: inhibiendo varias enzimas que tiene grupos funcionales sulfhidrilo, se une y afecta la conformación de ácidos nucleicos, y rompe vías de fosforilación oxidativa. Por otra parte, puede inducir actividad catalítica en ciertas enzimas. Las carboxipeptidasas del Cd tienen actividad hidrolítica sobre sustratos de éster, la enzima de Cd, de hecho, es significativamente más activa que la enzima del Zn nativa. Sin embargo, en contraste con la carboxipeptidasa del Zn, la carboxipeptidasa del Cd no hidroliza péptidos. Es evidente que el Cd puede tanto activar como inhibir carboxipeptidasas dependiendo sobre que sustrato de éster o péptido sea usado. Además, puede interferir con el metabolismo del piruvato cerebral y estimular síntomas y signos de deficiencia de tiamina, por interacción con grupos -SH del ácido lipoico, pantotefina y coenzima A (Valle y Ulmer, 1972; Carson, *et al.*, 1986).

### 1.3.3 Absorción, distribución y excreción

El cadmio se absorbe poco en el tracto gastrointestinal. Estudios en animales de laboratorio indican que el grado de absorción sólo es de alrededor del 1.5% y estudios limitados en el hombre señalan un valor cercano al 5% (Carson, *et al.*, 1986; Klassen, 1992). Sin embargo, más de un 50% del Cd respirado puede ser absorbido (Carson, *et al.*, 1986) La absorción en el tracto respiratorio, por lo tanto, parece ser más completa; los fumadores de cigarrillos pueden absorber entre un 10 y un 40% del cadmio inhalado (Klassen, 1992).

El proceso completo de absorción gastrointestinal consiste de dos pasos en serie: en el primero el Cd pasa



rápidamente a través del lumen intestinal entre las células de la mucosa a través del borde de la membrana, mientras que en el segundo ocurre el subsecuente transporte a la corriente sanguínea para posteriormente depositarse en tejidos. El paso del Cd por las células de la mucosa intestinal (paso 1) involucra la unión electrostática no específica a sitios aniónicos sobre la membrana con una subsecuente internalización por un proceso dependiente de la temperatura. La transferencia del Cd por las células de la mucosa a la circulación (paso 2) es mucho menor que el paso 1 y además el paso 1 puede tener un papel regulador en la absorción del Cd (Ohta y Cherian, 1991).

Después de la absorción y el transporte del metal en la sangre unido principalmente a los eritrocitos y a la albúmina, se encuentra alrededor del 50% de la carga corporal total en el hígado y riñones. Estos órganos también contienen metalotioneína, una proteína de bajo peso molecular con alta afinidad por metales como el cadmio y el zinc. Un tercio de los residuos de aminoácidos en la metalotioneína es cisteína. Esta proteína es inducible por exposición al cadmio y concentraciones elevadas de esta proteína pueden ser protectoras al prevenir la interacción del cadmio con otras macromoléculas funcionales (Klassen, 1992; Lippman y Reinhold, 1992).

El Cd es excretado en orina, vía biliar y en las heces. (Carson, *et al.*, 1986). Después de una sola inyección intravenosa de cadmio en animales de laboratorio la vía biliar de excreción tiene una mayor importancia cuantitativa que la urinaria. Después de exposiciones múltiples la excreción biliar del metal está casi abolida por su unión con la metalotioneína. En conjunto la eliminación fecal es cuantitativamente más importante que la excreción urinaria del metal (Klassen, 1992).

#### 1.3.4 Toxicología del cadmio

Los mayores efectos tóxicos del Cd en el hombre son dependientes de dos rutas de exposición: por inhalación y por ingestión. En la inhalación aguda de vapores de CdO los primeros signos de toxicidad usualmente aparecen después de 4-10 hs con síntomas tales como la disnea (dificultad para respirar), tos y tensión del pecho, y más tarde desarrollo de edema pulmonar y posiblemente bronconeumonía. El edema pulmonar es la causa inmediata para provocar la posterior muerte del individuo expuesto agudamente. En contraste, los efectos por ingestión aguda de productos que contenían Cd aparecen casi inmediatamente a los 15-30 min. Estos incluyen vómito persistente, incrementa salivación, dolor abdominal, diarrea y jaqueca, los cuales pueden ser seguidos de suspensión de la función renal y colapso cardiopulmonar (Lippman y Reinhold, 1972).

La inhalación crónica de Cd produce una variedad de efectos tales como enfisema, daño en el hígado, anemia, proteinuria y daño en el tubo renal en disminución de la habilidad concentradora de orina y anomalías en el ácido úrico, calcio y fósforo. Los problemas minerales tienden a ocasionar cálculos en el riñón y osteomalacia (Carson, et al., 1986; Lippman y Reinhold, 1972).

En el corazón y sistema cardiovascular la anemia ha sido observada después de varios años de exposición al cadmio (Carson, et al., 1986).

Con respecto al esqueleto existen variedad de efectos que incluyen dolor en espalda y extremidades, dificultad para caminar, pseudofracturas y osteomalacia (ablandamiento de los huesos por falta de minerales), que probablemente son efectos secundarios al desorden del metabolismo de minerales causados por los efectos en riñón. Otros factores, tales como deficiencias nutricionales influyen

también en el grado de los síntomas (Carson, *et al.*, 1986).

En el caso de las gónadas, el cadmio causa toxicidad que incluye supresión de la función testicular en algunos casos. En los órganos del olfato, los humos con Cd pueden dañarlos y en algunas situaciones causar anosmia progresivo o total (Carson, *et al.*, 1986; Lippman y Reinhold, 1992).

### 1.3.5 Participación del zinc en la úlcera gástrica

El Zn esta frecuentemente coordinado con el átomo sulfuro de uno o más residuos de cisteína en metaloproteínas. Previos estudios demuestran que la movilización de Zn por metalotioneína (MT) y otras metaloproteínas en las cuales el metal se une a través de uniones tiolato pueden ocasionar la presencia de daño celular por la inactivación del Zn (Fliss y Ménard, 1992).

El Zn ha sido presentado como un modulador tanto en la toxicidad como en la carcinogenicidad asociadas a la exposición al Cd. El tratamiento con Zn puede prevenir tumores en sitios inducidos por inyección de Cd, así como también la degeneración testicular y necrosis. La alteración de la toxicidad del Cd por pretratamiento con Zn es quizás debido a la inducción de MT. Dicha evidencia demuestra que el Zn provee de protección frente a la toxicidad y carcinogenicidad inducida por Cd, mientras que poco se conoce acerca del efecto de genotoxicidad. En un estudio realizado por Müller y cols. (1991) se demostró la habilidad del Cd de romper la cadena de DNA cuando se une a MT. Se reporta que el daño ocasionado en el DNA es causado a través de radicales formados por el complejo Cd-MT. El pretratamiento con Zn estimula el gen de la MT, aún se desconoce el nivel celular con que el Zn activa el gen para poder proveer de protección frente a la genotoxicidad del Cd o si el daño puede ser incrementado por la presencia de

altos niveles de MT (Coogan, *et al.*, 1992).

Varios compuestos del Zn han sido reportados como factores auxiliares o que incrementan la cura en la presencia de úlcera gástrica. Ha sido reportado que el sulfato de zinc incrementa la cura de úlcera gástrica en pacientes que la padecen. Las sales y complejos de zinc han presentado actividad anti-ulcerosa en una gran variedad de modelos experimentales. El acexamato de zinc ha sido usado en el tratamiento de úlcera tanto gástrica como duodenal en el hombre y en ratas, estos compuestos protegen frente a úlceras gástricas inducidas por varios fármacos y agentes necrotizantes (Rainsford y Whitehouse, 1992; Bulbena, *et al.*, 1986).

Como se ha mencionado los compuestos del Zn tales como el cloruro, sulfato y acexamato son conocidos por su actividad frente a varios tipos de ulceración gástrica en ratas. Recientemente se ha descrito que la L-carnosina de zinc, otro compuesto nuevo del Zn, posee una acción protectora directa sobre las células gástricas aisladas de algunos tipos de animales (Cho, *et al.*, 1992).

### 1.3.6 Participación de la metalotioneína

La Metalotioneína (MT) fue descubierta en 1957 por Margoshes y Vallee (Kagi y Shäffer, 1988). El Cd se une a la MT al igual que lo hacen el zinc (Zn), cobre (Cu), mercurio (Hg), etc. En base a lo anterior se creyó que el papel principal de la MT era el metabolismo de metales esenciales y no esenciales (Kägi y Kojima, 1987).

La MT es una proteína de bajo peso molecular (6000-7000D), con abundantes residuos de cisteína (30%), sin histidina ni aminoácidos aromáticos. Se localiza principalmente en diversos tejidos como hígado, intestino,

pulmón, riñón y páncreas. La función de la MT es mantener la homeostasis de Cu y Zn, y detoxificar al organismo del Cd. La MT sirve como donador de Zn y Cu para la síntesis de metaloenzimas y metaloproteínas (Klassen, 1992).

Se considera que la exposición a diferentes metales (Ag, Cd, Zn, Cu, etc.) aumenta la concentración tisular de MT. Sin embargo, la MT es inducida por varios agentes no metálicos tales como alcohol etílico (Waalkes, *et al.*, Klaasen, 1992; Kershaw, *et al.*, 1990), diversos fármacos antiinflamatorios no esteroides (Sobocinski, *et al.*, 1979; Summer, *et al.*, 1989), esteroides (Kagi y Schäffer, 1988), y diversas situaciones de stress (Hidalgo, *et al.*, 1987; Brady, 1981).

La inducción ocurre a nivel de la transcripción inicial, produciéndose una máxima concentración 1 día después de ser expuesto a un inductor. La vida media de la MT es del orden de 1 a 4 días dependiendo del tipo de metal unido (Kagi y Schäffer, 1988).

Se ha demostrado que las citosinas inducen la síntesis de MT (Friedman y Stark, 1985). La respuesta inicial a infecciones, inflamaciones y stress involucran una disminución de las concentraciones séricas de Zn y aumento de la acumulación de Zn-MT en hígado. Estos efectos han sido simulados por la inyección de interleucina-I (IL-I) (Disilvestro y Cousins, 1984). Los agentes no metálicos inductores de la MT que producen daño en la mucosa gástrica están asociados a procesos inflamatorios que provocan la liberación de citosinas. (Min, *et al.*, 1991).

En las MTs de los mamíferos todas las veinte cisteínas son desprotonadas y participan en la unión de los metales. Estudios espectroscópicos demuestran que los complejos son química y estructuralmente uniformes con unión de cada metal bivalente a cuatro ligandos tiolato ordenados en simetría

tetraédrica (Kägi y Schäffer, 1988).

La MT es el componente celular responsable del secuestro celular de cadmio. Esto es buena evidencia de que debido a su inducción la MT provee a los animales y células de un mecanismo que atenúa temporalmente la toxicidad del cadmio. Sin embargo, la producción de cantidades excesivas de cadmio contenido en MT ha sido sugerido como un factor causal en la producción de daño al riñón por envenenamiento crónico de cadmio, de tal manera que se produce duda sobre la importancia biológica de la síntesis de MT como un mecanismo de defensa específica y efectiva en animales frente al cadmio (Beach y Palmiter, 1981).

En un estudio realizado por Navarrete y cols. (Navarrete, *et al.*, 1990) del efecto de las lesiones gástricas provocadas por el HCl 0.6 N sobre los niveles séricos de Zn y de MT en hígado y estómago de rata Wistar, demostraron que una dosis oral de 1 ml de HCl al 0.6 N produce la inducción de metalotioneína hepática 4 hs después de administrado alcanzando niveles veinte veces mayores al lote control. Los niveles de metalotioneína en estómago no se ven afectados. Se observa además que el ayuno prolongado de 48 hs induce la metalotioneína en hígado y estómago.

#### 1.4 MODELOS DE ULCERA EXPERIMENTAL

En la actualidad se están desarrollando un gran número de modelos experimentales *in vivo* para la inducción de úlcera péptica, la mayoría de los cuales difícilmente se realizarían en el humano, por lo que resultan ser herramientas primordiales usadas por fisiólogos gastrointestinales, farmacólogos y patólogos que estudian nuevos mecanismos de patogénesis y nuevos blancos farmacológicos para la úlcera. El etanol se ha utilizado en modelos para inducir lesiones en la mucosa gástrica,

provocando varios grados de lesión gástrica. Del mismo modo y con el mismo propósito se han utilizado HCl, antiinflamatorios no esteroideos y stress por restricción, entre otros.

