



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**ESTANDARIZACIÓN DEL MODELO CARDANFESC (MODIFICADO 1) EN RATAS  
WISTAR**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

**P R E S E N T A :**

**ERIKA VIANNEY MONROY HERNÁNDEZ**

**ASESORA: M. en C. LIDIA RANGEL TRUJANO**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



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

U. N. A. M.

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO  
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**



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

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

Estandarización del modelo CARDANFESC (Modificado 1) en ratas Wistar

Que presenta la pasante: Erika Vianey Monroy Hernández

Con número de cuenta: 30401344-5 para obtener el Título de: Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**

**“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 15 de Octubre de 2012.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. Francisco López Mejía	
<b>VOCAL</b>	M. en C. Lidia Rangel Trujano	
<b>SECRETARIO</b>	QFB. Amparo Ramos Aguilar	
<b>1er SUPLENTE</b>	M. en C. Jazmín Flores Monroy	
<b>2do SUPLENTE</b>	QFB. Daniel Raygoza Trejo	

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

---

---

## AGRADECIMIENTOS

A la **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO** por haberme dado la oportunidad de pertenecer a la máxima casa de estudios, por forjarme desde el bachillerato y por darme una carrera profesional.

A la **FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN** por hacer de mí una profesionista con principios y ética, por enseñarme que con poco se hacen grandes cosas, por darme las herramientas con las cuales enfrentarme al campo laboral y por obsequiarme una de las etapas más importantes en mi vida.

A mi asesora **M. en C. LIDIA RANGEL TRUJANO** por transmitirme sus conocimientos y las ganas de mejorar, porque sin su apoyo y atenciones brindadas no habría podido llevar a cabo la realización y terminación de este proyecto.

A la **QFI. GUADALUPE KOIZUMI CASTRO** por darme la oportunidad de aprender de una mujer maravillosa, porque gracias a ella aprendí a ser no solo una mejor estudiante, sino también una mejor persona, agradezco su paciencia y apoyo dedicado a este proyecto.

Gracias a ambas por ser mis maestras y asesoras,  
pero sobre todo por ofrecerme su amistad y cariño.

A mis compañeras de tesis **KARLA Y ADRIANA**, porque gracias a ellas este reto fue muy divertido, porque fueron y son un gran grupo de trabajo, porque aprendí que juntas hacemos posibles cosas inimaginables, pero sobretodo agradezco tenerlas como amigas y que forme parte importante de mi vida.

---

---

Agradezco a la **UNIDAD DE BIOTERIO DE LA FACULTAD DE MEDICINA** de la Universidad Nacional Autónoma de México por la donación de Ratas Wistar Macho para la realización de este proyecto; igualmente la deferencia y apoyo otorgados.

Así mismo agradezco la asesoría técnica proporcionada por parte:

**DR. VICTOR SALGADO ALFARO**

**DR. ENRIQUE PINZÓN ESTRADA**

**DR. ISMAEL TORRES SALDAÑA**

Agradezco también al **BIOTERIO DE LA FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN CAMPO 1**, por la donación de Ratas Wistar Hembra, además de su atención y disponibilidad brindada, para la ejecución de este proyecto.

**“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”**

---

---

# DEDICATORIAS

**A mis abuelos Trinidad † y Conchita †:** Por dejarme sus experiencias y porque sé que siempre me cuidan y acompañan en cada paso de mi vida, Gracias.

**A mi papá abuelo y mamá abuela †:** Por haberme dado una infancia feliz y enseñarme las bases para ser una persona de provecho, por regalarme toda su experiencia y estar ahí para mí en todo momento, pero sobre todo, por el amor que me han demostrado durante toda mi vida.

**A mis tíos:** Adriana por regalarme su buena vibra, Pepé por siempre estar pendiente de mí, Kike por su ayuda y consejos, Rosca por su cariño y apoyo, Caüita por quererme y apoyarme sobre todo en la última etapa de mi carrera gracias, Víctor † y Crispón por ayudarme en lo que han podido, gracias a todos por formar parte de mi vida.

**A mis tíos:** Alfredo†, Argelia, Memo, Teresa, Norma y María por su cariño y consejos, por alentarme a lo largo de mi carrera profesional, pero sobretodo por nunca dejar de creer en mí, gracias.

**A mis amigos:** Por hacer mucho más fácil las cosas, por estar para mí siempre, por apoyarme, aconsejarme, brindarme su cariño y su amistad. Gracias en especial a Mostro, Marcos, Iván y Belén.

**A Karen y Naomi:** Con la esperanza de que sea un buen ejemplo en sus vidas y logren esta satisfacción algún día. Las quiero mucho

**A Felipe:** Por enseñarme el significado de invariablemente, por regalarme muchos de los momentos más increíbles de mi vida, por enseñarme a confiar en mí, por compartir este triunfo y ayudarme a conseguirlo, por amarme de esa forma inesperada ,,,,,,

**A mi hermana Jessica:** La persona más molesta y odiosa del mundo, que logra en un instante hacerme enfurecerme y al segundo reír a carcajadas, gracias por compartir esta etapa tan especial que estoy viviendo, porque tu paciencia y amor me han ayudado a lograr esta meta de mi vida... Tq

**A mi Padre:** Porque es un pilar muy importante en mi vida, porque me enseñó a superarme, por confiar en que lograría este triunfo, por eso y más, es tanto suyo como mío. Te agradezco infinitamente tu apoyo, tu cariño, tus cuidados y todo lo que me has dado; me siento orgullosa de ser tu hija. Sabes que TE AMO y que habría sido más difícil hacerlo sin tíjij

**A mi Madre:** Por enseñarme que la familia es lo más valioso en la vida, por estar a mi lado en mis malos y buenos momentos, por acompañarme paso a paso en mi vida y en mi carrera, por darme el ejemplo de seguir adelante con fuerza y dedicación a través de las adversidades, por ser una mujer increíble que ha logrado grandes cosas ella sola, por ser la persona que me inspira a ser mejor en la vida, porque sin su amor, paciencia y consejos no habría conseguido este sueño, las palabras no pueden expresar el inmenso agradecimiento que siento por ella y todo el amor que le tengo. Por eso está de más regalarle este éxito ya que, espero que sepa que le pertenece... TE AMO MUCHO gracias

# ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS.....	7
ÍNDICE DE TABLA.....	9
RESUMEN .....	10
I. INTRODUCCIÓN .....	11
II. GENERALIDADES.....	13
2.1 Anatomía y Fisiología del aparato digestivo.....	13
2.2 Sistema digestivo supradiafragmático .....	13
2.2.1 Cavity bucal.....	13
2.2.2 Faringe .....	15
2.2.3 Esófago .....	15
2.3 Sistema digestivo infradiafragmático .....	16
2.3.1 Estómago .....	16
2.3.2 Intestino Delgado .....	18
2.3.3 Intestino Grueso.....	19
2.4 Capas del tubo digestivo .....	20
2.5 Funciones del aparato digestivo .....	22
2.6 Digestión en el estómago.....	23
2.6.1 Secreción ácida gástrica.....	23
2.7 Gastritis.....	32
2.7.1 Clasificación de la gastritis.....	33
2.7.2 Signos y síntomas de la gastritis .....	39
2.7.3 Diagnóstico de la gastritis .....	40
2.7.4 Tratamiento de gastritis .....	41
2.8 Enfermedad ulcerosa péptica .....	41
2.8.1 Etiología y patología de la úlcera péptica .....	42
2.8.2 Factores de riesgo para el desarrollo de la úlcera péptica .....	44
2.8.3 Complicaciones de las úlceras pépticas.....	52
2.8.4 Clasificación para las úlceras pépticas .....	54
2.8.5 Epidemiología e Incidencia .....	58
2.8.6 Signos y Síntomas de la úlcera péptica .....	60

---

---

2.8.7	Diagnóstico de la úlcera péptica .....	61
2.9	Modelos experimentales para la inducción de úlcera.....	64
2.10	Animales como Reactivo Biológico .....	78
III.	OBJETIVO GENERAL.....	91
3.1	Objetivos particulares .....	91
IV.	HIPÓTESIS .....	91
V.	PLAN EXPERIMENTAL .....	92
5.1	Material.....	92
5.2	Animales .....	92
5.3	Preinducción .....	93
5.4	Inducción del daño gastrointestinal.....	93
5.4.1	Preparación de mezcla Naproxeno sódico-alcohol 40%.....	94
5.5	Evaluación macroscópica .....	94
5.6	Diagrama de Residuos .....	97
VI.	RESULTADOS Y OBSERVACIONES .....	98
VII.	DISCUSIÓN.....	109
VIII.	CONCLUSIONES.....	114
IX.	REFERENCIAS .....	115
X.	REFERENCIAS DE FIGURAS.....	124
XI.	ANEXO.....	128

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1: CÉLULAS GÁSTRICAS.....</b>	<b>18</b>
<b>FIGURA 2: TRACTO GASTROINTESTINAL.....</b>	<b>19</b>
<b>FIGURA 3: CAPAS DEL TRACTO DIGESTIVO.....</b>	<b>22</b>
<b>FIGURA 4: SECRECIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO .....</b>	<b>25</b>
<b>FIGURA 5: REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA.....</b>	<b>27</b>
<b>FIGURA 6: FASES DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA .....</b>	<b>29</b>
<b>FIGURA 7: NIVELES DE PROTECCIÓN DE LA PARED GÁSTRICA.....</b>	<b>31</b>
<b>FIGURA 8: CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA GASTRITIS .....</b>	<b>33</b>
<b>FIGURA 9: CLASIFICACIÓN DE SYDNEY (ACTUALIZADA) .....</b>	<b>34</b>
<b>FIGURA 10: CLASIFICACIÓN POR ETIOLOGÍA, ENDOSCOPIA Y PATOLOGÍA .....</b>	<b>35</b>
<b>FIGURA 11: RELACIÓN DE <i>H. pylori</i> CON GASTRITIS Y ÚLCERA PÉPTICA.....</b>	<b>38</b>
<b>FIGURA 12: ÚLCERA GÁSTRICA .....</b>	<b>42</b>
<b>FIGURA 13: PATOLOGÍAS DEBIDO A LA PRESENCIA Y AUSENCIA DE <i>H. pylori</i>....</b>	<b>48</b>
<b>FIGURA 14: HISTORIA NATURAL DE <i>H. pylori</i>.....</b>	<b>50</b>
<b>FIGURA 15: PREVALENCIA DE <i>H. pylori</i>.....</b>	<b>51</b>
<b>FIGURA 16: CICLO DE SAKITA-MIWA.....</b>	<b>56</b>
<b>FIGURA 17: CLASIFICACIÓN DE JONHSON .....</b>	<b>57</b>
<b>FIGURA 18: CASOS DE INCIDENCIA DE ÚLCERA, GASTRITIS Y DUODENITIS .....</b>	<b>58</b>
<b>FIGURA 19: INCIDENCIA DE ÚLCERA, GASTRITIS Y DUODENITIS POR ENTIDAD FEDERATIVA.....</b>	<b>59</b>
<b>FIGURA 20: PORCENTAJE ÚLCERA, GASTRITIS Y DUODENITIS POR GÉNERO .....</b>	<b>59</b>
<b>FIGURA 21: SALA DE ENDOSCOPIA.....</b>	<b>62</b>
<b>FIGURA 22: VIDEOENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA .....</b>	<b>63</b>
<b>FIGURA 23: VIDEOENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA II.....</b>	<b>63</b>
<b>FIGURA 24: RATAS WISTAR SOMETIDOS A ESTRÉS.....</b>	<b>67</b>
<b>FIGURA 25: LIGADURA DE PÍLORO EN RATA WISTAR .....</b>	<b>69</b>
<b>FIGURA 26: SÍNTESIS DE LAS SALES BILIARES.....</b>	<b>70</b>
<b>FIGURA 27: ESTRUCTURA DE ALGUNOS AINE'S.....</b>	<b>71</b>
<b>FIGURA 28: ESTRUCTURA DEL ETANOL .....</b>	<b>73</b>
<b>FIGURA 29: MECANISMOS DEL ALCOHOL QUE DESENCADENAN EN ÚLCERA.....</b>	<b>75</b>
<b>FIGURA 30: LESIÓN GÁSTRICA Y ESTRUCTURA DEL ÁCIDO CLORHÍDRICO .....</b>	<b>76</b>

<b>FIGURA 31: ANIMALES PROTEGIDOS POR NOM-062-ZOO-1999 .....</b>	<b>79</b>
<b>FIGURA 32: BIOTERIO DE 1955 .....</b>	<b>82</b>
<b>FIGURA 33: ANTECEDENTES DE LA <i>Rattus</i>.....</b>	<b>84</b>
<b>FIGURA 34: RATA WISTAR.....</b>	<b>90</b>
<b>FIGURA 35: ÍNDICE DE ÚLCERA DE ESTÓMAGO (IUe) E ÍNDICE DE ÚLCERA DE DUODENO (IUd) EN RATAS WISTAR MACHO, DE LA MEZCLA NAPROXENO SÓDICO 6% – ETANOL 40%.....</b>	<b>98</b>
<b>FIGURA 36: ÍNDICE DE ÚLCERA ESTÓMAGO E ÍNDICE DE ÚLCERA DE DUODENO EN RATAS WISTAR MACHO, DE MEZCLA NAPROXENO 8% – ETANOL 40% .....</b>	<b>99</b>
<b>FIGURA 37: COMPARACIÓN DEL ÍNDICE DE ÚLCERA DE ESTÓMAGO (IUe) PARA AMBAS MEZCLAS 6% Y 8% DE RATAS WISTAR MACHO .....</b>	<b>100</b>
<b>FIGURA 38: COMPARACIÓN DEL ÍNDICE DE ÚLCERA DE DUODENO (IUd) PARA AMBAS MEZCLAS 6% Y 8% DE RATAS WISTAR MACHO .....</b>	<b>100</b>
<b>FIGURA 39: ÍNDICE DE ÚLCERA DE ESTÓMAGO (IUe) E ÍNDICE DE ÚLCERA DE DUODENO (IUd) EN RATAS WISTAR HEMBRAS, DE LA MEZCLA NAPROXENO SÓDICO 6% – ETANOL 40% .....</b>	<b>101</b>
<b>FIGURA 40: ÍNDICE DE ÚLCERA DE ESTÓMAGO (IUe) E ÍNDICE DE ÚLCERA DE DUODENO (IUd) EN RATAS WISTAR HEMBRAS, DE LA MEZCLA NAPROXENO SÓDICO 8% – ETANOL 40%. .....</b>	<b>101</b>
<b>FIGURA 41: COMPARACIÓN DEL ÍNDICE DE ÚLCERA DE ESTÓMAGO (IUe) PARA AMBAS MEZCLAS 6% Y 8% DE RATAS WISTAR HEMBRAS .....</b>	<b>102</b>
<b>FIGURA 42: COMPARACIÓN DEL ÍNDICE DE ÚLCERA DE DUODENO (IUd) PARA AMBAS MEZCLAS 6% Y 8% DE RATAS WISTAR HEMBRAS .....</b>	<b>102</b>
<b>FIGURA 43: LOTES BLANCO.....</b>	<b>104</b>
<b>FIGURA 44: LOTES 1 DÍA .....</b>	<b>104</b>
<b>FIGURA 45: LOTES 3 DÍAS .....</b>	<b>105</b>
<b>FIGURA 46: LOTES 4 DÍAS .....</b>	<b>105</b>
<b>FIGURA 47: LOTES 5 DÍAS .....</b>	<b>106</b>
<b>FIGURA 48: LOTES 7 DÍAS .....</b>	<b>106</b>
<b>FIGURA 49: LOTES 9 DÍAS .....</b>	<b>107</b>
<b>FIGURA 50: LOTES 14 DÍAS.....</b>	<b>107</b>
<b>FIGURA 51: LOTES 7 DÍAS HEMBRAS .....</b>	<b>108</b>
<b>FIGURA 52: LOTES 14 DÍAS HEMBRAS.....</b>	<b>108</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1:</b> MECANISMOS PATOGÉNICOS .....	<b>43</b>
<b>TABLA 2:</b> CLASIFICACIÓN DE FORREST POR ENDOSCOPIA .....	<b>54</b>
<b>TABLA 3:</b> CLASIFICACIÓN DE SAKITA-MIWA .....	<b>55</b>
<b>TABLA 4:</b> CLASIFICACIÓN DE JOHNSON 1965 (MODIFICADA) .....	<b>57</b>
<b>TABLA 5:</b> CLASIFICACIÓN CIENTÍFICA DE LA <i>Rattus</i> (RATA).....	<b>83</b>
<b>TABLA 6:</b> CALENDARIO DE SACRIFICIO DE LOTES .....	<b>94</b>
<b>TABLA 7:</b> PUNTOS DE EVALUACIÓN DE ÍNDICE DE LESIÓN GÁSTRICA .....	<b>95</b>
<b>TABLA 8:</b> ESCALA PARA CALIFICAR EL GRADO DE ÚLCERA GÁSTRICA SEGÚN ÍNDICE ULCEROSOS (IU) PARA RATAS .....	<b>95</b>
<b>TABLA 9:</b> COMPOSICIÓN DEL BOUIN.....	<b>96</b>
<b>TABLA 10:</b> ÍNDICE DE ÚLCERA DE ESTÓMAGO (IUe) E ÍNDICE DE ÚLCERA DE DUODENO (IUd) PARA RATAS MACHO DE LOS LOTES BLANCO .....	<b>103</b>
<b>TABLA 11:</b> SUMATORIA DE LOS DAÑOS OBTENIDOS POR CADA RATA PARA TODOS LOS LOTES PERTENECIENTES A LA MEZCLA NAPROXENO 6% - ALCOHOL 40% .....	<b>128</b>
<b>TABLA 12:</b> SUMATORIA DE LOS DAÑOS OBTENIDOS POR CADA RATA PARA TODOS LOS LOTES PERTENECIENTES A LA MEZCLA NAPROXENO 8% - ALCOHOL 40% .....	<b>130</b>
<b>TABLA 13:</b> SUMATORIA DE LOS DAÑOS OBTENIDOS POR CADA RATA PARA TODOS LOS LOTES BLANCO .....	<b>132</b>
<b>TABLA 14:</b> SUMATORIA DE LOS DAÑOS OBTENIDOS POR CADA RATA PARA TODOS LOS LOTES PERTENECIENTES A LA MEZCLA NAPROXENO 6% - ALCOHOL 40% .....	<b>133</b>
<b>TABLA 15:</b> SUMATORIA DE LOS DAÑOS OBTENIDOS POR CADA RATA PARA TODOS LOS LOTES PERTENECIENTES A LA MEZCLA NAPROXENO 8% - ALCOHOL 40% .....	<b>134</b>

---

---

## RESUMEN

La propuesta que se desarrolla en este documento tiene un carácter teórico experimental en un campo específico de estudio e investigación enfocado a la “úlceras péptica”. Tiene como propósito mejorar el modelo de estandarización establecido por Carolina Romero y Daniel Martínez en el 2005; **CARDANFESC**. Esto para contribuir con los proyectos y experimentaciones futuras, que conlleven la evaluación de tratamientos terapéuticos alternativos, empleados en la medicina tradicional mexicana.

El proyecto titulado *Estandarización del modelo CARDANFESC (modificado1) en ratas wistar*, se llevó a cabo en ratas donadas por el Bioterio de la Facultad de Medicina de CU y por el Bioterio de la FESC-1; el modelo se volvió a estandarizar variando la concentración de Alcohol absoluto, utilizándolo al 40% y el Antiinflamatorio no esteroideo (AINE's), Naproxeno Sódico (Dolxen®), utilizándolo en un porcentaje más elevado al 6% y 8%.

La inducción de la úlcera péptica, se llevó a cabo mediante un ayuno de 24h con agua *at libitum*. Subsiguientemente se administró las mezclas Etanol/Naproxeno sódico, como lo marca el modelo de inducción de Lesiones Necrohemorrágicas a nivel gastrointestinal CARDANFESC 2005. Para posteriormente evaluar macroscópicamente y microscópicamente, el aspecto de la mucosa y el grado de lesión ocasionado, obteniendo un Índice de Úlcera (IU).

En conclusión la mezcla 8% Naproxeno sódico - Alcohol 40% fue la que ocasionó el máximo daño gástrico, además de que estadísticamente se encontró que los días 5 y 9 con la mezcla 6% Naproxeno sódico - Alcohol 40%, arrojó resultados significativos en ratas macho, con un IU en estómago similar al encontrado en duodeno. Cabe resaltar que este estudio nos hizo notar que las ratas hembras obtuvieron un índice de mortalidad más bajo siendo este un género más resistente.

---

# I. INTRODUCCIÓN

La úlcera péptica o gastroduodenal, es una enfermedad que se define como una lesión circunscripta localizada y en general única, de la mucosa del estómago o del duodeno, el área expuesta se ve afectada con el ácido clorhídrico y la pepsina. A menudo es un daño necrótico de la mucosa que penetra más allá de la *muscularis mucosae*. Ésta se localiza habitualmente a lo largo de la curvatura menor del estómago, donde las glándulas pilóricas rodean a las glándulas oxínticas. Su tamaño puede variar desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros. [IMSS, 2009; Moreira, 2004]

En México esta enfermedad es muy frecuente, se presenta en 40% de la población y está altamente relacionada con *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en un 90%, pues el descubrimiento de esta bacteria ha esclarecido muchos de los misterios que habían nublado la epidemiología clínica de dicha enfermedad, pero existen factores como el tabaquismo, la ingesta de alcohol y el estrés, que incrementan el daño y/o lo producen. Por ello, los especialistas del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) recomiendan evitar la automedicación y modificar malos hábitos en el estilo de vida mexicano. Ya que anualmente representa un costo muy elevado para sector salud. [Periódico El País, 2010; Moreira, 2004]

Además, esta enfermedad afecta a cualquier edad pero es más frecuente entre 25 y 64 años de edad, y existe cierto predominio de la úlcera gástrica en el sexo femenino; mientras que la duodenal es más frecuente en el sexo masculino. Las úlceras duodenales corresponden a un 60%, las úlceras gástricas a un 36% y 4% al canal pilórico [Montes, 2007]

En la etiopatogenia y fisiopatología de la úlcera péptica intervienen factores extrínsecos como la infección por *H. pylori*, el consumo de AINE's, la dieta, el alcohol, el tabaco; y factores intrínsecos como alteraciones en la secreción del ácido y pepsina, en la motilidad gastrointestinal, en la barrera mucosa, en la reparación celular y cicatrización. Así, la úlcera péptica es consecuencia de un

---

desequilibrio entre factores agresivos y defensivos, que regulan la función de la mucosa gástrica [Sáinz, 2008]

Si bien esta enfermedad puede cursar asintómicamente, también puede presentar complicaciones, como perforación, penetración, obstrucción y hemorragia, siendo esta última la que representa una mortalidad del 10-20% de todos los casos. [Arroyo, 2009; Moreira, 2004]

En la actualidad, son numerosas las estrategias farmacológicas y no farmacológicas usadas para abordar el tratamiento y prevención de ésta afección, incluyéndose una serie de medicamentos tradicionales empleados, que se basan en modulaciones farmacológicas, por ejemplo: Antibacterianos, Antiácidos, Anticolinérgicos, Inhibidores de la bomba de protones, entre otros.

Sin embargo, estos agentes aún no han resuelto definitivamente el problema y encarece los tratamientos en forma significativa. Este hecho ha impulsado el desarrollo de estrategias alternativas de tratamiento, a través del análisis de sustancias vegetales con efecto citoprotector. [Bucciarelli, 2007] Esto hace necesario que se busquen modelos experimentales que nos permitan estudiar los efectos que dichas estrategias produzcan, ya sea, terapéuticos o tóxicos.

Por ello se pensó modificar el modelo **CARDANFESC**, ya que en algunos estudios realizados anteriormente, no se obtenían los resultados deseados, por ello, en esta segunda estandarización se quiere conocer, cual es la mejor concentración de la mezcla alcohol 40% - 6% naproxeno ó alcohol 40% - 8% naproxeno, así como el tiempo necesario que nos permita evaluar la formación y duración de la úlcera en las ratas, considerando el tiempo que el mismo organismo tiene para regenerarse: **CARDANFESC (modificado 1).**

---

## II. GENERALIDADES

### 2.1 Anatomía y Fisiología del aparato digestivo

El sistema digestivo se compone de dos grupos de órganos, el tubo digestivo y los accesorios. Estos últimos comprenden a los dientes, lengua, glándulas salivales, vesícula biliar, hígado y páncreas. Los dientes participan en la descomposición física de los alimentos, la lengua en la masticación y deglución. Mientras que los demás producen o almacenan secreciones (enzimas) que participan en el desdoblamiento químico de los alimentos. Por otra parte, el tubo digestivo, comienza desde la parte inferior de la cara (boca) y desciende hasta el ano en la cavidad corporal ventral. Su longitud es de 9 metros en un cadáver y en personas vivas es más corto al tener un estado tónico. Éste sistema se comprende en seis segmentos y algunos autores lo clasifican de la siguiente forma:

A los tres primeros segmentos se le llama:

### 2.2 Sistema digestivo supradiafragmático

#### 2.2.1 Cavidad bucal

Tiene dimensiones variables según el estado de sus paredes y los movimientos de la mandíbula. Se forma con los carrillos, los labios, paladares duro, blando, dientes y lengua. Los carrillos son estructuras musculares cubiertas de piel por fuera y de epitelio escamoso estratificado no queratinizado por dentro. Los labios son pliegues carnosos que rodean la apertura de la boca. El paladar duro es la porción anterior del techo de la boca, tiene recubrimiento de mucosa y constituye una división ósea entre boca y nariz. El paladar blando forma la porción posterior, es una división muscular en forma de arco, con revestimiento de mucosa entre el bucofaríngeo y nasofaríngeo. [Tortora, 2006]

Al ser la boca el primer órgano del sistema digestivo, en él se inicia el proceso de la digestión. Tiene dos funciones principales; la mecánica y la química, la primera se refiere a la entrada de los alimentos al organismo, su masticación y deglución y la segunda es la insalivación que se refiere a la mezcla de los alimentos triturados con

---

la saliva, esta los humedece, lubrica e inicia el tratamiento químico, para formar el bolo alimenticio. [Mir, 2009]

### **Glándula salival**

Las glándulas salivales son exocrinas, se clasifican en mayores y menores; las glándulas mayores son tres pares localizados fuera de la cavidad oral, mientras que las glándulas menores están distribuidas en la mucosa y submucosa.

La función de ellas es liberar la secreción llamada saliva. De ésta se produce la cantidad suficiente para mantener húmeda la mucosa de la boca y faringe, así como limpiar la boca y los dientes. La cantidad aumenta cuando entran alimentos en la boca e inicia la digestión química.

La saliva está constituida por 99.5% de agua y 0.5% de solutos. Entre éstos, se incluyen iones como sodio, potasio, cloruro, bicarbonato y fosfato. También contiene algunos gases disueltos y diversas sustancias orgánicas, como urea, ácido úrico, moco, inmunoglobulina A, enzima bacteriolítica lisozima y dos enzimas digestivas, la amilasa salival y la lipasa lingual.

El agua de la saliva constituye un medio para disolver los alimentos, de modo que se puedan saborear y se inicien las reacciones digestivas. Los iones cloruro de la saliva activan la amilasa salival. Los iones bicarbonato y fosfato amortiguan los alimentos ácidos que entran a la boca, por lo cual la saliva es apenas levemente ácida (pH 6.35 a 6.85). La urea y el ácido úrico de la saliva se deben a que las glándulas salivales ayudan a eliminar moléculas de desecho. El moco lubrica los alimentos, de modo que se puedan mover fácilmente en la boca, formen el bolo y se degluten. La inmunoglobulina A es un tipo de anticuerpo que inhibe la proliferación bacteriana, mientras que la lisozima da muerte a bacterias.

La secreción de saliva o salivación, es regulada por el sistema nervioso, el volumen secretado normalmente promedia entre 1000 a 1500 mL, lo cual mantiene húmeda la mucosa y lubrica los movimientos de la lengua y los labios durante el habla.

[Tortora, 2006]

### **2.2.2 Faringe**

La faringe se compone de músculos esqueléticos con revestimiento de mucosa. Es un canal dispuesto verticalmente por delante de la columna bucal y la laringe. Por debajo de su comunicación con esta última se transforma en un cilindro, cuya cara anterior está formada por la cara posterior de la laringe. La faringe continúa con el esófago, además éste es un conducto compartido por las vías respiratorias y digestivas, pues su disposición anatómica le confiere una acción en la respiración (nasofaringe) y otra en la orientación de los alimentos en dirección al esófago (bucofaringe) por medio de la deglución.

Está comienza por un tiempo bucal, durante el cual los alimentos son proyectados de la boca a la faringe, le sigue el tiempo faríngeo, que conduce al bolo alimenticio al esófago en acciones complejas y simultaneas que implican un paro en la respiración y de una masticación previa; la deglución es un acto reflejo pero de control voluntario. [Latarjet, 2005]

### **2.2.3 Esófago**

El esófago es un conducto cilíndrico, muscular, tapizado por mucosa, colapsable, que une la faringe con el estómago, de unos 25 cm de longitud. El esófago sigue una trayectoria desde la región vertebral perteneciente al cuello, perfora el diafragma en él orificio llamado hiato esofágico y finalmente termina en el orificio del cardias, perteneciente al estómago.

La mucosa del esófago está formada por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, lámina propia y muscular de la mucosa. En el esófago se produce el tercer tiempo de la deglución o tiempo esofágico, que conduce el bolo alimenticio de la faringe al estómago. Este tiempo varía con el espesor del bolo alimenticio y su progresión se asegura con los movimientos peristálticos del esófago que se oponen al reflujo, por tanto no es un tiempo voluntario. El Hiato esofágico tiene la acción de un esfínter tónico, en reposo, es decir que gracias a este no se tiene conciencia de las fermentaciones que se producen en el estómago ni de los olores que éstas despiden. [Latarjet, 2005]

## 2.3 Sistema digestivo infradiafragmático

### 2.3.1 Estómago

El estómago es un reservorio muscular interpuesto entre el esófago y el duodeno que es la primera porción del intestino delgado, en él se acumulan los alimentos ya que la ingestión puede ser mucho mayor que la capacidad que tienen los intestinos para digerirlos y absorberlos, su forma se asemeja a una “J”. Ocupa casi todo el hipocondrio izquierdo del abdomen y una gran parte del diafragma en el epigastrio y está situado debajo del hígado. Su forma y orientación cambian con frecuencia según los tiempos de la digestión y la posición del cuerpo, puesto que el estómago es a la vez extensible y móvil, el diafragma empuja el estómago hacia abajo con cada inspiración y tira de él hacia arriba con cada expiración. [Latarjet, 2005; Tortora, 2006]

El estómago de un adulto mide aproximadamente 25 cm de longitud y 10 cm de ancho, con una capacidad de 1.5 litros, aunque puede contener un volumen superior a 3 litros. [Serraga, 2006] Según su anatomía se divide en cuatro regiones: cardias, fondo, cuerpo y píloro aunque algunos autores consideran al antro como una quinta región. [Contran, 2000]

El **cardias** rodea la abertura superior del estómago y controla la abertura del mismo. La porción redondeada que está arriba y a la izquierda del cardias es el **fondo** o fundus gástrico, éste presenta aire que comúnmente se denomina “Bolsa de aire gástrica” es la parte más alta y más ancha del estómago [Latarjet, 2005]. En el plano inferior a este, está la gran porción central del estómago, su **cuerpo**. La parte que conecta a este órgano con el duodeno, es el **píloro**. El **antro** está conectado con el cuerpo y el conducto pilórico que lo separa del duodeno. [Contran, 2000; Tortora, 2006]

El estómago presenta pliegues llamados “arrugas” observables macroscópicamente, la curvatura mayor se extiende desde el borde superior del cardias hasta el borde inferior del píloro, este es convexo lateral. La curvatura menor se extiende también del cardias al píloro, pero al principio es vertical a lo largo del cuerpo gástrico, se curva bruscamente y ligeramente atrás a nivel del antro y el canal pilórico, para continuarse con el borde superior del duodeno formando el borde medial cóncavo del estómago.