#### 1.4.1 Inducción de úlcera péptica con etanol

Las lesiones gástricas inducidas con etanol pueden ser producidas sencillamente por la administración intragástrica de varias cantidades (0.5-2 ml) de etanol concentrado (50-100%). Dependiendo de ello, el estómago glandular de ratas se convierte en una cubierta con erosiones hemorrágicas y úlceras al examinarse después de 1-2 h posteriores a la administración de etanol. Experimentos realizados por Szabo y cols (Szabo, *et al.* 1985) demuestran que la administración de etanol intragástrico produce un marcado incremento de la permeabilidad vascular, por lo tanto, el daño vascular se presenta de 1-3 minutos ocurriendo antes de la aparición de lesiones hemorrágicas graves.

El etanol a altas concentraciones promueve la solubilización de la superficie de la mucosa gástrica, el agotamiento de la mucina intracelular con una difusión luminal de mucosustancias y escape de bicarbonato y electrolitos a través del lumen. El alcohol concentrado también causa la destrucción rápida de las células epiteliales de la mucosa con formación de áreas necróticas, siendo posible la penetración de alcohol y las macromoléculas a través del tejido subyacente y el daño gástrico puede aumentar en su profundidad (Szabo y Goldberg, 1990).

No obstante, el daño suave provocado por el etanol al 10 ó 20% protege la mucosa gástrica contra lesiones hemorrágicas causadas por etanol absoluto u otros

irritantes. Este fenómeno ha sido llamado "citoprotección adaptativa" (Robert, *et al.*, 1979; Szabo y Goldberg, 1990).

#### 1.4.2 Inducción de úlcera péptica por HCl 0.6N

El HCl al 0.6 N provoca lesiones longitudinales en la mucosa gástrica por su efecto necrotizante (Navarrete, *et al.*, 1992).

#### 1.4.3 Inducción de úlcera péptica por fármacos antiinflamatorios no esteroidales (FAINEs)

La administración parenteral de una variedad de FAINEs incluye como se ha mencionado a la indometacina y a la aspirina. La literatura indica que los FAINEs inducen daño por dos mecanismos: uno de ellos bien caracterizado es el efecto de bloquear la ciclooxigenasa inhibiendo de esta manera la producción de prostaglandinas endógenas; el segundo mecanismo es el llamado atrapamiento de iones que resulta de la disociación ácida de los FAINEs. En el estado ionizado los FAINEs son solubles en agua y empiezan a ser atrapados dentro de la célula creando un gradiente de concentración que favorece el movimiento de los iones disociados de ácidos orgánicos débiles en la mucosa gástrica (Schoen y Vender, 1989). A pH menor a 3.5 la aspirina está en su forma no ionizada liposoluble y puede ser transportada fácilmente a través de las membranas celulares (Szabo y Goldberg, 1990).

#### 1.4.4 Inducción de úlcera péptica con Indometacina-Histamina

La indometacina es otro antiinflamatorio no esteroide al inhibidor de la ciclooxigenasa formadora de prostaglandinas



y en conjunto con la aplicación de histamina, un poderoso secretágo gástrico que produce la secreción copiosa de ácido de las células parietales por acción sobre los receptores Hz, es que se causa un daño más severo de las lesiones gástricas. También aumenta la secreción de pepsina y factor intrínseco (Takeuchi, *et al.*, 1970).

#### 1.4.5 Inducción de úlcera péptica por el modelo de Shay.

En 1945 fue descrito un método cuantitativo para la medición espontánea de la secreción gástrica en la rata por Harry Shay (Shay, *et al.*, 1954). Dicho método consiste de la ligación del píloro con la finalidad de que la secreción espontánea en el interior del estómago se acumule y que dicho jugo gástrico provoque una ulceración en la mucosa debido a la digestión ácido-pepsina. La preparación de la rata de esta manera proporciona una herramienta útil para el estudio de los agentes antiácidos, anti-pepsina y otros agentes antiulcerosos (Shay, *et al.*, 1954).

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En base a que:

a) el cadmio eleva los niveles tisulares de la MT, al igual que los agentes utilizados para producir úlcera experimental (Sobocinski, *et al.*, 1979; Waalkes, *et al.*, 1984; Kägi y Schäfer, 1988; Takeuchi, *et al.*, 1990; Glavin y Szabo, 1992);

b) que se ha comprobado la participación del zinc en la prevención y curación de la úlcera, proponiendo como mecanismo de acción la estabilización de la membrana (Escolar y Bulbena, 1989; Cho, *et al.*, 1992; Rainsford y Whitehouse, 1992);

c) que el cadmio desplaza al zinc de sus sitios de unión, desestabiliza la membrana y altera el funcionamiento de las células (Kägi y Schäffer, 1988; Coogan, *et al.*, 1992);

d) que se ha encontrado una relación de antagonismo entre el zinc y cadmio (Sorensen, *et al.*, 1993) y

e) que hay una relación directa entre el desarrollo de la úlcera y el consumo de tabaco y que a su vez la exposición a cadmio en los fumadores es mayor que en los no fumadores (Lewis, *et al.*, 1972; Sorensen, *et al.*, 1993).

Permite pensar que el cadmio puede constituir un factor que promueve la incidencia de úlcera péptica.

El presente trabajo se desarrolló para demostrar la participación del cadmio en el desarrollo de úlcera, utilizando para ello varios modelos de inducción de úlcera experimental en rata Wistar intoxicadas en forma aguda con diferentes dosis de cloruro de cadmio.

### 3. HIPOTESIS

La hipótesis bajo la cual se desarrolló el presente trabajo fue:

"El índice de úlcera gástrica se incrementa conforme se aumenta la dosis de cloruro de cadmio en los diferentes modelos de úlcera gástrica experimental"

### 4. OBJETIVOS

#### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar el efecto de la intoxicación aguda con cloruro de cadmio ( $CdCl_2$ ) sobre el desarrollo de úlcera gástrica experimental en varios modelos en rata Wistar.

#### 4.2 OBJETIVOS PARTICULARES

-Inducir úlcera gástrica con los siguientes modelos experimentales:

- a) 1ml de etanol absoluto;
- b) 1 ml de HCl 0.6 N;
- c) aspirina (200 mg/kg de peso) acidificada con HCl 150 mM y suspendida en CMC al 0.5%;
- d) 3 dosis de indometacina (10 mg/kg de peso) y 3 dosis de histamina (40 mg/kg de peso) y
- e) ligado del píloro (modelo de Shay), en presencia de diferentes dosis de  $CdCl_2$ .

-Evaluar el índice de úlcera gástrica midiendo las longitudes de las lesiones en mm en el microscopio estereoscópico provisto con rejilla métrica.

-Evaluar el efecto de la administración de  $CdCl_2$  y  $ZnCl_2$  en úlcera gástrica.

## 5. MATERIAL Y METODOS

### 5.1 Material

Estuche de disección

Probeta.....10 y 50 ml

Vasos de precipitados.....50, 100, 250, 600 y  
.....1000 ml

Pipetas graduadas.....1, 5 y 10 ml

Algodón.....1 kg

Jaulas de acero inoxidable colectivas 40 x 60 cm  
con tapa de alambre galvanizado.....calibre 12

Guantes para cirujano

Sondas gástricas de polietileno.....No. 6 y 8

Cubre bocas

Masking tape

Cajas petri.....9 cm de diámetro

Jeringas Plastipack®.....1, 3 y 5 ml

Perillas de hule de punta fina

Tabla de disección

Hilo grueso y delgado

Agujas delgadas

Cámara para anestesia

### 5.2 Material biológico

Se utilizaron ratas Wistar hembras de 60 días de edad, con un peso corporal de 200 a 300 g alimentadas con una dieta normal (Lab Diet Rodent®).

### 5.3 Equipo

Microscopio estereoscopio binocular con rejilla métrica  
Zeiss 47-50-2-9902

Balanza analítica Sauter

Balanza para pesar animales OHAUS

Cámara fotográfica

#### 5.4 Sustancias y reactivos

Solución salina isotónica

Formol al 2%

Éter etílico

Carboximetilcelulosa de densidad media 0.2% y 0.5%

CdCl<sub>2</sub>

ZnCl<sub>2</sub>

Hexano R.A.

HCl 0.6, 1 N y 150 mM

Benzal

#### 5.5 Fármacos

Diclorhidrato de Histamina Sigma H-7250 R.A.

Indometacina USP

Acido acetilsalicílico USP

#### 5.6 Metodología

La metodología general a seguir para evaluar el efecto de la intoxicación aguda de CdCl<sub>2</sub> sobre el desarrollo de úlcera experimental consistió en provocar la intoxicación con CdCl<sub>2</sub> a dosis de 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/kg de peso, 24 h antes de inducir y/o evaluar el daño provocado por el agente ulcerogénico en los diferentes modelos de úlcera experimental.

Las lesiones gástricas se provocaron con etanol absoluto (1 ml p.o.); HCl 0.6 N (1 ml p.o.); aspirina (200 mg/kg de peso) acidificada con HCl 150 mM y suspendida en CMC al 0.5%; la administración combinada de indometacina (10 mg/kg de peso) y clorhidrato de histamina (40 mg/kg de peso) y por el ligado del píloro (modelo de Shay).

### 5.6.1 Inducción de Úlcera por la administración de etanol y CdCl<sub>2</sub>

Se utilizaron ratas Wistar hembras con ayuno de 24 h con acceso libre al agua y evitando la coprofagia.

El tratamiento consistió en administrar a las ratas, al momento de iniciar el ayuno, la dosis correspondiente de CdCl<sub>2</sub> de 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg de peso, aplicando solución salina al lote control a razón de 0.2 ml por cada 100 g de peso por vía subcutánea. Pasadas 24 h de ayuno se administró por intubación gástrica 1 ml de etanol absoluto, 2.5 h después se sacrificaron los animales, se extrajo el estómago y se llenó con 5 ml de formol al 2% para fijar las lesiones. Las lesiones se evaluaron por la longitud en mm medidas al microscopio estereoscópico provisto con una rejilla métrica. (Diagrama I).

### 5.6.2 Inducción de Úlcera por la administración de HCl 0.6N y CdCl<sub>2</sub>

Se utilizaron ratas Wistar hembras con ayuno de 24 h con acceso libre al agua y evitando la coprofagia.

El tratamiento consistió en administrar a las ratas, al momento de iniciar el ayuno, la dosis correspondiente de CdCl<sub>2</sub> de 0.75, 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg de peso, aplicando solución salina al lote control a razón de 0.2 ml por cada 100 g de peso por vía subcutánea. Pasadas 24 h de ayuno se administró por intubación gástrica 1 ml de HCl 0.6N, 2.5 h después se sacrificaron los animales, se extrajo el estómago y se llenó con 5 ml de formol al 2% para fijar las lesiones. Las lesiones se evaluaron por la longitud en mm medida al microscopio estereoscópico provisto con una rejilla métrica. (Diagrama II).

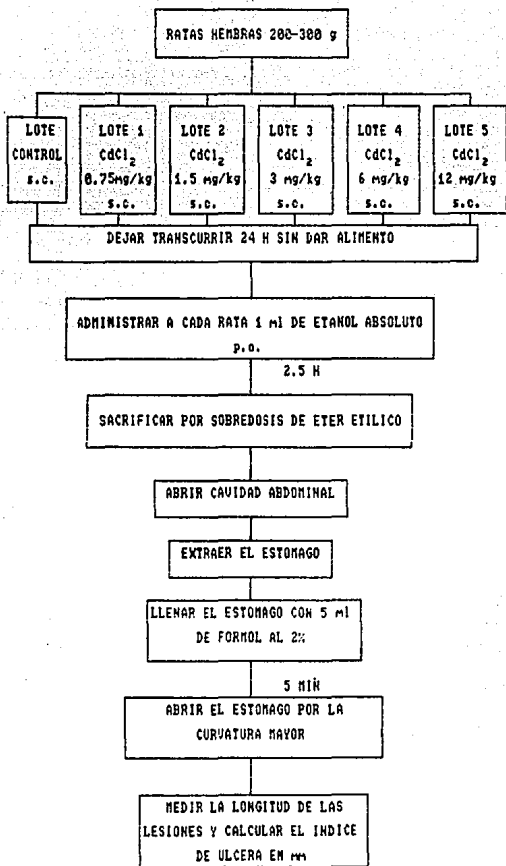


DIAGRAMA 1. Inducción de ulcera con etanol absoluto en presencia de  $CdCl_2$  a diferentes dosis

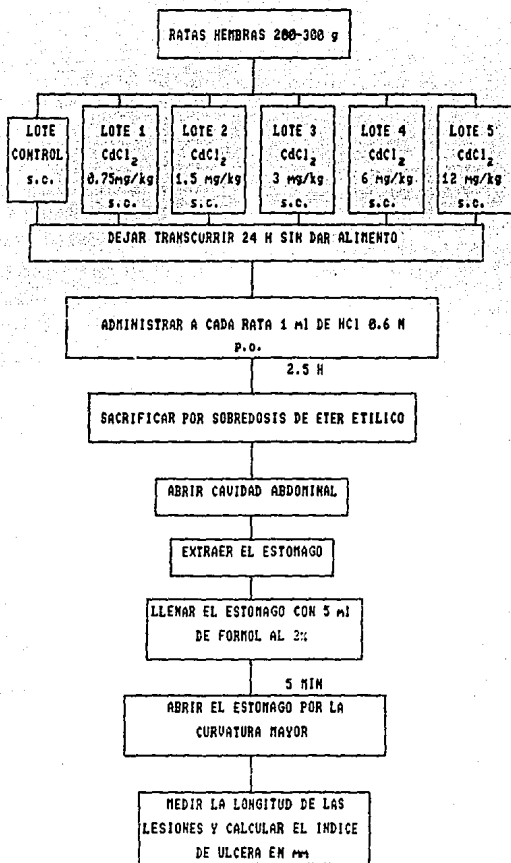


DIAGRAMA II. Inducción de ulcera con HCl 0.6 N en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis



### 5.6.3 Inducción de Úlcera por administración de ácido acetilsalicílico acidificado y CdCl<sub>2</sub>

Se utilizaron ratas Wistar hembras con ayuno de 24 h con acceso libre al agua y evitando la coprofagia.

El tratamiento consistió en administrar a las ratas, después de 24 h de ayuno, la dosis correspondiente de CdCl<sub>2</sub> de 0.75, 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg de peso, aplicando solución salina al lote control a razón de 0.2 ml por cada 100 g de peso vía subcutánea. Pasadas 24 h se administró por intubación gástrica una dosis de ácido acetilsalicílico (200 mg/kg de peso) previamente acidificado en HCl 150 mM y suspendido en CMC de viscosidad media al 0.5%, 4h después se sacrificaron los animales, se extrajo el estómago y se llenó con 5 ml de formol al 2% para fijar las lesiones. Las lesiones se evaluaron por la longitud en mm medida al microscopio estereoscopio provisto con una rejilla métrica. (Diagrama III).

### 5.6.4 Inducción de Úlcera por la administración de Indometacina/Histamina y CdCl<sub>2</sub>

Se utilizaron ratas Wistar hembras con ayuno de 24 h con acceso libre al agua y evitando la coprofagia.

La Indometacina (10 mg/Kg) se suspendió en la CMC preparada para ser administrada por vía oral en una proporción de 0.5 ml por cada 100 g de peso, mientras que el Diclorhidrato de Histamina (40 mg/Kg) se disolvió en una solución isotónica de NaCl para su aplicación por vía subcutánea a razón de 0.2 ml por cada 100 g de peso.

El tratamiento se inició con la administración de Indometacina a una dosis de 10 mg/Kg (p.o.) a las 24 h de ayuno, 1 h después se aplicaron subcutáneamente las dosis

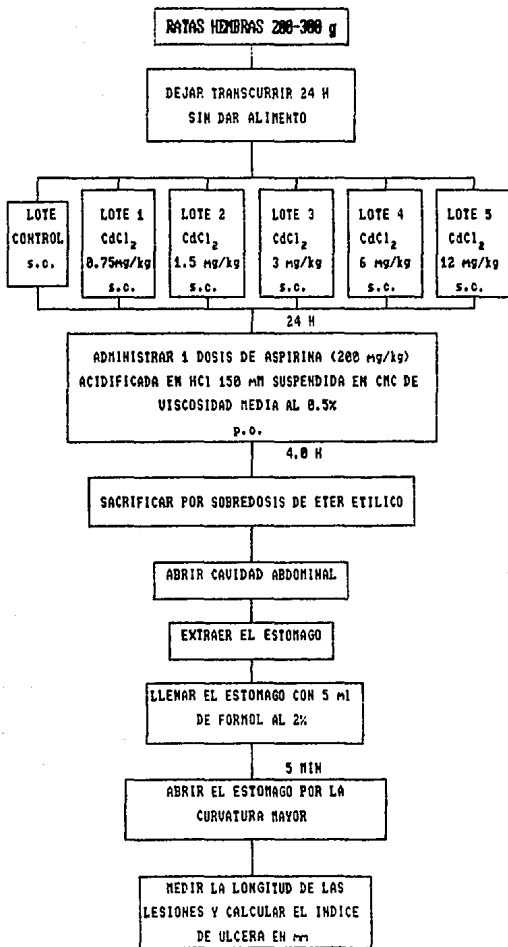


DIAGRAMA III. Inducción de ulcera con Aspirina acidificada en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis

correspondientes de CdCl<sub>2</sub> de 0.75, 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg. Posteriormente se administraron 2 dosis de indometacina 12 y 23.5 h después de la aplicación de CdCl<sub>2</sub>. Transcurridos 30 min se aplicaron cada 2.5 h por vía subcutánea tres dosis de diclorhidrato de histamina (40 mg/Kg). 2 h después de terminado el tratamiento se sacrificaron los animales, se extrajo el estómago y se llenó con 5 ml de formol al 2% para fijar las lesiones. Las lesiones se evaluaron por la longitud en mm medida al microscopio estereoscopio provisto con una rejilla métrica (Diagrama IV).

#### 5.6.5 Inducción de úlcera por el ligado del píloro (modelo de Shay).

Se utilizaron ratas Wistar hembras con ayuno de 24 h con acceso libre al agua y evitando la coprofagia.

El tratamiento consistió en administrar a las ratas, al momento de iniciar el ayuno, la dosis correspondiente de CdCl<sub>2</sub> de 0.75, 1.5, 3, 6 y 12 mg/Kg de peso, aplicando solución salina al lote control a razón de 0.2 ml por cada 100 g de peso por vía subcutánea. Transcurridas las 24 h de ayuno se realizó el ligado del píloro (eliminando hasta entonces el acceso al agua). Después de 20 h se sacrificaron los animales, se extrajo el estómago y se llenó con 5 ml de formol al 2% para fijar las lesiones. Las lesiones se evaluaron por la longitud en mm medida al microscopio estereoscopio provisto con una rejilla métrica (Diagrama V).

#### 5.6.6 Inducción de úlcera con etanol absoluto en presencia de hexano

Se utilizaron ratas Wistar hembras con ayuno de 24 h con acceso libre al agua y evitando la coprofagia.

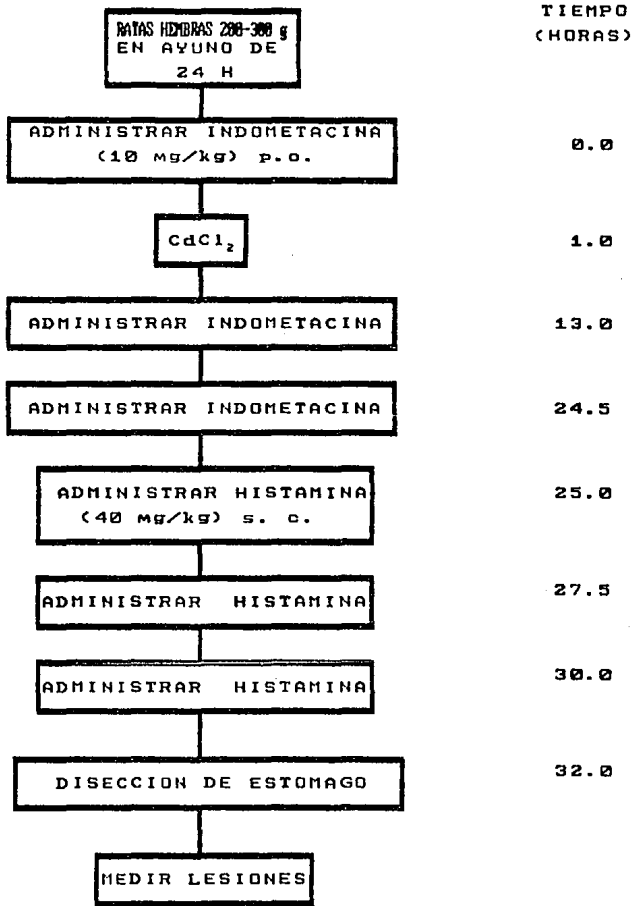
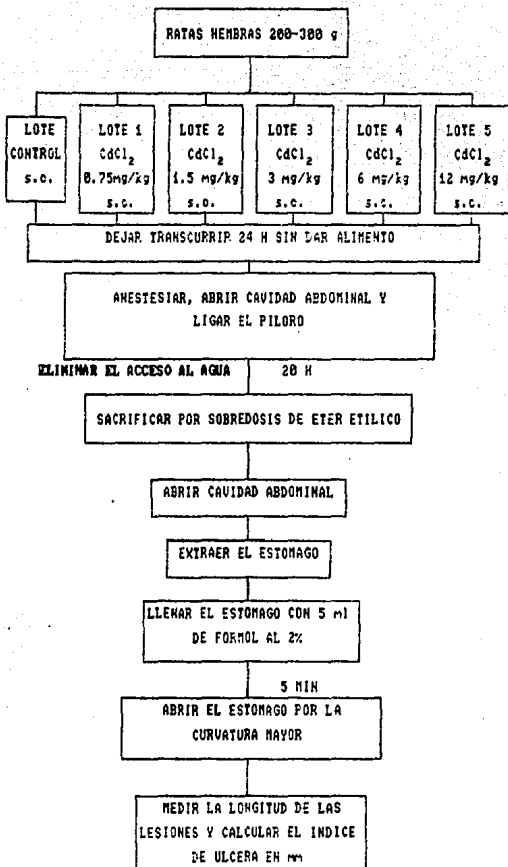


DIAGRAMA IV. Induccion de ulcera con Indometacina e Histamina en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis



BIARRAMA V. Inducción de ulcera con el modelo de SHAY en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis

El tratamiento consistió en administrar a las ratas, al momento de iniciar el ayuno, la dosis correspondiente de hexano de 1.25, 2.5, 5, 10 y 20 ml/Kg de peso, aplicando solución salina al lote control a razón de 0.2 ml por cada 100 g de peso por vía subcutánea. Pasadas 24 h de ayuno se administró por intubación gástrica 1 ml de etanol absoluto, 2.5 h después se sacrificaron los animales, se extrajo el estómago y se llenó con 5 ml de formol al 2% para fijar las lesiones. Las lesiones se evaluaron por la longitud en mm medida al microscopio estereoscópico provisto con una rejilla métrica (Diagrama VI).

#### 5.6.7 Inducción de úlcera con etanol absoluto en presencia de hexano, HCl 1 N, aspirina acidificada, ZnCl<sub>2</sub> y CdCl<sub>2</sub>

Se utilizaran ratas Wistar hembras con ayuno de 24 h con acceso libre al agua y evitando la coprofagia.

El tratamiento consistió en administrar a cada lote de ratas al momento de iniciar el ayuno: hexano 1 ml/100 g, HCl 1 N 1 ml/100 g, aspirina acidificada 100 mg/kg, ZnCl<sub>2</sub> 10 mg/kg y CdCl<sub>2</sub> 1.2 mg/kg una dosis respectivamente, aplicando solución salina al lote control a razón de 0.2 ml por cada 100 g de peso por vía subcutánea. Pasadas 24 h de ayuno se administró por intubación gástrica 1 ml de etanol absoluto, 2.5 h después se sacrificaron los animales, se extrajo el estómago y se llenó con 5 ml de formol al 2% para fijar las lesiones. Las lesiones se evaluaron por la longitud en mm medida al microscopio estereoscópico provisto con una rejilla métrica (Diagrama VII).