---

La inervación nerviosa del estómago es doble, es decir, el sistema nervioso parasimpático lo inerva por medio del nervio vago que modula la función motora, sensitiva y secretora, mientras que el simpático es inhibidor de la motricidad y de la secreción. [Latarjet, 2005]

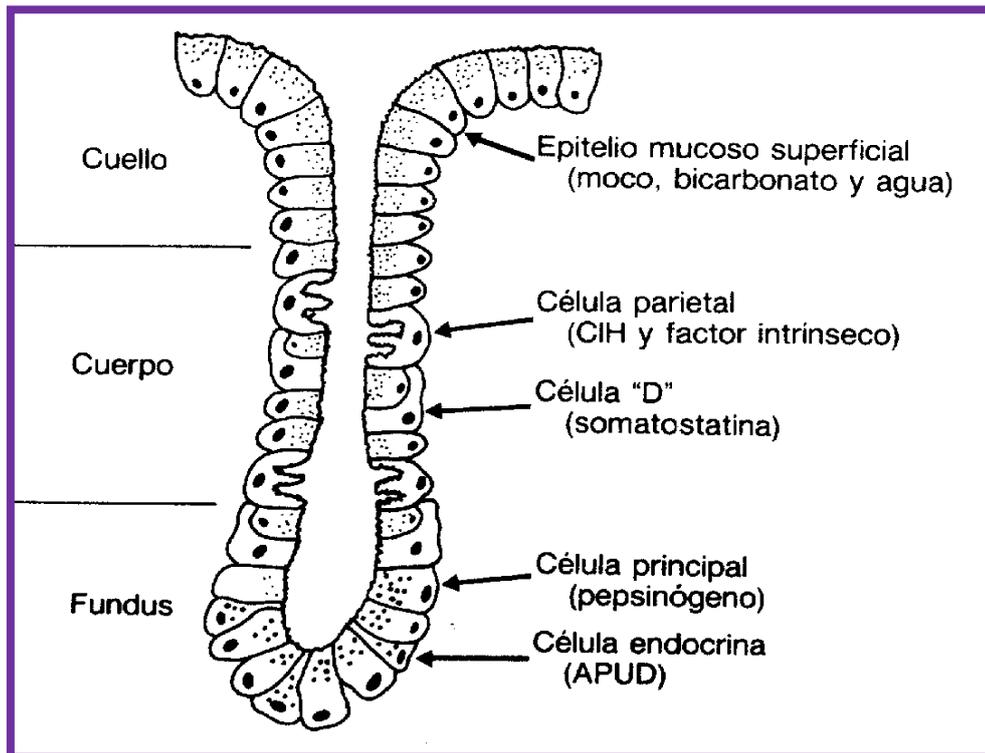
La principal función del estómago es secretar sustancias que ayuden a la digestión, para ello contiene glándulas como:

- Las **glándulas del cardias** que contienen células secretoras de mucina.
- Las **glándulas gástricas u oxínticas** que se encuentran en el fondo y en el cuerpo y contienen células parietales, células principales y algunas células endocrinas.
- Las **glándulas antrales o pilóricas** contienen células secretoras de moco y endocrinas.

Los tipos principales de células son:

- **Células mucosas:** las células mucosas del cuello de las glándulas del cuerpo y del fondo secretan moco y pepsinógeno I y II.
- **Células parietales:** Estas crean una membrana secretora de ácido clorhídrico, además de secretar factor intrínseco, necesario para la absorción de vitamina B<sub>12</sub>.
- **Células principales:** son las responsables de la secreción de las proenzimas proteolíticas pepsinógeno I y II. Son las clásicas células sintetizadoras de proteínas. Cuando son estimuladas liberan por exocitosis los pepsinógenos contenidos en sus gránulos, estos se activan a pepsina en presencia del bajo pH de la luz del estómago y se inactivan cuando el pH sube a 6 al penetrar en el duodeno.
- **Células endocrinas, enteroendocrinas o células G:** son células triangulares que contienen pequeños gránulos eosinófilos. Pueden actuar de forma endocrina, liberando sus productos (hormona gástrica) hacia la circulación de forma parácrina haciendo que su secreción pase al tejido local.

## CÉLULAS GÁSTRICAS



**FIGURA 1:** En ella se muestran las células que se localizan en las diferentes regiones del estómago.

[<http://gastrina.blogspot.mx/>]

### 2.3.2 Intestino Delgado

El intestino delgado se extiende desde el estómago hasta el colón; mide aproximadamente unos 5 metros de longitud en una persona viva, pero es más largo en un cadáver porque se relaja y elonga después de la muerte. Consta de tres partes el duodeno, el yeyuno y el íleon. El **duodeno** es la más corta de ellas, tiene posición retroperitoneal y son aproximadamente los primeros 25cm hasta la unión con el **yeyuno** de casi un metro de longitud, marca la entrada del intestino delgado en la cavidad peritoneal y termina cuando el **íleon** comienza, este último tramo mide casi 2 metros de longitud, penetra en el colón a través del esfínter ileocecal, donde se une al intestino grueso. [Serraga, 2006]

Es el principal lugar de la digestión y absorción de los productos obtenidos; y su estructura está adaptada para tales funciones. Su longitud sirve para una mayor superficie de absorción y existen pliegues circulares, vellosidades y micro vellosidades que ayudan a incrementar esta tarea. [Tortora, 2006]

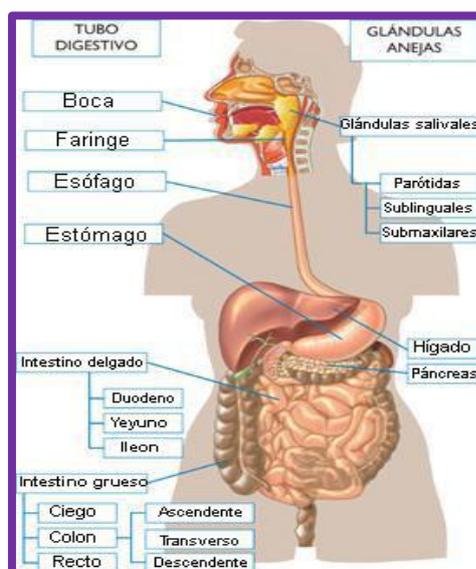
### 2.3.3 Intestino Grueso

El intestino grueso es la porción terminal del tubo digestivo, mide 1.5 metros de longitud y 6.5 cm de ancho y se extiende entre el íleon y el ano. Estructuralmente sus cuatro partes son el ciego, colon (ascendente, transversa, descendente y sigmoidea), recto y conducto anal. Se compone de las mismas capas que tiene el tubo digestivo; pero con la particularidad de que la mucosa tiene una superficie lisa, sin pliegues circulares ni vellosidades y la capa muscular tiene pliegues llamados tenias.

El **ciego** forma un bolsillo o saco de unos 6 cm de longitud que está cerrado de su extremo distal, el esfínter ileocecal permite el paso de materiales del intestino delgado al grueso. El **recto** conforma los últimos 20 cm del tubo digestivo, esta por delante del sacro y el cóccix. Sus últimos 3 cm son el **conducto anal**, este último contiene una serie de venas y arterias importante; y su apertura es el ano, que presenta un esfínter interno de músculo liso (involuntario) y otro externo de músculo esquelético (voluntario).

Las principales funciones del **colón** son la absorción de ciertos electrolitos y de agua, producción de ciertas vitaminas, formación de heces así como la eliminación de estas. [Tortora, 2006]

#### TRACTO GASTROINTESTINAL



**FIGURA 2:** En ella se observa los diferentes órganos que forman el tracto gastrointestinal.

[<http://auladiver.wikispaces.com/practicab4t1>]

---

---

## 2.4 Capas del tubo digestivo [Tortora, 2006]

Desde el esófago hasta el conducto anal, el tubo digestivo tiene la misma disposición básica, cuatro capas de tejido: mucosa, submucosa, muscular y serosa.

- **Mucosa**

Es una capa que puede variar considerablemente a lo largo del tubo digestivo, está en contacto con la luz del tubo digestivo. Dentro de la mucosa podemos distinguir tres capas: epitelio, lámina propia y muscular. Las características de la primera capa varían según la región del tubo que estudiemos, por ejemplo:

- El epitelio de boca, faringe, esófago y conducto anal es de tipo escamoso estratificado no queratinizado y desempeña una función protectora. El epitelio que reviste estómago e intestinos es cilíndrico simple, participa en la secreción y absorción. Para estas funciones, la renovación de las células epiteliales digestivas, es necesaria, por ello, éstas se esfacelan cada cinco a siete días y las reponen nuevas células. En el epitelio de absorción, se localizan células exocrinas, que secretan moco y líquido en la luz digestiva, y existen además varios tipos de células endocrinas (enteroendocrinas) que secretan hormonas a la sangre.
- La lámina propia es tejido conectivo areolar que contiene numerosos vasos sanguíneos y linfáticos, por los cuales se absorben los nutrientes del tubo digestivo para llegar a otros tejidos. Esta capa brinda sostén al epitelio y lo une con la muscular de la mucosa. En esta capa se encuentra el Tejido Linfoide Relacionado con Mucosas (TLRM), se localiza principalmente en amígdalas, intestino delgado, apéndice e intestino grueso. La función de los linfocitos y macrófagos los cuales forman parte del TLRM producen respuestas inmunitarias contra bacterias que llegan a penetrar al epitelio.
- La muscular de la mucosa hace que la mucosa del estómago e intestino delgado presente numerosos pliegues pequeños, estas incrementan el área de superficie para digestión y absorción. Los

---

movimientos de la muscular hacen que todas las células de absorción estén expuestas al contenido del tubo digestivo.

- **Submucosa**

La submucosa comprende tejido conectivo areolar que une el tejido de la mucosa con el tejido muscular. Está muy vascularizada y contiene el “plexo de Meissner” que es una porción del sistema nervioso entérico (SNE). Se encarga de regular los movimientos de la mucosa y la constricción de los vasos sanguíneos. Además reviste importancia en el control de las secreciones y contienen tejido linfático y glándulas.

- **Muscular**

Está constituida por dos capas de musculatura lisa con distinta disposición. En la zona más próxima a luz del tubo se encuentra una capa de musculatura en disposición circular. La musculatura de la segunda capa está en disposición longitudinal.

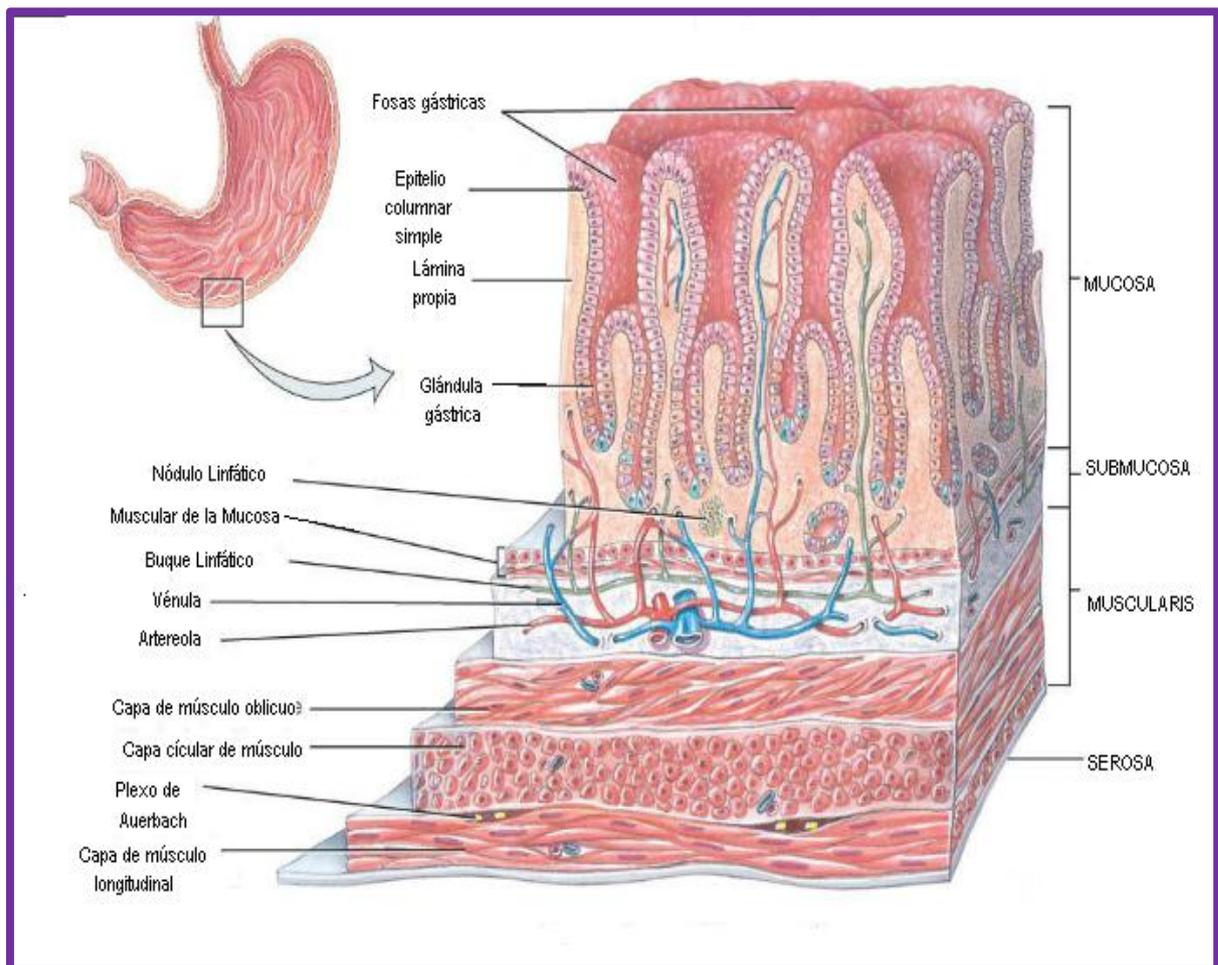
La muscular de boca, faringe y tercios medio y superior del esófago incluye músculo esquelético, para la deglución voluntaria. Además de formar el esfínter externo del ano, posibilitando el control de la defecación. El resto del tubo se forma por músculo liso, la muscular contiene otro plexo del sistema nervioso entérico, el “plexo de Auerbach” que regula gran parte de la motilidad del tubo digestivo.

- **Serosa o Adventicia**

Esta es la última capa que conforma el epitelio digestivo. Serosa y adventicia no son nombres completamente equivalentes. Si está cubierta por peritoneo se denomina serosa, sino adventicia. La capa adventicia se observa hasta el nivel del esófago y en el recto, es una capa de tejido conjuntivo laxo. La serosa se encuentra a nivel del estómago y del intestino, ésta separa el epitelio digestivo del líquido celomático, tiene un origen mesodérmico y es estratificado simple.

Es la capa superficial de las porciones del tubo digestivo que están suspendidas en la cavidad abdominopélvica. Se compone de tejido conectivo y epitelio escamoso sencillo.

## CAPAS DEL TRACTO DIGESTIVO



**FIGURA 3:** En ella se observan las diferentes capas del tracto digestivo y como están formadas cada una de ellas <sup>[<http://www.slideshare.net/marianabarrancos1/aparato-digestivo-histologa-dr-aguirre/>]</sup>

## 2.5 Funciones del aparato digestivo

En general el aparato digestivo realiza seis funciones básicas:

- La Ingestión la cual consiste en llevar los alimentos y líquido a la boca.
- La Secreción que es la liberación de agua, ácido, amortiguadores y enzimas en la luz del tubo digestivo.
- El Mezclado y propulsión pues a través de la motilidad, se lleva a cabo la desfragmentación y desplazamiento de los alimentos por el tubo digestivo.
- La Digestión la cual combina tanto procesos mecánicos como procesos químicos. En la digestión mecánica, los dientes cortan y trituran los alimentos, antes de ser deglutidos y después se mezclan por acción del

músculo liso del estómago e intestino delgado, y por tanto las moléculas de los alimentos se disuelven y mezclan con las enzimas digestivas. En la digestión química las moléculas grandes se dividen en varias pequeñas, por hidrólisis y enzimas específicas catalizan estas reacciones.

- e. La Absorción es la fase en la que los productos digeridos pasan del tubo digestivo a la sangre y linfa.
- f. Y la Defecación es la fase en donde se desechan en forma de Heces, sustancias no digeribles, bacterias, células esfaceladas y materiales digeridos no absorbidos.

De estas seis funciones, la que nos interesa para este trabajo y la cual se describe es la:

## **2.6 Digestión en el estómago**

La digestión en el estómago es de dos formas, la mecánica y la química, la primera se debe a su capa muscular debido a sus contracciones (movimiento peristáltico), mientras que la segunda se debe a la secreción de sustancias químicas como el jugo gástrico secretado por las glándulas que existen en él.

El ácido clorhídrico, factor intrínseco y la gastrina forman en mayoría la composición del jugo gástrico, pero también contiene bicarbonato, moco, electrolitos, pepsina, agua, y antígenos del grupo sanguíneo, su volumen generado es de 2 a 3 litros diarios y su pH es aproximado a 1. [Contran, 2000]

### **2.6.1 Secreción ácida gástrica**

#### **Mecanismo de la secreción gástrica del ácido clorhídrico**

El estómago prepara el alimento para su paso al intestino delgado y por ello proporciona un ambiente ácido, segrega una enzima proteolítica y unas sustancias que facilitan la absorción de vitamina B12.

Las células oxínticas localizadas en el cuerpo y en el fondo, contienen una serie de células exocrinas, que incluyen células parietales (oxínticas), que segregan HCl y factor intrínseco, células pépticas, que liberan pepsinógeno, y células de la

---

superficie que segregan grandes cantidades de moco. La mezcla del material ingerido, más las secreciones gástricas, se conoce como quimo.

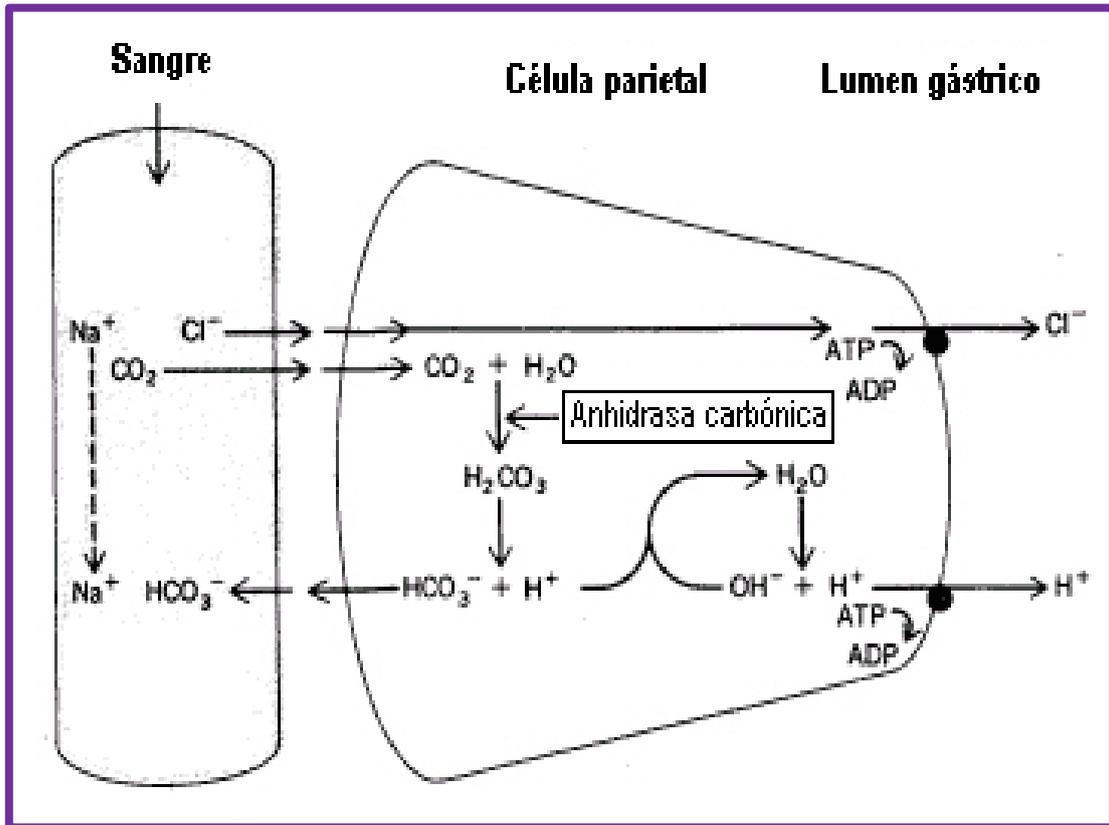
Cuando las células parietales secretan el ácido, simultáneamente se reabsorbe bicarbonato hacia la circulación sanguínea, mediante el siguiente proceso: los iones cloruro y potasio son transportados desde la célula parietal hacia la luz del estómago; el cloro es transportado a través de canales o por una bomba. El flujo de cloro a la luz del estómago crea un potencial negativo, que origina la difusión pasiva de  $K^+$  hacia la luz. En las células parietales el  $CO_2$  y  $H_2O$  se convierten en bicarbonato.

Los iones  $H^+$  son secretados a la luz del estómago e intercambiados con iones  $K^+$  mediante una  $H^+ K^+ -ATPasa$  (bomba de protones). Los iones  $H^+$  se unen al  $Cl^-$  y se forma  $HCl$ . El bicarbonato producido en las células parietales se intercambia con cloro y luego difunde al plasma. Con la salida de  $HCO_3^-$  a la sangre venosa el pH de la sangre se incrementa, generando lo que se conoce normalmente como marea alcalina postprandial.

El ácido clorhídrico tiene como funciones:

- Participar en la disgregación de las proteínas
- Proveer de un pH óptimo para la acción de la pepsina
- Inhibir el crecimiento de bacterias patógenas
- Estimula el flujo de bilis y de jugo pancreático [Serraga, 2006]

## SECRECIÓN DE ÁCIDO CLORHÍDRICO



**FIGURA 4:** En ella se muestra la secreción de HCL por parte de la célula parietal y liberación de iones bicarbonato en la sangre <sup>[[http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/cienci\\_quimicas\\_y\\_farmaceuticas/apfis1b/cap12-1.html](http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/cienci_quimicas_y_farmaceuticas/apfis1b/cap12-1.html)]</sup>

### Mecanismos de regulación de la secreción ácida gástrica

La regulación se da por medio de mecanismos neurócrinos, endócrinos y parácrinos.

El principal mediador neurócrino es la acetilcolina, liberada por estimulación vagal a partir de fibras posganglionares y con capacidad de activar receptores muscarínicos del subtipo  $M_3$  localizados en la membrana basolateral de la célula parietal.

La liberación de la gastrina al torrente circulatorio a partir de las células G constituye el principal mecanismo endócrino involucrado en el control fisiológico de la secreción ácida gástrica.

---

La gastrina liberada en respuesta a estímulos como la comida y la distensión gástrica, actúa principalmente sobre receptores de gastrina-colecistocinina B (CCK-B) localizados en la célula parietal.

Por último la histamina, localizada en mastocitos proximales a dicha célula, tiene una participación esencial en el proceso de secreción, tras su liberación parácrina en respuesta a diversos estímulos, entre ellos la gastrina y la acetilcolina, actúa sobre receptores  $H_2$  localizados en la membrana basolateral de célula parietal. La activación de receptores tanto  $M_3$  como de gastrina-CCK-B estimula la fosfolipasa C intracelular, incrementando los niveles de inositol-1, 4,5-trifosfato y de calcio citoplasmático; por su parte, la activación de receptores  $H_2$  por la histamina estimula la adenilciclase y, como consecuencia, aumenta los niveles de AMPc, en ambos casos se produce en último término la activación de la bomba de protones  $H^+ K^+ -ATPasa$ . [Lorenzo, 2009]

La secreción gástrica es regulada por mecanismos de retroalimentación negativa. El más potente inhibidor de HCl es la presencia de ácido en el estómago; si el pH cae por debajo de 3, se suspende la secreción de ácido y de gastrina. La presencia de quimo en el duodeno es otro factor inhibitorio, en este último caso las hormonas mediadoras son el péptido gastro inhibitorio (GIP) y la secretina que es liberada por las células S de la mucosa del intestino delgado. La somatostatina que es liberada por las células D endocrinas del antro pilórico y el páncreas, inhibe la secreción de HCl por las células parietales y la secreción de gastrina e histamina de las células G. Las prostaglandinas particularmente la de la serie E (PGE) y las prostaciclina ejercen un efecto inhibitorio de la secreción ácida gástrica mediada por receptores específicos. [Soybel, 2005]

## REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA

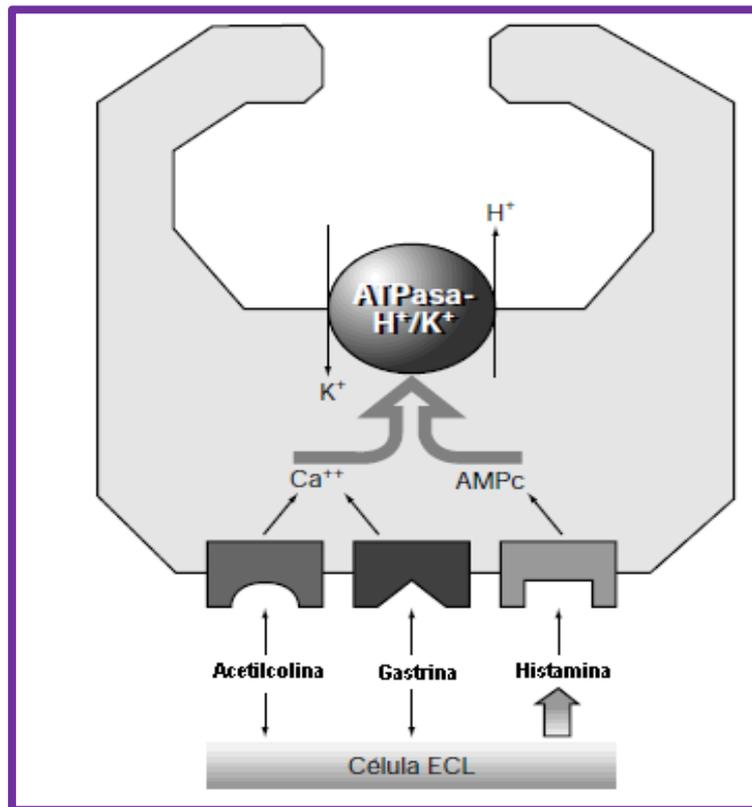


FIGURA 5: Mecanismo de secreción de ácido clorhídrico en la célula parietal del estómago [Flórez, 1997]

### Fases de la secreción ácida gástrica

La regulación se puede dividir en un período digestivo y en uno basal. El periodo digestivo se divide en tres fases que se superponen: fase cefálica, fase gástrica y fase intestinal.

- **Fase cefálica:** consiste en reflejos que inician receptores sensoriales, que se activan al ver, oler o saborear alimentos incluso al pensar en ellos. En esta intervienen elementos hipotalámicos y corticales, está medida por el nervio vago, la contribución de esta fase a la secreción ácida es variable según los individuos, pero se considera entre un tercio y el 50% después de una comida normal. La ingesta de proteínas, la presencia de alimento en la boca, estimulan de manera refleja la secreción. Además las respuestas emocionales pueden inhibir o incrementar la secreción.

- **Fase gástrica:** la presencia de alimentos en el estómago desencadena una secreción copiosa de ácido. Esta fase representa entre 40-50% de la secreción total. La estimulación principal se desencadena por tres estímulos:

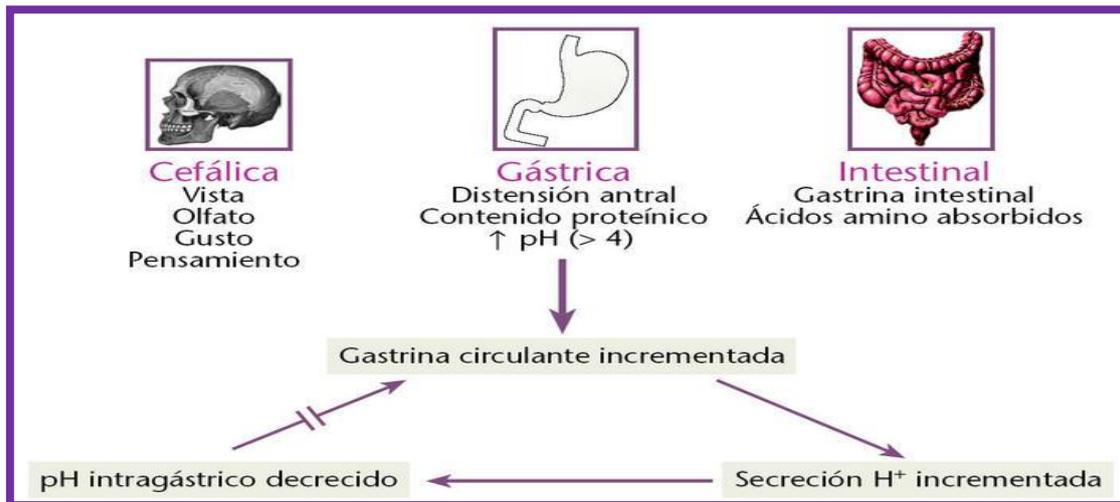
- La estimulación de receptores que responden a la distensión y a los estímulos químicos
- Los productos de la digestión de las proteínas,
- El pH de la comida por encima de 3 a 3.5, que contribuye a liberar la gastrina

La producción de ácido se produce mediante reflejos locales en los que el arco reflejo se encuentra en su totalidad en la pared gástrica.

- **Fase intestinal:** se refiere a los reflejos y retroalimentación hormonal sobre la secreción gástrica iniciada en la mucosa del intestino delgado, esta fase contribuye apenas con el 5% de la secreción. Y está caracterizada por la función frenadora de la actividad de ácido

Por otra parte el periodo basal, ocurre durante la noche en ausencia de la ingesta de alimentos o estímulos visuales, olfatorios o emocionales. Se ha demostrado una secreción de jugo gástrico, que es mucho mayor en varones que en mujeres; y está sujeta a un ritmo circadiano mediada por el vago, alcanza sus valores máximos a la media noche y desciende progresivamente hasta sus niveles más bajos durante las primeras horas de la mañana. [Serraga, 2006]

## FASES DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA



**FIGURA 6:** En ella se muestran imágenes clave de cada fase

[[http://www.dfarmacia.com/farma/ctl\\_servlet?\\_f=37&id=13101024](http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13101024)]

La barrera mucosa gástrica mantiene la integridad del epitelio superficial. Desde un punto de vista conceptual y didáctico los mecanismos de defensa se pueden clasificar en aquellos localizados a nivel pre epitelial, epitelial y pos epitelial. En cada uno de estos niveles existen importantes mecanismos encaminados a mantener la homeostasis de la mucosa:

### Nivel pre epitelial

La superficie de la mucosa gástrica está compuesta por mucina, que junto con otras proteínas y lípidos constituye un gel continuo en cuyo interior se segrega un fluido rico en bicarbonato que proporciona un gradiente de pH protector. La mucina es una glucoproteína viscosa con unas propiedades fisicoquímicas que la hacen relativamente resistente a la barrera ácida. Las células epiteliales de la superficie segregan constantemente moco para cubrir su superficie luminal con una capa de gelatina continua que protege el epitelio de la acción del ácido, enzimas peptídicas y abrasiones.

La secreción de moco varía en función de diferentes factores y algunos fármacos, los estímulos más potentes de la secreción de la mucosa son las prostaglandinas y los agentes colinérgicos. Por otro lado, algunos AINE inhiben la actividad de las enzimas biosintéticas productoras de moco. El bicarbonato se secreta por la

---

mucosa gástrica y duodenal por un mecanismo dependiente de la anhidrasa carbónica.

La barrera moco-bicarbonato es la primera línea de defensa de la mucosa gástrica y duodenal y establece un gradiente de pH con valores de 2 a 7 desde la luz gástrica a la superficie epitelial. Cualquier agente que altere significativamente esta capa protectora es potencialmente gastrolesivo ya que la pérdida de la integridad de la capa moco-bicarbonato facilita el paso de los hidrogeniones desde la luz a la mucosa, y la difusión de los iones sodio y potasio en sentido inverso, lesionando el epitelio.

### **Nivel epitelial**

El equilibrio entre pérdida y renovación celular es otro importante factor de defensa de la mucosa. Se ha comprobado que la exposición de la mucosa a agentes nocivos como el etanol, el ácido o los AINE aumenta la pérdida de DNA del estómago, y que el tratamiento preventivo de la mucosa con prostaglandinas evita esta pérdida.

El proceso conocido como renovación de mucosa repara los pequeños defectos epiteliales mediante migración celular. La reparación requiere un microambiente alcalino y se inhibe en caso de isquemia mucosa o pH bajo.

Las lesiones de la mucosa gastroduodenal inducen la formación de una capa mucoide, mezcla de moco, lípidos, fibrina y restos celulares que proporciona un microambiente propicio para la reparación y regeneración. La regeneración requiere proliferación celular que depende parcialmente de las prostaglandinas tisulares y es la que permite reparar los defectos epiteliales más importantes.

En la actualidad se sabe que las prostaglandinas, especialmente la PGE<sub>2</sub>, son un elemento clave en la defensa de la mucosa gástrica, ya que actúan potenciando la mayor parte de los mecanismos involucrados a todos los niveles. Sus acciones son las siguientes:

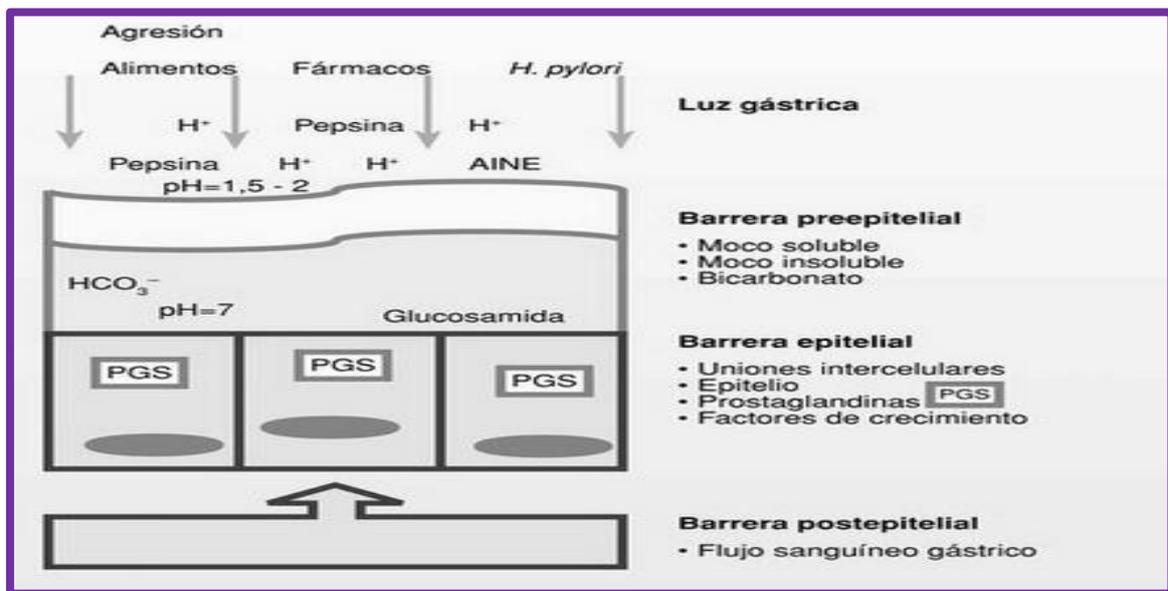
- Aumentan la secreción de moco y bicarbonato
- Aumentan la secreción de fosfolípidos de membrana
- Aumentan la regeneración y restitución del epitelio

- Mantienen y elevan el flujo sanguíneo mucoso en función de las necesidades
- Reducen la secreción del ácido
- Ejercen cito protección del endotelio gástrico
- Estabilizan las membranas de lisosomas

### Nivel pos epitelial

Es de gran importancia la microcirculación gástrica en los mecanismos de defensa de la mucosa. La preservación de la integridad vascular gástrica y el subsiguiente mantenimiento de la circulación sanguínea es uno de los elementos clave de la citoprotección. Probablemente las prostaglandinas pueden ayudar a mantener el flujo sanguíneo de la mucosa al preservar la microcirculación endotelial gástrica.