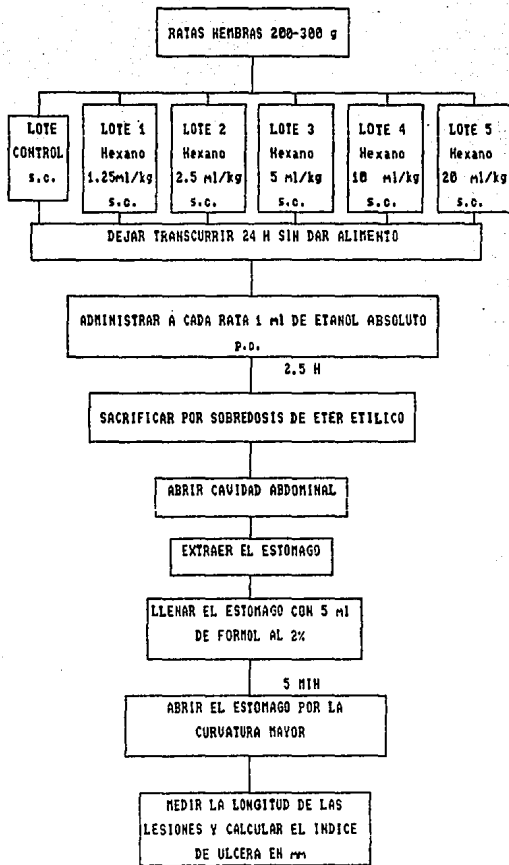


DIAGRAMA VI. Inducción de ulcera con etanol absoluto en presencia de Hexano a diferentes dosis

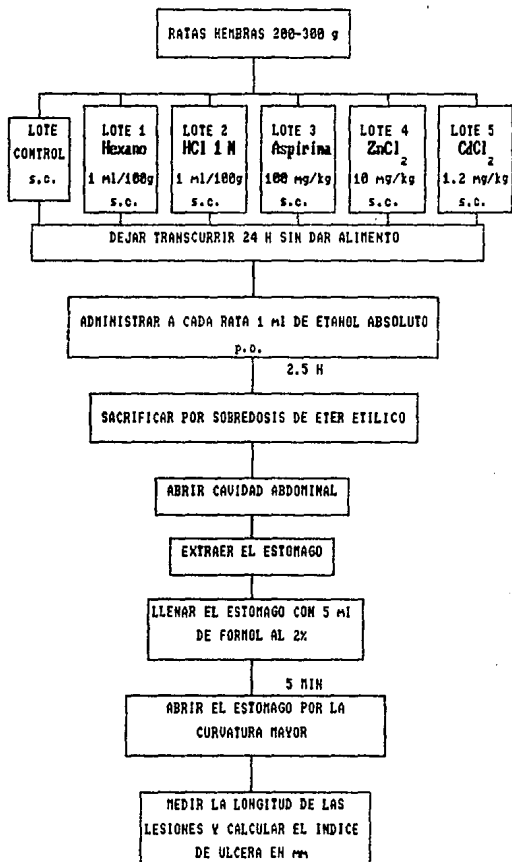


DIAGRAMA VII. Inducción de ulcera con etanol absoluto en presencia de diferentes agentes ulcerogénicos



### 5.6.8 Inducción de úlcera con etanol absoluto en presencia de ZnCl<sub>2</sub> y CdCl<sub>2</sub>

Se utilizaron ratas Wistar hembras con ayuno de 24 h con acceso libre al agua y evitando la coprofagia.

El tratamiento consistió en administrar a las ratas, al momento de iniciar el ayuno, la dosis correspondiente de ZnCl<sub>2</sub> (20 mg/Kg) media hora antes de la administración de CdCl<sub>2</sub> a las dosis de 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg, aplicando solución salina al lote control a razón de 0.2 ml por cada 100 g de peso por vía subcutánea. Pasadas 24 h de ayuno se administró por intubación gástrica 1 ml de etanol absoluto, 2.5 h después se sacrificaron los animales, se extrajo el estómago y se llenó con 5 ml de formol al 2% para fijar las lesiones. Las lesiones se evaluaron por la longitud en mm medida al microscopio estereoscopio provisto con una rejilla métrica (Diagrama VIII).

### 5.6.9 Inducción de úlcera con etanol absoluto en presencia de ZnCl<sub>2</sub>

Se utilizaron ratas Wistar hembras con ayuno de 24 h con acceso libre al agua y evitando la coprofagia.

El tratamiento consistió en administrar a las ratas, al momento de iniciar el ayuno, las dosis correspondientes de ZnCl<sub>2</sub> de 5, 10, 20, 40 y 80 mg/Kg de peso, administrando solución salina al lote control a razón de 0.2 ml por cada 100 g de peso por vía subcutánea. Pasadas 24 h de ayuno se administró por intubación gástrica 1 ml de etanol absoluto, 2.5 h después se sacrificaron los animales, se extrajo el estómago y se llenó con 5 ml de formol al 2% para fijar las lesiones. Las lesiones se evaluaron por la longitud en mm medida al microscopio estereoscopio provisto con una rejilla métrica (Diagrama IX).

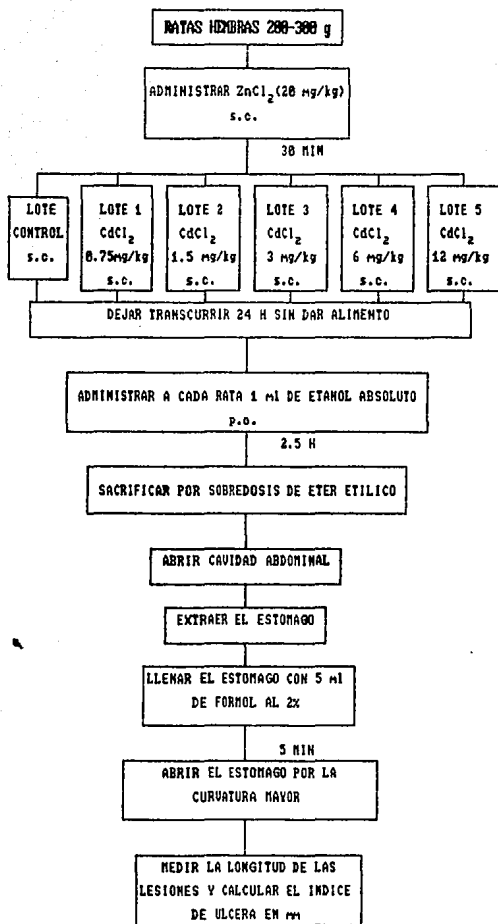


DIAGRAMA VIII. Inducción de ulcera con etanol absoluto en presencia de una dosis de  $ZnCl_2$  y  $CdCl_2$  a diferentes dosis

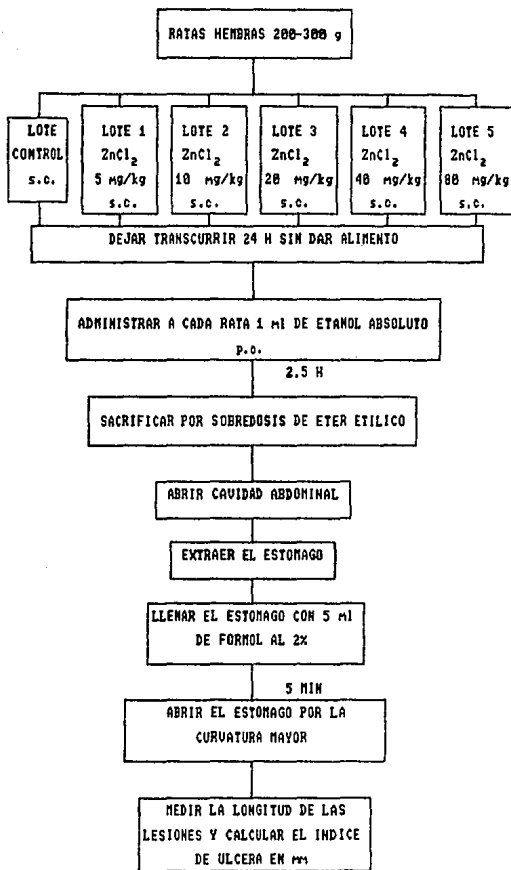


DIAGRAMA IX. Inducción de ulcera con etanol absoluto en presencia de ZnCl<sub>2</sub> a diferentes dosis

#### 5.6.10 Cálculo del índice de úlcera

El índice de úlcera se evaluó por la sumatoria de la longitud de las lesiones en corpus. También se calculó el índice de úlcera en porciento tomando como 100% al lote control.

#### 5.6.11 Análisis estadístico

La significancia de los resultados se analizó aplicando la prueba de rangos de Kruskal-Wallis seguido de un análisis entre tratamientos según la prueba de rangos de Mann y Whitney (Infante y Zárate, 1984; Marques, 1988).

## 6. RESULTADOS

EVALUACION DEL EFECTO DE  $CdCl_2$  A DIFERENTES DOSIS SOBRE LA INDUCCION EXPERIMENTAL DE ULCERA GASTRICA CON DISTINTOS MODELOS:

En la tabla I se presentan los resultados de las lesiones gástricas obtenidas en la inducción de úlcera con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de  $CdCl_2$  a dosis de 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg.

La tabla II muestra los resultados de las lesiones gástricas obtenidas en la inducción de úlcera con HCl 0.6 N (1 ml/rata) en presencia de  $CdCl_2$  a dosis de 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg.

En la tabla III se encuentran los resultados de las lesiones gástricas obtenidas en la inducción de úlcera con aspirina acidificada (200 mg/Kg) en presencia de  $CdCl_2$  a dosis de 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg.

La tabla IV presenta los resultados de las lesiones gástricas obtenidas en la inducción de úlcera con 3 dosis de indometacina (10 mg/Kg) y 3 dosis de histamina (40 mg/Kg) en presencia de  $CdCl_2$  a dosis de 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg.

Asimismo, la tabla V muestra los resultados de las lesiones gástricas obtenidas en la inducción de úlcera con el modelo de Shay en presencia de  $CdCl_2$  a dosis de 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg.

Las lesiones se midieron directamente al microscopio estereoscopio inicialmente en longitud de la lesión en mm, datos que posteriormente fueron calculados en porcentaje del índice de úlcera con respecto al lote control.

TABLA I. Porcentaje del índice de úlcera obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis.

CdCl <sub>2</sub> (mg/Kg) D	n	INDICE DE ULCERA (%)*
1.5	15	161.62 ± 17.31
3.0	15	173.38 ± 18.17
6.0	15	207.93 ± 10.06
12.0	15	230.32 ± 20.55

Donde:

n = número de animales por lote

D = dosis por vía subcutánea ajustada a una concentración para administrar 0.2 ml/100 g de peso.

\*El índice de úlcera representa las medias ± error standard de las lesiones en % con respecto al control.

TABLA II. Porcentaje del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con HCl 0.6 N (1 ml/rata) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis.

CdCl <sub>2</sub> (mg/Kg) D	n	INDICE DE ULCERA %*
0.75	7	122.48 ± 44.85
1.5	9	75.60 ± 16.33
3.0	9	289.05 ± 60.02
6.0	9	252.09 ± 52.68
12.0	8	353.61 ± 64.90

Donde:

n = número de animales por lote

D = dosis por vía subcutánea ajustada a una concentración para administrar 0.2 ml/100 g de peso.

\*El índice de úlcera representa las medias ± error standard de las lesiones en % con respecto al control.

TABLA III. Porcentaje del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con aspirina acidificada (200 mg/Kg) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis.

CdCl <sub>2</sub> (mg/Kg) D	n	INDICE DE ULCERA (%)*
0.75	9	98.45 ± 23.55
1.5	9	121.25 ± 18.55
3.0	9	66.52 ± 18.83
6.0	9	191.11 ± 56.40
12.0	8	323.60 ± 54.68

Donde:

n = número de animales por lote

D = dosis por vía subcutánea ajustada a una concentración para administrar 0.2 ml/100 g de peso.

\*El índice de úlcera representa las medias ± error standard de las lesiones en % con respecto al control.



TABLA IV. Porcentaje del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con 3 dosis de indometacina (10 mg/Kg) y 3 dosis de histamina (40 mg/Kg) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis.

CdCl <sub>2</sub> (mg/Kg) D	n	INDICE DE ULCERA (%)*
0.75	10	124.35 ± 46.11
1.5	9	119.06 ± 39.50
3.0	10	221.49 ± 61.44
6.0	10	280.48 ± 68.30
12.0	9	233.92 ± 49.31

Donde:

n = número de animales por lote

D = dosis por vía subcutánea ajustada a una concentración para administrar 0.2 ml/100 g de peso.

\*El índice de úlcera representa las medias ± error standard de las lesiones en % con respecto al control.

TABLA V. Porcentaje del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con el modelo de Shay en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis.

CdCl <sub>2</sub> (mg/Kg) D	n	INDICE DE ULCERA (%)*
0.75	9	106.13 ± 70.46
1.5	8	93.75 ± 36.65
3.0	9	732.02 ± 332.31
6.0	8	211.39 ± 103.42
12.0	3	818.62 ± 196.26

Donde:

n = número de animales por lote

D = dosis por vía subcutánea ajustada a una concentración para administrar 0.2 ml/100 g de peso.

\*El índice de úlcera representa las medias ± error standard de las lesiones en % con respecto al control.

## 7. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El cadmio es un contaminante ambiental que puede tener acceso al hombre tanto en alimentos, como en agua, aire y en la atmósfera misma (Lippman y Reinhold, 1972).

Los resultados presentados en las tablas I a IV correspondientes a las lesiones provocadas por los diferentes agentes ulcerogénicos etanol, HCl 0.6 N, aspirina acidificada e indometacina-histamina, respectivamente (Szabo, 1990; Navarrete *et al.*, 1990; Takeuchi, *et al.*, 1990; Glavin y Szabo, 1992) y en la tabla V los resultados obtenidos con el modelo de Shay (Shay, *et al.*, 1954), en todos los casos se aprecia que el CdCl<sub>2</sub> incrementa el índice de lesión de manera dosis-dependiente (figuras 6 a 10) y en forma significativa (tablas VI a la X).

El cloruro de cadmio eleva los niveles de metalotioneína (Sobocinski, *et al.*, 1979; Klaassen, 1992; Lippman y Reinhold, 1992), podría entonces pensarse que existe alguna relación entre el nivel de metalotioneína y el índice de úlcera observado. Para investigar esta posibilidad se realizó un experimento en el cual se aplicó hexano a las dosis de 1.25, 2.5, 5.0, 10.0 y 20.0 ml/Kg, con la finalidad de evaluar su efecto sobre el desarrollo de úlcera gástrica, ya que se sabe que es un agente no metálico que eleva los niveles de metalotioneína (Min, *et al.*, 1991), sin embargo el índice de úlcera no fue mayor al del lote control (tabla XI, fig. 11) y no se observan diferencias significativas (tabla XII), por el contrario, a dosis alta (20 ml/kg) se observa una protección debido quizás a características de protección de la metalotioneína sobre el daño tisular (Klaassen, 1981; Kägi y Kojima, 1987).

Asimismo, se realizó un experimento adicional con agentes de diversa naturaleza que se sabe elevan los niveles de metalotioneína, éstos se aplicaron a las siguientes

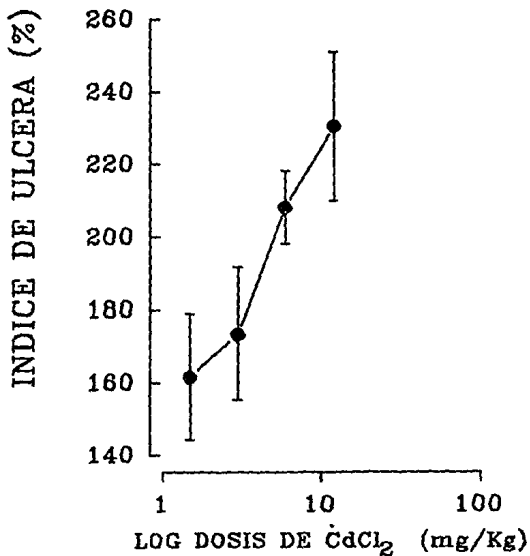


Figura 6. Índice de ulcera en porciento con respecto al control obtenido por acción del etanol absoluto (ml/rata) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a las dosis de 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg.

TABLA VI. Tabla de la prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto de etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis considerando el % de las lesiones con respecto al control.

HIPOTESIS: Ho :  $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$

Ha : al menos 1 es diferente

CdCl <sub>2</sub> (mg/Kg)	ER	$\Sigma R^2/n$	$\Sigma(ER^2/n)$	T	$\chi^2$ ( $\alpha$ )
					0.025
1.5	334.0	7 437.06	58 933.53	10.2	9.34
3.0	371.0	9 176.06			
6.0	526.5	18 480.15			
12.0	598.5	23 840.26			

Como  $T > \chi^2_{0.025(4-1)}$ , entonces, Ho se rechaza, considerando por lo tanto, que los tratamientos son diferentes para una  $P < 0.025$ .

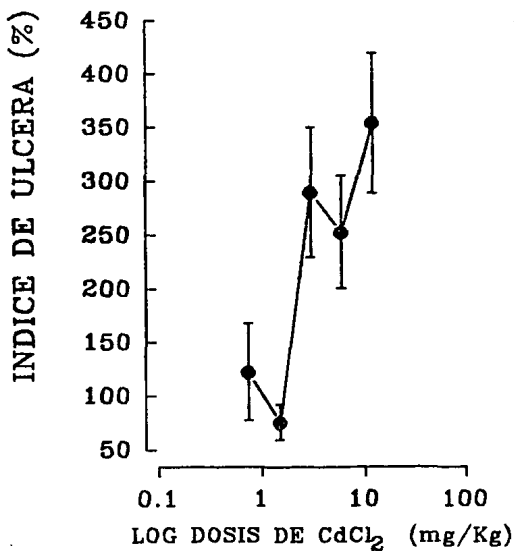


Figura 7. Índice de ulcera en porcentaje con respecto al control obtenido por acción de HCl 0.6 N (ml/rata) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a las dosis de 0.75, 15, 30, 6.0 y 12.0 mg/Kg.

TABLA VII. Tabla de la prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto de HCl 0.6 N (1 ml/rata) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis considerando el % de las lesiones con respecto al control.

HIPOTESIS: H<sub>0</sub> :  $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$

H<sub>a</sub> : al menos 1 es diferente

CdCl <sub>2</sub> (mg/Kg)	ΣR	ΣR <sup>2</sup> /n	Σ(ΣR <sup>2</sup> /n)	T	$\chi^2_{(\alpha)}$
					0.01
0.75	102.0	1 486.28	23 598.44	17.67	13.2
1.5	90.0	900.00			
3.0	255.5	7 253.36			
6.0	223.0	5 525.44			
12.0	275.5	8 433.36			

Como  $T > \chi^2_{0.01(5-1)}$ , entonces, H<sub>0</sub> se rechaza, considerando por lo tanto, que los tratamientos son diferentes para una P < 0.01.

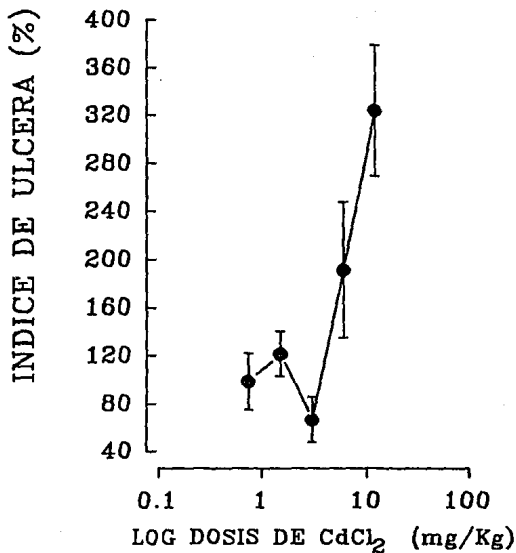


Figura 8. Índice de ulcera en porciento con respecto al control obtenido por acción de aspirina acidificada (200 mg/Kg) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a las dosis de 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg.



TABLA VIII. Tabla de la prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto de aspirina acidificada (200 mg/Kg) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis considerando el % de las lesiones con respecto al control.

HIPOTESIS:  $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$

$H_a$  : al menos 1 es diferente

CdCl <sub>2</sub> (mg/Kg)	$\Sigma R$	$\Sigma R^2/n$	$\Sigma(\Sigma R^2/n)$	T	$\chi^2_{(\alpha)}$
					0.01
0.75	159.0	2 809.00	24 614.83	14.18	13.2
1.5	196.0	4 268.44			
3.0	120.0	1 600.00			
6.0	233.0	6 032.11			
12.0	281.5	9 905.28			

Como  $T > \chi^2_{0.01(3-1)}$ , entonces,  $H_0$  se rechaza, considerando por lo tanto, que los tratamientos son diferentes para una  $P < 0.01$ .

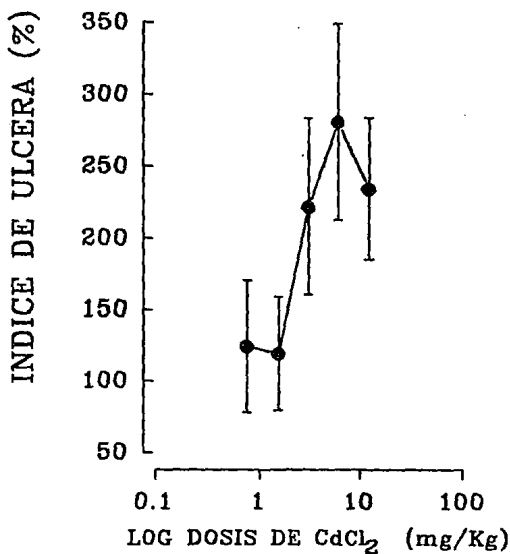


Figura 9. Índice de úlcera en porcentaje con respecto al control obtenido por acción de 3 dosis de indometacina (10 mg/Kg) y 3 dosis de histamina (40 mg/Kg) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a las dosis de 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg.

TABLA IX Tabla de la prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto de 3 dosis de indometacina (10 mg/Kg) y 3 dosis de histamina (40 mg/Kg) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis considerando el % de las lesiones con respecto al control.

HIPOTESIS: Ho :  $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$

Ha : al menos 1 es diferente

CdCl <sub>2</sub> (mg/Kg)	ΣR	ΣR <sup>2</sup> /n	Σ(ER <sup>2</sup> /n)	T	$\chi^2$ (∞)
					0.05
0.75	182.0	3 312.40	29 943.14	5.77	9.48
1.5	173.0	3 325.44			
3.0	267.0	7 128.90			
6.0	302.0	9 120.40			
12.0	252.0	7 056.00			

Como  $T < \chi^2_{0.05(5-1)}$ , entonces, Ho se acepta, considerando por lo tanto, que los tratamientos son iguales para una  $P < 0.05$ .

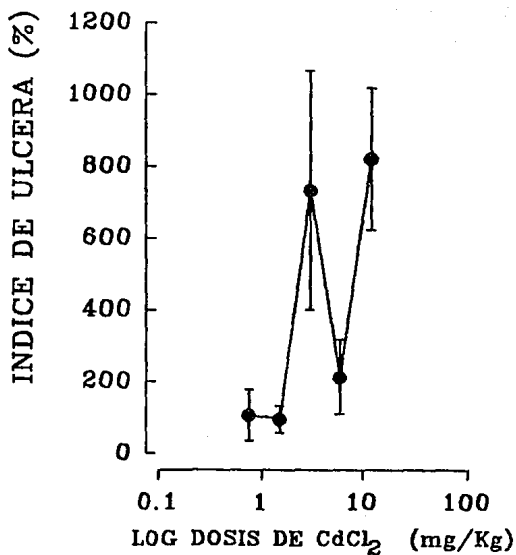


Figura 10. Índice de úlcera en porcentaje con respecto al control obtenido por acción del ligado del pílora (Modelo de Shay) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a las dosis de 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg.

TABLA X. Tabla de la prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto del modelo de Shay en presencia de  $CdCl_2$  a diferentes dosis considerando el % de las lesiones con respecto al control.

HIPOTESIS:  $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$

$H_a$  : al menos 1 es diferente

CdCl <sub>2</sub> (mg/Kg)	ΣR	ΣR <sup>2</sup> /n	Σ(ΣR <sup>2</sup> /n)	T	$\chi^2_{(α)}$
					0.05
0.75	118.5	1 560.25	14 319.89	8.21	9.48
1.5	133.5	2 227.78			
3.0	205.5	4 692.25			
6.0	150.5	2 831.28			
12.0	95.0	3 008.33			

Como  $T < \chi^2_{0.05(5-1)}$ , entonces,  $H_0$  se acepta, considerando por lo tanto, que los tratamientos son iguales para una  $P < 0.05$ .

TABLA XI. Porcentaje del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de hexano a diferentes dosis.

HEXANO (ml/Kg) D	n	INDICE DE ULCERA (%)*
1.75	5	51.67 ± 11.64
2.5	5	87.39 ± 15.22
5.0	5	107.94 ± 14.43
10.0	5	98.32 ± 11.77
20.0	5	61.75 ± 16.38

Donde:

n = número de animales por lote

D = dosis administrada por vía subcutánea

\*El índice de úlcera representa las medias ± error standard de las lesiones en % con respecto al control.

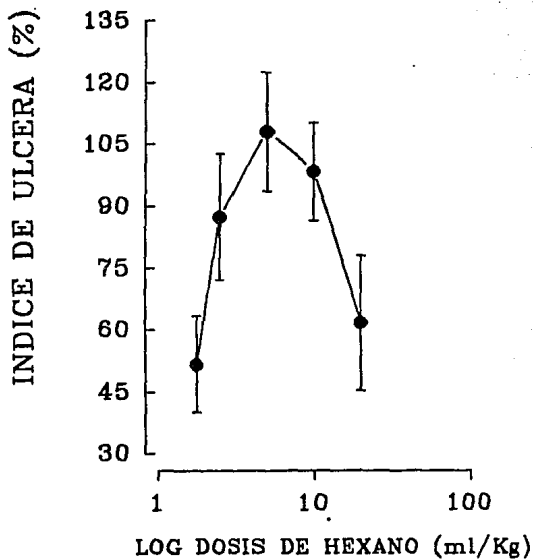


Figura II. Índice de úlcera en porcelto con respecto al control obtenido por acción del etanol absoluto (ml/rata) en presencia de hexano a las dosis de 1.25, 2.5, 5.0, 10.0 y 20.0 mg/Kg.

TABLA XII. Tabla de la prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto de etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de hexano a diferentes dosis considerando el % de las lesiones con respecto al control.