### NIVELES DE PROTECCIÓN DE LA PARED GÁSTRICA



**FIGURA 7:** En ella se muestran los tres tipos de barreras que ayudan a conservar la homeostasis de la mucosa gástrica [[http://www.dfarmacia.com/farma/ctl\\_servlet?\\_f=37&id=13018314](http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?_f=37&id=13018314)]

Al fallar estas barreras naturales del estómago, por algún factor ya sea exógeno o endógeno, se ocasiona una patología, como duodenitis, gastritis o úlcera péptica, si las lesiones producidas en la barrera mucosa por estas enfermedades solo son superficiales, está es capaz de regenerarse en un plazo de horas o incluso días, cuando se extiende a la submucosa, la curación completa requiere de varias

---

semanas y si llega hasta la *Muscularis*, su regeneración abarca varios años, dejando un rastro de cicatrización. [Contran, 2000; Serraga, 2006]

## 2.7 Gastritis

Se define como la inflamación de la mucosa gástrica, desde el punto de vista histológico está asociada con el aumento del número de células inflamadas de la mucosa, sin embargo existe una confusión debido a que este término se usa indiscriminadamente, en condiciones en las cuales la mucosa gástrica puede o no presentar inflamación histológica. En este último caso al ser una enfermedad asociada al estómago el término más correcto es gastropatía. [Argente, 2005]

La gastritis puede ser una inflamación aguda o crónica; la primera indica infiltración por polimorfonucleares (PMN), y la segunda con linfocitos, macrófagos y muy pocos PMN. Esta inflamación puede ser producida por factores exógenos y endógenos y puede ser observada endoscópicamente pero requiere de confirmación histológica. Ésta es una patología de elevada morbilidad a nivel mundial, que varía dependiendo de cada región.

La etiología puede ser multifactorial pues se ha observado que en un paciente pueden intervenir múltiples factores tanto exógenos como endógenos, por citar unos ejemplos:

- Ácido gástrico y pepsina
- AINES
- Alcohol
- *Helicobacter pylori*
- Bilis

La patogenia indica que el daño de la mucosa depende del tiempo de permanencia del factor o factores injuriantes, además del desequilibrio entre los componentes defensivos de la mucosa y los componentes normales de la digestión, lo anterior, origina una lesión en la túnica mucosa, permitiendo la acción del ácido, proteasas y ácidos biliares en mayor o menor grado y que pueden llegar hasta la lámina propia, sitio en el que se produce la lesión vascular, todo lo anterior produce la estimulación de las terminaciones nerviosas, activando la descarga de histamina y de otros mediadores. [Valdivia, 2011]

Existe un vínculo entre el estrés oxidativo mitocondrial y la gastritis; ya que algunos AINES como los salicilatos protegen a las lipoproteínas de baja densidad de la oxidación, provocando inflamación crónica gástrica, sin embargo el mecanismo antioxidante de los salicilatos no está bien conocido. Solo se sabe que la oxidación mitocondrial se implica en procesos normales de envejecimiento y algunos desordenes degenerativos, pues está trae consigo el incremento de radicales libres. [López, 2012]

### 2.7.1 Clasificación de la gastritis

Hoy en día, no existe una clasificación totalmente aceptada, sin embargo histológicamente hablando los criterios clínicos se basan en factores etiológicos, endoscópicos o patológicos, entre las clasificaciones actuales se encuentran:

- CLASIFICACIÓN 1: Basada en su Presentación, Prevalencia y Etiología.

#### CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA GASTRITIS

<b>Gastritis y Gastropatías Agudas</b> Infección aguda por <i>H. pylori</i> Lesiones agudas por estrés Gastropatía por AINES	<b>Gastritis Crónica</b> Gastritis crónica asociada a <i>H. pylori</i> Gastritis crónica activa Gastritis crónica atrófica multifocal
Otras gastritis/gastropatías agudas Gastritis aguda vírica	Gastritis atrófica corporal difusa
<b>CMV</b> Herpes virus <b>Bacteriana</b> Gastritis flemonosa Gastritis aguda necrotizante <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium</i> Actinomicosis Sífilis <b>Fúngicas</b> <i>Candida sp</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>	<b>Gastritis Crónicas Infrecuentes</b> Gastritis granulomatosas Enfermedad de Crohn Sarcoidosis Linfoma Enfermedad de Whipple Histiocitosis de cel. de Langerhans Vasculitis Gastritis xantogranulomatosa
<b>Parasitaria</b> Anisakiasis <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Ascaris</i>	Gastritis eosinofílica Gastritis colágena y gastritis linfocítica
<b>Gastropatías</b> Acido acetilsalicílico Alcohol Cocaína Cáusticos Radiación Reflujo biliar Isquemia Bezoar Congestión vascular Gastropatía de la hipertensión portal Insuficiencia cardíaca Traumatismo local Sonda nasogástrica Úlceras de Cameron	<b>Gastritis Hipertróficas</b> Enfermedad de Menetrier Gastritis hipertrófica hipersecretora Síndrome de Zollinger Ellison

FIGURA 8: En ella se observa la clasificación Anatomopatológica de la gastritis

[[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292011000100008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292011000100008&script=sci_arttext)]

- CLASIFICACIÓN 2: Basada en hallazgos endoscópicos, histológicos, etiológicos, topográficos y grado de daño.

### CLASIFICACIÓN DE SYDNEY (ACTUALIZADA)

Tipo de gastritis	Etiología	Términos sinónimos
Agudas Crónicas		
Gastritis no atrófica	H. pylori ¿Otros factores?	Gastritis crónica superficial Gastritis antral difusa Gastritis antral crónica Gastritis tipo B
<b>Gastritis atrófica</b> Gastritis atrófica multifocal Gastritis autoinmune	H. pylori Factores ambientales Autoinmunidad ¿H. pylori?	Pangastritis atrófica Gastritis tipo B o tipo AB Gastritis corporal difusa Gastritis asociada a Anemia perniciosa Gastritis tipo A
<b>Formas especiales de Gastritis</b> Gastropatías químicas Radiación Linfocítica	AINES Reflujo biliar Otras sustancias Injuria por radiación ¿Gluten? ¿Mecanismos Varioliforme autoinmunes? Drogas ¿H. pylori? ¿Idiopáticas?	Gastropatía reactiva Gastropatía de reflujo       Asociada a Enf. Celiaca
<b>Gastritis granulomatosas</b> no infecciosas Sarcoidosis aisladas Gastritis eosinofílica Sensibilidad Gastritis infecciosas	Enf. De Crohn Sustancias extrañas Gastritis alérgica Bacterias (No H. pylori) Virus Hongos	Gastritis granulomatosas ¿Idiopática? alimentaria Gastritis flemonosa Gastritis enfisematosa Cytomegalovirus Parásitos Anisakiasis

**FIGURA 9:** En ella se colocaron los tipos, factores etiológicos y sinónimos de la gastritis de la Clasificación de Sydney [[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292011000100008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292011000100008&script=sci_arttext)]

- Clasificación 3: Basada en criterios etiológicos, endoscópicos y patológicos

### CLASIFICACIÓN POR ETIOLOGÍA, ENDOSCOPIA Y PATOLOGÍA

<b>a) Gastropatías o “Gastritis” erosivas y hemorrágicas</b>	
Drogas	Aines, aspirina, corticoides, cocaína, electrolitos (Potasio), Bifosfonatos,
alcohol	
Estrés	Traumatismos, ACV, sepsis, enfermedades crónicas reagudizadas,
Cáusticos	cirugía.
Radiación	
Gastropatía hipertensiva (Hipertensión portal)	
<b>b) Gastritis no erosivas o no específicas</b>	
Infecciones	Helicobacter pylori
Autoinmune	Anemia Perniciosa
Gastritis linfocítica	
Gastritis biliar o alcalina	
Gastritis inespecíficas o idiopáticas	
<b>c) Gastritis de tipo específico</b>	
Infecciones	Gastritis flemonosa, Actinomicosis, CMV, Cándida Parásitos: Larva de Anisakis marina, Strongyloides, Cryptosporidium
Gastritis granulomatosas	TBC, Sífilis, Micosis, Sarcoidosis, Crohn
Gastritis colagenósica	
Gastritis eosinofílica	
Gastropatías hipertróficas	
Gastritis urémica	Enfermedad de Ménétrier, Síndrome de Zollinger Ellison, Gastropatía hiperplásica hipersecretora

**FIGURA 10:** En esta figura se colocaron los tipos de gastritis y los factores etiológicos de la última clasificación [[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292011000100008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292011000100008&script=sci_arttext)]

Sin embargo, para la implementación de estas clasificaciones es preciso obtener una biopsia gástrica y en el caso de la Clasificación de Sydney para llevar una adecuada secuencia e interpretación histológica es necesario un mínimo de 6 cortes que correspondan a cada región del estómago para su estudio. [Valdivia, 2011]

Otra clasificación bien establecida y que está en mayor uso clínico es:

#### A. Gastritis aguda

Es el proceso inflamatorio agudo de la mucosa que suele ser de naturaleza transitoria. La inflamación puede ir acompañada de hemorragia en la mucosa y en casos más graves, de necrosis de la capa superficial. La forma erosiva grave de la

---

enfermedad es una causa importante de hemorragia gastrointestinal aguda. Ésta se asocia etiológicamente a menudo con:

- Consumo importante de AINES
- Consumo excesivo de alcohol
- Consumo excesivo de tabaco
- Consumo excesivo de cafeína
- Tratamientos con quimioterápicos antineoplásicos
- Hiperazoemia
- Infecciones sistemáticas (ej. salmonelosis)
- Estrés importante (ej. Traumatismos, quemaduras, cirugía)
- Isquemia y shock
- Irritación gástrica (periodos prolongados de ayuno, alimentación a base de irritantes)

Además se cree que en este tipo de gastritis existen factores que influyen en su desarrollo; aumento de la secreción de ácido con difusión retrograda, disminución de la producción de bicarbonato, reducción del flujo sanguíneo, interrupción de la capa adherente de moco y una lesión directa del epitelio.

Su morfología se caracteriza porque en forma más leve, la lámina propia presenta un ligero edema y una moderada congestión vascular. La presencia de neutrófilos por encima de la membrana basal (en el propio epitelio superficial) es anormal y significa inflamación activa. Y si la lesión es más grave la erosión significa pérdida del epitelio de superficie, con un defecto de la mucosa que no sobrepasa la *muscularis mucosae*. Va acompañado de un importante infiltrado inflamatorio agudo con salida de exudado purulento con fibrina hacia la luz. La hemorragia puede ser independiente, dando lugar a manchas rojas puntiformes (petequias). Estas lesiones no son sino un paso anterior a las úlceras por estrés.

Sus manifestaciones clínicas son dependientes de la gravedad de las alteraciones anatómicas, pues la gastritis aguda puede ser totalmente asintomática, sin embargo puede producir dolor epigástrico, náuseas, vómito o puede haber hemorragia franca, potencialmente mortal. [Contran, 2004]

---

---

## B. Gastritis crónica

Esta se caracteriza por la presencia de alteraciones inflamatorias crónicas en la mucosa, que acaban por producir atrofia y metaplasia epitelial, generalmente sin erosiones. Este tipo de gastritis es notable por sus distintos subgrupos causales y por los patrones de alteración histológica, variable en distintas zonas del mundo. Las principales asociaciones etiológicas son:

- Infección por *H. pylori*
- Inmunología (autoinmunitaria, anemia perniciosa)
- Tóxica (asociada alcohol, cigarrillos)
- Posquirúrgica (después de una antrectomía, una gastroenterostomía que asocien reflujo duodenal que contenga bilis)
- Motora o mecánica (obstrucción, bezoares o atonía gástrica)
- Por radiación
- Enfermedades granulomatosas
- Otras: amiloidosis, enfermedad de injerto contra huésped

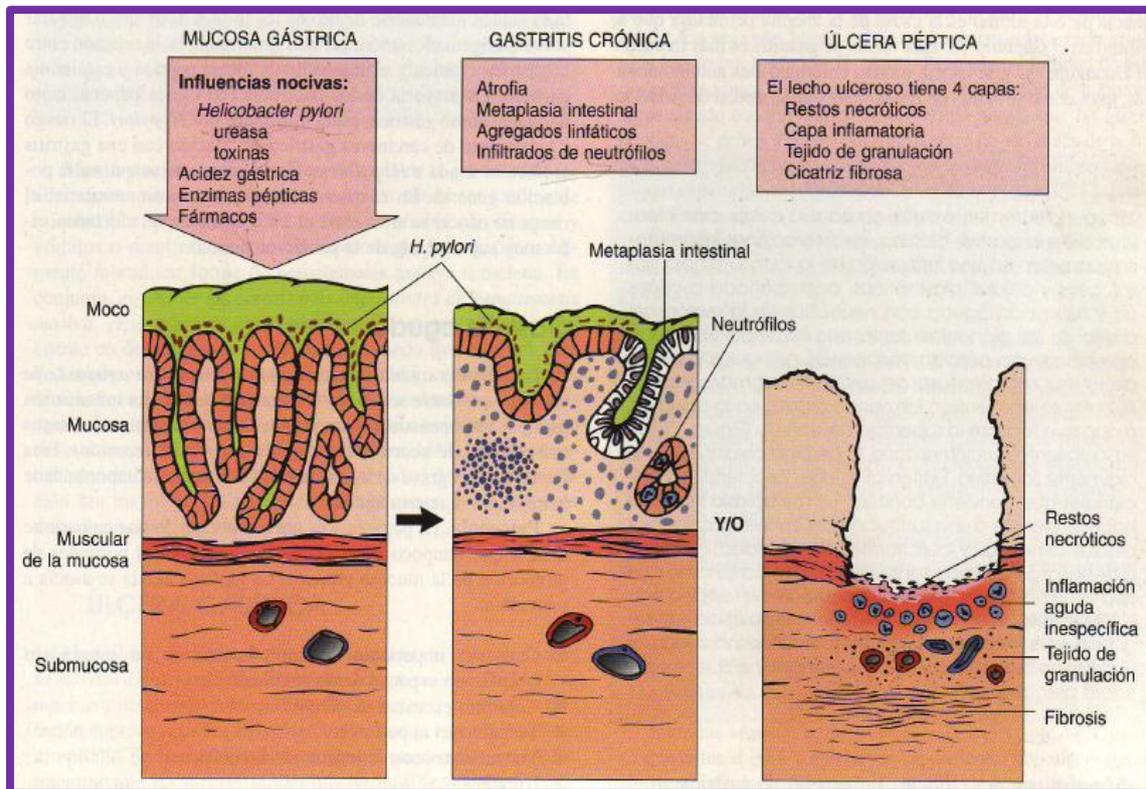
En cuanto a su morfología, este tipo de gastritis puede afectar a diversas regiones del estómago, produciendo grados variables de lesión de la mucosa. Esta se caracteriza por una lesión difusa de la mucosa de la región del fondo y del cuerpo, con afectación antral menos intensa o incluso ausente. La gastritis relacionada con causas ambientales (entre ellas *H.pylori*) tiene a afectar a la mucosa del antro o a la del cuerpo o fondo. La mucosa suele estar enrojecida, y muestra una textura más burda de lo normal. Y debido al infiltrado inflamatorio de la mucosa, este puede hacer que adopte un aspecto “encharcado” con engrosamiento de pliegues.

La inflamación activa se identifica por la presencia de neutrófilos en las glándulas y en el epitelio de superficie. Y esta puede ser importante o no existir, otras alteraciones histológicas características son: cambios regenerativos, metaplasia, atrofia, hiperplasia y displasia.

Las manifestaciones clínicas de esta gastritis son náuseas, vómitos, malestar abdominal superior. Sin embargo los pacientes que presentan gastritis avanzada crónica pueden experimentar hipoclorhidria, si es que existe una pérdida importante de células parietales.

Existe una relación entre gastritis crónica y el desarrollo de úlcera péptica y carcinoma gástrico. Pues la mayoría de las gastritis crónicas se deben a la colonización de *H. pylori*, que tiende a progresar pasando de la úlcera al cáncer de estómago. [Contran, 2004]

### RELACIÓN DE *H. pylori* CON GASTRITIS CRÓNICA Y ÚLCERA PÉPTICA



**FIGURA 11:** En ella se muestra una representación esquemática de la posible contribución de *H. pylori* al desarrollo de la gastritis crónica y la úlcera péptica. Se muestran las características histológicas de estos procesos. [Contran and Robbins, 2004]

### C. Gastritis específicas

Entre ellas se encuentra la gastritis eosinófilica que es un cuadro idiopático que se caracteriza por un importante infiltrado por PMN, eosinófilos de la mucosa, la pared muscular o todas las capas del estómago, generalmente la región antral o pilórica. Una gastritis diferente es la linfocitaria, que es un cuadro caracterizado por una densa población de linfocitos en la capa epitelial superficial y las foveas de la mucosa. La gastritis granulomatosa es otro ejemplo de esta clasificación, pues es el término reservado para pacientes que no presentan ningún cuadro anterior, y el cuadro idiopático es benigno. [Contran, 2004]

Otra gastritis clasificada dentro de las específicas, es la asociada a la anemia perniciosa que se trata de una gastritis atrófica con áreas de metaplasia intestinal más o menos extensas, que afecta a la zona del estómago encargada de la secreción ácida (cuerpos y fundus) respetando el antro. Se piensa que es una enfermedad de carácter auto inmune porque es muy frecuente hallar anticuerpos anti células parietales y antifactor intrínseco en el suero de pacientes, y porque se asocia con muchas frecuencia a otras enfermedades autoinmunes (Enfermedad de Addison, vitíligo, hipoparatiroidismo, tiroiditis de Hashimoto, enfermedades de graves, etc.). Como consecuencia de la pérdida de células parietales productoras de ácido, cursa con hipoclorhidria o aclorhidria y con hipergastrinemia secundaria. Como las células parietales son también las que secretan el factor intrínseco, no se puede absorber la vitamina B<sub>12</sub> lo que origina la aparición de anemia perniciosa. [García, 2010]

La gastritis hipertrófica o enfermedad de Menetrier, es una enfermedad rara de etiología desconocida, caracterizada por pliegues gástricos muy engrosados sobre todo en el cuerpo y en el fundus. Las características histológicas fundamentales es el engrosamiento de la mucosa gástrica debido a la hiperplasia de las células mucosas superficiales y glandulares que sustituyen a la mayor parte de las células principales y parietales. Como consecuencia de ello, la mayoría de los pacientes presentan hipo, secreción ácida e incluso puede faltar la secreción ácida por completo. También debido a la existencia de esta mucosa anormal se produce pérdida de proteínas (por la excesiva secreción de moco) que da lugar a hipoalbuminemia y edemas. [García, 2010]

### **2.7.2 Signos y síntomas de la gastritis**

Las manifestaciones clínicas de la gastritis en general, son caracterizadas por el dolor en el epigastrio tipo peso o ardor, que tiende a empeorar con la ingestión de alimentos o con el ayuno muy prolongado, otros síntomas son las náuseas, vómitos de apariencia sanguinolenta, eructos, hipo, sensación de indigestión, distensión abdominal y deposiciones negras de consistencia oleosa, entre otras. Habitualmente el paciente conserva su estado clínico general y no hay una pérdida de peso corporal marcada. Sin embargo muchos de los pacientes cursan esta patología de forma asintomática y cabe resaltar que otras manifestaciones clínicas dependerán de la causa que esté generando la gastritis. [Franco, 2004]

### 2.7.3 Diagnóstico de la gastritis

Si la gastritis es considerada leve, el diagnóstico se da por la integración de un examen físico completo y un historial médico. Otros exámenes que pudieran considerarse como complementarios ya que por sí solos, no arrojan un diagnóstico confirmatorio son:

- Biometría Hemática (Para determinar si existe anemia)
  - Determinación de hierro en sangre, vitamina B<sub>12</sub>, gastrina sérica, etc.
  - Exámen de heces (Para revisar presencia de sangre)
  - Radiografía del tracto gastrointestinal (Para la observación de hemorragia o artefactos extraños)
  - Toma de muestra de líquido estomacal (Para determinar nivel de acidez)
- [FCC, 2009]

Algunos otros en donde se incluye el diagnóstico de *H. pylori*, son: [Alba, 2006]

- Un ELISA (Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas) para detección de IgG o IgA dirigidos contra varios antígenos específicos del *H. pylori*
- Prueba en aire espirado con C<sup>13</sup> o C<sup>14</sup> no radiactivo
- Prueba de ureasa en biopsia astral
- Cultivo, etc.

Pero, para establecer un diagnóstico definitivo de gastritis, es necesario realizar un análisis histológico, para lo cual es indispensable realizar una endoscopia mayor. La muestra para patología es procesada y generalmente sólo se requiere de tinciones de tipo Hematoxilina-eosina, con lo cual se determina el grado de infiltración por células inflamatorias de la capa basal de la mucosa y además el componente atrófico; si se identifica la transformación de metaplasia intestinal se hace coloraciones especiales para mucina y determinación de mucinas ácidas y neutras para identificar si se trata de una metaplasia completa (Intestino delgado) o una metaplasia incompleta (Intestino grueso). [Franco, 2004]

Esta enfermedad tiene que ser considerada como un factor de riesgo, ya que se presenta en un número considerable de la población; y de no ser atendida

---

adecuadamente o de no tener la precaución de seguir las indicaciones apropiadas, puede desencadenar patologías mucho más severas, como son la úlcera péptica, pólipos gástricos y tumores gástricos benignos y malignos. Inclusive algunas personas que tienen gastritis por la bacteria *H. pylori* pueden llegar a desarrollar hasta dos tipos de cáncer, el gástrico y de tejido gástrico linfoide asociado a mucosas.

#### **2.7.4 Tratamiento de gastritis**

Normalmente las lesiones erosivas de la mucosa gástrica suelen cicatrizar espontáneamente y la hemorragia que se produce suele ser autolimitada. [García, 2010] Pero ante la presunción clínica de gastritis y mientras se lleve a cabo la endoscopia y confirmación histológica se indican medidas terapéuticas que alivien los síntomas de pacientes, como el reposo y prescribiendo una dieta sin sustancias irritantes (café, tabaco, alcohol, picante, etc.), así como también fármacos que contrarresten la agresión de la barrera gástrica indicando ya sea antiácidos orales, citoprotectores de la mucosa gástrica, antagonistas de receptores H<sub>2</sub> ó inhibidores de la bomba de protones. Sin embargo dependiendo de la etiología de cada gastritis, se prescribe un tratamiento diferente. [Valdivia, 2011]

### **2.8 Enfermedad ulcerosa péptica**

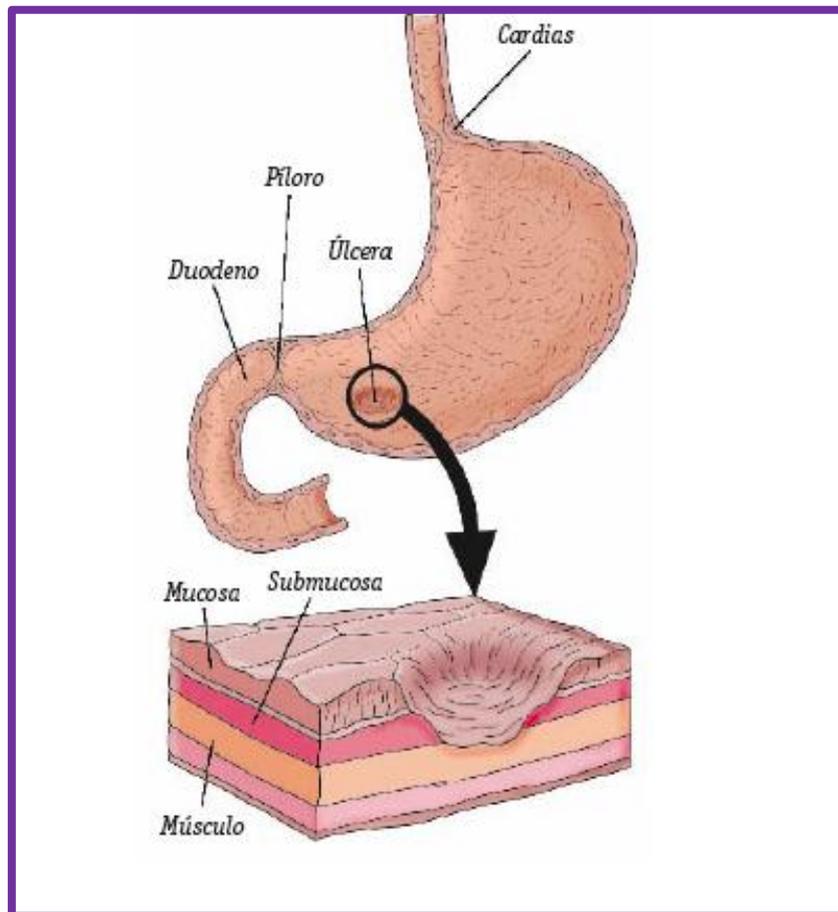
Una úlcera se define como una solución de continuidad en la mucosa del aparato digestivo que sobrepasa la muscular de la mucosa y alcanza la submucosa o las capas más profundas, debido a un proceso necrótico, tiene escasa o nula tendencia a cicatrización. Esta lesión contrasta con las erosiones, en las que la ruptura sólo afecta al epitelio de la mucosa. Las erosiones pueden curarse en días mientras que las úlceras tardan mucho más tiempo en hacerlo. [Contran, 2004]

La patología ulcerosa péptica hay que considerarla como una enfermedad de tipo psicosomático, pues intervienen factores de tipo psicológico, fisiológico, hormonal y extrínseco. [Alvarado, 2008] Además es una enfermedad heterogénea atribuible a una serie de factores, que en forma aislada o en combinación, actúan produciendo un desequilibrio entre los elementos de defensa de la mucosa (bicarbonato, mucina,

prostaglandinas, óxido nítrico, otros péptidos y factores de crecimiento) y factores agresivos (ácido clorhídrico y pepsina). [Goodman and Gilman, 2003; Ferrer, 2009]

El término enfermedad ulcerosa péptica se usa para referirse a la presencia de ulceración en el estómago o duodeno, éstas se pueden desarrollar en cualquier porción del tracto gastrointestinal, de esta forma tenemos a la úlcera gástrica si se manifiesta en el estómago y la duodenal si se presenta en la primera porción del intestino delgado. [Gutiérrez, 2011]

### ÚLCERA GÁSTRICA



**FIGURA 12:** En ésta se muestra una úlcera gástrica en la zona del antro <http://www.mcgraw-hill.es/bcv/guide/capitulo/8448169158.pdf>

#### 2.8.1 Etiología y patología de la úlcera péptica

Hasta hace unos años se consideraba que una producción excesiva de ácido clorhídrico, era el principal responsable de la enfermedad ulcerosa péptica. Aunque actualmente se sigue considerando al ácido como un factor importante

para el origen de la úlcera péptica, las investigaciones médicas han aportado en los últimos años datos novedosos en la comprensión de ésta enfermedad. Hoy en día la *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se considera un agente infeccioso bacteriano causante principal del origen de ésta enfermedad. Esta bacteria infecta a gran parte de la población mundial y aunque esto no significa que todos los portadores tengan malestares digestivos, ni que desarrollen úlcera péptica, si es considerada, ya que se encuentra en un porcentaje alto de pacientes que padecen dicha patología.

Junto con la infección de *H. pylori*, el consumo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos denominados AINE's, es otra de las causas importantes para el desarrollo de la enfermedad ulcerosa péptica, al tener una excelente eficacia para aliviar inflamación y fiebre, su consumo es muy alto y por tanto el desarrollo de úlcera es un efecto no deseado. Otro factor a considerar es la edad pues las personas mayores de 60 años con historia previa de enfermedad ulcerosa péptica que padecen una enfermedad grave concomitante (corazón, riñón e hígado) que utilizan anticoagulantes y/o corticosteroides presentan un mayor riesgo.

Los nuevos medicamentos denominados "coxib" parecen ser igualmente eficaces para tratar el dolor e inflamación pero, sin embargo menos dañinos para el aparato digestivo, produciendo un menor número de lesiones ulcerosas. Por último, es bien conocido como el tabaco y el alcohol puede favorecer la aparición y algunas complicaciones de la úlcera péptica. [Moreira, 2004]

**TABLA 1: Mecanismos patogénicos** [Ferrer, 2009]

<b>MECANISMOS PATOGENICOS EN LA ÚLCERA GÁSTRICA</b>	<b>MECANISMOS PATOGENICOS EN LA ÚLCERA DUODENAL</b>
<b>Predominan los factores defensivos de la mucosa</b>	<b>Predominan los fallos en los factores agresivos de la mucosa</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retraso en el vaciado gástrico</li> <li>• Reflujo biliar</li> <li>• Gastritis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento en la secreción de ácido y pepsina</li> <li>• Aumento en el números de células G</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución en la resistencia de la barrera mucosa <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Factores anatómicos</li> <li>○ Calidad del moco gástrico</li> <li>○ Estabilidad lisosomal</li> <li>○ Prostaglandinas</li> </ul> </li> </ul>	<p>antrales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta exagerada en la liberación de gastrina</li> <li>• Liberación selectiva de gastrina</li> <li>• Fallo de los mecanismos de inhibición duodenal de la secreción del ácido</li> <li>• Hiperpepsinogenemia</li> <li>• Vaciado gástrico rápido</li> <li>• Alteración a nivel de los receptores duodenales para el ácido</li> </ul>
--	---

## 2.8.2 Factores de riesgo que facilitan el desarrollo de la úlcera péptica

### Factores genéticos

Es posible que exista un factor de esta naturaleza, si bien éste no parece ser determinante sin la intervención de factores ambientales. En todo caso se trataría de una herencia multifactorial que sumaría su efecto a otros factores de carácter ambiental. Es conocido que tiene mayor riesgo de úlcera las personas del grupo sanguíneo O, así como aquellas que no secretan sustancias de grupo sanguíneo en saliva, jugo gástrico y otros líquidos corporales.

Incluso se ha estudiado la posibilidad de la predisposición genética para la colonización de *H. pylori*. [García, 2009] Y aunque la susceptibilidad genética a la infección no ha sido demostrada satisfactoriamente, algunos estudios realizados en los estados unidos sugieren que la raza negra e hispana tiene mayor riesgo para adquirir la infección. [Ramírez, 2009]

### Consumo de AINE's

Actualmente existe una gran parte de la población que consume AINE's de forma regular, y muchos otros de forma esporádica. Se ha demostrado que estos tipos de fármacos son capaces de producir lesiones en todo el tracto digestivo, pero especialmente en el tracto digestivo superior. Los AINE's lesionan la mucosa gastroduodenal tanto de forma local como sistémica, estando relacionada esta última vía con la inhibición en la síntesis de prostaglandinas, pues estas tienen un

---

efecto citoprotector de la mucosa gástrica ya que aumentan, la secreción de moco, la secreción de bicarbonato, el flujo sanguíneo y la restauración epitelial. Por tanto su inhibición altera los mecanismos de protección y permite que los ácidos biliares, pepsina y ácido clorhídrico, comprometan la integridad de la mucosa.

Se estima que un 60% de los pacientes que consumen AINE's tienen erosión en la mucosa gástrica, un 20% tiene una úlcera gástrica y 13% presentan úlcera duodenal. Desde otro punto de vista de 5-10% de las lesiones duodenales endoscópicamente relevantes y entre un 20-30% gástricas están asociadas a AINE's. Además de que estos fármacos se encuentran asociados a las muy importantes complicaciones; hemorragia y perforación.