HIPOTESIS:  $H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$

$H_a$  : al menos 1 es diferente

HEXANO (ml/Kg)	$\Sigma R$	$\Sigma R^2/n$	$\Sigma (\Sigma R^2/n)$	T	$\chi^2$ ( $\alpha$ )
					0.025
1.75	32	204.8	4 705.4	8.86	11.14
2.5	73	1 065.8			
5.0	87	1 513.8			
10.0	86	1 479.2			
20.0	47	441.8			

Como  $T < \chi^2_{0.025(3)}$ , entonces,  $H_0$  se acepta, considerando por lo tanto, que los tratamientos son iguales para una  $P < 0.025$ .



dosis: hexano 1 ml/100 g, HCl 1 N 1 ml/100 g, aspirina acidificada 100 mg/Kg, CdCl<sub>2</sub> 1.2 mg/Kg y ZnCl<sub>2</sub> 10 mg/Kg. De ésto se esperaría que al elevarse los niveles de metalotioneína el índice de lesión se incrementaría, sin embargo, el ZnCl<sub>2</sub> presenta niveles menores a los del control estadísticamente significativos. Con hexano y aspirina acidificada no hubo diferencias significativas con respecto al control, mientras que para el HCl 1 N y el CdCl<sub>2</sub> nuevamente se observa que promueven un incremento en el índice de úlcera. (Tabla XIII y XIV, fig. 12).

Con lo anterior, se descarta la posibilidad de que el índice de úlcera se deba a la elevación de los niveles de metalotioneína.

Como una nueva posibilidad se pensó en que el CdCl<sub>2</sub> desplaza al zinc provocando desestabilización de la membrana y aumenta de esta manera el índice de úlcera (K&gi y Sh&ffer, 1988; Coogan *et al.*, 1992). Para comprobarlo se realizaron dos experimentos en los cuales se administró CdCl<sub>2</sub> a dosis de 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg simultáneamente con una dosis de ZnCl<sub>2</sub> (10 y 20 mg/Kg respectivamente) considerando la posibilidad de antagonismo de estos dos metales (Sorensen, *et al.*, 1993), obteniéndose que el zinc inhibe totalmente los efectos del cadmio a la dosis de 20 mg/Kg (fig. 13), pues los índices de úlcera se mantienen por debajo del valor del grupo control (tabla XV, fig. 14). En tanto que a la dosis de 10 mg/Kg se observa un claro desplazamiento a la derecha de la curva dosis-respuesta, indicando que el Zn es capaz de antagonizar en forma competitiva los efectos del CdCl<sub>2</sub> (fig. 15 y 16).

Por otra parte, se sabe que el zinc participa en la prevención y curación de úlcera y se ha propuesto, como mecanismo de acción la estabilización de la membrana (Escolar y Bulbena, 1989; Cho, *et al.*, 1992; Rainsford y

TABLA XIII. Porcentaje del índice de úlcera obtenido por la inducción de lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de hexano, HCl 1 N, aspirina acidificada, CdCl<sub>2</sub> y ZnCl<sub>2</sub>.

TRATAMIENTO	DOSIS	n	INDICE DE ULCERA (%)*
Hexano	1 ml/100 g	5	129.53 ± 25.59
HCl 1 N	1 ml/100 g	5	158.04 ± 25.20
Aspirina acidificada	100 mg/Kg	5	99.32 ± 11.92
CdCl <sub>2</sub>	1.2 mg/Kg	4	141.46 ± 9.50
ZnCl <sub>2</sub>	10 mg/Kg	5	46.20 ± 11.06

Donde:

n = número de animales por lote

D = dosis por vía subcutánea ajustada para administrar un volumen de 0.2 ml/100 g de peso en las concentraciones de mg/Kg.

\*El índice de úlcera representa las medias ± error standard de las lesiones en % con respecto al control.

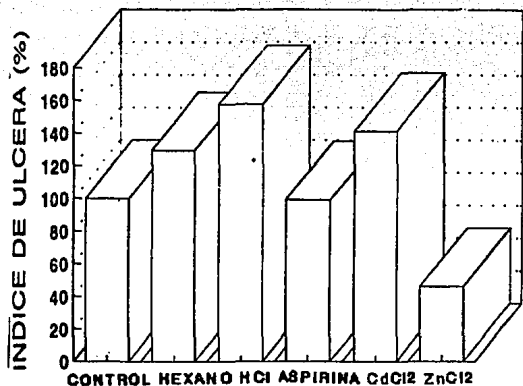
TABLA XIV. Tabla de la prueba H de Kruskal-Wallis para la evaluación del efecto de etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de hexano (1 ml/100 g); HCl 1 N (1 ml/100 g); aspirina acidificada (100 mg/Kg); CdCl<sub>2</sub> (1.2 mg/Kg) y ZnCl<sub>2</sub> (10 mg/Kg) considerando el % de las lesiones con respecto al control.

HIPOTESIS: Ho :  $\mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \mu_4$

Ha : al menos 1 es diferente

AGENTE ULCEROGENICO	ΣR	ΣR <sup>2</sup> /n	Σ(ΣR <sup>2</sup> /n)	T	$\chi^2$ (α)
					0.05
Hexano	72.5	1 051.25	4 404.55	13.09	9.48
HCl 1 N	85.00	1 445.00			
Aspirina acidificada	50.00	500.00			
CdCl <sub>2</sub>	73.00	1 332.25			
ZnCl <sub>2</sub>	19.50	76.05			

Como  $T > \chi^2_{0.05(5-1)}$ , entonces, Ho se rechaza, considerando por lo tanto, que los tratamientos son diferentes para una  $P < 0.05$ .



## TRATAMIENTOS

Figura 12. Efecto de hexano (1 ml/100 g), HCl 1 N (1 ml/100 g), aspirina acidificada (100 mg/Kg), CdCl<sub>2</sub> (1.2 mg/Kg) y ZnCl<sub>2</sub> (10 mg/Kg) representado por el índice de la ulcera en porcentaje.

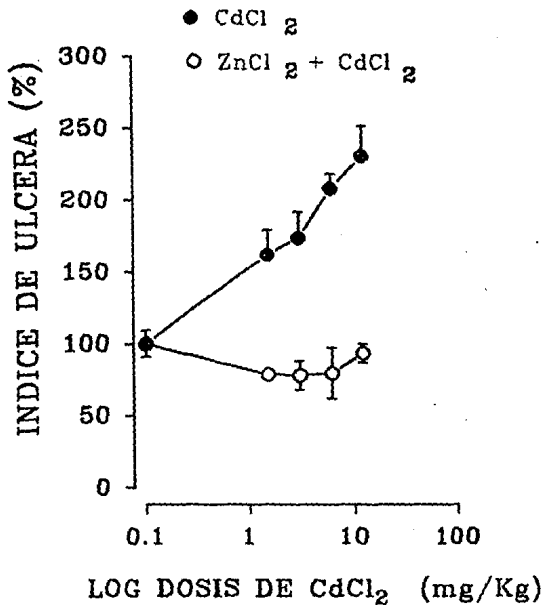


Figura 13. Efecto de inhibición del ZnCl<sub>2</sub> (20 mg/Kg) sobre el CdCl<sub>2</sub> a las dosis de 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg representado en porcentaje del índice de la úlcera con respecto al control en la inducción con etanol absoluto.

TABLA XV. Porcentaje del índice de úlcera obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de ZnCl<sub>2</sub> (20 mg/Kg) y CdCl<sub>2</sub> a diferentes dosis.

CdCl <sub>2</sub> (mg/Kg) D	n	INDICE DE ULCERA (%)*
0.75	5	50.53 ± 1.91
1.5	4	78.29 ± 1.48
3.0	5	77.80 ± 10.19
6.0	5	79.31 ± 17.70
12.0	5	93.27 ± 6.28

Donde:

n = número de animales por lote

D = dosis por vía subcutánea ajustada a una concentración para administrar 0.2 ml/100 g de peso.

\*El índice de Úlcera representa las medias ± error standard de las lesiones en % con respecto al control.

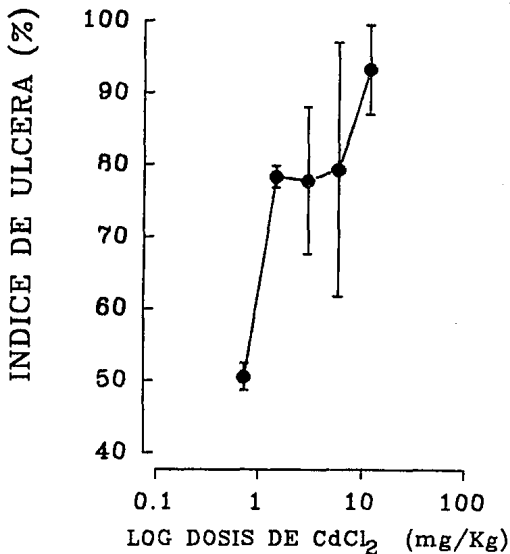


Figura 14. Índice de ulcera en porciento con respecto al control obtenido por acción del etanol absoluto (ml/rata) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a las dosis de 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg y una dosis simultanea de ZnCl<sub>2</sub> (20 mg/Kg).

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

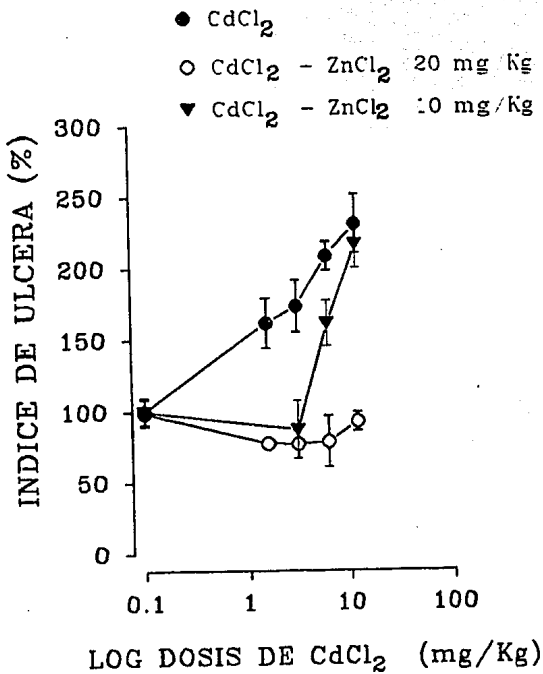


Figura 15. Efecto de inhibición del ZnCl<sub>2</sub> a las dosis de 10 y 20 mg/Kg sobre el CdCl<sub>2</sub> a las dosis de 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg representado en porcentaje del índice de la úlcera con respecto al control en la inducción con etanol absoluto.



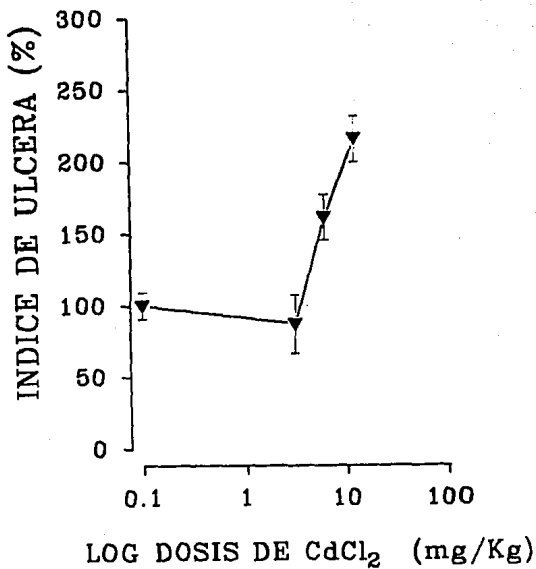


Figura 16. Índice de úlcera en porcentaje con respecto al control obtenido por acción del etanol absoluto (ml/rata) en presencia de CdCl<sub>2</sub> a las dosis de 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg y una dosis simultánea de ZnCl<sub>2</sub> (10 mg/Kg).

Whitehouse, 1992). Por lo tanto, los resultados descritos están de acuerdo si se postula que las lesiones gástricas se incrementan al desestabilizarse la membrana con CdCl<sub>2</sub>.

También se hizo un experimento en el que se observaron las propiedades protectoras del ZnCl<sub>2</sub> sobre el desarrollo de la úlcera inducida con etanol, el efecto de disminución del índice de úlcera se alcanza desde la dosis de 10 mg/Kg y se mantiene hasta la dosis de 80 mg/Kg (tabla XVI, Fig. 17).

Con lo anterior se demuestra que el cadmio incrementa el índice de úlcera por un mecanismo de antagonismo competitivo con el zinc, descartando la posibilidad de la participación de la metalotioneína.

Pueden correlacionarse estos resultados con aquellos de personas expuestas al cadmio por desarrollar actividades en minas ó empresas manufactureras en las que se utiliza este metal (Lippman y Reinhold, 1992) ó con aquellas que tengan el hábito de fumar; debido al número de cigarros fumados y a la cantidad de cadmio que ingresa a su organismo crean la posibilidad de que en estos sujetos el cadmio se vea involucrado como uno de los factores promotores de la úlcera (Lewis, *et al.*, 1972; Sorensen, *et al.*, 1993).

TABLA XVI. Porcentaje del índice de úlcera obtenido por la inducción de las lesiones con etanol absoluto (1 ml/rata) en presencia de  $ZnCl_2$  a dosis de 5.0, 10, 20, 40 y 80 mg/Kg.

ZnCl <sub>2</sub> (mg/Kg) D	n	INDICE DE ULCERA (%)*
5.0	5	115.22 ± 14.64
10.0	5	68.16 ± 26.79
20.0	5	65.22 ± 18.75
40.0	5	53.02 ± 19.19
80.0	5	44.20 ± 18.44

Donde:

n = número de animales por lote

D = dosis por vía subcutánea ajustada a una concentración para administrar 0.2 ml/100 g de peso

\*El índice de úlcera representa las medias ± error standard de las lesiones en % con respecto al control.

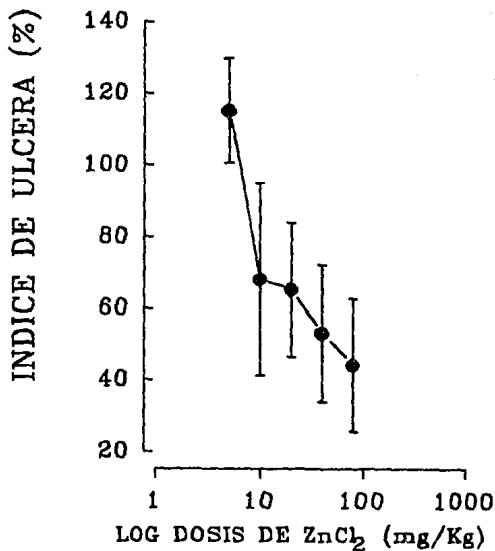


Figura 17. Índice de úlcera en porcentaje con respecto al control obtenido por acción del etanol absoluto (ml/rata) en presencia de ZnCl<sub>2</sub> a las dosis de 5.0, 10.0, 20.0, 40.0 y 80.0 mg/Kg.

## 8. CONCLUSIONES

- a) De los experimentos realizados se desprende que el cloruro de cadmio incrementa el índice de úlcera en los diferentes modelos de úlcera experimental, proponiéndose que dicho efecto puede deberse a la desestabilización de la membrana por desplazamiento del zinc, apoyándose en un efecto de antagonismo competitivo entre el cadmio y el zinc sobre el desarrollo de lesiones gástricas.
  
- b) Se descarta la posibilidad de que el efecto del incremento del índice de úlcera se deba a la elevación de los niveles de metalotioneína.

## 9. PROPUESTAS Y/O RECOMENDACIONES

- a) Se propone realizar experimentos con  $CdCl_2$  a dosis de 0.75, 1.5, 3.0, 6.0 y 12.0 mg/Kg con dosis simultánea de 5.0, 15.0 y hasta 25.0 mg/Kg de  $ZnCl_2$  para complementar la gráfica de curva dosis-respuesta y observar de manera efectiva el antagonismo competitivo que a dosis de 10 y 20 mg/Kg de  $ZnCl_2$  se ha observado entre el Cd y el Zn.
  
- b) Efectuar una encuesta a personas que realizan actividades en las que están expuestos al Cd en su medio, asimismo a aquellas con hábito al cigarro, que padecen alguna enfermedad gastrointestinal, principalmente a las que presenten síntomas de úlcera gástrica y así se comprobaría que el cadmio ambiental o de alimentos es un factor capaz de promover la úlcera en el hombre.

## 10. BIBLIOGRAFIA

- Armario A., Hidalgo J., Bas J., Restrepo C., Dingman A. y Garvey J S., (1987), AGE-DEPENDENT EFFECTS OF ACUTE AND CHRONIC INTERMITTENT STRESSES ON SERUM METALLOTHIONEIN. *Physiol. Behav.*, 39: 277-279.
- Bauman J. W., McKim J. M., Liu J. y Klaassen C. D., (1992), INDUCTION OF METALLOTHIONEIN BY DIETHYL MALEATE. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 114: 188-196.
- Beach L. R. y Palmiter R. D., (1981), *Proc. Natl. Aca. Sci., U.S.A.*, 78: 2110-2114.
- Bevan, J. A., (1982), FUNDAMENTOS DE FARMACOLOGIA, 2a. Ed., Edit. Harla, p. 295.
- Brady F. D., (1981), SYNTHESIS OF RAT HEPATIC ZINC THIONEIN IN RESPONSE TO THE STRESS OF SHAM OPERATION. *Life Sci.*, 29: 1647-1654.
- Braga, P. C., (1991), DRUGS IN GASTROENTEROLOGY, Raven Press, New York, 57-60 y 199-201.
- Bremer I. y Davies N. T., (1975), THE INDUCTION OF METALLOTHIONEIN IN RAT LIVER BY ZINC INJECTION AND RESTRICTION OF FOOD INTAKE., *Biochemical J.*, 149: 733.
- Bulbena O., Escolar G., Esplugues J. V., Martí-Cabrera M. y Esplugues J., (1986), EFECTOS DEL ACEXAMATO DE ZINC SOBRE LA SINTESIS DE MOCO GASTRICO EN LA ULCERA POR ESTRES: ESTUDIO COMPARATIVO CON OTROS FARMACOS, *Rev. Farmacol. Clin. Exp.*, 3 (2): 105-109.
- Carson B. L., Ellis H. V. y McCann, J. L., (1986), TOXICOLOGY AND BIOLOGICAL MONITORING OF METALS IN HUMANS, Lewis Publishers, INC, p. 51-57.
- Carter, D. C., (1981), FUNDAMENTOS CIENTIFICOS DE GASTROENTEROLOGIA, Interamericana, p. 364-378.
- Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, (1988), EVALUACION EPIDEMIOLOGICA DE RIESGOS CAUSADOS POR AGENTES QUIMICOS AMBIENTALES, Limusa, México, p. 234-241.
- Chan H. M. y Cherian, M. G., (1992), PROTECTIVE ROLES OF METALLOTHIONEIN AND GLUTATHIONE IN HEPATOTOXICITY OF CADMIUM, *Toxicology*, 72: 281-290
- Cho C. H., Hui W. M., Chen B. W., Luk C. T. y Lam S. K., (1992), THE CYTOPROTECTIVE EFFECT OF ZINC L-CARNOSINE ON ETHANOL-INDUCED GASTRIC GLAND DAMAGE IN RABBITS, J.

- Coogan R. P., Bare R. M. y Waalkes M. P., (1992), CADMIUM-INDUCED DNA STRAND DAMAGE IN CULTURED LIVER CELLS: REDUCTION IN CADMIUM GENOTOXICITY FOLLOWING ZINC PRETREATMENT, *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* 113: 227-233.
- De la Rosa, L. C., (1984), FISIOPATOLOGIA DE LA SECRECION GASTRICA. *Rev. Gastroenterol. Méx.*, 49 (3): 133-138.
- Dial E. J. y Lichtenberger, (1984), A ROLE FOR MILK PHOSPHOLIPIDS IN PROTECTION AGAINST GASTRIC ACID. *Gastroenterology*, 87: 379-385.
- Disilvestro R. A. y Cousins R. J., (1984), GLUCOCORTICOID INDEPENDENT MEDIATOR OF INTERLEUKIN-1 INDUCED CHANGES IN SERUM ZINC AND LIVER METALLOTHIONEIN LEVELS. *Life Sci*, 35: 2113-2118.
- Dragstedt L. R., (1967), GASTRIC SECRETION TEST. *Gastroenterology*, 57: 587-589.
- Eastwood G. L. y Aunduk C., (1989), MANUAL DE GASTROENTEROLOGIA. DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO. Salvat Editores, S. a., Barcelona España, p. 204-208.
- Escolar G. y Bulbena O., (1989), ZINC COMPOUNDS, A NEW TREATMENT IN PEPTIC ULCER, *Drugs Exptl. Clin. Res.*, XV (2): 83-89.
- Escobedo, P.J., Escamilla, C. J., López, C. J. y Fajardo, G. A., (1987), PRINCIPALES CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LA MORTALIDAD POR ULCERA PEPTICA 1930-1980, *Salud Pública de México*, 3 (29): 219-225.
- Espejo G. O. y Noguez N. A., (1990), FARMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LAS ULCERAS PEPTICAS. Revisión bibliográfica. *Rev. Mex. Ciencias Farm.* 21 (3): 33-38.
- Fliess H. y Ménard M., (1992), OXIDANT-INDUCED MOBILIZATION OF ZINC FROM METALLOTHIONEIN, *Arch. Biochem. and Bioph.*, 293 (1): 195-199.
- Friedman R. L. y Stark G. R., (1985), ALFA-INTERFERON INDUCED TRANSCRIPTION OF HLA AND METALLOTHIONEIN GENES CONTAINING HOMOLOGOUS UPSTREAM SEQUENCES. *Nature*, 314: 637-639.
- Fowler B. A., Hildebrand C. E. y Kojima Y., (1987), *Experientia*, Suppl., 52: 19-22.
- Ganong W. F., (1992), FISILOGIA MEDICA, 13 Ed., El Manual Moderno, S. A. de C. V., p.438-458.
- Garrison J. C., (1993), HISTAMINA, BRADIQUININA, 5-HIDROXITRIPTAMINA Y SUS ANTAGONISTAS; METALES PESADOS Y ANTAGONISTAS DE LOS METALES PESADOS. A.



Goodman Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies y P. Taylor (eds). Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8a. Ed., Edit. Panamericana, p. 565-570.

Geneser F., (1992), HISTOLOGIA, 9a. Ed., Panamericana, p. 392 y 414-428.

Glavin, G. B. y Szabo, S., (1992), EXPERIMENTAL GASTRIC MUCOSAL INJURY: LABORATORY MODELS REVEAL MECHANISMS OF PATHOGENESIS AND NEW THERAPEUTIC STRATEGIES. *FASEB J.*, 6: 825-831.

Goyer R. A., Miller K. R., Zhu S. y Victory W., (1989), NON-METALLOTHIONEIN-BOUND CADMIUM IN THE PATHOGENESIS OF CADMIUM NEPHROTOXICITY IN THE RAT, *Toxicol. and Appl. Pharmacol.*, 101: 232-244.

Griffith J. K., (1985), *Moll. Cell. Biol.*, 5: 3525-3531.

Günther T., Vormann J., y Ghaida J., (1989), INDUCTION OF HEPATIC METALLOTHIONEIN BY SALICILATE IN ADULT RATS. *Biol. Trace. Elem. Res.*, 21: 165.

Guth, Ph., (1973), EXPERIMENTAL PRODUCTION OF PEPTIC ULCER, *Gastroenterology*, 64: 1187-1188.

Harvey, R. A. y Champe, P. C., (1992), *Pharmacology*, J. B. Lippincott Company, p. 224.

Hidalgo J., Giralt M., Garvey J. S., y Armario A., (1988), PHYSIOLOGICAL ROLE OF GLUCOCORTICOID ON RATS SERUM AND LIVER METHALLOTHIONEIN IN BASAL AND STRESS CONDITIONS, *Am. J. Physiol.*, 254 (1-pt1): E71-8.

Hidalgo J., (1987), SEX AND RESTRAIN STRESS DIFFERENCES IN RAT METALLOTHIONEIN AND ZN LEVELS, *Rev. Esp. Fisiol.*, 43 (4): 427-431.

Hollinshead H. W., (1983), ANATOMIA HUMANA, 3a. Ed., Harla, México, p. 115-124.

Holzer, P. y Sametz, W., (1986), GASTRIC MUCOSAL PROTECTION AGAINST ULCEROGENIC FACTORS IN THE RAT MEDIATED BY CAPSAICIN-SENSITIVE AFFERENT NEURONS. *Gastroenterology*. 91 (4): 975-978.

Infante G. S. y Zárate de L. G. P., (1984), METODOS ESTADÍSTICOS, Trillas, p. 401 y 537-556.

Insel P. A. (1993), AGENTES ANALGÉSICOS-ANTIPIRÉTICOS Y ANTIINFLAMATORIOSA. Goodman Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies y P. Taylor (eds). Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8a.ed., Edit. Panamericana, p. 643-645.

Jerzy, G. B., (1970), PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA. Vol. I. Ed. Científico médica. Barcelona.