### **Consumo de esteroides**

De forma aislada no se considera un factor causante del padecimiento de úlcera. Sin embargo si es aceptado que estos fármacos pueden potenciar el riesgo de ulceración y complicaciones que conlleven el uso de AINE's, cuando se asocian estos dos grupos de fármacos. [Ferrer, 2009]

### **Consumo de tabaco**

Estudios epidemiológicos indican que los fumadores tienen doble prevalencia de úlceras debido a la acumulación de benzopírenos e incremento de acidez. Además el tabaco retrasa la cicatrización de las úlceras, favorece las recidivas, aumenta el riesgo de complicaciones y posiblemente aumente el riesgo de mortalidad de esta enfermedad. Sin embargo con el reciente hallazgo de la *H. pylori* y la posibilidad de erradicación, el papel patogénico del tabaco ha disminuido, de manera que solo contribuirá negativamente a los efectos de otras agentes. [Ferrer, 2009]

### **Dieta y alcohol**

Normalmente las indicaciones con respecto a la dieta de un paciente que sufre de úlcera péptica, incluyen alimentos que se consideran de naturaleza irritante para la mucosa gástrica, ya sean especiados, excesivos en grasas saturadas, picantes, bebidas oscuras, entre otras. Sin embargo no existe una evidencia científica que soporte esta hipótesis.

---

Pues al igual que el alcohol las personas que consumen vino (1 a 2 copas diarias), no son más propensas a padecer úlcera péptica. Sin embargo muchos autores hacen hincapié, que todo exceso es nocivo. [Ferrer, 2009] Ya que se ha comprobado que el alcohol es capaz de romper la barrera de la mucosa gástrica a una concentración relativamente baja. Además que desde el punto de vista psíquico puede estimular las secreciones ácidas gástricas, al igual que las salivales, y el jugo gástrico producido de esta forma es rico en pepsina y ácido; esto ocasiona la descarga de gastrina e histamina, por lo que se vuelve desaconsejable para estos pacientes. [Huitrón, 2009]

### **Factores psíquicos**

El papel de estos factores en la génesis de la úlcera es controvertido; incluso algunos médicos y personas dedicadas a la medicina tradicional, hablan de “personalidad ulcerosa” que engloba sensaciones y sentimientos como la ira, ansiedad, enojo, agresividad, entre otras. Sin embargo esta personalidad no se constata en la mayoría de los pacientes ulcerosos.

También se ha considerado que las personas sometidas a estrés, o que no toleran situaciones estresantes, tienen un riesgo elevado de padecer úlcera. Pero ningún estudio científico ha demostrado que esta hipótesis sea verdadera, pues no se ha demostrado que los pacientes con úlcera péptica tengan un mayor grado de estrés que la población control. [Ferrer, 2009]

Sin embargo, las manifestaciones propias del estrés se producen en tres etapas diferentes; una reacción de alarma, una etapa de resistencia y una fase de agotamiento, sólo el estrés grave desemboca en agotamiento y en la muerte. El estrés es el estado anterior a la ansiedad y ésta, está asociada a trastornos psiconeuróticos, como el ataque de pánico, fobia y trastornos obsesivo-compulsivo; estos padecimientos se encuentran relacionados con la hiperactividad de los sistemas adrenérgicos en el Sistema Nervioso Central (SNC), la cual virtualmente afecta a todos los sistemas orgánicos.

La generación de la úlcera se provoca por la acción del jugo gástrico, resultado de la hiperactividad del sistema simpático. La acción de la norepinefrina en la mucosa gástrica es dual; por un lado estimula la producción del ácido y por el otro provoca

---

una vasoconstricción de los vasos de la mucosa gástrica, disminuyendo la capacidad de la secreción de moco. La producción de ácido se ve incrementada por los niveles excesivos de cortisol, los cuales acompañan a los estados de estrés y el incremento del jugo gástrico rico en enzimas. [Huitrón, 2009]

Las úlceras que se consideran por estrés, son aquellas de pacientes politraumatizados, en donde el nivel de estrés es incontrolable. Por ejemplo los pacientes con quemaduras graves, los que padecen hipertensión endocraneal, los que presentan alguna mutilación ya sea accidental o quirúrgica e incluso se presenta en aquellos que han sufrido un shock hemorrágico. Incluso aparecen en pacientes sometidos a ventilación mecánica y en general pueden aparecer en paciente ingresados a terapia intensiva con enfermedades graves. Estas úlceras son indistinguibles de las otras con etiología diferente, y poseen una incidencia baja.

En general se considera que los factores psicológicos, son solo un agente precipitante de ésta patología. [Ferrer, 2009]

### **Síndrome de Hipersecreción ácida**

La asociación más frecuente es con el síndrome de Zollinger- Ellison, tumor secretante de gastrina, que produce una estimulación constante de la célula parietal, originando así unos valores de secreción ácida gástrica extraordinariamente elevados. Del 90-95% de los portadores de este síndrome van a presentar una úlcera péptica, casi siempre de localización duodenal, aunque pueden presentarse localizaciones atípicas.

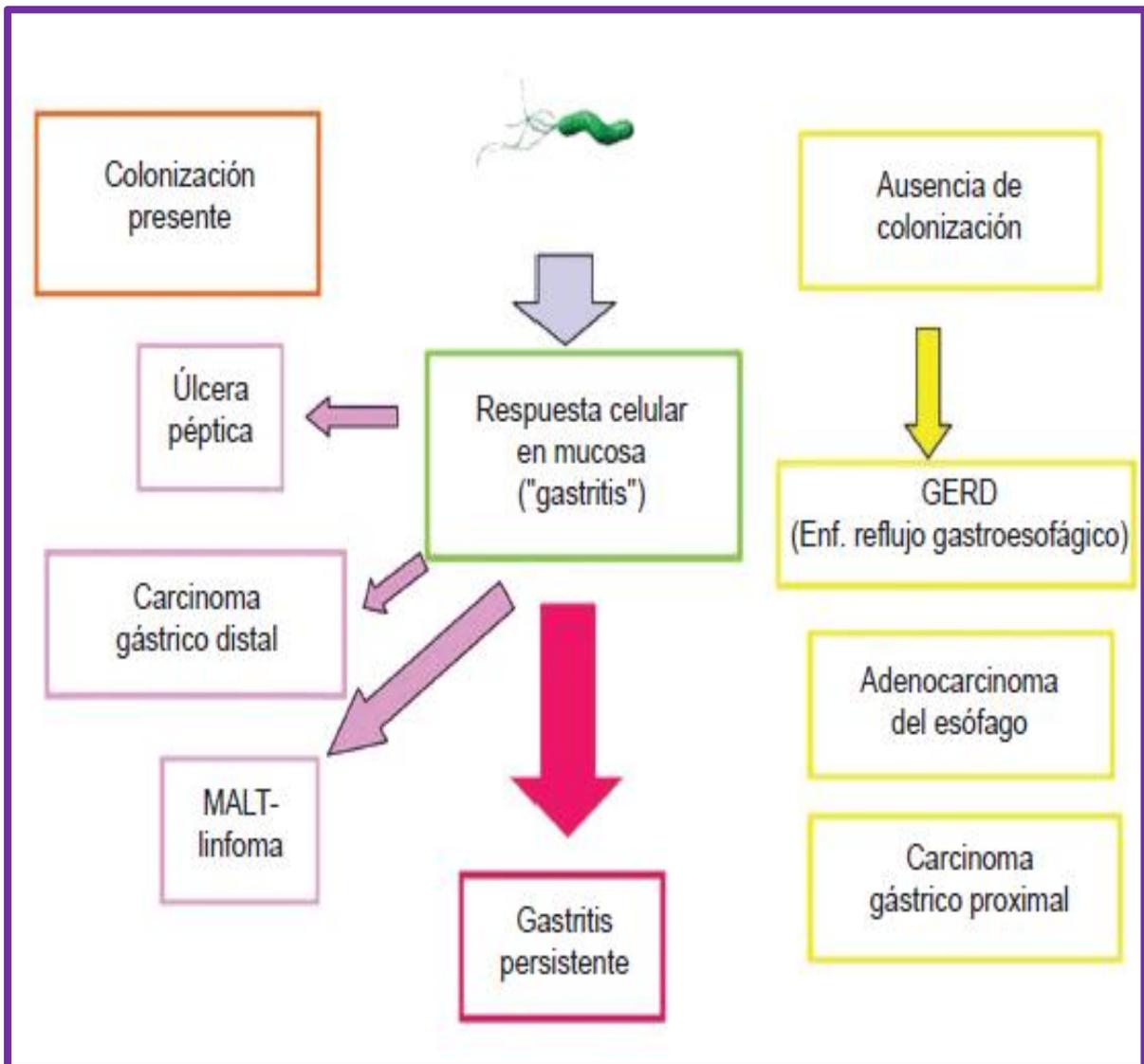
Más infrecuente es la asociación a la mastocitosis sistémica, enfermedad en la que la excesiva producción de histamina por parte de las células cebadas secretoras produce una hipersecreción ácida. [Ferrer, 2009]

### **Infección por *Helicobacter pylori***

La bacteria *Helicobacter pylori* fue descubierta en 1982 por dos médicos gastroenterólogos australianos, Dr. Robín Warren y Dr. Barry Marshall, quienes fueron acreedores por esta investigación al premio Nobel 2005, trabajando en colaboración fueron capaces de demostrar con biopsias obtenidas de pacientes con

inflamación gástrica o úlcera duodenal o gástrica, una bacteria parecida a la *Campylobacter*, estos investigadores obtuvieron cultivos puros y a partir de una inoculación en un voluntario (Dr. Marshall), demostraron que *H. pylori* era un agente causal de gastritis(fig.13). En la actualidad no solo es la causante del 90% de las úlceras duodenales y 80% de las gástricas, sino también fue clasificada como agente causal del carcinógeno tipo I. [Alba, 2006; Romo, 2010]

### PATOLOGÍAS DEBIDO A LA PRESENCIA Y AUSENCIA DE *H. pylori*



**FIGURA 13:** En ella se observan las diferentes patologías que presenta la *H. pylori* en el humano, del lado izquierdo se observan las diferentes patologías que la *H. pylori*, puede provocar, entre ellas la gastritis y la úlcera péptica. [[http://www.nietoeditores.com.mx/download/especialidades\\_mq/2010/octubre-](http://www.nietoeditores.com.mx/download/especialidades_mq/2010/octubre-diciembre2010/EMQ%204.12%20HELICOBACTER.pdf)

[diciembre2010/EMQ%204.12%20HELICOBACTER.pdf](http://www.nietoeditores.com.mx/download/especialidades_mq/2010/octubre-diciembre2010/EMQ%204.12%20HELICOBACTER.pdf)]

---

La *H. pylori* es una bacteria Gram negativa espirilada con abundantes flagelos, que coloniza el epitelio gástrico por medio de sus pedículos se mantiene bajo la protección de capa de moco, lo cual la protege adecuadamente de la acidez gástrica así mismo metaboliza urea por medio de la ureasa para liberar amonio y en esta forma es capaz de neutralizar el ácido agresivo del medio (crear un ambiente alcalino), produce una inmunoglobulina específica pues los anticuerpos que se detectan son mediadores de la actividad neutrofílica, lo cual sugiere inflamación activa. [Zúñiga, 1992]

Actualmente se ha demostrado que la infección por *H. pylori* actúa modificando la secreción de ácido del estómago. Esta bacteria coloniza preferentemente el antro del estómago, donde provoca una disminución de somatostatina y una disminución en la población de células D; y por este motivo se pierde el efecto inhibitorio sobre la gastrina, con la consiguiente hipergastrinemia que origina un aumento en la secreción ácida de las células parietales. [Ferrer, 2009]

Su diagnóstico se realiza mediante exámenes no invasivos como el **test de aliento**, el cual se basa en la capacidad de la *H. pylori* de producir ureasa cuando se administra una solución de urea marcada con  $C^{13}$ , que es un isótopo no radioactivo produciendo  $CO_2$ , este difunde a la sangre y al ser expirado se cuantifica dicho  $CO_2$  por medio de aparatos perfectamente diseñados. [Stenström, 2008]

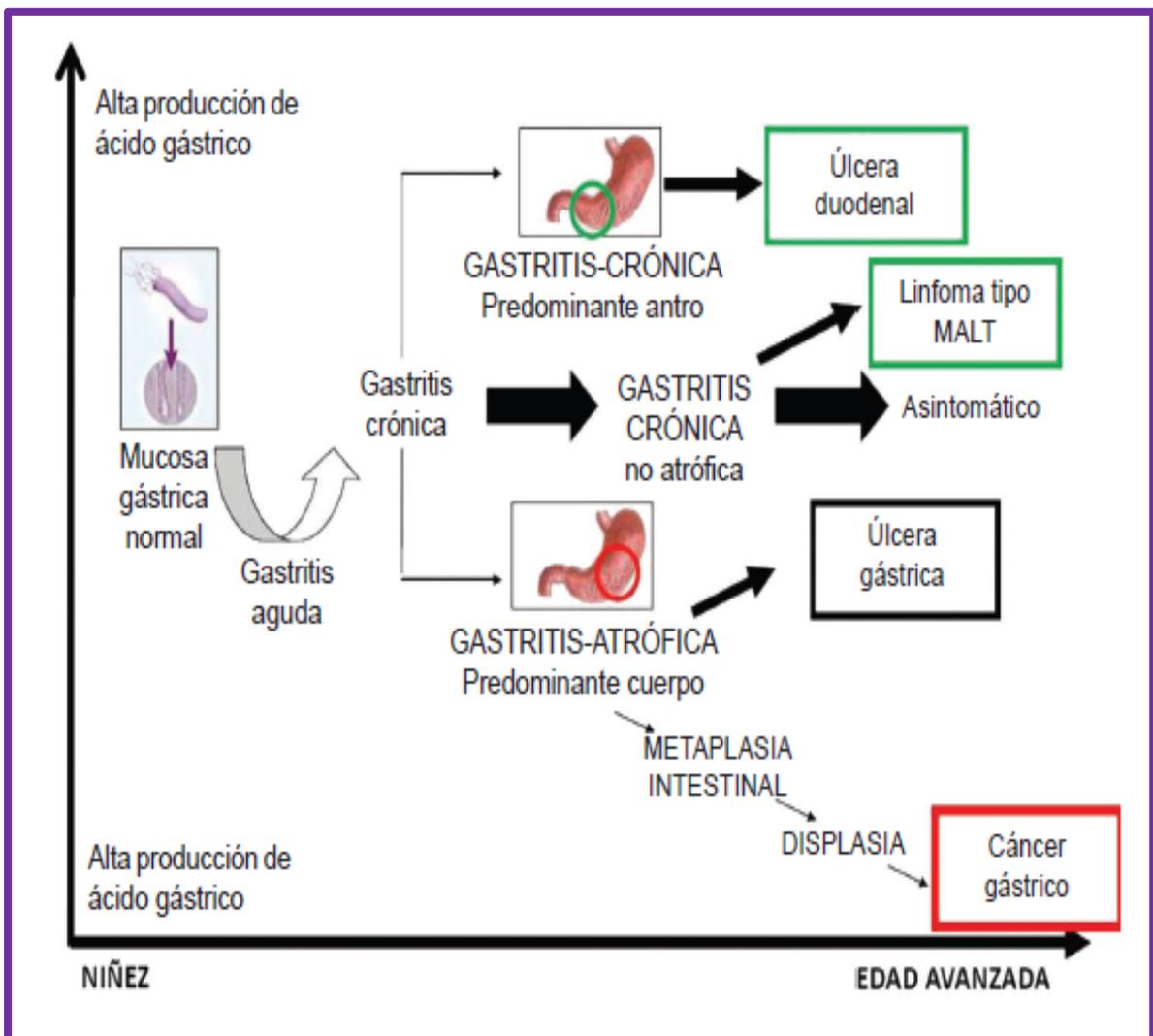
Y exámenes invasivos como **test rápido de ureasa**, tomada durante la endoscopia, esta se basa en la capacidad de la bacteria de producir Ureasa, la biopsia se coloca en un tubo con urea y un indicador, si la muestra es positiva el pH aumenta cambiando de color. Otra prueba es el **estudio histológico en biopsia astral** que consiste en la observación de los microorganismos en los cortes histológicos de la biopsia, informando los cambios existentes en la mucosa gástrica.

La **serología** es un método invasivo debido a que se necesita una prueba de sangre del paciente sin embargo es considerado en algunos casos como no invasiva, por no ser tan traumática para el paciente; está consiste en la detección de anticuerpos frente a antígenos específicos que produce *H. pylori* usualmente mediante un kit de ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), actualmente existen diversos kits que se pueden utilizar de uso comercial, uno muy preciso es el Helico blot 2.1,

aunque otras opciones son la **reacción en cadena de la polimerasa** y Test serológicos en general.

Otra prueba de importancia es el **cultivo y el antibiograma**, es una técnica compleja y ni aun conociendo la sensibilidad bacteriana se alcanza una eficacia erradicadora del 100% pues no hay total correlación entre la sensibilidad antibiótica *in vitro* e *in vivo*. [Stenström, 2008]

### HISTORIA NATURAL DE *H. pylori*



**FIGURA 14:** En esta se presenta la progresión de la colonización de *H. pylori* en base a la edad

[[http://www.nietoeditores.com.mx/download/especialidades\\_mq/2010/octubre-diciembre2010/EMQ%204.12%20HELICOBACTER.pdf](http://www.nietoeditores.com.mx/download/especialidades_mq/2010/octubre-diciembre2010/EMQ%204.12%20HELICOBACTER.pdf)]

Estudios han demostrado que la incidencia aumenta con la edad, sin embargo en países tercer mundistas, se ha encontrado la incidencia del 50% en niños. La forma como se transmite es fecal-oral y oral-oral, y se ha demostrado en estudios recientes, una alta incidencia de la infección en los padres de los niños sintomáticos en comparación con los padres de niños serológicamente negativo, que sugieren la transmisión intrafamiliar. [Zúñiga, 1992] Se ha demostrado que no todos lo infectados desarrollan úlcera o gastritis, sino que la mayoría puede estar asintomático durante toda su vida. [Ferrer, 2009]

### PREVALENCIA DE *H. pylori*

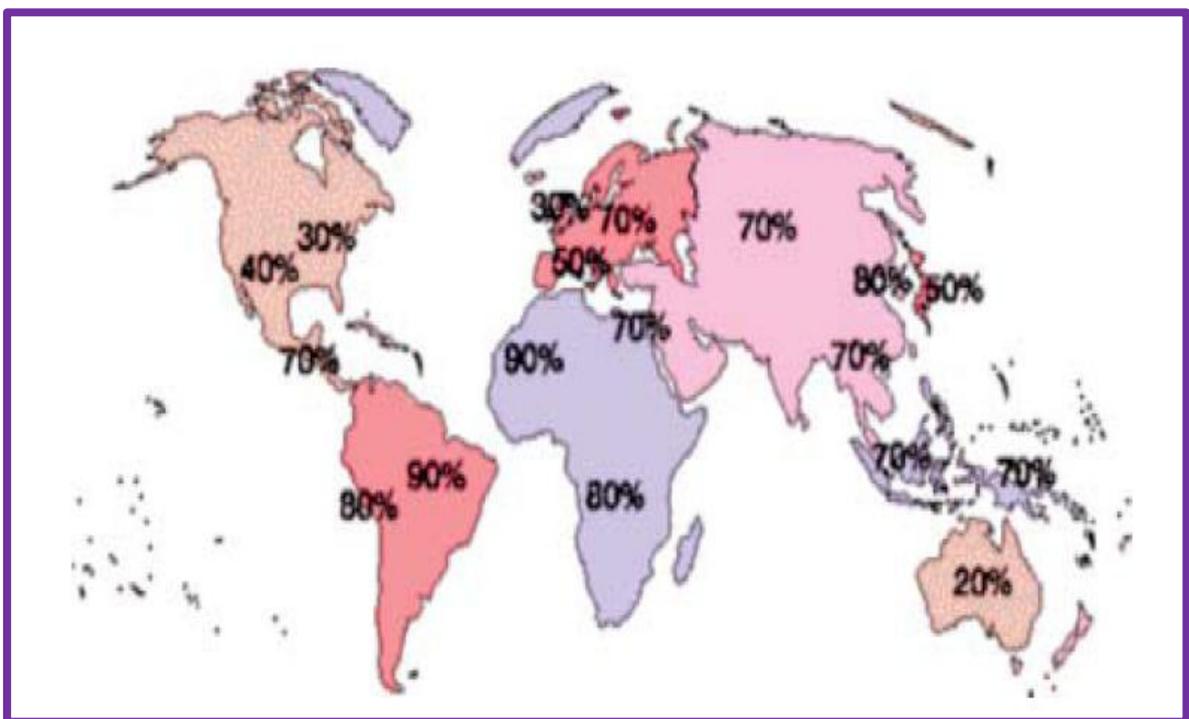


FIGURA 15: En ella se muestra la prevalencia mundial de *H. pylori*

[<http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v31n1/a08v31n1.pdf>]

La colonización se da alrededor del 60% de la población mundial, con mayor prevalencia en países subdesarrollados, llegando a cifras hasta del 90% asociadas a niveles socio-económicos bajos. [Valdivia, 2011] Los aportes más importantes en la epidemiología de esta infección han sido los estudios realizados sobre análisis de secuencia genética, que sugirieron que los seres humanos habrían estado infectados por el *H. pylori* desde la época en que el hombre migro de África hace alrededor de 58 000 años. [Ramírez, 2009]

En México se ha establecido que la colonización se lleva a cabo muy tempranamente, mostrándose las mayores tasas de seroconversión entre los 6 y los 10 años, mientras que en los grupos mayores de 23 años los porcentajes de seropositividad son mayores al 80%. [Romo, 2010]

La *H. pylori* representa un problema mundial, el cual es de suma importancia controlar y de ser posible erradicar, lo antes posible; ya que todos los sujetos que presentan *H. pylori* desarrollan gastritis, un 25-30% presentan úlcera y menos del 5% adenocarcinoma tipo I, extendiendo variaciones regionales. [Valdivia, 2011]

### 2.8.3 Complicaciones de las úlceras pépticas

Aunque se considera difícil llegar a una cicatrización para la úlcera péptica, este puede ser un hecho importante para evaluar la eficacia de la medida terapéutica aplicada. Alrededor del 35% de los pacientes sufren complicaciones en esta enfermedad; por orden de frecuencia son: penetración, hemorragia, perforación y estenosis del píloro. En general estas son más frecuentes en úlceras gástricas, a excepción de la penetración que ocurre en las duodenales, y serán más comunes tanto en paciente fumadores como en consumidores habituales de AINE's.

**Penetración:** Se estima que un 15% de las úlceras gástricas y hasta un 25-50% de las úlceras duodenales penetran en órganos vecinos, como páncreas, vía biliar, hígado, epiplón gastrohepático y meso colón. Esta complicación debido a que se relaciona con la evolución de la enfermedad, ha disminuido con la introducción de las nuevas estrategias terapéuticas. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se basa en la pérdida del carácter circunscripto del dolor y permanece de manera constante llegando a irradiarse hasta espalda u otras zonas, según al órgano al que penetra. Por otra parte, ante esta complicación el dolor pierde su ritmo diario y estacional, persiste durante temporadas más prolongadas y se alivia menos con los alimentos y antiácidos. [Ferrer, 2009]

**Hemorragia digestiva:** la necrosis tisular se puede extender a profundidad suficiente para afectar la pared de una arteria grande, la cual tiende a quedar incorporada en una cicatriz fibrosa, que puede provocar una hemorragia torrencial que se manifiesta como hematemesis y/o melena que puede ser mortal. [Martínez, 2005] Esta complicación es del 25% de los pacientes ulcerosos en algún momento de

---

su evolución, siendo a veces su primera manifestación clínica. Y al ser la enfermedad ulcero-péptica la causante del 50% de las Hemorragias, esta complicación se va a presentar con mayor recurrencia en pacientes con insuficiencia renal, cirrosis hepática y sobre todo en los consumidores de AINE's en un 50-80%.

Ante la sospecha de hemorragia es imprescindible realizar una endoscopia ya que pueden existir casos donde la hemorragia oculta se manifieste como una anemia, hasta hemorragias masivas con vómito. [Ferrer, 2009]

**Perforación:** Si la destrucción tisular supera los intentos de confinarla y repararla, el proceso se puede extender con rapidez a través de la pared de órgano, conduciendo a la perforación. [Martínez, 2005] Posiblemente sea la complicación más grave de todas, ocurriendo entre el 5-10% los pacientes con úlcera, siendo en el 33% de los casos la primera manifestación de la enfermedad. Se produce cuando una úlcera en la pared anterior del estómago o duodeno atraviesa a cavidad abdominal. Esta complicación es más frecuente en varones y aparece con más frecuencia en duodeno. Se relaciona con el consumo de alcohol, tabaco y AINE's.

Clínicamente se manifiesta con un intenso dolor epigástrico que se extiende de forma transitiva hasta la espalda o incluso hasta el hombro derecho. La exploración del abdomen se caracteriza por la presencia de una contractura imitada o generalmente de la musculatura de la cavidad abdominal. Su técnica diagnóstica más específica es la radiografía, que refleja gas libre en la cavidad peritoneal. Esta complicación requiere de tratamiento quirúrgico precoz. [Ferrer, 2009]

**Obstrucción pilórica:** En donde una cicatriz fibrosa progresiva experimenta retracción, distorsión y engrosamiento de la pared habitualmente en el extremo inferior del esófago o en la región pilórica del estómago, el estrechamiento puede originar una estenosis con obstrucción parcial o incluso completa de la luz. [Martínez, 2005] Las úlceras pépticas causan más del 80% de las disminuciones del calibre de la válvula. Esto se puede producir por la presencia de una úlcera dentro del canal pilórico o bien en la zona proximal del estómago o duodeno. También puede ser ocasionada por la cicatrización en caso de ser curada o por la intensa respuesta inflamatoria.

Esta complicación afecta al 5% de los pacientes con úlcera péptica, suele afectar con más frecuencia a varones y en general con una duración prolongada de la enfermedad. Clínicamente se inicia con la presencia de sensación de plenitud gástrica postprandial, náuseas y anorexia. Al avanzar el cuadro aparece el síntoma fundamental de la enfermedad que es el vómito retencionista, es decir, el vómito de alimentos ingeridos al menos 6-8 horas antes. [Ferrer, 2009]

#### 2.8.4 Clasificación para las úlceras pépticas

Actualmente existen tres clasificaciones para la úlcera péptica y estas se basan en razonamientos diferentes, por lo que no cuentan con punto de comparación y su uso es bajo el criterio de cada médico, patólogo o histólogo que las trabaje.

##### A. Clasificación de Forrest

Esta clasificación se da por la exploración endoscópica y atiende principalmente los estigmas de sangrado. Es decir que está basada en el grado de Hemorragia detectada en el paciente. Y al ser la úlcera péptica la causante del 50% de los casos de hemorragia digestiva alta, normalmente se le asocia dicha clasificación.

La endoscopía nos permite realizar el diagnóstico etiológico en más del 90% de los casos, pues identifica a los pacientes con mayor y menor riesgo de sangrado. La clasificación de Forrest es la endoscópica más utilizada para prever la hemorragia.

**TABLA 2: Clasificación de Forrest por endoscopía** [Hierro, 2003]

<b>HEMORRAGIA ACTIVA</b>	
<b>Forrest Ia</b>	Hemorragia arterial en chorro
<b>Forrest Ib</b>	Hemorragia en capa (sábana)
<b>SIGNOS DE HEMORRAGIA RECIENTE</b>	
<b>Forrest IIa</b>	Vaso visible
<b>Forrest IIb</b>	Vaso con coágulo centinela
<b>LESIONES SIN ESTIGMA DE HEMORRAGIA</b>	
<b>Forrest III</b>	No existen estigmas de hemorragia

Sin embargo ésta clasificación tiene una desventaja pues existen un 50% de patologías diferentes a la úlcera péptica que pueden ocasionar una hemorragia digestiva alta. [Otero, 2002; Hierro, 2003]

### B. Clasificación de Sakita-Miwa

Esta clasificación utiliza un sistema endoscópico de tres fases; la úlcera activa, la de proceso de cicatrización y la de curación.

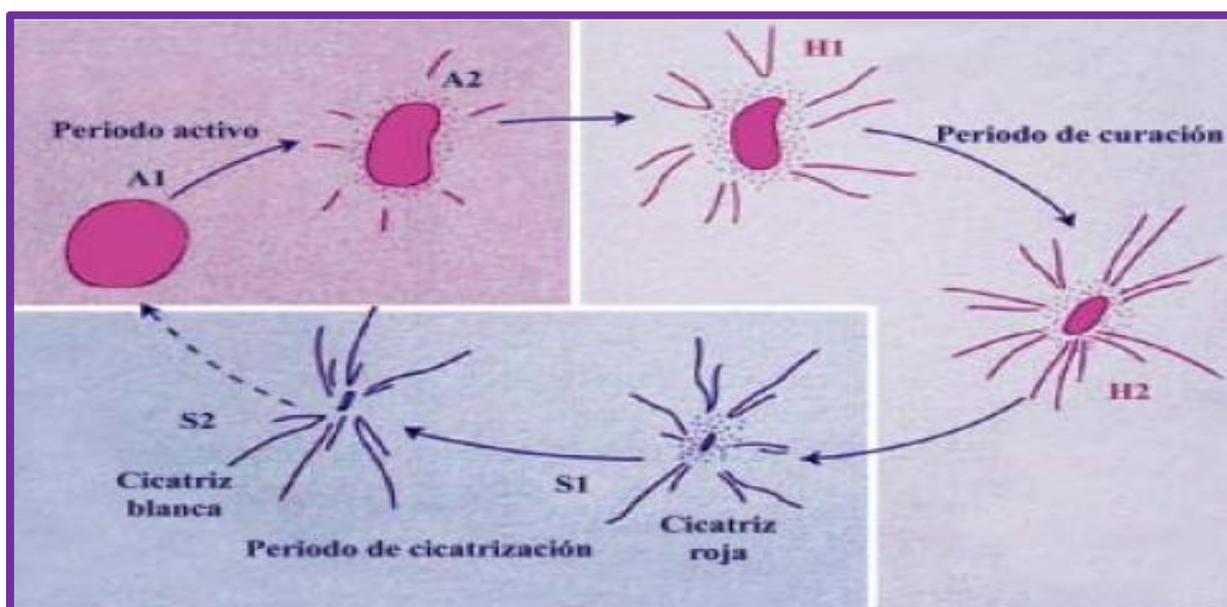
**TABLA 3: Clasificación de Sakita-Miwa**

ESTADIOS	MANIFESTACIÓN
<b>Activa</b>	
<b>A1</b>	La mucosa que rodea está edematosamente hinchada y el epitelio de regeneración no es visto endoscópicamente.
<b>A2</b>	El edema que la rodea se ha reducido, el margen de la úlcera es claro, y una ligera cantidad de epitelio de regeneración se ve en el margen de la úlcera. Un halo rojo en la zona marginal y una escara blanca circular en el margen de la úlcera son visualizados frecuentemente. Por lo general, la convergencia de los pliegues de mucosa puede ser seguidos hasta el margen de la úlcera
<b>Cicatrización</b>	
<b>H1</b>	Una fina capa blanca de regeneración del epitelio se está extendiendo en base de la úlcera. El gradiente entre el margen de la úlcera y la base de la úlcera se está convirtiendo en plano. El cráter de la úlcera es aún evidente y el margen de la úlcera es marcado. El diámetro del defecto mucoso es de aproximadamente la mitad a dos tercios de A1.
<b>H2</b>	El defecto es más pequeño que en H1 y la regeneración del epitelio cubre la mayor parte del piso de la úlcera. El área de la capa blanca es de aproximadamente un cuarto a un tercio que el de A1

<b>Curación</b>	
<b>S1</b>	El epitelio de regeneración cubre completamente el fondo de la úlcera. La capa blanca, ha desaparecido. Inicialmente, la región de regeneración es marcadamente rojo. Tras una minuciosa observación, muchos capilares pueden ser vistos. Esto se llama "cicatriz roja"
<b>S2</b>	En varios meses a unos pocos años, el enrojecimiento se reduce al color de la mucosa circundante. Esto se llama "cicatriz blanca"

Para la utilización de ésta clasificación, como desventajas se puede considerar que es necesario contar con experiencia, para el reconocimiento a nivel histológico, además de que cuenta con un ciclo evolutivo que es de gran importancia para que los endoscopistas puedan reconocer la lesión; otro punto desfavorable para ésta clasificación es que muchos histólogos y patólogos en la actualidad consideran a la curación como sinónimo de cicatrización. Es por eso que ésta, se encuentra en desuso. [Kaneco, 2000; HG, 2011]

### CICLO DE SAKITA-MIWA



**FIGURA 16:** En esta se muestra el ciclo evolutivo de la úlcera péptica que presenta Sakita-Miwa

[<http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00-0-1-00-0-0-11-1-00-00&a=d&c=imagineol&cl=CL1&d=HASH58bea7b9829b411043cd88.15.3.1>]

### C. Clasificación de Johnson

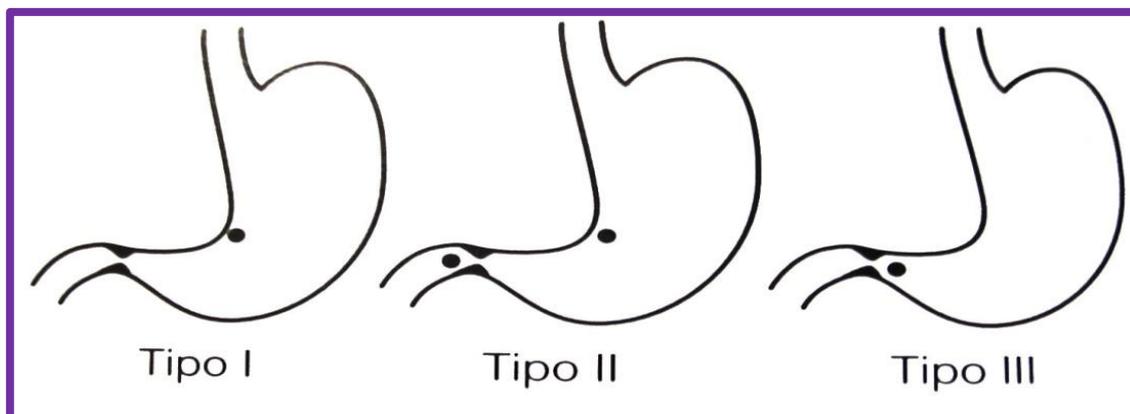
Actualmente se diferencian diversos factores causantes de úlcera péptica, asociados a la localización, en 1965 Johnson distinguió tres tipos y con posterioridad se añadieron otras dos para complementarse; gracias a esta clasificación se logra planear mejor el tratamiento quirúrgico de los pacientes. Al ser ésta la más sencilla y contar con una excelente precisión se convirtió en la más utilizada.