Johnson G. F., Morell A. G. y Stockert R. J., (1981),

- Jones M. M. y Cherian M. G., (1990), THE SEARCH FOR CHELATE ANTAGONIST FOR CHRONIC CADMIUM INTOXICATION, *Toxicology*, 62: 1-25.
- Kägi J., Kojima Y., (Ed)., (1987), METALLOTHIONEIN II, *Experientia Suppl.*, 52: 631-638.
- Kägi J., Shäffer A., (1988), BIOCHEMISTRY OF METALLOTHIONEIN. *Biochemistry*, 27 (3): 8509-8515.
- Käji M. and Mikawa H., (1991), INDUCTION OF METALLOTHIONEIN IN MOUSE LIVER BY VALPROIC ACID. *Toxicology*, 69: 143-149.
- Kang Y. y Enger M. D., (1991), CADMIUM INHIBITS EGF-INDUCED DNA SYNTHESIS BUT INCREASES CELLULAR GLUTATHIONE LEVELS IN NRK-49F CELLS, *Toxicology*, 66: 325-333.
- Kershaw W. C., Iga T. y Klaassen C. D., (1990), ETHANOL DECREASES CADMIUM HEPATOTOXICITY IN RATS: POSSIBLE ROLE OF HEPATIC METALLOTHIONEIN INDUCTION. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 106: 448-455.
- Kershaw W. C., Lehman-Mckeeman L. D. y Kaassen C. D., (1990), HEPATIC ISOMETALLOTHIONEIN IN MICE: INDUCTION IN ADULTS AND POSTNATAL ONTOGENY. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 104: 267-275.
- Klassen C. D., (1981), INDUCTION OF METALLOTHIONEIN BY ADRENOCORTICAL STEROIDES, *Toxicology*, 20: 275-279.
- Klaassen, C. D., (1993), METALES PESADOS Y ANTAGONISTAS DE LOS METALES PESADOS. A. Goodman Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies y P. Taylor (Eds). Las bases farmacológicas de la terapéutica, 8a. ed., Edit. Panamericana, p. 1549-1550
- Lam, S. K., (1984), PATHOGENESIS AND PATHOPHYSIOLOGY OF DUODENAL ULCER. *Clin. Gastroenterol.*, 13: 24-49.
- Lanza, F. L., (1984), ENDOSCOPIC STUDIES OF GASTRIC AND DUODENAL INJURY AFTER THE USE OF IBUPROFEN, ASPIRIN AND OTHER NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENTS. *Am. J. Med.* 77: 19-24.
- Lewis B. P., Jusko W. J., Coughlin L. L. y Hartz S., (1972), CONTRIBUTION OF CIGARETTE SMOKING TO CADMIUM ACCUMULATION IN MAN, *Lancet*, 1: 291-292.
- Lippmann M. P. D. y Reinhold V. N., 1992, ENVIRONMENTAL TOXICANTS: HUMAN EXPOSURES AND THEIR HEALTH EFFECTS, New York, p. 588-593.
- Martínez L. P., Muñoz S. E. y Alvarez S. L. H., (1991), ANATOMIA, FISILOGIA E HIGIENE, Imagen editores, UAEM, p. 234-245.
- Marques de C. M. J., (1988), PROBABILIDAD Y ESTADISTICA PARA

- Min K., Fujita Y., Onosaka S. y Tanaka K., (1991), ROLE OF  
INTESTINAL METALLOTHIONEIN IN ABSORPTION AND  
DISTRIBUTION OF ORALLY ADMINISTERED CADMIUM, *Toxicol.  
and Appl. Pharmacol.*, 109: 7-16.
- Min K., Terano Y., Onosaka S. y Tanaka K., (1991), INDUCTION  
OF HEPATIC METALLOTHIONEIN BY NONMETALIC COMPOUNDS  
ASSOCIATED WITH ACUTE-PHASE RESPONSE IN INFLAMATION.  
*Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 111: 152-162.
- Morselt A.F.W., (1991), ENVIRONMENTAL POLLUTANTS AND  
DISEASES. *Toxicology.*, 70 (1): 1-132.
- Müller T., Schuckelt R. y Jaenicke L., (1991),  
CADMIUM/ZINC-METALLOTHIONEIN INDUCES DNA STRAND BREAKS  
IN VITRO. *Arch. Toxicol.* 65: 20-26.
- Navarrete A., Niño D., Reyes B., Sixtos C., Aguirre E. y  
Estrada E., (1990) ON HIPOCHOLESTEREMIC EFFECT OF  
ERYNGIUM HETEROPHYLLUM, *Fitoterapia*, 61 (2): 182-184.
- Navarrete A., Bustinza E., Chavira S., Gutiérrez E., Ramos  
M. E., Solís M. J. y Albores A., (1992), EFECTO DE LA  
LESION GASTRICA INDUCIDA CON EL HCl SOBRE LOS NIVELES  
DE METALOTIONEINA EN ESTOMAGO E HIGADO DE RATA., XV  
Congreso Nacional de Farmacología, Sn. Miguel de  
Allende, Gto., p. CB
- Ohta H. y Cherian G., (1991), GASTROINTESTINAL ABSORPTION OF  
CADMIUM AND METALLOTHIONEIN, *Toxicol. and Appl.  
Pharmacol.*, 107: 63-72.
- Omosaka S., Cherian G., (1981), THE INDUCE SYNTHESIS OF  
METALLOTHIONEIN IN VARIOUS TISSUES OF RATS IN RESPONSE  
TO METALS I. EFECCT OF REPEATED INJECTION OF CADMIUM  
SALTS. *Toxicology.*, 22: 91-101.
- Omosaka S., Cherian G., (1982), THE INDUCE SYNTHESIS OF  
METALLOTHIONEIN IN VARIOUS TISSUES OF RATS IN RESPONSE  
TO METALS II. INFLUENCE OF ZINC STATUS AND SPECIFIC  
EFFECT ON PANCREATIC METALLOTHIONEIN. *Toxicology*, 23  
(1): 11-20.
- Onasaka S., Kawakami D., Min K., (1987), INDUCE SYNTHESIS OF  
METALLOTHIONEIN BY ASCORBIC ACID IN MOUSE LIVER.  
*Toxicology*, 43: 251-258.
- Rainsford K. D. y Whitehouse M. W., (1992), ANTI-ULCER  
ACTIVITY OF A SLOW-RELEASE ZINC COMPLEX, ZINC  
MONOGLYCEROLATE (GLYZINC), *J. Pharm. Pharmacol.*, 44:  
476-482.
- Ress, W. D. W., (1991), MECHANISMS OF GASTRODUODENAL  
PROTECTION BY SUCRALFATE, *Am. J. Med.* 91 (Suppl. 2A),  
58S-63S.

- Robert, A., Nezamis, J., Lancaster, C. y Hanchar, A., (1979), CYTOPROTECCION BY PROSTAGLANDINS IN RATS. *Gastroenterology*, 77: 433-443.
- Rotter, J. I. y Rimoin, D. L., (1977), PEPTIC ULCER DISEASE A HETEROGENEOUS GROUP OF DISORDERS. *Gastroenterology*, 73: 604-607.
- Samloff I. M. O'Dell C., (1985), INHIBITION OF PEPTIC ACTIVITY BY SUCRALFATE. *Am. J. Med.*, 79 (Suppl. 2C): 15-18.
- Sartor F. A., Rondia D. J., Claeys F. D., Staessen J. A., (1992), IMPACT OF ENVIRONMENTAL CADMIUM POLLUTION ON CADMIUM EXPOSURE AND BODY BURDEN, *Arch. of Environ. Health*, 47 (5): 347-353.
- Schoen R. y Vender R., (1989), MECHANISMS OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG-INDUCED GASTRIC DAMAGE, *Am. J. Med.* 86: 449-458.
- Shay M. D. H., Sun D. C. H y Gruenstein M. A., (1954), QUANTITATIVE METHOD FOR MEASURING SPONTANEOUS GASTRIC SECRETION IN THE RAT, *Gastroenterology*, p. 906-17.
- Sheuhammer A. M. y Cherian M. G., (1986), QUANTIFICATION OF METALLOTHIONEIN BY A SILVER-SATURATION METHOD. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 82: 417-425.
- Shimizu M. y Morita S., (1990), EFFECTS OF FASTING ON CADMIUM TOXICITY, GLUTATHIONE METABOLISM AND METALLOTHIONEIN SYNTHESIS IN RATS, *Toxicology and Appl. Pharmacol.*, 103: 28-39.
- Shorrock, J. C., Prescott, J. T. y Ress, D. W., (1990), THE EFFECTS OF INDOMETHACIN ON GASTRODUODENAL MORPHOLOGY AND MUCOSAL pH GRADIENT IN THE HEALTHY HUMAN STOMACH. *Gastroenterology*, 99: 334-339.
- Sircus, W., Smith, A. N., (1983), FUNDAMENTOS CIENTIFICOS DE GASTROENTEROLOGIA, Salvat Editores, S. A., Barcelona, España, p. 364-378.
- Smith, H. L. y Thier, O. S., (1989), FISIOPATOLOGIA. PRINCIPIOS BIOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD. 2a. Ed., Panamericana, Buenos Aires.
- Sobocinski P. Z., Knutsen, G. L., Canterbury W. J., y Haver E. C., (1979), ALTERED ZINC HOMEOSTASIS AND HEPATIC ACCUMULATION OF METALLOTHIONEIN IN INDOMETACIN-INDUCED ENTEROPATHY. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 50: 557-564.
- Sodeman, A. W. y Sodeman, M. T., (1984) FISIOPATOLOGIA CLINICA. MECANISMOS DE PRODUCCION DE LOS SINTOMAS. 6a. Ed. Interamericana, México, D. F.
- Sorensen J. A., Nielsen J. B. y Andersen O., (1993),

IDENTIFICATION OF THE GASTROINTESTINAL ABSORPTION SITE  
FOR CADMIUM CHLORIDE IN VIVO, *J. Pharmacol. and  
Toxicol.*, 73: 169-173.

- Summer K. H., Klein D., de Ruiter N. y Abel J., (1989),  
METALLOTHIONEIN INDUCTION BY NONSTEROIDAL  
ANTIINFLAMMATORY DRUGS, *Biol. Trace. Elem. Res.*, 21:  
165.
- Szabo S., Thier, J., Brown A. y Schnoor J., (1985), EARLY  
VACULAR INJURY AND INCREASED VASCULAR PERMEABILITY IN  
GASTRIC MUCOSAL INJURY BY ETHANOL IN THE RAT.  
*Gastroenterology*, 88: 228-236.
- Takeuchi K., Furukawa O., Tanaka H. y Okabe S., (1990), A  
NEW MODEL OF DUODENAL ULCERS INDUCED IN RATS BY  
INDOMETHACIN PLUS HISTAMINA, *Gastroenterology*, 86:  
636-645.
- Tresguerres, J. A. F., (1992), FISILOGIA HUMANA,  
Interamericana, Mc. Graw-Hill, Nueva York, P. 758-764.
- Valadez, N. S., (1989), SINDROMES GASTROENTEROLOGICOS MAS  
FRECUENTES EN MEXICO, Etiofisiopatogenia. ENEP  
Iztacala, UNAM.
- Valle B. L. y Ulmer D. D., (1972), BIOCHEMICAL EFFECTS OF  
MERCURY, CADMIUM AND LEAD, *Annu. Rev. Biochem.*, 41:  
91-130.
- Villalobos P. J., Menéndez, V., Tanioto, M. y Guerrero, A.,  
(1960); ULCERA PEPTICA EN EL HOSPITAL DE ENFERMEDADES  
DE LA NUTRICIÓN, *Rev. Inv. Clin.* 12: 429-448.
- Villalobos P. J., (1985), GASTROENTEROLOGIA, Vol. I, 2a.  
ed., Ed. Francisco Mendez Oteo, México, D. F.
- Waalkes M. P., Hjelle J. J., Klaassen C. D., (1984),  
TRANSIENT INDUCTION OF HEPATIC METALLOTHIONEIN  
FOLLOWING ORAL ETHANOL ADMINISTRATION. *Toxicol. Appl.  
Pharmacol.*, 74: 230-236.
- Wallace, J., Keenan, C., MacNaughton, W y McKnight, W.,  
(1989), COMPARISON OF THE EFFECTS OF ENDOTHELIN-1 AND  
ENDOTHELIN-3 ON THE RAT STOMACH, *Eur. J. Pharmacol.*,  
167: 41-47
- Webb M. y Cain, K., (1982), FUNCTIONS OF METALLOTHIONEIN.  
*Biochem. Pharmacol.*, 31 (2): 137-142.
- Wormser V. y Calp D., (1988), INCREASED LEVELS OF HEPATIC  
METALLOTHIONEIN IN RAT AND MOUSE AFTER INJECTION OF  
ACETAMINOPHEN. *Toxicology*. 1 53: 323-329.
- Zhang G.H., Yamaguchi M., Kimura S., Higham S. y  
Kraus-Friedmann N., (1990), EFFECTS OF HEAVY METAL ON  
RAT LIVER MICROSMAL  $Ca^{+2}$  SEQUESTERING, *The J. Biol.  
Chem.*, 265 (4): 2184-2189.