**TABLA 4: Clasificación de Johnson 1965 (modificada)**

<b>Tipo I</b>	Úlcera de localización en curvatura menor, cerca de la cisura angularis
<b>Tipo II</b>	Úlcera gástrica asociada con úlcera duodenal
<b>Tipo III</b>	Úlcera gástrica prepilórica
<b>Tipo IV</b>	Úlcera gástrica alta cercana al fondo
<b>Tipo V</b>	Estómago con úlceras múltiples, con alto riesgo de perforación y hemorragia

Su fundamento se basa en Histopatología, es decir que solo es posible realizarla mediante una biopsia, tomada por endoscopia. [AMEG, 2010; HG, 2011]

#### CLASIFICACIÓN DE JOHNSON



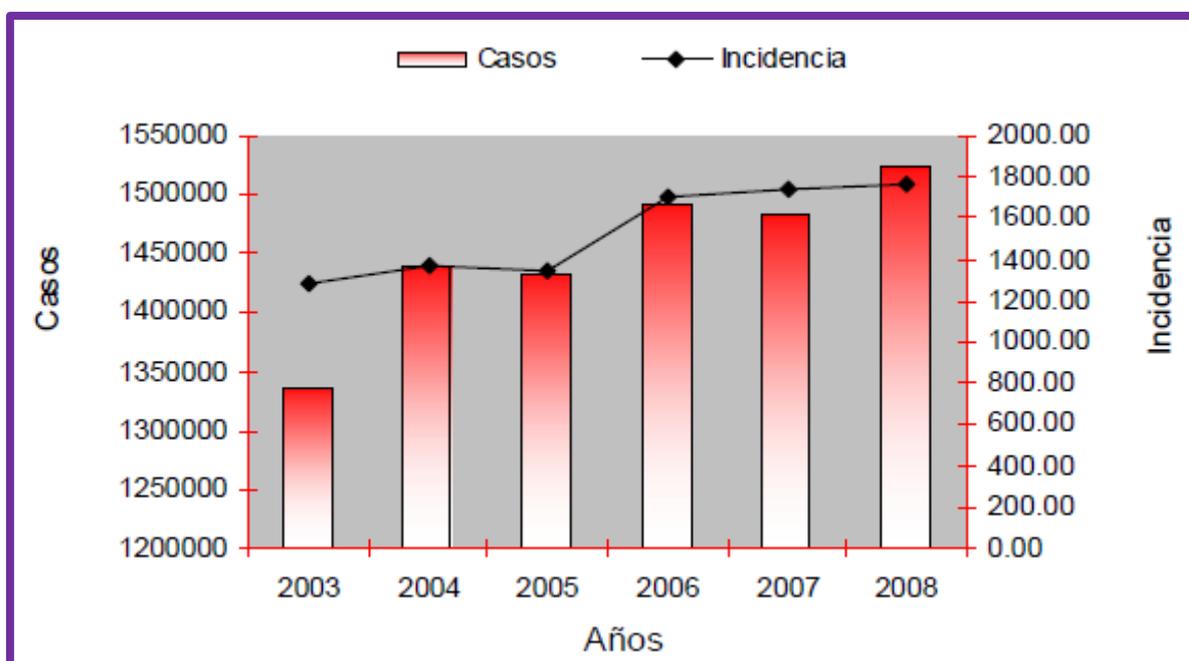
**FIGURA 17:** En ella se muestra la localización de las úlceras de acuerdo con la clasificación de Johnson [http://es.scribd.com/doc/34793425/Ulcera-gastrica]

## 2.8.5 Epidemiología e Incidencia

Desde hace más de un siglo las úlceras, gastritis y duodenitis constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. La úlcera gastroduodenal es una de las patologías más comunes del hombre. Pues alrededor el 10% de la población padece de una úlcera gástrica a lo largo de su vida. Hoy se sabe que la bacteria *H. pylori* es la causante del 90% de las úlceras duodenales o intestinales y hasta 80% de las gástricas o estomacales.

En nuestro país, la *H. pylori*, el tabaco, el rol de estrés y el consumo de AINE's, son los factores más agravantes para el desarrollo de úlcera gástrica. Se calcula que 50% de la población adulta, 20% de niños menores de 10 años y 80% de las personas mayores de 70%, están infectados por *H. pylori*. Al revisar la situación epidemiológica en el año 2003 de las úlceras, gastritis y duodenitis, se reportan 1 335 714 casos y una incidencia de 1 281.71. Para el 2008, se mantuvieron en el mismo lugar con 1 523 116 casos y una incidencia de 1 767.07 por 100 000 habitantes. Durante este periodo el comportamiento epidemiológico fue ascendente. [SNVE, 2010; Ferrer, 2009]

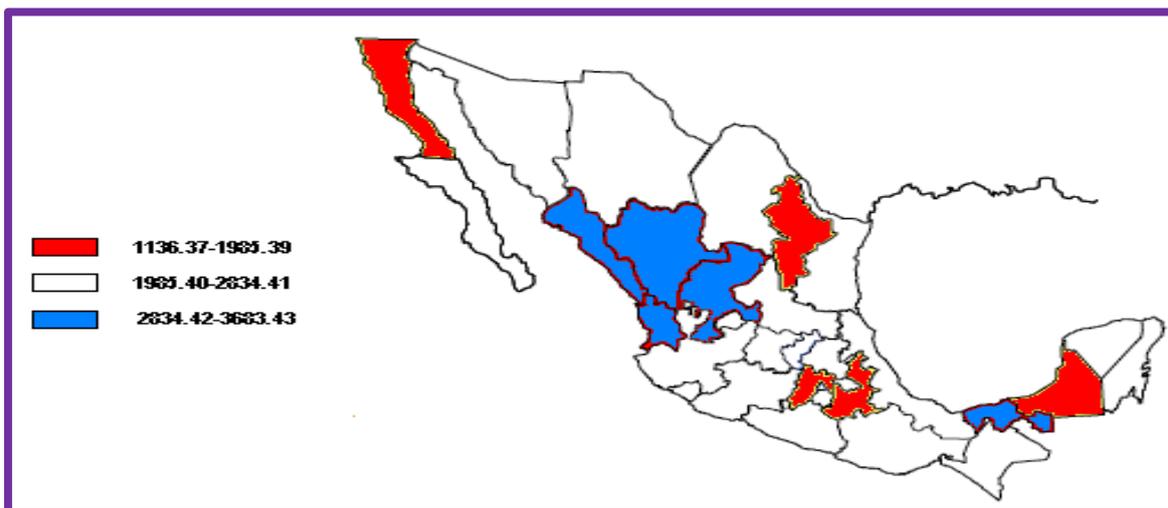
### CASOS DE INCIDENCIA DE ÚLCERA, GASTRITIS Y DUODENITIS



**FIGURA 18:** En ella se muestra los casos e incidencia de úlcera, gastritis y duodenitis, en México 2003-2008; con la incidencia por 100 000 habitantes [\[http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/2010/sem18.pdf\]](http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/2010/sem18.pdf)

Para el 2008 por 100 000 habitantes la distribución de las entidades federativas por incidencia fue la siguiente, las más altas fueron: Nayarit, Tabasco, Durango, Sinaloa, y Zacatecas. Y las incidencias más bajas: Baja California, Puebla, Quintana Roo, México, y Nuevo León.

### INCIDENCIA DE ÚLCERA, GASTRITIS Y DUODENITIS POR ENTIDAD FEDERATIVA

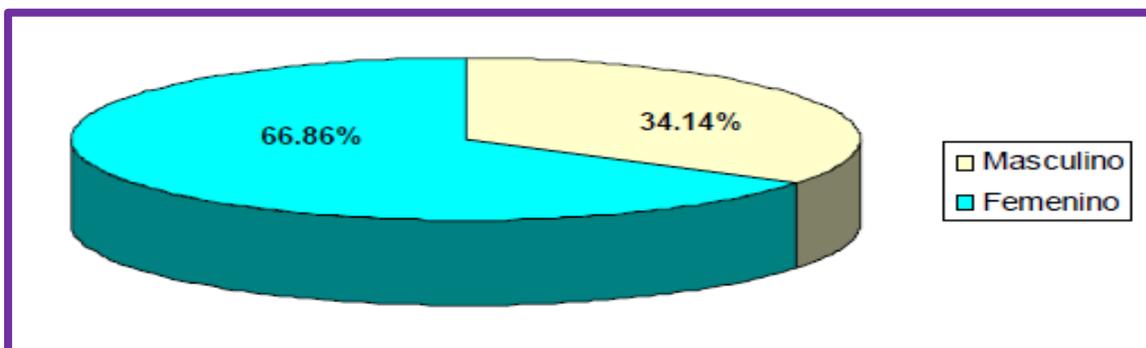


**FIGURA 19:** En ella se muestra la incidencia por entidad federativa de úlcera, gastritis y duodenitis, en México 2008; con la incidencia por 100 000 habitantes

[<http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/2010/sem18.pdf>]

Con respecto al sexo, en el 2008 el mayor porcentaje de los casos correspondió a las mujeres con un 66.86% y una incidencia de 2 269.67, mientras que los hombres fue de 34.14% y una incidencia de de 1 238.12 ambas por 100 000 habitantes. [SNVE, 2010]

### PORCENTAJE DE ÚLCERA, GASTRITIS Y DUODENITIS POR GÉNERO



**FIGURA 20:** En ella se muestra el porcentaje por género de úlcera, gastritis y duodenitis, en México 2008; con la incidencia por 100 000 habitantes [<http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/2010/sem18.pdf>]

Sin embargo se registra que la úlcera duodenal es la más frecuente en varones. Y la incidencia máxima de la úlcera duodenal se produce entre los 55 y los 65 años, mientras que en la gástrica esta incidencia alcanza una meseta a los 25 años en el varón y 45 en la mujer. [Ferrer, 2009]

**Estas estadísticas, pertenecen al sistema único de Información para Vigilancia Epidemiológica que se lleva en la Dirección General Adjunta de Epidemiología en México. Cada semana se notifica un informe, los datos anteriores fueron obtenidos del boletín de la semana 18, del 2 al 8 de mayo del 2010.** [SNVE, 2010]

### **2.8.6 Signos y Síntomas de la úlcera péptica**

Las manifestación más frecuente es el dolor epigástrico con acidez, en forma de “Hambre dolorosa”, que a menudo ocurre por las mañana temprano, entre las comidas o durante la noche, pero puede aparecer en cualquier parte del día; y al igual que la gastritis el dolor se calma con la ingesta de alimentos, pero no se detiene. Se llega a describir como hambre dolorosa, como un dolor penetrante o quemante; pero en muchos pacientes los síntomas pueden ser muy leves o incluso estar ausentes. [Moreira, 2004; Argente, 2005]

La acidez, es una de las manifestaciones más frecuentes y puede o no estar acompañada de dolor; la pirosis (sensación de ardor retroesternal que puede llegar hasta la boca) está más relacionada con el reflujo esofágico que se observa en la úlcera péptica. [Argente, 2005]

Otras manifestaciones que pudieran presentarse son las nauseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento, hinchazón abdominal, alteración del ritmo intestinal, meteorismo, pesadez gástrica, anemia, anorexia y pérdida de peso; no obstante estos se encuentran más relacionados con las complicaciones de la úlcera; pues también puede presentarse hematemesis y/o melena, que se acompaña con la disminución importante del hematocrito. Pues al ser la hemorragia una complicación de esta patología, la pérdida de sangre es un signo, muy frecuente. [Mcphee, 2003; Argente, 2005; Ferrer, 2009]

La úlcera duodenal presenta dolor después de la ingesta de alimentos, dura un par de horas, puede ser nocturna y disminuye al comer; mientras que en la gástrica no existe una relación con la comida tan marcada, suele ser un dolor más intenso y viene acompañado de anorexia y pérdida de peso. Estos últimos signos y síntomas, pueden ayudar con la diferenciación del diagnóstico, ya que es muy difícil en ocasiones saber la localización de la úlcera. [Argente, 2005]

Con frecuencia los síntomas suelen ser soportables y no interfieren con el ritmo de vida de las personas, a menos que estos sean causados por las complicaciones de úlcera, en donde los dolores que se padecen pueden incluso desencadenar en una hospitalización. Por otro lado es importante considerar que la sintomatología “clásica” también se puede presentar en otras enfermedades, por lo que al explorar al paciente con enfermedad ulcerosa péptica se debe realizar un diagnóstico diferencial. [Ferrer, 2009]

### **2.8.7 Diagnóstico de la úlcera péptica**

El de la enfermedad ulcerosa péptica, incluye dos aspectos esenciales; el diagnóstico de la enfermedad ulcerosa *per se* y el diferencial con una lesión ulcerada maligna y el diagnóstico etiológico de una lesión ulcerosa.

#### **Diagnóstico de la lesión ulcerosa péptica**

La elección del método diagnóstico va a depender en gran medida de la accesibilidad y disponibilidad al mismo y de la experiencia en la técnica del explorador. Sin lugar a dudas la endoscopia es más sensible y específica que la radiología, y además permite la realización de biopsias y aplicación en caso necesario de tratamiento endoscópico (úlceras sangrantes). Es recomendable una vez diagnosticado con esta patología, que se realicen biopsias periódicas para tener un margen aceptable de benignidad de la úlcera.

#### **Diagnóstico etiológico de la lesión ulcerosa péptica**

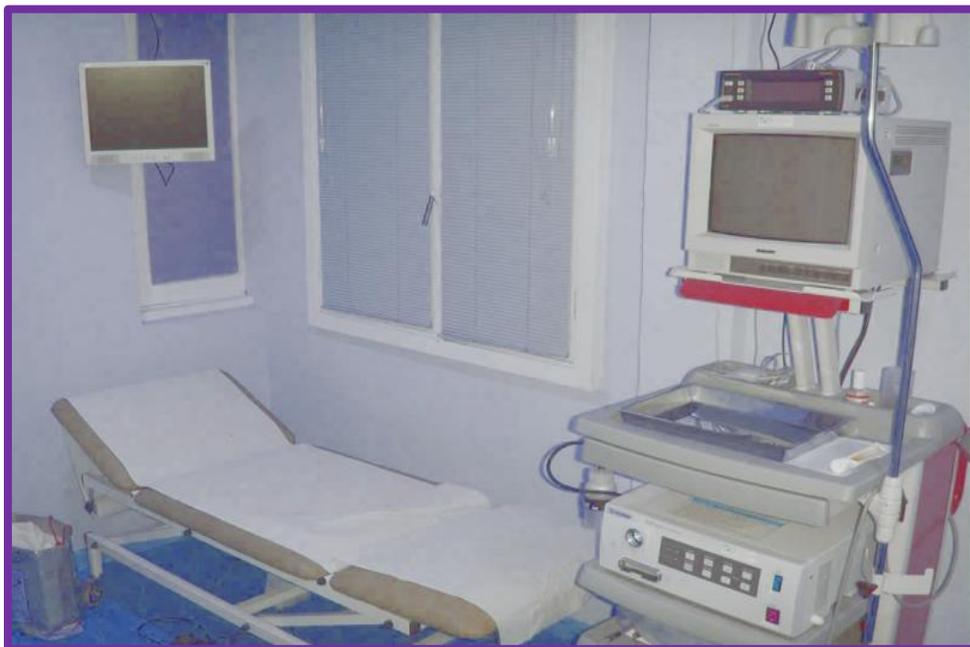
Debe realizarse una anamnesis dirigida investigando el antecedente de consumo de fármacos potencialmente gastroerosivos (AINE's, corticosteroides, anticoagulantes, etc.), el historial familiar a cerca de esta patología, incluso sus hábitos alimenticios. [Rodrigo, 2008]

Pues en caso de sospechar que la enfermedad haya sido ocasionada con el consumo de AINE's, es recomendable realizar un recuento de Hemoglobina, de VCM (Volumen Corpuscular Medio), Test de sangre oculta en heces, recuento de hematíes marcados con Cr<sup>51</sup> (Para estimar la pérdida hemática crónica y leves en relación con uso prolongado de AINE's), medición de la actividad de ciclooxigenasa, estudio de salicilatos séricos y niveles séricos de pepsinógeno (Pg) como marcador de riesgo. [Rodrigo, 2008; Ferrer, 2009]

Como explicamos antes, al igual que la gastritis la úlcera péptica tiene como factor etiológico la *H. pylori* por tanto al detectar esta bacteria, es posible diagnosticar la enfermedad ulcerosa. Y para lograrlo se realizan métodos ya sea no invasivos o invasivos, como ya fueron mencionados.

Al no ser relacionada la etiología a la *H. pylori* o a los AINE's, al presentar resistencia a los tratamientos o al tener úlceras recurrentes, la presencia de esta enfermedad se debe atribuir a otros factores. Y por tanto se recomienda la realización de estudios de secreción ácida gástrica (BAO y MAO), determinaciones séricas de gastrina y pepsinógeno I, y exploraciones con técnica de imagen (tomografías computarizadas de imagen, arteriografía, ecoendoscopia). [Rodrigo, 2008]

### SALA DE ENDOSCOPIA



**FIGURA 21:** En ella se muestra un aparato especializado para realizar endoscopías, el único diagnóstico eficaz para la úlcera péptica [<http://www.digestivohernandezguerra.com/servicios.html>]

## VIDEOENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA I



**FIGURA 22:** En ella se muestran imágenes endoscópicas del duodeno (lado izquierdo) y estómago (lado derecho), sin ninguna lesión.

[[http://pqax.wikispaces.com/file/view/TEMA\\_29\\_PATOLOG%C3%8DA\\_DEL\\_EST%C3%93MAGO.pdf](http://pqax.wikispaces.com/file/view/TEMA_29_PATOLOG%C3%8DA_DEL_EST%C3%93MAGO.pdf)]

## VIDEOENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA II



**FIGURA 23:** En ella se muestran imágenes endoscópicas del duodeno (lado izquierdo) y estómago (lado derecho), con una lesión ulcerosa.

[[http://pqax.wikispaces.com/file/view/TEMA\\_29\\_PATOLOG%C3%8DA\\_DEL\\_EST%C3%93MAGO.pdf](http://pqax.wikispaces.com/file/view/TEMA_29_PATOLOG%C3%8DA_DEL_EST%C3%93MAGO.pdf)]

## 2.9 Modelos experimentales para la inducción de úlcera

Los modelos experimentales son una serie de procedimientos sistemáticos empleados en estudios científicos; estos se desarrollan para explicar las relaciones que pueden existir entre los diferentes aspectos de la información; un buen modelo integra de forma ordenada y consistente varias referencias y datos, que ayudan a reproducir infinidad de veces una acción y con ello observar lo que en una sola ocasión no se nos permite estudiar y analizar [Nava, 2010]

Un método experimental permite obtener la mayor cantidad de información válida a cerca de una investigación, teniendo en cuenta el factor costo y el uso adecuado del material disponible mediante métodos que permitan disminuir los errores experimentales.

De la misma forma se sabe que los modelos experimentales son herramientas biológicas que han permitido el estudio de procariontes (bacterias y otros microorganismos) y eucariontes (animales y vegetales), facilitando el conocimiento de los procesos de la vida tanto naturales como patológicos. Por tanto el uso de animales de laboratorio en algunos modelos experimentales representa un elemento fundamental en el desarrollo de avances en la prevención y tratamiento de enfermedades, por lo cual, es adecuado conocer su manejo, respetando los derechos de los animales de acuerdo a los tratados de Helsinki 1964. (Una declaración de la Asociación Médica Mundial, que propone principios éticos, que sirvan para orientar a los médicos y a otras personas que realicen investigación médica). [Hernández, 2006; Muñoz, 2010]

Los resultados de un experimento de esta índole, dependen en gran parte del manejo de los animales, al grado que un mal manejo puede invalidarlo. También es importante señalar que existen otros factores que pueden alterar el resultado, entre ellos destacan la constitución física y el estado inmunológico del animal, de tal forma que el manejo adecuado de los reactivos biológicos (fármacos) depende de factores subjetivos y objetivos que actúan en forma diferente en cada sujeto de experimentación.

---

Entre los animales más utilizados en una investigación y por ende los mayormente reproducidos en los bioterios, son el ratón, rata, conejo, hámster, cuyo y chimpancés. Otros animales que se usan en menor medida como modelos experimentales son: gato, perro, peces, tortugas, cerdos, aves en general, ranas, hurones, cabras, ovejas, bovinos, equinos, Chinchilla y armadillo [Muñoz, 2010]

Los animales en el laboratorio se han utilizado para suplir necesidades requeridas, tales como:

- a. **Materia prima:** para ser expuesto a variables experimentales, donde se espera un resultado
- b. **Reactivo biológico:** Por tratarse de un sujeto experimental se le llama sustrato (animal) que se le añade otro reactivo (tratamiento) y posteriormente se observa el producto de la reacción (cambio en variables biológicas), siendo capaz de generar una respuesta confiable, reproducible y comparable. La pureza de este sustrato animal, debe ser controlada, vigilada y comparada, al igual que otro reactivo químico o físico, sin olvidar su posible contaminación de origen biológico, por ejemplo: cuando se utilizan para ver los efectos farmacológicos de drogas suministradas durante un estudio.
- c. **Modelo biológico:** Cuando se utiliza para extrapolar resultados de una especie animal a otra (incluido el hombre), en busca de mejoramiento de las pautas de tratamiento existentes [Vásquez, 2007]

En los modelos *in vivo* se emplean animales como reactivos biológicos porque son adecuados para las evaluaciones y diagnósticos de la actividad preclínica.

Los modelos experimentales para la inducción de úlceras tienen como fin el evaluar la eficacia de los tratamientos terapéuticos, estos deben reproducir el padecimiento lo más semejante como sea posible. [Martínez, 2005]

Para la inducción de úlceras gástricas como modelo experimental en ratas, comúnmente se utiliza una variedad de métodos:

1. Ligado de píloro

2. Formación de úlcera por estrés (ejercicio forzado, cirugías de la columna vertebral, aplicación de choques eléctricos, frío, etc.)
3. Por la administración estandarizada de AINES (Ácido acetilsalícilico, Indometacina, Naproxeno)
4. Administración de sales biliares
5. Administración de etanol absoluto o en varias concentraciones
6. Administración de solución de glucosa concentrada

Todos estos agentes inductores ejercen una acción lesiva a la mucosa gástrica y duodenal, y se fundamentan en alterar los mecanismos de defensa del tracto gastrointestinal, pues se conoce que existe en el estómago un equilibrio entre los factores agresores (HCl y pepsina) y los mecanismos protectores. Pueden ser clasificados, de acuerdo a su acción de transgresión a los siguientes mecanismos de defensa:

1. La barrera muco-bicarbonato que crea un gradiente constante de pH necesario para mantener neutra la superficie de las células epiteliales.
2. Los surfactantes (fosfolípidos anfotéricos) que aumentan la hidrofobicidad de las membranas haciéndolas más resistentes a agentes hidrofílicos agresores. Junto con los surfactantes se encuentran los sulfhídricos no proteicos que se ligan a radicales libres protegiendo así el epitelio.
3. Provisión de nutrientes o el suministro del oxígeno.
4. Secreción de iones  $H^+$  (alterados la incorporación de los agentes nocivos e irritantes).

Estos modelos son utilizados porque representan los agentes etiológicos más comunes en la patología de la úlcera péptica humana; permiten contar el número de lesiones, medir su tamaño y su evaluación es semicuantitativa debido a que la puntuación atribuida a los diferentes tipos de lesión proporciona un índice (índice de lesión) que refleja la gravedad de la lesión de la mucosa [Benítez, 1998]

Como los agentes inductores de la úlcera ejercen una acción lesiva por diferentes mecanismos, es necesario reconocer el mecanismo por el cual lo realiza; algunos de ellos son:

### a. Lesión gástrica inducida por estrés (Método Senay y Levine, 1967)

Senay y Levine fue uno de los primeros modelos experimentales registrados, que comprobó que al someter a estrés a los animales de experimentación, se provoca una lesión gastrointestinal. Su modelo consistía en colocar a los animales en recipientes estrechos con la finalidad de estresar al animal por su reducción de movilidad, llenas de agua fría para generar a su vez una hipotermia, durante un par de horas, para después sacrificarlos. Este modelo ha sido modificado infinidad de veces por Murakami et. al. 1985, Glavin-Szabo 1992, Yesilada et. al. 1993, Toso-Skliar 2003, por nombrar algunos. [Toso, 2003]

El estrés inducido por la inmovilización y manutención de los animales en frío produce lesiones hemorrágicas agudas en la mucosa gástrica semejantes a las úlceras inducidas por el estrés en el hombre. Pues los animales que son sometidos a estrés suelen presentar úlceras sangrantes en pocas horas como efecto negativo de los mecanismos de defensa desencadenados.

### RATAS WISTAR SOMETIDAS A ESTRÉS



**FIGURA 24:** En ella se observan diferentes métodos físicos que provocan estrés al animal

[<http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v108n4/v108n4a10.pdf>; <http://www.unperiodico.unal.edu.co/dper/article/ratas-maquinas-olfativas-para-detectar-explosivos/index.html>; [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1134-80462007000400007&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1134-80462007000400007&script=sci_arttext)]

Los factores que producen estrés son muy variados, entre ellos podemos mencionar hipotermia, los esfuerzos durante competencias o entrenamientos, el hacinamiento o sobrealimentación en pistas de engorde. Utilizando un modelo experimental en ratas, sometidas a hipotermia e inmovilización, se observó que la hipotermia causa una alteración primaria en la microcirculación mucosal (alteración en el flujo sanguíneo) que provoca una disminución en la secreción del mucus y bicarbonato debilitando la barrera mucosa gástrica. Paralelamente se produce un aumento de la motilidad gástrica, la activación de centros hipotalámicos aumentan la contractilidad muscular gástrica y la secreción de ácido gástrico, que actúa provocando un efecto erosivo mecánico favoreciendo el desprendimiento de mucus. La estimulación por estrés también activa nervios vágales que estimulan la secreción de la gastrina, mediante la liberación del péptido liberador de la gastrina y otras fibras vágales, se libera acetilcolina que actúa incrementando las secreciones del ácido y la pepsina; por tal motivo se le reconoce como un mecanismo complejo multifactorial.

Por tanto el debilitamiento de la barrera mucosa y el efecto erosivo permiten que el ácido clorhídrico llegue hasta la superficie gástrica lesionándola. [Toso, 2007; Huitrón, 2009]

Cabe mencionar que la administración de AINE's en animales sometidos a estrés produce una acción sinérgica provocando efectos más agresivos sobre la mucosa gástrica. [Toso, 2007]

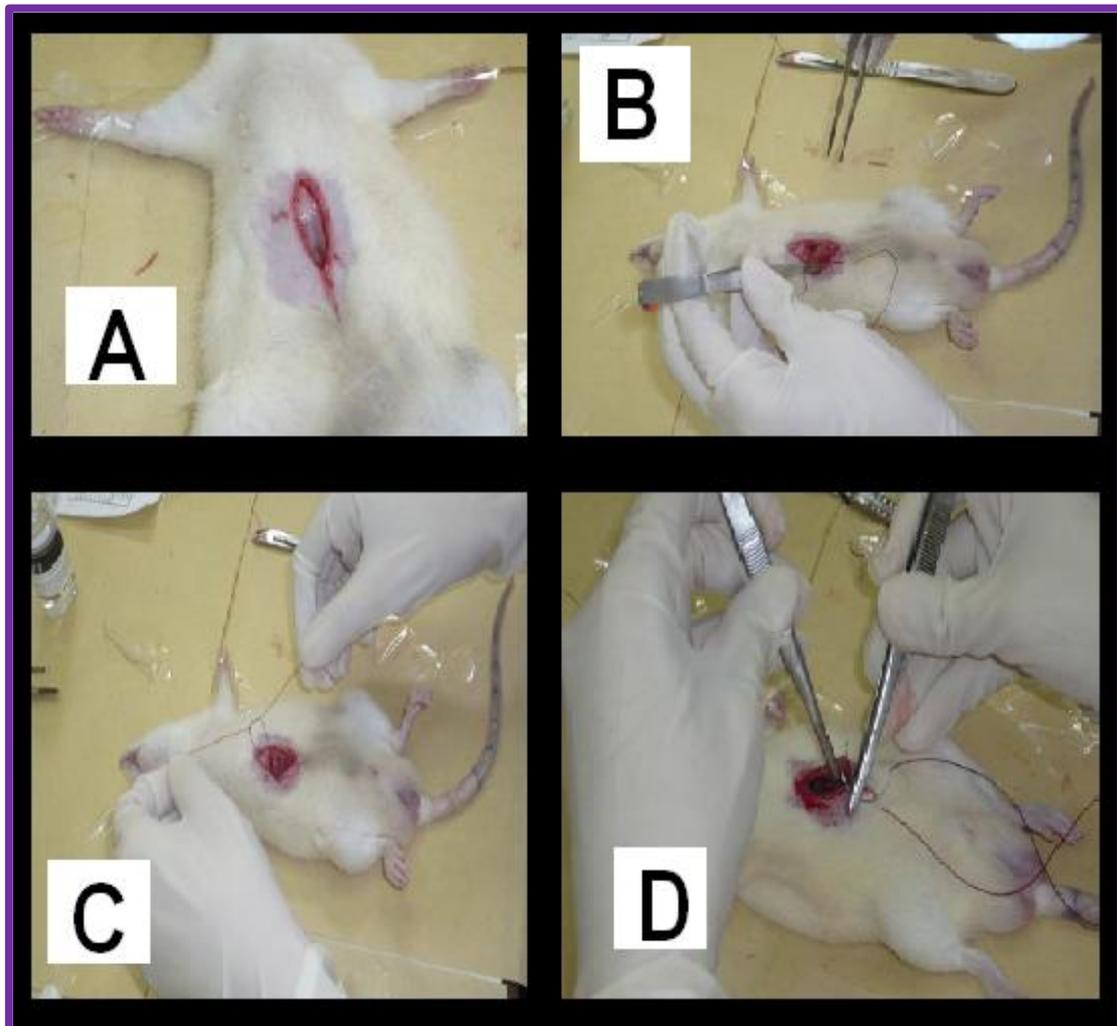
#### **b. Lesiones gástricas por Ligado de píloro y Lesiones gástricas por sales biliares**

El método de ligado de píloro fue descrito por Shay y otros 1945, se realiza haciendo una incisión abdominal pequeña, posteriormente se liga a la altura del píloro (entre Estómago e Intestino delgado) a fin de que el contenido del intestino no mezcle con el contenido gástrico, deben evitarse traumatismos para que no interfieran con los resultados; esto se realiza para aumentar la secreción gástrica, la misma que al estar en mayor tiempo en contacto con la mucosa gástrica ocasiona lesiones gástricas, además de que se genera estrés, que incrementa la

producción de ácido y pepsina; lo que al encontrarse en mayor contacto con la mucosa gástrica provoca la aparición de úlceras. [Varas, 2009; Álvarez, 1998]

Es un método que muchos autores emplean, para evaluar el efecto antsecretor de alguna sustancia y no solo como inductor de úlceras gástricas, por lo que evalúan la acidez total, la cantidad de pepsina y gastrina secretada, entre otros. Esto se realiza después de recolectar el contenido gástrico del estómago *post mortem*, y se emplean otros métodos como la titulación con NaOH o métodos colorimétricos. Cabe resaltar que debe administrarse anestesia a los animales de experimentación, para someterlos a la pequeña cirugía, esto con fin de evitar sufrimiento innecesario y tener consideraciones éticas. [Varas, 2009]

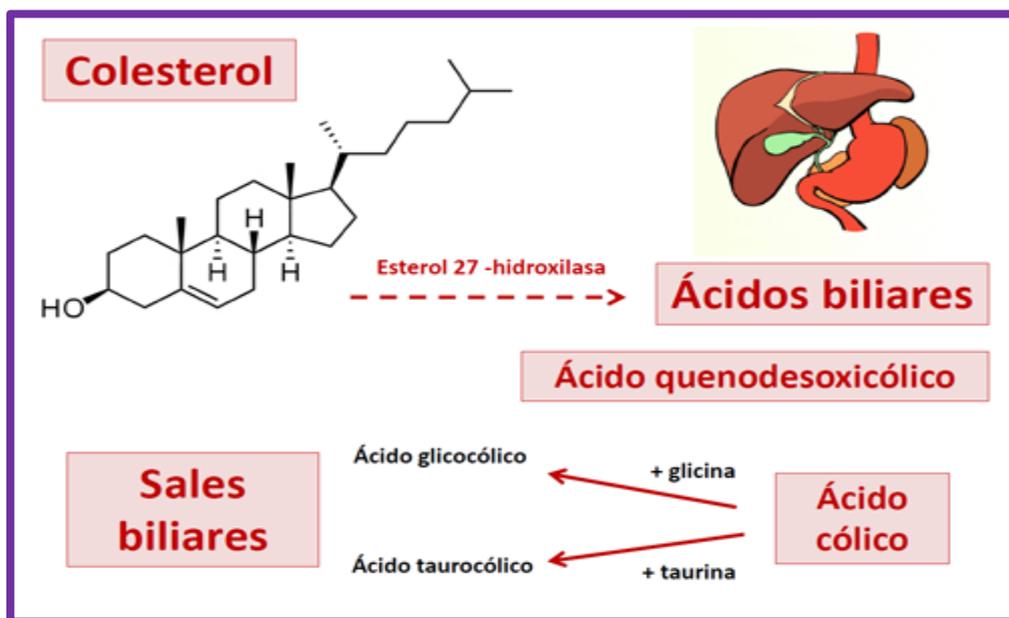
### LIGADURA DE PÍLORO EN RATA WISTAR



**FIGURA 25:** En ella se muestran los pasos consecutivos de una ligadura de píloro, en donde: A) Corte abdominal, B y C) Ligadura de píloro y D) Cierre de la cavidad abdominal. [Varas, 2009]

Las sales biliares son ácidos biliares mezclados con un catión, por lo general sodio o potasio, son ácidos esteroideos que se encuentran principalmente en la bilis, el ácido taurocólico y el ácido glicocólico (derivados del ácido cólico), representan aproximadamente el 80% de todas las sales biliares. Se sintetizan y segregan en hígado, y se concentran en la vesícula biliar. [Sernka, 1982]

### SÍNTESIS DE LAS SALES BILIARES



**FIGURA 26:** En ella se muestra como a partir del colesterol surgen las sales biliares, en el hígado

[<http://www.guiametabolica.org/informacion/que-son-los-acidos-biliares/>]

En 1959 William Beaumont describe por primera vez la hipótesis de que el daño epitelial, erosiones y úlceras, pudieran atribuirse a la presencia de bilis. Luego Dewr y colaboradores describieron los cambios patológicos asociados con reflujo biliar en pacientes sometidos a gastrectomías e introdujeron el término de gastritis por reflujo biliar, para definir esta entidad clínico-patológica. A lo largo de los años diversas investigaciones han concluido que el daño originado por los antiinflamatorios no esteroideos es similar a los producidos por sales biliares.

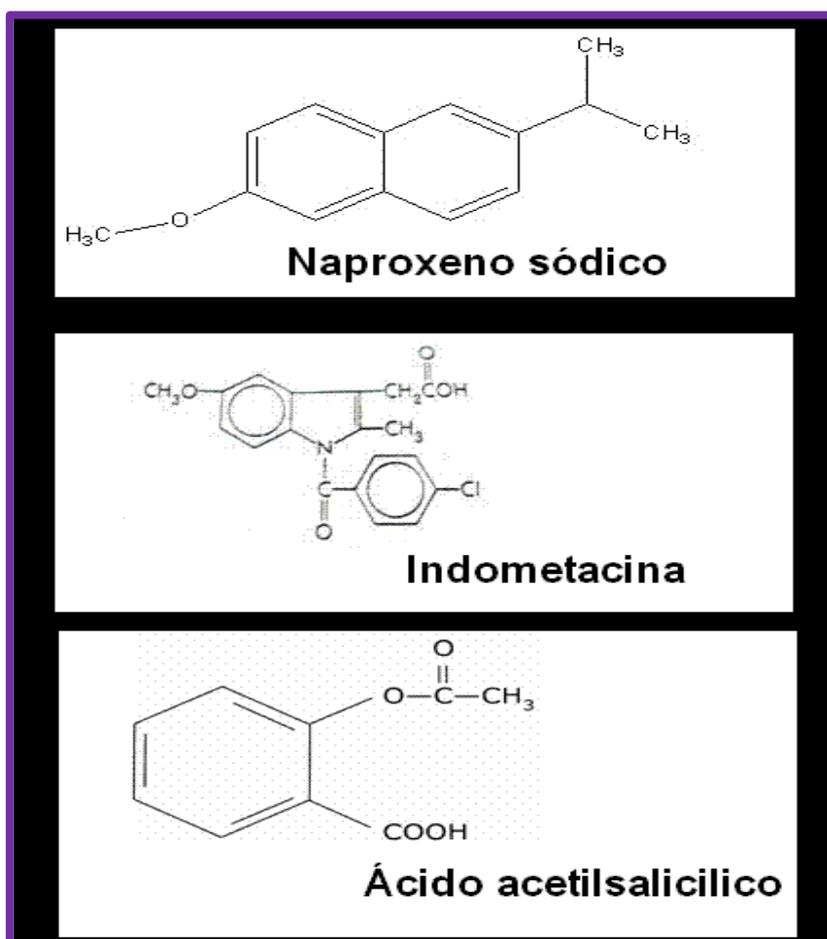
Estas sales en forma de reflujo duodenogástrico, erosionan la mucosa gástrica en conjunto con la lisolectina, que ayuda a romper la barrera mucosa. La ruptura de esta, modifica la difusión de hidrogenios produce vasodilatación y se libera histamina produciendo edema e hiperemia. Mediante la injuria crónica se liberan agentes proinflamatorios entre los cuales está el factor de crecimiento plaquetario que produce proliferación de fibroblastos. [Argento, 2000] Es por ese motivo que la

administración de estas sales es un posible inductor experimental, de la úlcera péptica.

**c. Lesión gástrica inducida por AINE's (Método de Djahanguri, 1969)**

Djahanguri 1969 es un método, que engloba la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), para producir lesiones gastrointestinales. El modelo Aguwa y Mittal 1981, por ejemplo, solo emplea la indometacina; al igual que está, el Ácido Acetilsalicílico, Piroxicam, Diclofenaco y el Naproxeno son AINE's, inhibidores de la COX1 y COX2, que al ser administrados oralmente producen lesiones gástricas, existe una gran variedad de AINE's y cada uno producen distintos tipos de daños, sin embargo la gran mayoría desencadena en una lesión de la mucosa gástrica generando úlcera péptica. [Hall, 2001; Kumar, 210]

**ESTRUCTURA DE ALGUNOS AINE's**



**FIGURA 27:** En ella se muestra las semejanzas en las estructuras químicas del Naproxeno sódico, Indometacina y Ácido acetilsalicílico. [<http://quimicaorganicacerro.blogspot.mx/>; <http://www.monografias.com/trabajos65/aines/aines2.shtml>; [http://www.bayaspirina.com.ar/que\\_es.asp](http://www.bayaspirina.com.ar/que_es.asp)]

La indometacina por ejemplo estimula la expresión Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ), entre otras sustancias, en la mucosa gástrica. En estas circunstancias se produce, a nivel celular, una reacción proteolítica con la participación de proteosomas que liberan el TNF  $\beta$ , un modulador de la transcripción a nivel nuclear que así liberado, induce la síntesis y expresión de moléculas de adhesión. Una vez producida la expresión de moléculas de adhesión, los neutrófilos se adhieren fuertemente al endotelio vascular y luego se produce la extravasación de neutrófilos y la activación de los mismos, con la consiguiente combustión respiratoria, producción de oxidantes y sustancias citotóxicas. [Boffill, 2008]

Induciendo así, una inflamación aguda limitada al intestino, observándose una ulceración de la mucosa, diarrea e infiltración de granulocitos y monocitos. Se sugiere que la recirculación enterohepática de la indometacina, es de vital importancia para producir el daño en el intestino delgado, donde el número elevado de bacterias entéricas probablemente amplifica el daño inicial de la indometacina. La supresión sistemática de la síntesis de prostaglandinas no sería un componente crítico del daño intestinal, para este fármaco. [Ramos, 2004]

Por otra parte el ácido acetilsalicílico y el Naproxeno, tiene un efecto tópico que es producido 60-90 minutos después de haber tenido contacto con la mucosa gástrica, pues induce la formación de petequias que evoluciona hasta formar una erosión. Este efecto depende del índice de disociación o pKa que tengan (entre 3 y 5 para estos casos), lo que significa que en una solución ácida aumenta la proporción de moléculas no ionizadas, muy liposolubles, que pueden cruzar la membrana plasmática, por tal razón estas drogas se concentran preferentemente en los lugares de mayor acidez.

Otro efecto que tienen estos AINE's es el sistemático este depende de la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas endógenas de la mucosa gástrica especialmente E1, E2 y I2, es por esa razón que los AINE's recibidos por vía parenteral también causan lesiones gastrointestinales. Al inhibirse estas prostaglandinas, se adelgaza la capa protectora, lo que decrece la gradiente de pH entre la luz gástrica y la superficie epitelial; también se altera la microcirculación submucosa, aumenta la retro difusión transcelular de hidrogeniones y se liberan radicales libres de oxígeno que son tóxicos, al reducirse esta barrera defensiva, la

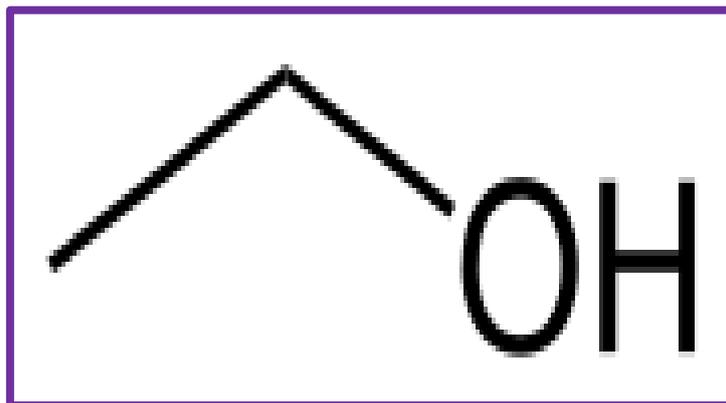
secreción ácido-péptica potencia el daño producido por los AINE's acrecentando las lesiones en la pared gástrica o intestinal. [Frisancho, 1997]

El ácido acetilsalícilico y Naproxeno, son muy utilizados en los modelos experimentales, debido a su severidad, al consumo que existe entre la población y a su efectividad; en cambio la indometacina, a pesar de ser considerada uno de los AINE's más potentes y con excelentes resultados para la generación de lesiones gastrointestinales a nivel experimental, tiene con desventaja la alta toxicidad reportada en los humanos y por tanto un bajo consumo.

#### **d. Lesión gástrica inducida por agentes necrotizantes (Método con alcohol de Robert y Col, 1979)**

Robert en 1979, fue el primero que utilizó al alcohol como agente inductor de la úlcera, esta sustancia, al ser una molécula con gran capacidad de incrementar el estrés oxidativo celular, incrementa la apoptosis celular que es uno de los principales tipos de muerte celular, además de producir inflamación, que desencadena en una necrosis. [Huamán, 2009]

#### **ESTRUCTURA DEL ETANOL**



**FIGURA 28:** En ella se muestra la estructura química del etanol, el tipo de alcohol que consume el hombre y con el que preferentemente deben realizarse los modelos experimentales. [<http://elcarbono-jane.blogspot.mx/2010/04/formas-alotropicas-del-carbono-se.html>]

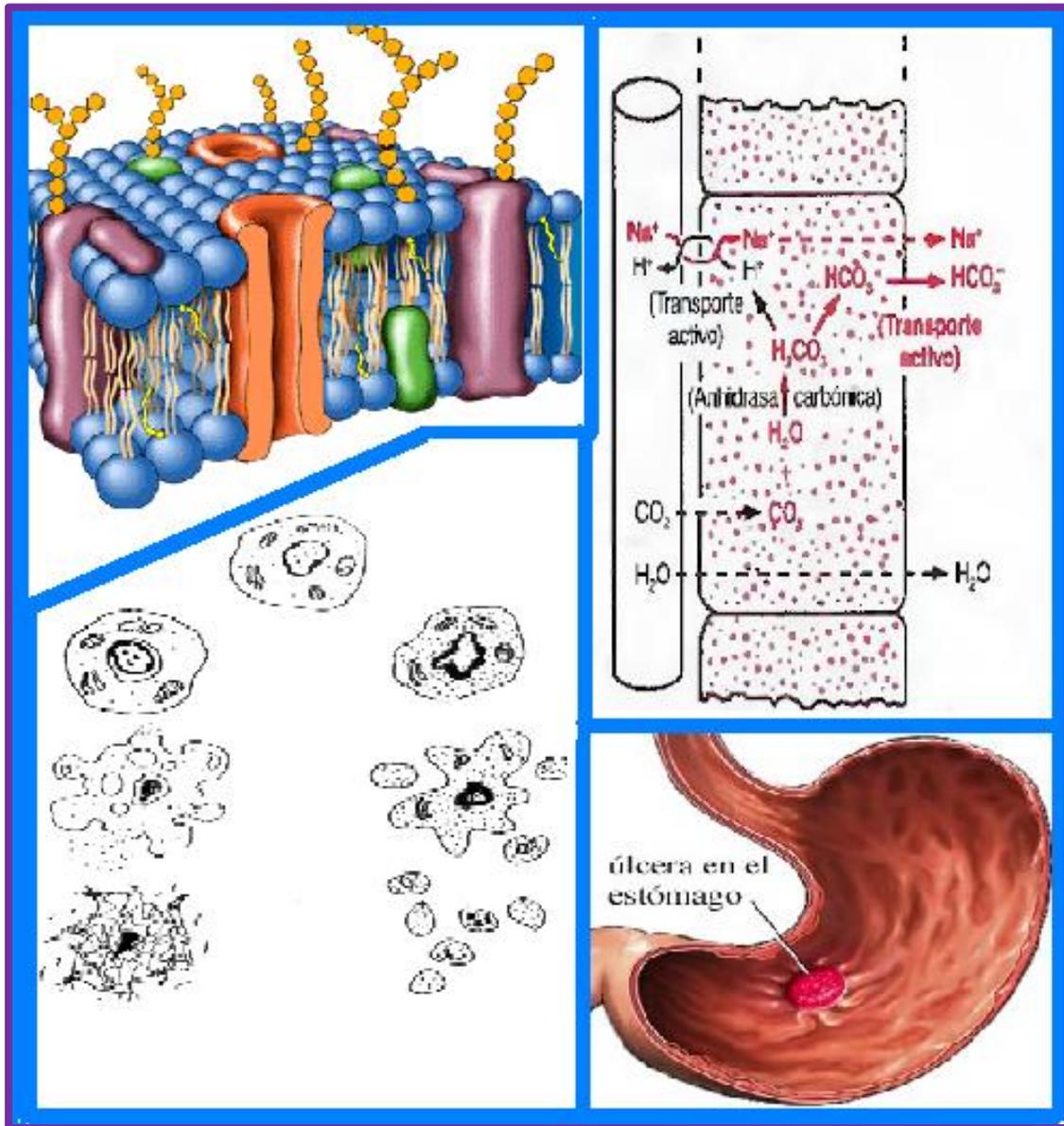
---

En general los factores involucrados es la inducción de úlcera gástrica con etanol son los siguientes:

- A. Disminución en la producción de moco gástrico
- B. Disminución de la motilidad gástrica
- C. Aumento de la producción de radicales libres
- D. Aumento en la liberación de histamina
- E. Aumento en el flujo sodio potasio
- F. Aumento en el flujo calcio
- G. Aumento en la producción de leucotrienos
- H. Disminución en la producción de prostaglandinas
- I. Disminución en el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica
- J. Aumento en la isquemia
- K. Aumento en la impermeabilidad vascular gástrica

Los alcoholes son sustancias químicas que solubilizan a los lípidos, estos son miscibles en agua y penetran rápidamente en los tejidos suaves, tales como la mucosa gástrica o duodenal; los alcoholes primarios incrementan la fluidez de la membrana hasta su posible solubilización, disminuyendo la mucina intracelular con una salida luminal de bicarbonatos y electrolitos a través del lumen, éste es uno de los efectos bioquímicos en su acción citotóxica a nivel gástrico. Otro de los efectos tóxicos es que a concentraciones elevadas, lesiona directamente en la mucosa gástrica, produciendo una necrosis profunda, ya que el etanol destruye el moco y las células epiteliales, independientemente de cualquier efecto en la secreción ácida, la lesión se caracteriza por la presencia de focos hipéremicos y hemorrágicos, comprometido exclusivamente el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica.

## MECANISMOS DEL ALCOHOL QUE DESENCADENAN EN ÚLCERA



**FIGURA 29:** En ella se muestra: La membrana celular (La membrana se hace miscible, incluso puede solubilizarse), La salida luminal de bicarbonatos (Esta es una acción citotóxica), el proceso de apoptosis (Muerte de células epiteliales) y una úlcera en estómago (El desenlace de todos estos daños).

[<http://www.saluddealtura.com/todo-publico-salud/preguntas-medicas-salud/preguntas-medicas-consultorio/ulcera-estomago0/>;

[http://cienciasdesalud.blogspot.mx/2010\\_02\\_01\\_archive.html](http://cienciasdesalud.blogspot.mx/2010_02_01_archive.html); [http://cienciasdesalud.blogspot.mx/2010\\_02\\_01\\_archive.html](http://cienciasdesalud.blogspot.mx/2010_02_01_archive.html);

<http://mijalpollak.blogspot.mx/2010/04/como-estaria-estructurada-la-membrana.html>]

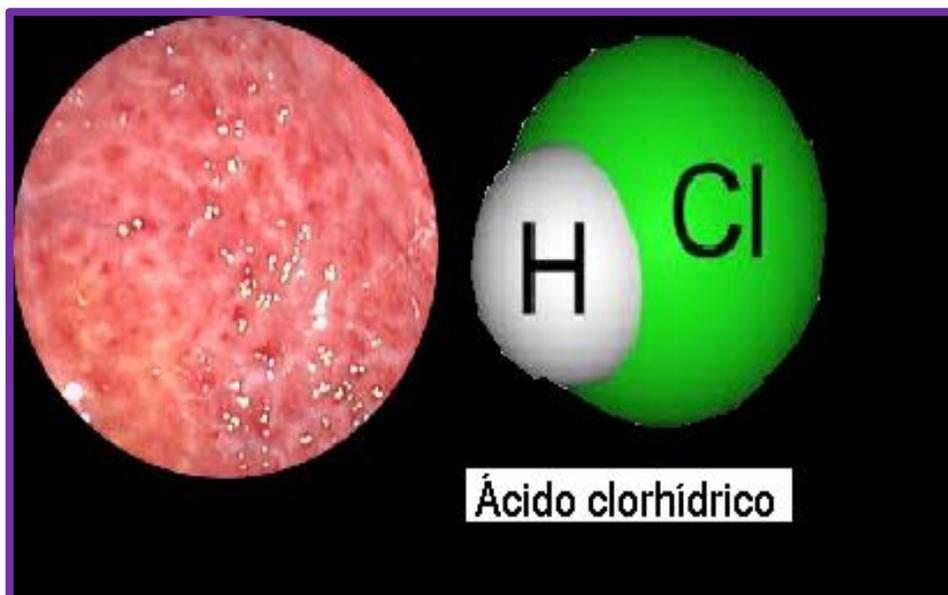
A concentraciones bajas el alcohol inhibe la síntesis de moco y la secreción de bicarbonato. Este tipo de sustancias estimula la formación de las lesiones vasculares, debido al efecto directo de la penetración del alcohol a la célula y un control indirecto de la liberación de productos vasoactivos. Además se ve modificada la permeabilidad de la mucosa gástrica en especial para los iones y las

macromoléculas, ocasionando una difusión inversa de iones hidrógeno (difusión back-ácida), así como un incremento en la concentración del sodio luminal.

En general la patogénesis involucra una alteración metabólica (inhibición del transporte de sodio) y su cambio físico por la modificación de la solubilidad lipídica, afectando la zona proliferativa. [Martínez, 2005]

Por otra parte, la implementación de ácido clorhídrico (HCl), como agente inductor es utilizado únicamente en combinación con etanol, como una variación del modelo, pues se ha comprobado que el efecto del alcohol ácido potencia el efecto del daño local en la mucosa, dando una lisis del 30 % mayor que si se utilizará por sí solo. [Escalona, 2008; Flores, 2009]

### LESIÓN GÁSTRICA Y ESTRUCTURA DEL ÁCIDO CLORHÍDRICO



**FIGURA 30:** En ella se muestra una lesión causada por la hiperacidez (HCl) del estómago y la estructura del ácido clorhídrico en 3D [<http://www.casapia.com/dietetica-herbolario/rafael-sanchez-naturopata/problemas-gastricos-articulo-informativo-de-rafael-sanchez-naturopata.html>]

#### **e. Lesión Necrohemorrágicas gástricas (Método CARDANFESC 2005)**

CARDANFESC es un modelo experimental estandarizado en la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), este método se fundamenta en la unión de dos sustancias, pertenecientes a los métodos antes mencionados; Alcohol y AINE's. Fue estandarizado por Daniel Martínez Fuentes 2005, quien utilizó alcohol absoluto a diversa concentraciones y Naproxeno al 2%.

---

Estudios realizados por Babak y Mohajer demostraron que el etanol a bajas dosis (menor o igual a 0.75%) no afecta la reepitelización. Así como los AINE's que a dosis (menor o igual 0.1 mM) tampoco la afecta. Sin embargo cuando se mezclan, se observa un efecto sinérgico provocando una marcada inhibición de la reepitelización en un 50%. Estudios también indicaron que la acción inhibitoria de la combinación etanol/AINE no es debida a la citotoxicidad celular de estos reactivos, ya que al ser agregados, ya sea en combinación o individualmente, no presentan una toxicidad significativa. Es por eso que su acción inhibitoria parece que es directamente en la reepitelización.

Los posibles mecanismos intracelulares involucrados en la inhibición de la reepitelización, se media por parte de la inhibición de la formación de filamentos de actina (filamento proteico helicoidal formado por la polimerización de moléculas globulares de actina. Principal constituyente del citoesqueleto de todas las células eucariotas y parte del aparato contráctil del músculo esquelético). El requerimiento central de los filamentos de actina para las células emigrantes, las cuales están involucradas en la fase temprana de la curación (rápida) de la úlcera péptica está bien establecido. La ruptura de los filamentos de actina conduce a una inhibición de migración epitelial.

Mientras que si administramos etanol o antiinflamatorios no esteroideos de forma particular, tiene mínimos efectos sobre los filamentos de actina, puesto que la combinación produce una desaparición casi completa de estos filamentos en el citoplasma, correlacionando con la inhibición de la migración celular.

Todo esto en combinación, con los mecanismos individuales de cada uno de los factores inductores de las lesiones gástricas, la capacidad del alcohol de romper la barrera de la mucosa gástrica a una concentración bajas y de estimular la secreción ácida y que los AINE's inhiben la síntesis de prostaglandinas dando como consecuencia la inhibición de la secreción de moco; producen una lesión gástrica severa. [Araiza, 2007; Lozano, 2011]

## 2.10 Animales como Reactivo Biológico

El uso de seres vivos con el fin de adquirir conocimientos data de épocas lejanas, grandes personajes de la ciencia como Leonardo Da Vinci, Schopenhauer, Pasteur, Koch, Lister, Salk entre otros, utilizaron animales para conseguir este fin, incluso en épocas más antiguas los Babilónicos o los Persianos, tenían permiso de experimentar con humanos y aunque esto era en los condenados a muerte, con los años se volvió un acto de barbarie. En la actualidad solo se utilizan animales, estos son requeridos primordialmente en las áreas científicas (investigaciones biomédicas), pruebas de constatación, diagnóstico, elaboración de vacunas y enseñanza.

A pesar de que se estima que mundialmente millones de animales son utilizados, es difícil llevar un control adecuado de las experimentaciones realizadas, pues existen autoridades en algunos países que no exigen que esto se documente, entre ellos México. Sin embargo, muchos países, como Finlandia, Italia, Helsinki, Hong Kong, Venecia, Sudáfrica, Washington, entre otros, se han unido para adoptar un principio ético para las investigaciones médicas, sobre todo aquellas que utilicen animales de experimentación, todo esto a través del tratado de Helsinki, que busca una uniformidad mundial, para el trato animal. [Aluja, 2002]

México, por su parte con el propósito de mejorar el sistema actual de la investigación con animales, el 28 de junio del 2001, la secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, publicó en el Diario Oficial del Gobierno Mexicano; la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, "Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio".

Esta Norma establece las características que debe de tener un Bioterio, desde la ventilación, hasta el tamaño de las jaulas en donde deben ser contenidos, los ingredientes de los alimentos, las indicaciones para el traslado de los animales, su confinamiento, además contiene lineamientos para técnicas experimentales, anestesia, analgesia, administración de fluidos y sustancias, métodos permitidos de

eutanasia, incluso especifica el tipo de personal que se requiere y el mínimo conocimiento que éste debe tener.

### ANIMALES PROTEGIDOS POR LA NOM-062-ZOO-1999



**FIGURA 31:** En ella se muestran ejemplos de animales, que protege la Norma “Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio”.

[<http://www.cuautitlan.unam.mx/sitios/cicuae/normas.html>]

---

Pues es necesario que el experimentador tenga una capacitación previa, pues si bien es un privilegio disponer de los animales de experimentación, este conlleva responsabilidades; con los conocimientos recientes referentes a que los animales cuentan con facultad de darse cuenta del entorno, capacidad de sentir dolor, miedo y ansiedad, nos obliga a evitarles, hasta donde sea posible, situaciones que les genere estrés patológico, dolor y malestar. [Aluja, 2002; CÉFM, 2007]

Como se menciona anteriormente es de suma importancia para la realización de modelos experimentales, el conocimiento del animal que se utilizará en la experimentación. Se trata de un animal como reactivo biológico que cuya calidad genética y ambiental ha sido controlada y asegurada, por tanto, es capaz de dar una respuesta fiable y reproducible a la pregunta experimental. Se suma a ello todas las consideraciones de cuidado, para el bienestar de cada uno según especie y sus requerimientos etiológicos, de manera que no se generen alteraciones o adaptaciones que modifiquen el modelo animal, alterando la respuesta investigativa.

Se requiere que permita la rápida observación de numerosos sujetos (muestra), en un espacio de tiempo relativamente corto, una extrapolación al hombre válida (aplicación clínica) y reproducible de los datos y resultados. Los diseños más complejos son de tipo clínico, siendo muchas veces irrealizables o no viables éticamente con humanos, por lo que es necesario recurrir a la experimentación animal. [Vásquez, 2007; Cardozo, 2007]

Al diseñar un modelo experimental animal, debe de tenerse en cuenta:

- Costo y cuidado del animal
- Disponibilidad
- Tolerancia a la cautividad
- Facilidad de enjaular y manipular
- Pocos cuidados de mantenimiento
- Resistencia a enfermedades e infecciones
- Homogeneidad
- Tamaño adecuado para realizar el experimento

- Tolerancia a procedimientos biológicos
- Características biológicas análogas al hombre
- Información y conocimientos de las características del animal [Vásquez, 2007]

Debe usarse un reactivo biológico que garantice condiciones definidas genéticas y sanitarias, debe tener homogeneidad en características somáticas (peso, sexo, edad) adecuadas. No existe un modelo perfectamente extrapolable al hombre, pero existen una infinidad de reactivos biológicos, cuyas respuestas fragmentarias incrementan el significado biológico del fenómeno observado. [Vásquez, 2007; Cardozo, 2007]

El control genético garantiza la autenticidad de las cepas o colonias utilizadas en la investigación o trabajo biológico, las poblaciones de animales de laboratorio deben ser sometidas a un control genético programado. Por ejemplo los tipos genéticos se clasifican en: Colonias Exocriadas, Cepas Endocriadas, Híbridos, Colonias parcialmente Endocriadas, Cepas Endocriadas apareadas al azar, Cepas Endocriadas Recombinantes, Cepas Coisogénicas y Subcepas, Mutantes, Cepas congénitas y Deviación genética. [Cardozo, 2007] Todas las características antes referidas del reactivo biológico, son responsabilidad del Bioterio.

La palabra Bioterio viene del griego “BIOS” que significa vida, y “TEIRON” que significa conservar, por tanto se define como lugar que conserva la vida. Éste es una unidad de servicio que tiene como funciones la producción y mantenimiento de animales de laboratorio, empleados como reactivos biológicos usados primordialmente en protocolos experimentales. En este lugar debe de haber un control, en la humedad, ventilación, iluminación, temperatura y ruido. Debe de contar con áreas de recepción, cuarentena, recuperación, producción y mantenimiento de animales, también con áreas de cirugía, procedimientos y recuperación. Además debe tener control sobre la alimentación, el agua, las jaulas, la cama, el ambiente y alojamiento. [IIB, 2008]

## BIOTERIO DE 1955



**FIGURA 32:** En ella se muestra un Bioterio de 1955 del Instituto de Biología y Medicina Experimental (Argentina) [<http://www.ibyme.org.ar/historia>]

La mayoría de los bioterios tienen un Médico Veterinario Zootecnista (MVZ) como responsable, y el personal que ahí labora tiene conocimientos del manejo y cuidado que los animales requieren. En él se reproducen por creciente necesidad, animales de experimentación, las especies más utilizadas son el Ratón (*Mus musculus*), Rata (*Rattus norvegicus*), Conejo (*Oryzolagus cuniculus*), Cobayo (*Cavia porcellus*), Jerbo (*Meriones unguiculatus*) y Hámster. Siendo los tres primeros los más requeridos en un 85-90%, debido a que la gran mayoría de los efectos o reacciones sucedidos cuando se experimenta con ellos es muy similar a los que suceden en el humano, su fácil manejo y mantenimiento, su bajo costo y su reproducción rápida. [Cardozo, 2007; Muñoz, 2010]

En este proyecto el reactivo biológico que se utilizó, fue la rata Wistar, debido a sus múltiples ventajas. La rata ha sido utilizada en investigación por más de un siglo y es la primera especie de mamífero domesticada para propósitos científicos. La primer rata que fue comensal del hombre fue la denominada rata negra (*Rattus rattus*), aunque existe cierto interés como modelo parasitológico y enfermedades

infecciosas, perjudiciales para el hombre; esta no se toma en consideración para trabajos de investigación.

**TABLA 5: Clasificación científica de la *Rattus* (rata)**

<b>PHYLUM</b>	Chordata
<b>SUBPHYLUM</b>	Vertebrata
<b>CLASE</b>	Mammalia
<b>ORDEN</b>	Rodentia
<b>SUBORDEN</b>	Myomorpha
<b>FAMILIA</b>	Muridae
<b>GÉNERO</b>	<b><i>Rattus</i></b>
<b>ESPECIE</b>	<i>Norvegicus</i>
<b>LÍNEA</b>	<b>Wistar</b>

El género *Rattus* pertenece al orden Rodentia y la familia Muridae, contiene alrededor de 137 especies; a su vez; *Rattus norvegicus* (rata marrón) tiene cinco subespecies. El cariotipo normal de la rata Noruega tiene 21 pares de cromosomas ( $2n= 42$ ), por su parte la rata negra tiene 22 pares ( $2n= 38$ ) y se sabe que estas dos especies no pueden hibridarse.

El origen de la rata Noruega se sitúa en las zonas más frías de Asia central, mientras que la rata negra provendría probablemente de la India y la península Malaya. Se cree que ésta invadió Europa (Vía Rusia) en forma tardía, posiblemente en el siglo XVIII. El primer informe data de la Ciudad de Copenhague, Dinamarca, en el año 1716. Alrededor de 1750, ya se encontraba en Alemania y Francia, y para el fin de ese siglo habría alcanzado Italia, España e inclusive la costa este de América del Norte, a través de los colonizadores ingleses. El nombre de la especie proviene de la creencia errónea de que su origen estaba situado en Noruega.

La *Rattus norvegicus*, no fue la única que colonizó Europa, pues la *Rattus rattus* lo hizo a la edad media (alrededor del siglo XII). Con el tiempo la rata Noruega, con su mayor tamaño (hasta 500 g de peso, contra 350 g de la rata negra) y gran adaptabilidad fue remplazando a la rata negra. Con los años transcurridos, las ratas

marrón han colonizado todo el mundo, mientras que las ratas negras se encuentran solo en los muelles. Estas representan los antecesoras de las ratas que actualmente se reproducen en el laboratorio.

### ANTECEDENTES DE LA *Rattus*



**FIGURA 33:** En ella se muestran las dos especies de ratas que colonizaron el mundo; la Rata marrón (*Rattus norvegicus*) y la Rata negra (*Rattus rattus*).

[<http://www.azoresbioportal.angra.uac.pt/listagens.php?lang=es&sstr=9&id=V00055>; <http://www.consulpla.es/desratizacion.html>]

Las ratas se adaptan muy bien al confinamiento y son animales pocos agresivos y fáciles de manipular. La rata macho (a diferencia del ratón) no suele pelear cuando se le coloca en grupos dentro de la misma jaula y a su vez aceptan el confinamiento individual sin problemas.

Con respecto al origen de las líneas del laboratorio, se sabe que comenzó a fines del siglo XIX y principios del XX. Sin embargo se desconocen datos referentes a los ancestros de muchos grupos de ratas de laboratorio, aunque existe información bien documentada en algunos casos en particular como ser la rata Wistar y la Sprague-Dawley. Los primeros intentos para criar líneas de laboratorio comenzaron en 1906 por Henry H. Donaldson, en el *Wistar Institute, Philadelphia*, Estados Unidos. Si bien se desconoce el origen de los animales, ahí se establecieron dos tipos de colonias: las no consanguíneas con pelaje de color heterogéneo y las consanguíneas, mantenidas con apareamiento hermano por hermana.

---

Donaldson y Castle, fueron los primeros en desarrollar líneas consanguíneas con la intención de usarlas en estudios de cáncer experimental. Las ratas Wistar como se conocen, han contribuido más que ningún otro con el mayor número de líneas descendientes. Después del ratón, la rata es el animal de experimentación más utilizado en investigaciones biomédicas. Esto se ve apoyado por el hecho de que algunas líneas de rata de laboratorio presentan una susceptibilidad específica para ciertas enfermedades complejas como cáncer u obesidad. Su mayor tamaño permite realizar ciertos protocolos que son muy difíciles de llevar en el ratón. En 1990, el mapa genético de la rata fue mejor desarrollado y más detallado, por lo que se ha convertido en el modelo genético experimental más utilizado, para enfermedades como la hipertensión, diabetes, enfermedades renales, gástricas y desordenes del comportamiento. [Benavides, 2003]

Las *Rattus* son roedores de mediano tamaño con un peso promedio para la hembra de 325 g y para los machos de 374 g, su peso va aumentando con el paso del tiempo, y por tanto es un signo para poder calcularla su edad. Al nacer esta especie es ciega, sorda, con escaso pelaje y pesa entre 5-6 g, su tiempo de lactancia es de 20 días y cuando estas llegan a 40-50 g indica que deben ser destetadas. A los 50-60 días llegan a la pubertad, alcanzando su madurez sexual a los 100 días.

La hembra tiene una gestación que se lleva a cabo de 20 a 22 días, teniendo de 6 a 12 individuos por camada, que deben ser sexados por la distancia ano-genital, la cual es mayor en machos; su útero es bicóncavo, unido a nivel del cérvix, cuenta con 6 pares de tetas, tres torácicas y tres abdominales, su tipo de placentación es endoteliorial discoidal; su tipo de ciclo estral es poliéstrico (discontinuo), dura 4 o 5 días iniciando con la fase del estro con duración de 12 h, su ovulación es espontánea y ocurre 10 h después de iniciado el estro; la única forma para determinar su ciclo estral es mediante un frotis vaginal, la hembra tiene una vida productiva como de un año, pues experimenta la menopausia entre los 15 y 18 meses de edad.

Su longevidad promedio es de 2.5 años, su actividad es nocturna, son menos agresivas que los ratones, carece de vesícula biliar y son incapaces de regurgitar sus alimentos o vomitar, por lo que son particularmente vulnerable a los venenos. Posee una glándula en la comisura del ojo llamada Arderfán, útil para extraer

---

sangre. La rata blanca (Wistar), posee cabeza ancha con cola más corta que su cuerpo y orejas largas. Su forma y tamaño es muy ventajosa para manipulación, pues son mucho más fáciles las administraciones, las microcirugías, entre otras.

[Delgado, 1993]

Las técnicas de manejo, sujeción y manipulación, deben evitar el estrés y la lucha, ya que la excitación prolongada puede alterar la circulación y el estado metabólico del individuo e inducir un estado de choque. [CÉFM, 2007] La habilidad para sujetar animales de laboratorio, no se adquiere fácilmente, pues se requieren varias horas de práctica y un instructor capacitado. Se recomienda investigar las técnicas de sujeción, en filmes, libros u otra documentación, además de vencer el miedo y ansiedad, ya que no es posible trabajar en esas condiciones y al estar nervioso el sujetador, el animal estará tenso y el trabajo que se quiera realizar, ya sea, administración de algún tratamiento, sujeción para marcaje o sexado, incluso para ser transportado; será entorpecido o incluso puede concluir con un accidente.

Las vías de administración que se practican a la rata con mayor frecuencia, son:

- a. Intraperitoneal (IP)
- b. Intramuscular (IM)
- c. Subcutánea (SC)
- d. Intravenosa (IV)
- e. Esofágica u oral (PO)

Las técnicas de marcaje son elegidos, de acuerdo a la experimentación que se vaya a realizar, al número de animales que se utilice, el tiempo que dure la experimentación, entre otros aspectos. Los generalmente utilizados son:

- Físicos
  - Directos: corte de pelo, perforaciones y muescas en orejas, mutilación, tatuaje eléctrico.
  - Indirectos: libretas, tarjetas, aretes, collares, pulseras, chips.
- Químicos: tatuaje, colorantes, fotografías.
- Biológicos: especie, marcas naturales, sexo, color, edad.

---

Las tarjetas son colocadas en las jaulas o las cajas, como marcas naturales se consideran características fenotípicas que fácilmente sean detectables.

Las tinturas o colorantes, solo se recomienda utilizarles cuando son identificaciones temporales. Las soluciones que se utilizan normalmente son: ácido pícrico, fucsina fenicada, azul de metilo, violeta de genciana, etc.

Para practicar las perforaciones se necesitan pinchas o ponchaduras, las combinaciones numéricas obtenidas por este método, puede ser limitado.

Los pendientes o aretes, se colocan en las orejas y se prefieren los tipos de tornillo, e ellos se insertan letras o números. [Muñoz, 2010]

Cualquier procedimiento que cause mayor dolor o molestia en los animales que la producida con inyección o marcaje en orejas, requerirá el uso de tranquilizantes, analgésicos o anestésicos. [CÉFM, 2007] Pues su objetivo es dar un trato humanitario a los animales. Para la analgesia existen dos grupos principales de fármacos, el opio o la morfina y los antiinflamatorios no esteroideos. Esta representa más ventajas que inconvenientes.

La eutanasia significa etimológicamente “muerte sin dolor”, y en sentido aplicativo arte de sacrificar animales de manera piadosa evitando el sufrimiento físico y psicológico. Este se utiliza cuando finalizó el tiempo económico o reproductivo, tiene algún daño severo, están enfermos, tienen dolor que al parecer sea intolerable como resultado del experimento o se requiera su muerte como parte delo protocolo experimental. El método elegido para la eutanasia, depende de varios factores, destacándose la naturaleza del estudio, la especie animal involucrada y su número. Los métodos eutanásicos se clasifican en:

- A. Físicos: Conmoción por golpe en la cabeza con desangramiento inmediato, descompresión, decapitación, dislocamiento cervical, aturdimiento, electrocución, disparos con arma de fuego, etc. En los últimos tiempos también intervienen irradiación de microondas y congelación con nitrógeno; pero debido a la severidad que presentan, la ley los prohíbe.

B. Químicos: se basan en el uso de sustancias que provoquen una rápida insensibilización, inhalación de gases anestésicos y no anestésicos, y la administración de agentes farmacológicos no inhalantes.

- i. Se recomienda el uso de dióxido de carbono como gases no anestésicos (existen cámaras en el mercado, que facilitan el sacrificio de los animales)
- ii. Y como gases anestésicos se utilizan éter, cloroformo, halotano, metoxifluorano y óxido nítrico. El éter y el cloroformo son relativamente económicos, los otros gases son más caros y en nuestro medio, no son de fácil disponibilidad en los laboratorios biológicos generales.
- iii. Otros agentes químicos son los barbitúricos, sulfato de magnesio, cloruro de potasio y clorhidrato de ketamina.

Al eliminar un supuesto cadáver, debe de ser comprobada la muerte. Como la inmovilidad, paro respiratorio, falta de reflejos, paro cardíaco, falta de presión, cambio de la coloración en la piel y micción o defecación involuntaria. Todo esto debe desencadenar en *rigor mortis*. [IIB, 2008, Cardozo, 2007]

Existen muchas controversias, en la implementación de animales de laboratorio como reactivo biológico. Los defensores de animales se preguntan qué necesidad hay de usar estos modelos, cuando hay alternativas, como modelos matemáticos de simulaciones computacionales y cultivos celulares. Sin embargo estos procedimientos, no pueden predecir con fiabilidad el efecto de un producto químico, en los sistemas orgánicos combinados en el cuerpo, con toda su complejidad. Pues ni la más sofisticada tecnología puede imitar las complicadas interacciones entre células, tejidos y órganos que se dan en humanos y animales. [Cardozo, 2007]

En 1959 durante una reunión organizada en *Universities Federation for Animal Welfare*, se discutió por primera vez, la situación del animal experimental. W.M.S. Russell, zoólogo y R.L. Burch, microbiólogo, publicaron un libro "*The principles of Human Experimental Technique*" en el que propone el principio de las 3 R's de la técnica humanitaria: Reemplazar, Reducir y Refinar. Conceptos que se han vuelto clásicos en la literatura sobre animales en la experimentación.

- Remplazar se entiende como sustituir a los animales, con otros métodos conocidos como alternativas, en especial cultivo de células, protozoarios, bacterias y modelos computacionales.
- Reducir se refiere a disminuir el número de animales utilizados en la investigación, que debe lograrse con una minuciosa planeación y ejecución del experimento, utilizando animales homogéneos en cuanto a raza o cepa, edad, estado de salud, peso y procedencia.
- Refinar se entiende la disminución de la frecuencia o de la severidad de procedimientos inhumanos a los que los animales serán expuestos. [Aluja, 2002; Cardozo, 2007]

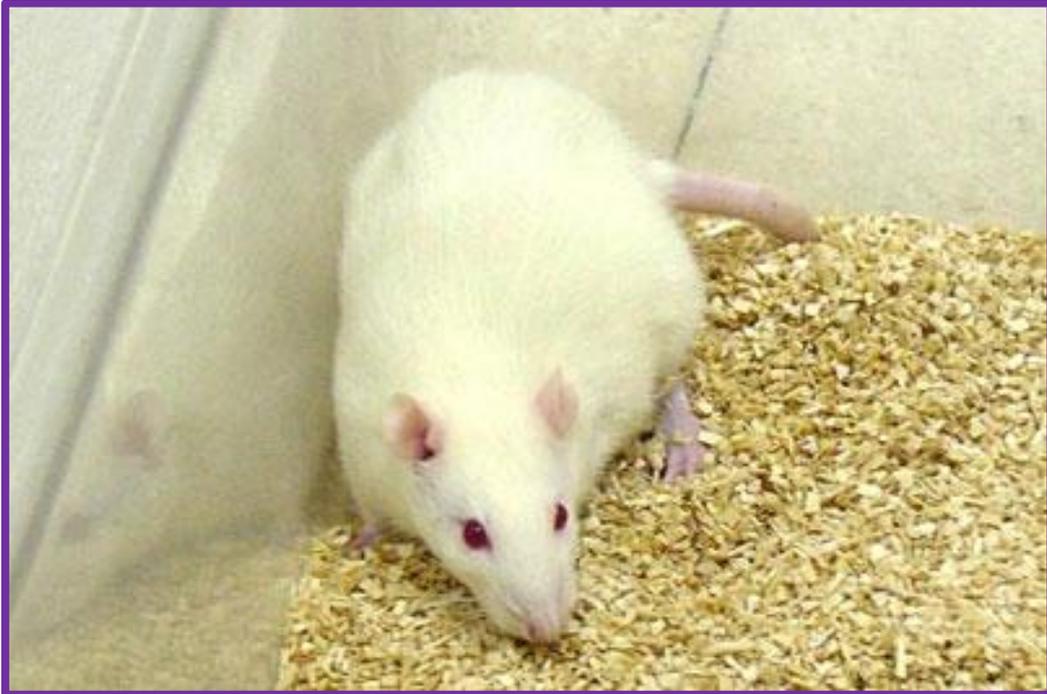
A pesar de esto, el uso de reactivos biológicos, ha sido indispensable para los científicos, quienes han descubierto maneras de sanar enfermedades y prolongar la vida humana, marcando hitos en la historia. También los reactivos biológicos han servido para desarrollar el conocimiento sobre el funcionamiento de los sistemas orgánicos, debida a su semejanza fisiológica con el humano. Mucho de lo que sabemos del sistema inmune se ha obtenido de estudios biodirigidos en ratones, la investigación con perros ha proporcionado información del sistema cardiovascular y nuestras mejores esperanzas para el desarrollo de prevenciones, tratamientos y curas, para enfermedades como el Alzheimer, SIDA, Cáncer, entre otras, que incluyen investigación médica en animales. [Cardozo, 2007]

En este proyecto se utilizó ratas Wistar y se llegó a la conclusión de que era el mejor reactivo biológico; debido a que presenta ventajas como:

- A. Tienen una fácil accesibilidad, por ser donadas por Bioterios ya establecidos.
- B. Tiene un ciclo de reproducción rápido, con camadas numerosas.
- C. Su costo de mantenimiento es bajo.
- D. Tienen un tamaño adecuado para la manipulación y administración oral.
- E. Las instalaciones de la escuela son adecuadas para su alojamiento.

- F. Se tuvo una capacitación previa con anterioridad, para el manejo adecuado, por parte de los cursos de Farmacología I y II
- G. Es un reactivo considerado como no agresivo

### **RATA WISTAR**



**FIGURA 34:** En ella se muestra la imagen de una rata Wistar, la rata blanca utilizada con frecuencia para las investigaciones clínicas y la especie utilizada en el presente proyecto.

[[http://aeronoticias.com.pe/noticiero/index.php?view=article&catid=46%3A46&id=12414%3Acientificos-logran-crear-pulmones-en-laboratorio&format=pdf&option=com\\_content&Itemid=582](http://aeronoticias.com.pe/noticiero/index.php?view=article&catid=46%3A46&id=12414%3Acientificos-logran-crear-pulmones-en-laboratorio&format=pdf&option=com_content&Itemid=582)]

### **III. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar macroscópica y microscópicamente, el daño gastrointestinal en ratas Wistar por medio de la administración de las mezclas: 6% Naproxeno - Etanol 40% y 8% Naproxeno - Etanol 40%, para comparar cuál de ellas produce el mayor daño en este tracto, así mismo obtener el tiempo que se requiere para poder evaluar éste y que sirva como modelo CARDANFESC (modificado1) para posteriores trabajos de investigación y docencia.

#### **3.1 Objetivos particulares**

- Valorar el daño gastrointestinal por el modelo CARDANFESC (modificado1) en ratas Wistar por la administración oral de dos mezclas: 6% Naproxeno - Etanol 40% y 8% Naproxeno - Etano 40% mediante el sacrificio de los animales, por exceso de anestesia con éter etílico, para observar el daño inducido en el estómago y duodeno en forma visual.
- Evaluar macroscópicamente y microscópicamente el daño gastrointestinal mediante aspecto y grado, por medio de una escala para obtener el índice de úlcera provocado.
- Realizar una comparación entre las mezclas administradas, para determinar cuál de ellas tiene mayor efectividad así como determinar un día óptimo de sacrificio, por medio de un análisis estadístico ANOVA, para utilizarlo en otras investigaciones.

### **IV. HIPÓTESIS**

Si inducimos un daño gastrointestinal con las mezclas: 6% Naproxeno- Alcohol 40% y 8% Naproxeno - Alcohol 40% en ratas Wistar, se obtendrá mayor daño en aquellos lotes donde se haya administrado la mezcla con el mayor porcentaje de antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y de igual manera perdurará durante más tiempo después de la inducción, considerando la regeneración fisiológica.

## V. PLAN EXPERIMENTAL

### 5.1 Material

#### Reactivos biológicos

- 80 ratas Wistar macho 250-350g
- 25 ratas Wistar hembra 250-350g

#### Equipo

- Microscopio estereoscópico Leica Zoom 2000 #inventario 2065018
- Balanza para animales OHAUS #inventario FESC3805

#### Reactivos y sustancias

- Ácido pícrico
- Alcohol etílico absoluto
- Naproxeno sódico 500mg (Dolxen®)
- Solución salina fisiológica 0.9%
- Solución de Bouin
- Éter etílico

- Agua destilada

#### Material de vidrio y otros

- Vasos de precipitado 250mL
- Pipeta graduada de 10mL
- Matraz aforado de 100mL
- Probeta 100mL
- Frascos viales ámbar
- Cajas petri
- Agitador de vidrio
- Piseta
- Mortero con pistilo
- Sondas gástrica para rata Wistar
- Jeringas de 3 mL
- Cajas para animales
- Cámaras de anestesia
- Estuche de disección
- Tabla de disección

### 5.2 Animales

Las 80 ratas Wistar macho con un peso entre 250-350g fueron donadas por el Bioterio de la Facultad de Medicina de CU; mientras que las 25 ratas Wistar hembras fueron donadas por el Bioterio de la FESC-1. Las 70 Ratas macho y 20 Ratas hembras, se mantuvieron bajo condiciones de laboratorio durante una semana antes del ensayo, con agua y alimento *at libitum*. Se sexarón, pesaron y marcaron, para posteriormente distribuirlas por medio de una curva culebra

japonesa en 14 lotes de ratas machos y cuatro lotes de ratas hembras (los últimos), conformados por cinco animales cada uno, (d = días):

**lote 1:** naproxeno al 6% y 1d, **lote 2:** naproxeno 6% y 3d, **lote 3:** naproxeno al 6% y 4d, **lote 4:** naproxeno al 6% y 5 d, **lote 5:** naproxeno al 6% y 7 d, **lote 6:** naproxeno al 6% y 9 d, **lote 7:** naproxeno al 6% y 14 d, **lote 8:** naproxeno al 8% y 1 d, **lote 9:** naproxeno al 8% y 3 d, **lote 10:** naproxeno al 8% y 4 d, **lote 11:** naproxeno al 8% y 5 d, **lote 12:** naproxeno al 8% y 7 d, **lote 13:** naproxeno al 8% y 9 d, **lote 14:** naproxeno al 8% y 14 d, **lote 15:** naproxeno al 6% y 7 d, **lote 16:** naproxeno al 6% y 14 d, **lote 17:** naproxeno al 8% y 7 d, **lote 18:** naproxeno al 8% y 14 d.

Las 10 ratas Macho sobrantes, se dividieron en dos lotes de 5 animales cada uno; **lote 19:** Blanco 5d macho y **lote 20:** Blanco 9d macho (lotes blanco), los cuales fueron puestos a las mismas condiciones que los lotes anteriores, de igual forma las 5 ratas hembra restantes conformaron el **lote 21:** Blanco 7d hembra; pero su manejo se realizó posterior a la experimentación.

### 5.3 Preinducción

La preinducción consistió en privar a los animales de alimento durante 24 horas antes de la experimentación, teniendo solo libre acceso al agua; para todos los lotes incluyendo los 3 lotes blanco.

### 5.4 Inducción del daño gastrointestinal

A los lotes 1d, 2d, 3d, 4d, 5d 6d, 7d, 15d, y 16d se les indujo daño con mezcla al 6%, administrándoles 200 mg de Nap/kg, mientras que a los lotes 8d, 9d, 10d, 11d, 12d, 13d, 14d, 17d y 18d fueron inducidos con mezcla al 8% administrándoles 266.66 mg de Nap /kg. Todos lotes se administraron dos veces al día durante dos días, exceptuando los 3 lotes blanco, a quienes se les administró únicamente agua. Se comenzó a las 9 am la primera inducción y se dejó pasar 6 horas para la segunda, en este lapso se privó a los animales de alimento y solo se les permitió acceso al agua. Posteriormente se les alimentó dejándole la comida hasta la tercera

inducción al día siguiente, que de igual forma se inicio a las 9 am y terminando con la cuarta inducción a las 3 pm.

#### 5.4.1 Preparación de mezcla Naproxeno sódico-alcohol 40%

Para realizar las mezclas se utilizó Naproxeno sódico Dolxen® de 500mg y alcohol al 40%. La mezcla al 6% fue preparada, pulverizando 12 tabletas de Dolxen® que se disolvieron en una solución de alcohol absoluto llevado al 40% con agua corriente. La mezcla al 8% se realizó de la misma forma, pero utilizando 16 tabletas.

### 5.5 Evaluación macroscópica

Al día siguiente de la cuarta inducción, se comenzó el sacrificio por un exceso de anestesia con éter etílico; éste se realizó mediante un calendario:

**TABLA 6: Calendario de sacrificio de lotes**

DÍAS	NOMBRE DE LOTES SACRIFICADOS
1	Lote 1 y Lote 8
3	Lote 2 y Lote 9
4	Lote 3 y Lote 10
5	Lote 4 y Lote 11
7	Lote 5, Lote 12, Lote 15 y Lote 17
9	Lote 6 y Lote 13
14	Lote 7, Lote 14, Lote 16 y Lote 18

Después del sacrificio, se realizó una disección para extraer el estómago de las ratas junto con 3 cm de duodeno. Este se limpio con solución salina fisiológica y subsiguientemente se corto por la curvatura mayor incluyendo al duodeno, una vez abierto se le quito el exceso de alimento por medio de un lavado en tren con la misma solución, para evitar maltratar al órgano.

Los órganos se extendieron en una caja petri ligeramente humedecidos con solución de Bouin para posteriormente evaluar el daño por medio de un microscopio estereoscópico. La escala utilizada para calificar el grado y aspecto de la mucosa sometida a la inducción del daño gastrointestinal fue de la siguiente forma. [Castañeda, 2009]

**TABLA 7: Puntos de evaluación de índice de lesión gástrica (De acuerdo al aspecto de la mucosa) [Castañeda, 2009]**

<b>Perdida de mucosa, decoloración de mucosa</b>	1 punto
<b>Menos de 10 petequias</b>	2 puntos
<b>Más de 10 petequias</b>	3 puntos
<b>Erosiones de menos de 1mm</b>	2 puntos
<b>Erosiones de más de 1mm</b>	3 puntos
<b>Perforaciones</b>	4 puntos

**TABLA 8: Escala para calificar el grado de úlcera péptica (Índice ulceroso)**

<b>IU</b>	0	NORMAL
<b>IU</b>	MENOR A 10	LEVE
<b>IU</b>	10-20	MODERADO
<b>IU</b>	20-30	SEVERO
<b>IU</b>	MAYOR A 30	MUY SEVERO

El Índice Ulceroso es igual a la sumatoria de puntos evaluados de acuerdo al aspecto de la mucosa.

- Los estómagos se almacenaron, en una solución de conservación Bouin

**TABLA 9: Composición del bouin**

<b>Ac. Pítrico 1-2% en agua destilada</b>	70%
<b>Formalina concentrada</b>	25%
<b>Ac. Acético</b>	5%

Esta solución acuosa de ácido pítrico es de pH= 2.2, y funge como mordiente al favorece la fijación de colorantes. [Martínez, 2008]

Este modelo y su forma de valorar nos son útiles, para poder evaluar posteriormente el efecto terapéutico de diversas sustancias antiulcerosas (fitofármacos), utilizando su fórmula para obtener el % de inhibición del índice de úlcera, la cual es:

—

En donde:

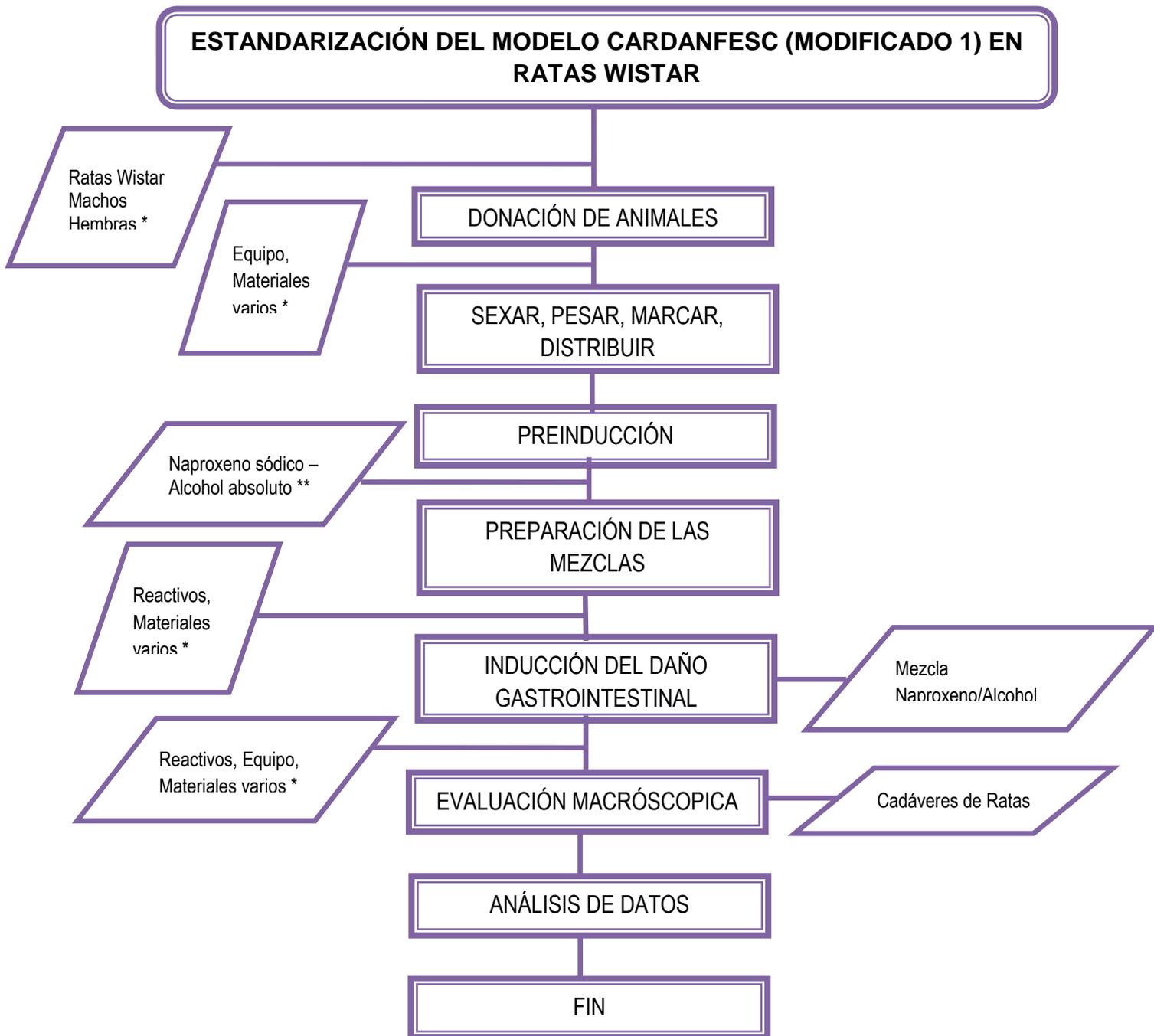
% IIU = Porcentaje de inhibición del índice de úlcera

IUC = Índice de úlcera del grupo control

IUP = Índice de úlcera del grupo inducido

Los lotes 19, 20 y 21 (Lotes blanco), se sacrificaron, manipularon y extrajeron sus dos órganos de la misma forma que a todos los lote, pero todo esto después de haber concluido la experimentación, ya que fundamentándonos en los resultados obtenidos se determinó que el sacrificio del lote 19 fuera a los 5 días, que el lote 20 fuera los 9 días y el lote 21 a los 7 días.

## 5.6 Diagrama de Residuos



\* Ver Material página 92

\*\* Ver Preparación de mezcla página 94

### NOTAS:

Mezclas Naproxeno/Alcohol = Evaporación = Basura municipal

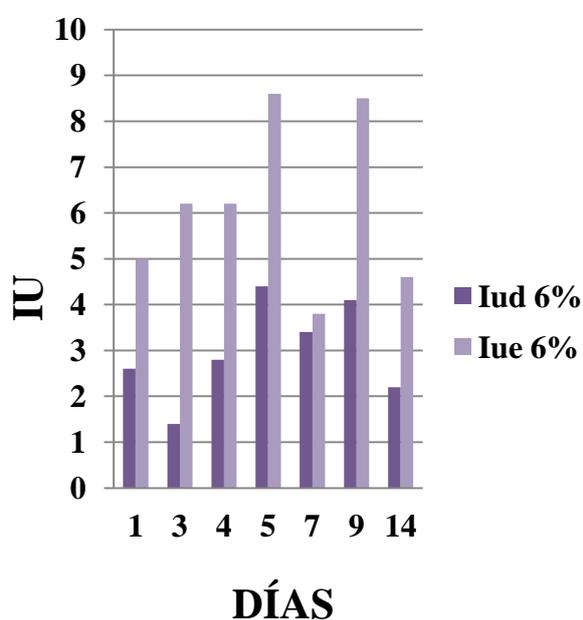
Cadáveres = Congelador = Incinerar

## VI. RESULTADOS Y OBSERVACIONES

Los resultados obtenidos en ratas **macho** fueron:

**Índice de úlcera de estómago (IUe) e índice de úlcera de duodeno (IUd), de la mezcla Naproxeno sódico 6% - Etanol 40%.**

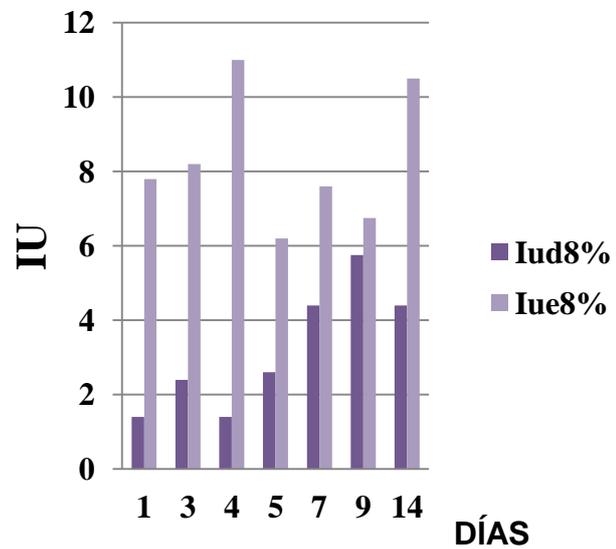
Lotes (Días)	IUe	IUd
1	5	2.6
3	6.2	1.4
4	6.2	2.8
5	<b>8.6</b>	<b>4.4</b>
7	3.8	3.4
9	<b>8.4</b>	<b>4.2</b>
14	4.6	2.2



**FIGURA 35:** Tanto en la tabla como en el gráfico se observa que tanto el estómago como el duodeno de ratas machos, presentan lesiones causadas con la mezcla al 6%, destacándose el día 5, siendo el estómago el que presenta mayor índice, mientras que para duodeno solo fue de 4.4 .

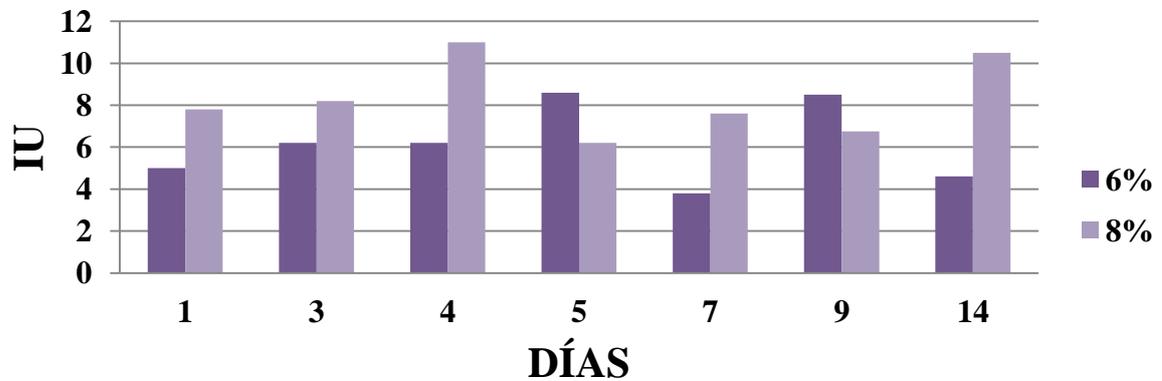
**Índice de úlcera de estómago (IUe) e índice de úlcera de duodeno (IUd), de la mezcla Naproxeno sódico 8% - Etanol 40%.**

Lotes (Días)	IUe	IUd
1	7.8	1.4
3	8.2	2.4
4	<b>11</b>	1.4
5	6.2	2.6
7	7.6	4.4
9	6.7	<b>5.7</b>
14	10.4	4.4



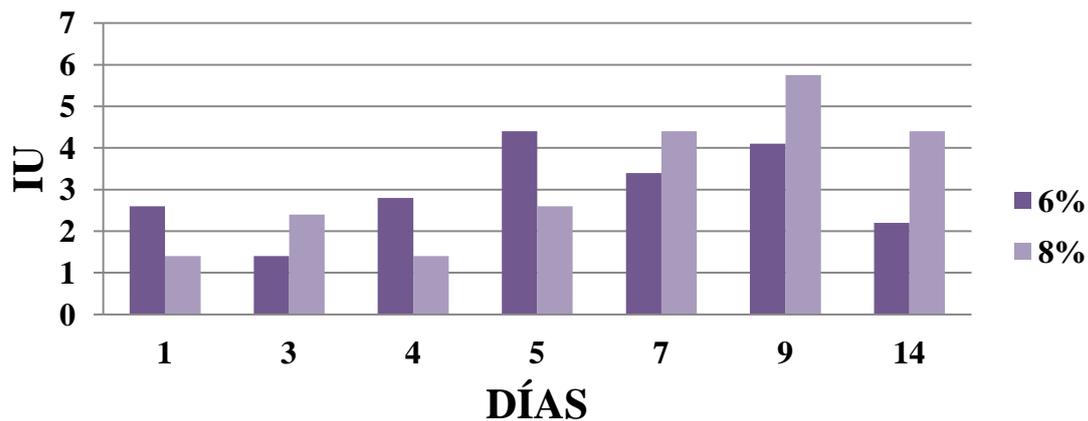
**FIGURA 36:** En ella se muestra que en las ratas macho, la mezcla al 8% presenta lesiones en ambos órganos, alcanzando el valor de 11 en el estómago en el día 4 y de 5.7 para duodeno en el día 9, esto también se observa en el grafico.

**Comparación del índice de úlcera de estómago (IUe) para ambas mezclas: 6% y 8%.**



**FIGURA 37:** Muestra la comparación del índice de úlcera de estómago de Ratas Wistar Macho para ambas mezclas y se observa que es en el cuarto día el mayor daño para la mezcla al 8%, mientras que para la de 6% es en el quinto día cuando se muestra éste.

**Comparación del índice de úlcera de duodeno (IUd) para ambas mezclas 6% y 8%.**

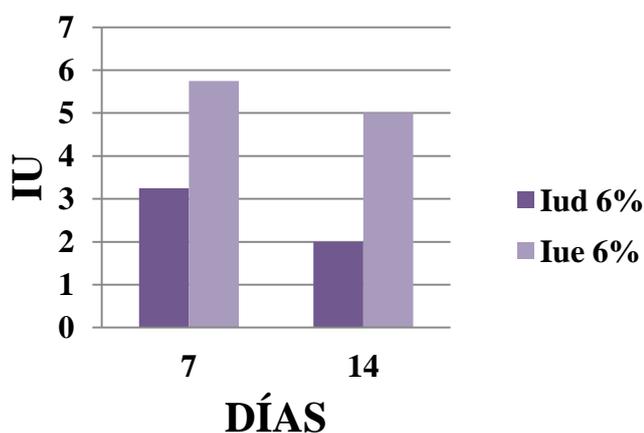


**FIGURA 38:** Se muestra la comparación del índice de ambas mezclas en ratas macho en duodeno, en ella se observa que es en el día 9 con la mezcla al 8% cuando se presenta el mayor daño (IU = 5.7); mientras que para la mezcla del 6% es en el día 5 (IU = 4.4).

Los resultados obtenidos en ratas **hembra** fueron:

**Índice de úlcera de estómago (IUe) e índice de úlcera de duodeno (IUd) en Ratas Wistar Hembras, de la mezcla Naproxeno sódico 6% - Etanol 40%.**

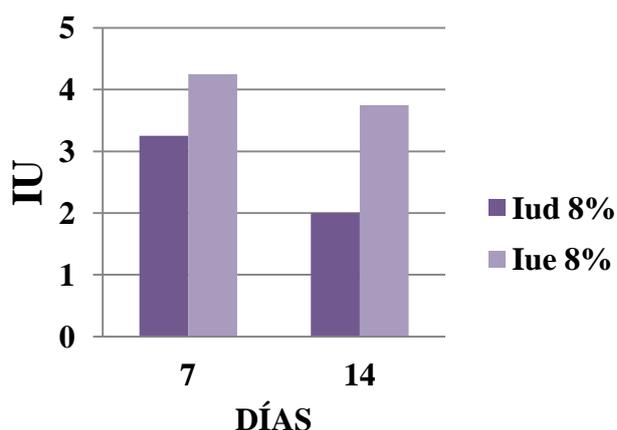
Lotes (Días)	IUe	IUd
7	5.7	3.2
14	5	2



**FIGURA 39:** En ella se observa que la mezcla al 6% causo mayor daño en estómago que en duodeno, siendo el día 7 es el más óptimo para generar el máximo daño en ambos órganos.

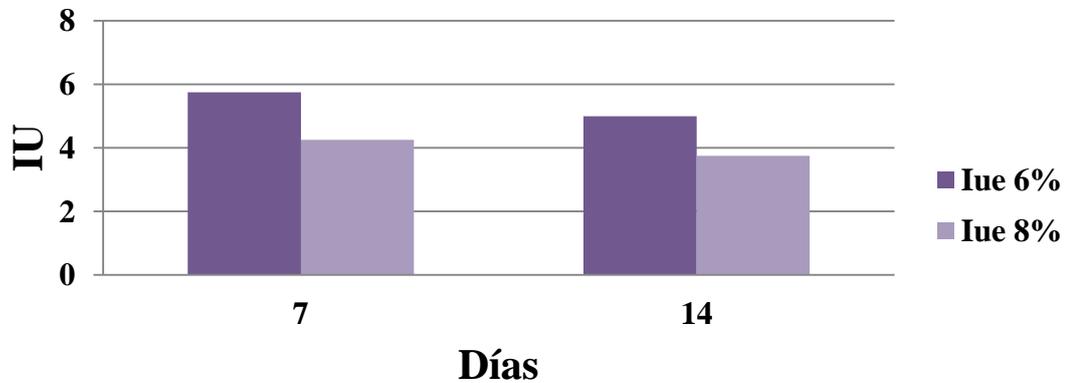
**Índice de úlcera de estómago (IUe) e índice de úlcera de duodeno (IUd) de la mezcla Naproxeno sódico 8% - Etanol 40%.**

Lotes (Días)	IUe	IUd
7	4.2	3.2
14	3.7	2



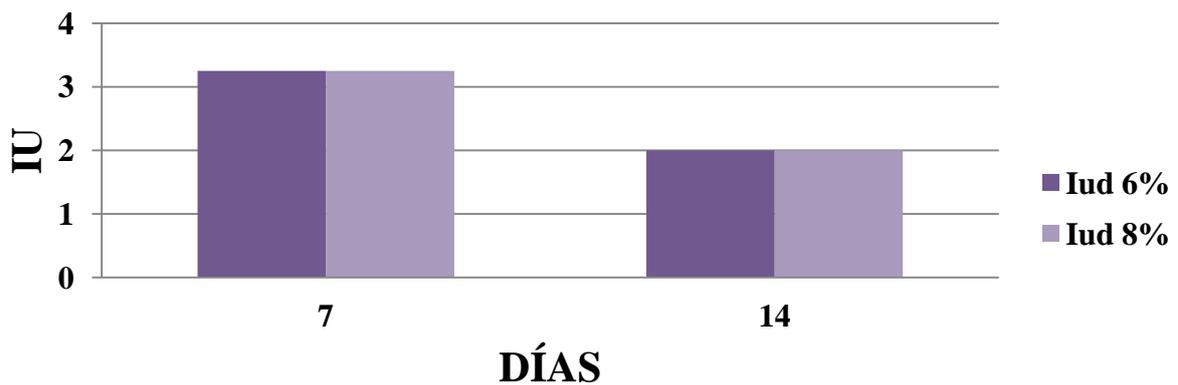
**FIGURA 40:** En ella se ve que la mezcla al 8% presenta daños muy similares en ambos órganos sobre todo en el día 7.

**Comparación del índice de úlcera de estómago (IUE) para ambas mezclas 6% y 8%**



**FIGURA 41:** En ella se compara el daño causado en estómago para ambas mezclas, dando como resultado que la mezcla al 6% causa mayor daño que la del 8%, siendo el día 7 el óptimo para ello.

**Comparación del índice de úlcera de duodeno (IUD) para ambas mezclas 6% y 8%.**



**FIGURA 42:** En ella se compara los índices causados por ambas mezclas en duodeno, en donde se observa que es el día 7 en donde se encuentra el mayor daño.

De acuerdo a los datos anteriores, se decidió sacrificar a los lotes blanco, los días 5 y 9 para machos y el día 7 para las hembras.

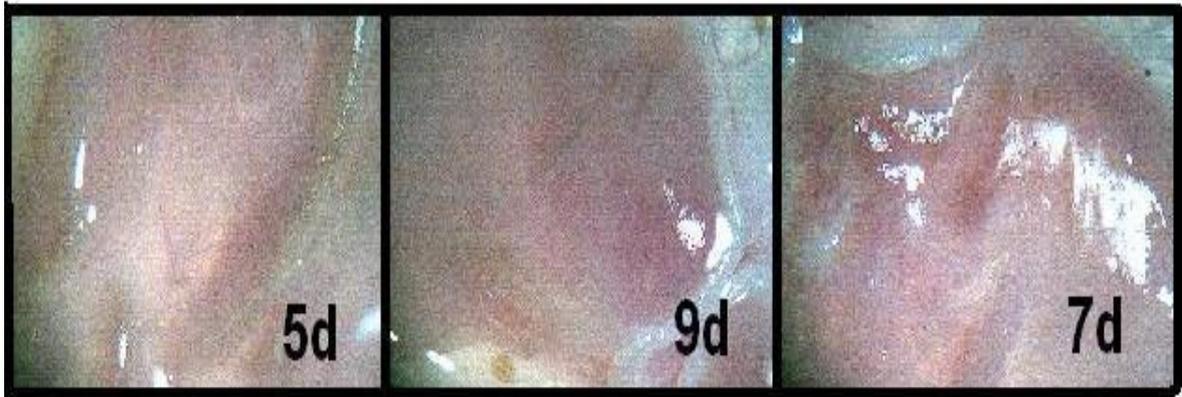
**TABLA 10: Índice de úlcera de estómago (IUe) e índice de úlcera de duodeno (IUd) para Ratas Macho de los lotes blanco.**

<b>Lotes (Días)</b>	<b>IUe</b>	<b>IUd</b>
<b>5 (macho)</b>	1.2	0.6
<b>9 (macho)</b>	1	0.4
<b>7 (hembra)</b>	0.8	0.6

Las siguientes fotos ejemplifican el daño ocasionado a las ratas **Macho**:

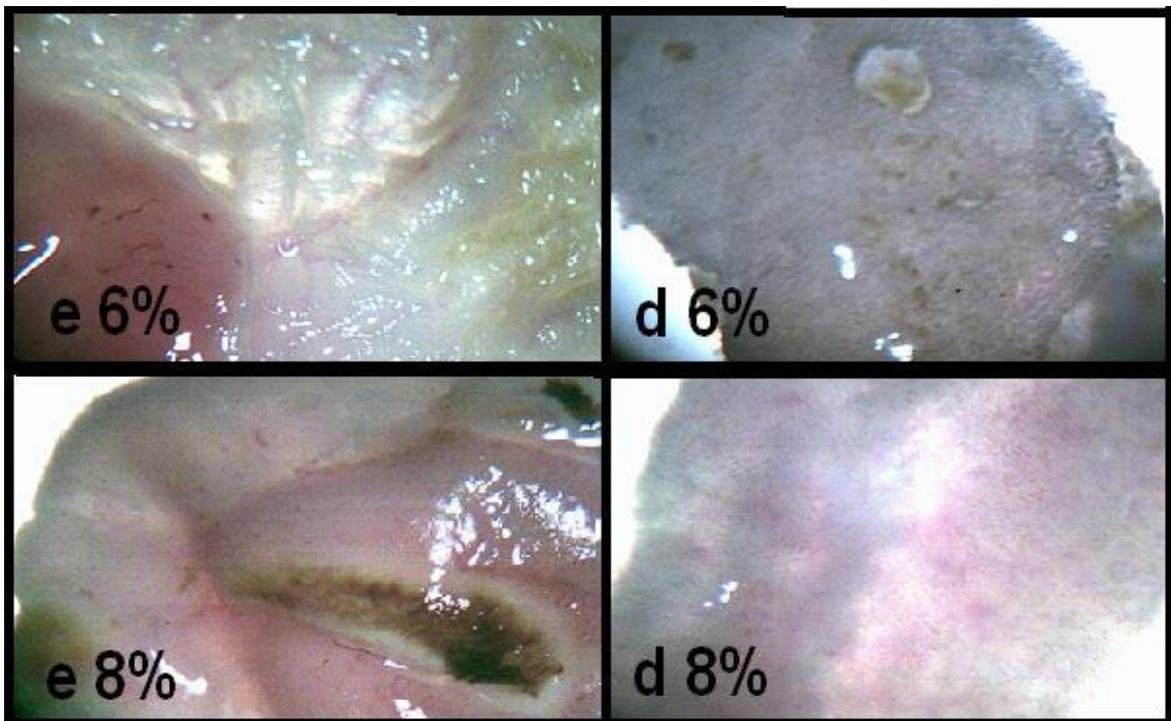
En donde **e** = estómago, **d** = duodeno

#### LOTES BLANCO



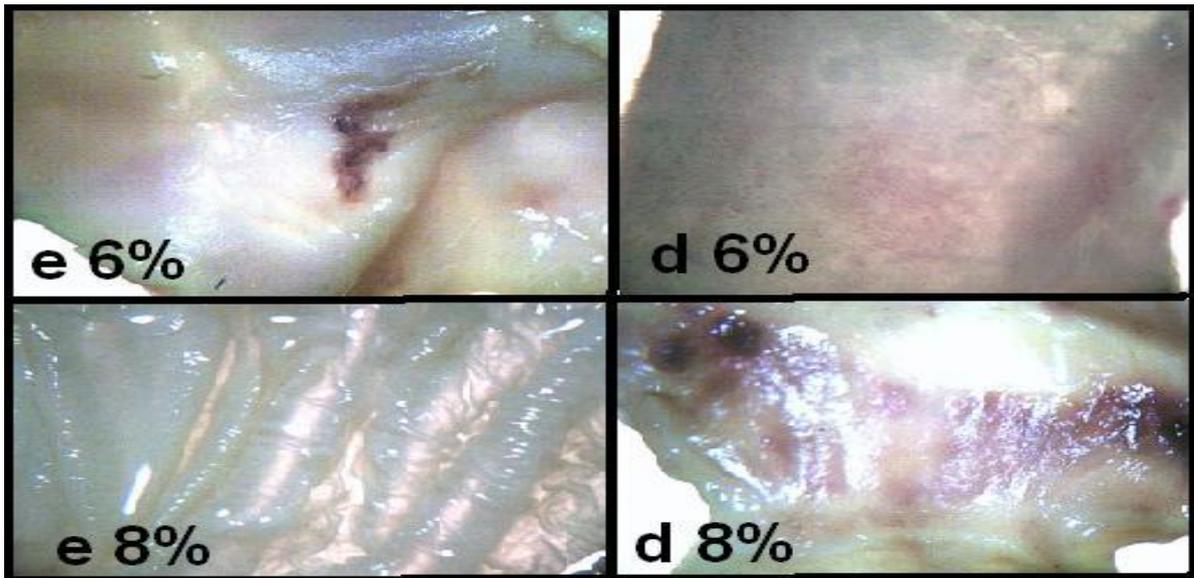
**FIGURA 43:** En ella se muestran estómagos con una coloración rosada uniforme, sin lesiones aparentes. Pertenecientes a los animales de los lotes blanco. Sacrificados a los 5 y 9 días (macho) y a los 7 días (hembra).

#### LOTES 1 DÍA



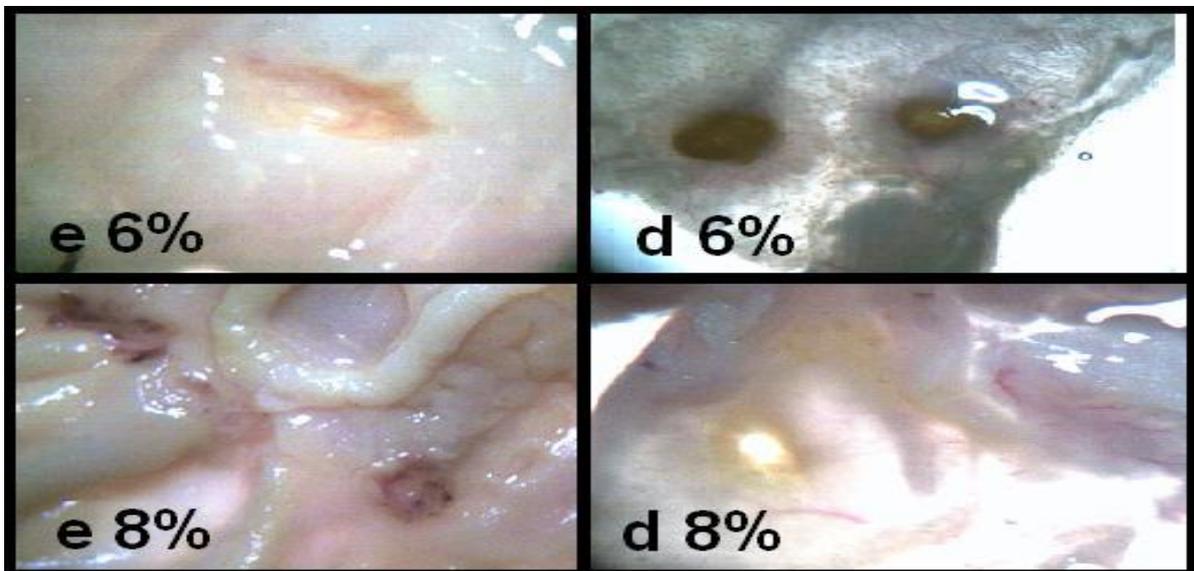
**FIGURA 44:** En ella se muestran los estómagos y duodenos sacrificados el día 1, en donde encontramos una lesión de gran tamaño para el estómago al 8%, mientras que para el estómago al 6% solo encontramos lisis, y para ambos duodenos podemos observar pequeñas lesiones petequias).

### LOTES 3 DÍAS



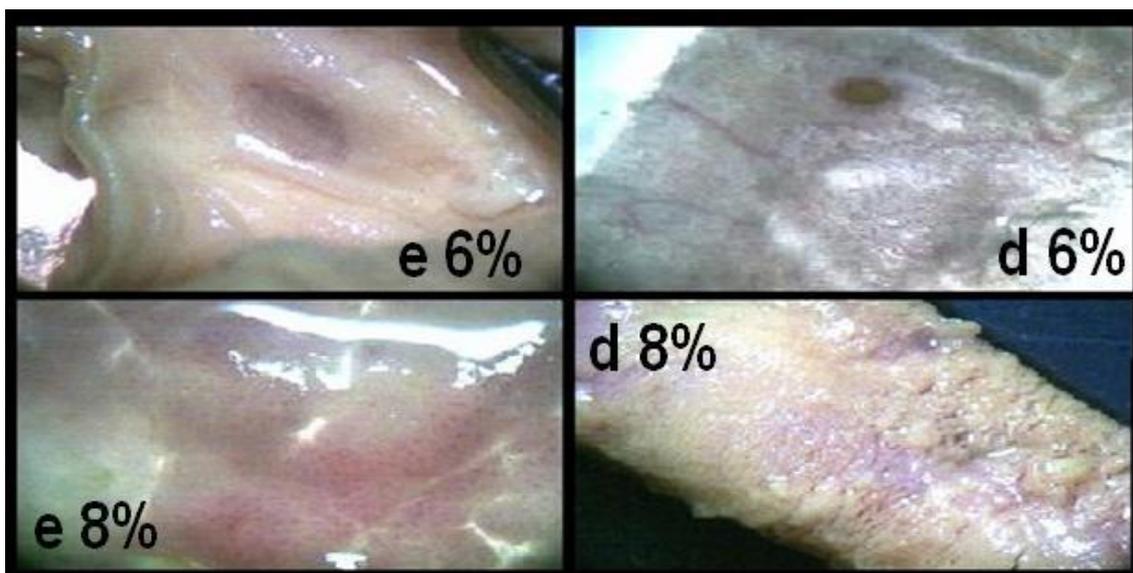
**FIGURA 45:** En ella se muestran los estómagos y duodenos sacrificados el día 3, en donde encontramos una lesión necro hemorrágica para el estómago al 6% y la pérdida de pliegues para el estómago al 8%, mientras que es más notable la lesión en el duodeno al 8% que al 6%, en donde encontramos únicamente petequias.

### LOTES 4 DÍAS



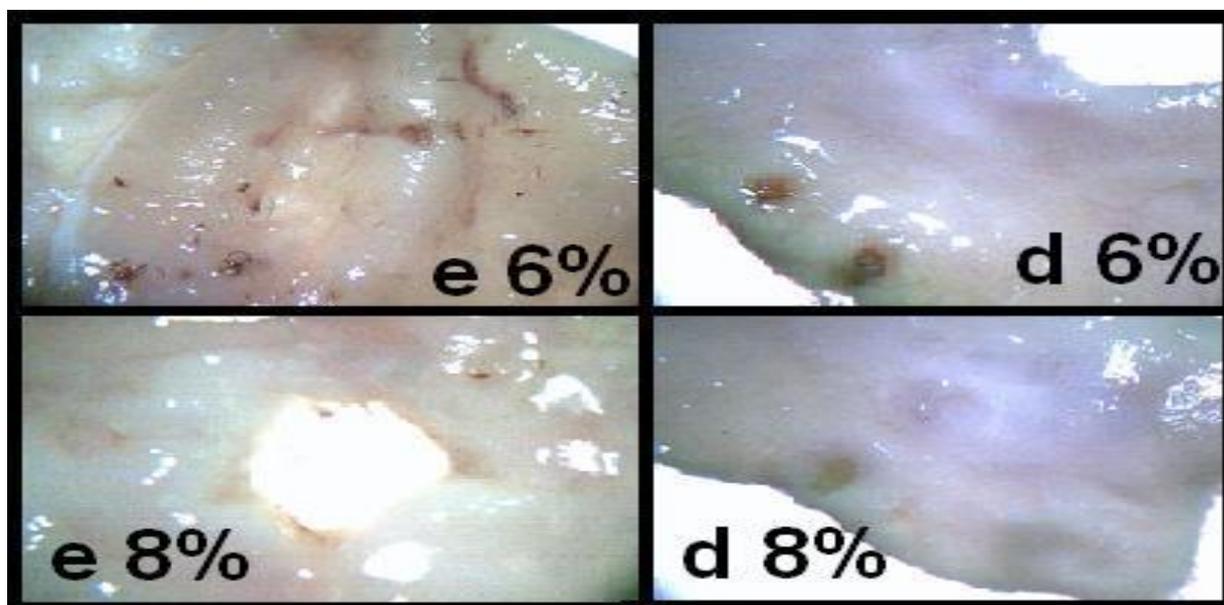
**FIGURA 46:** En ella se muestran los estómagos y duodenos sacrificados el día 4, en donde encontramos dos lesiones para el estómago al 8%, en el estómago al 6% encontramos una lesión en regeneración, para el duodeno al 6% en su última porción presenta dos lesiones ulcerativas, mientras que para el duodeno al 8% se puede observar una perforación.

### LOTES 5 DÍAS



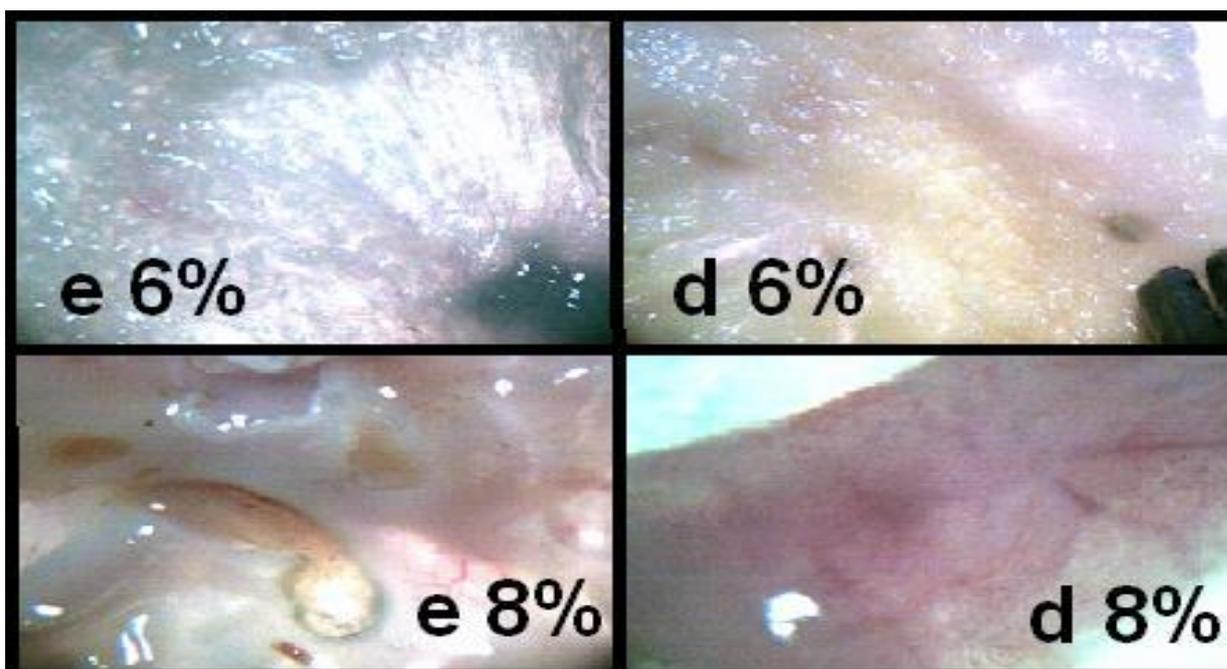
**FIGURA 47:** En ella se muestra una lesión en regeneración para el estómago al 6%, mientras que para él al estómago al 8% se observan lesiones pequeñas (petequias), en el duodeno al 6% se presenta una lesión ulcerativa y para el duodeno al 8% solo se ven pequeñas lesiones hemorrágicas.

### LOTES 7 DÍAS



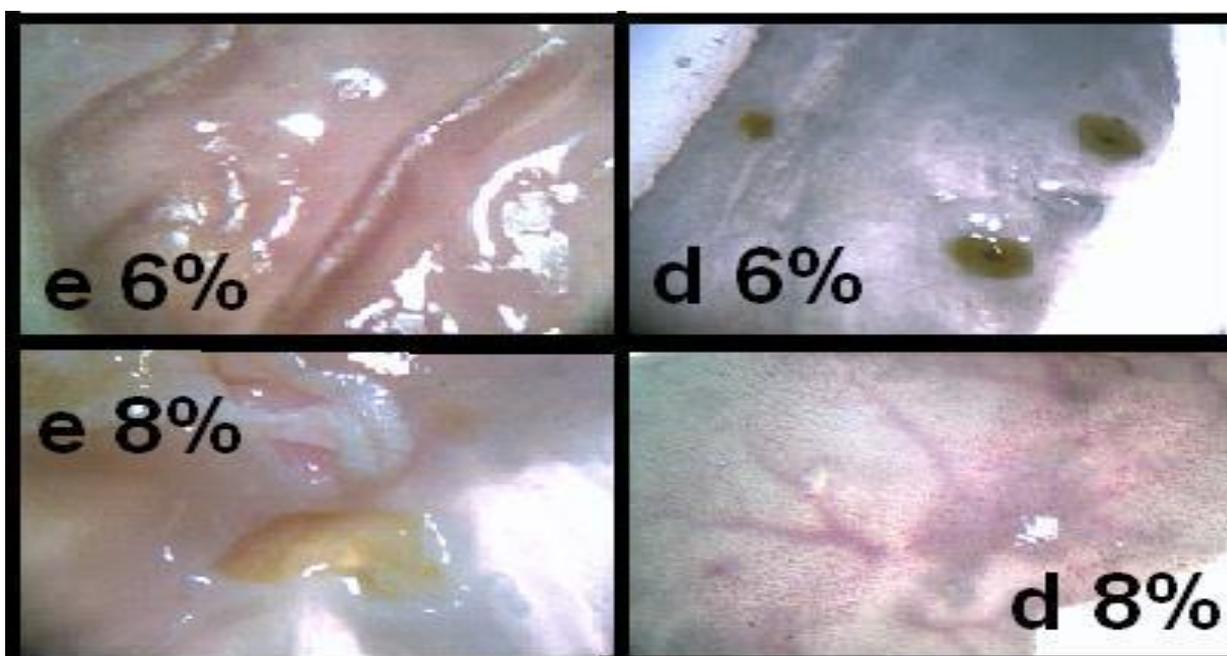
**FIGURA 48:** En ella se muestran se muestra una perforación en estómago al 8%, mientras que para 6% solo se puede observar pérdida de coloración y diminutas lesiones necro hemorrágicas, en la foto del duodeno al 6% se pueden ver dos lesiones ulcerativas mientras que para el del 8% se muestra una lesión apenas significativa.

### LOTES 9 DÍAS



**FIGURA 49:** En ella se muestra lisis excesiva en el estómago al 6%, mientras que para el estómago al 8% se observa una lesión ulcerativa de gran tamaño y dos lesiones conjuntas, en ambos duodenos se encuentran petequias.

### LOTES 14 DÍAS

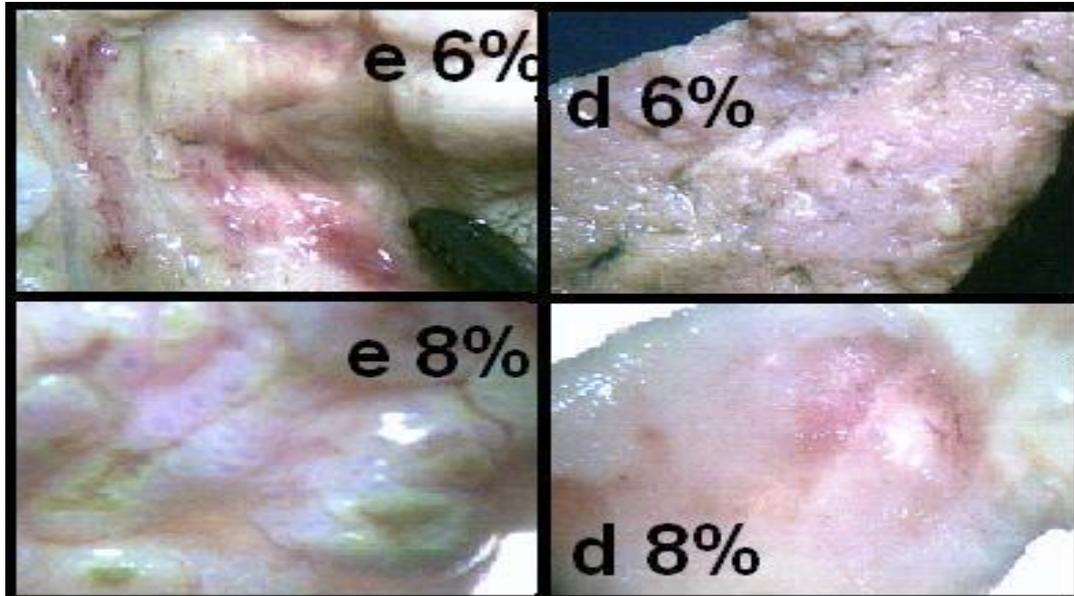


**FIGURA 50:** Ella se observan que en el estómago al 8% se presenta una lesión de gran tamaño, mientras que el estómago al 6% solo presenta pérdida de pliegues y coloración; en la foto del duodeno al 6% se presentan tres lesiones ulcerativas a contraste de el duodeno al 8% que presenta únicamente petequias.

Las siguientes fotos pertenecen daño ocasionado a las ratas **hembra**:

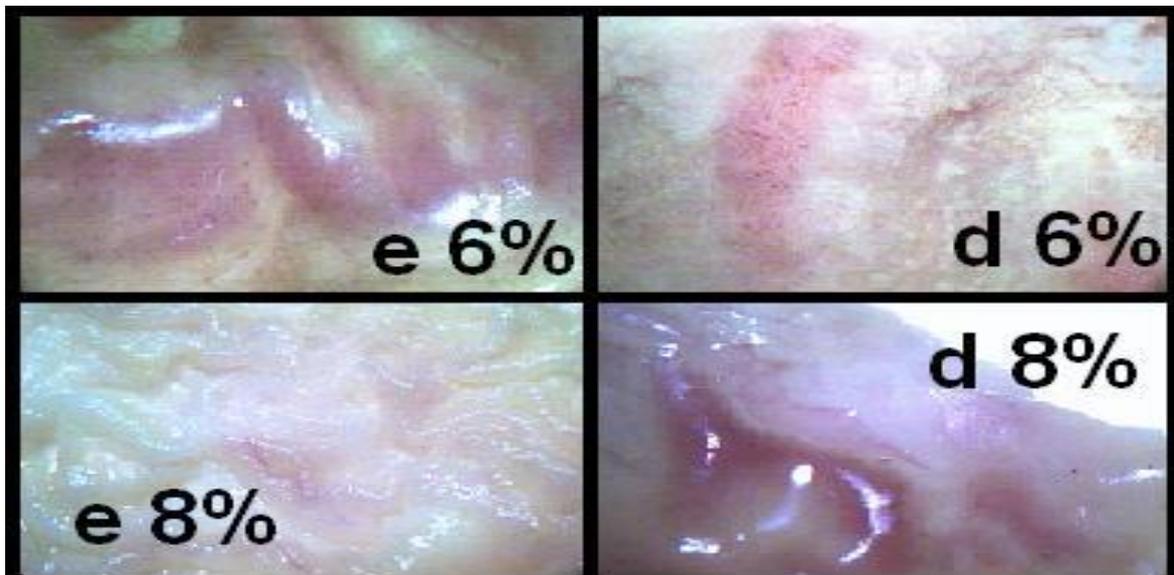
En donde **e** = estómago, **d** = duodeno.

#### LOTES 7 DÍAS HEMBRAS



**FIGURA 51:** En ella se muestran que en el estómago cuando se administro la mezcla al 8% muestra lesiones de tipo hemorrágico, además de tener una inflamación evidente.

#### LOTES 14 DÍAS HEMBRAS



**FIGURA 52:** En ella se muestran lo encontrado en el estómago por la administración de la mezcla al 6%, en donde se ven petequias y pérdida de pliegues en el estómago, mientras que en duodeno presentan petequias en la mezcla del 6 y 8%

## VII. DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, podemos indicar que el I.U (tabla 11) que mostraron los lotes blanco, puede deberse al ayuno y manejo necesario de los animales, ya que durante estos, se liberan secreciones endógenas de enzimas proteolíticas, ácidos biliares y el propio jugo gástrico, que al no poder interactuar con el alimento, interaccionan directamente con la mucosa gástrica y duodenal, disminuyendo el espesor de ésta y produciendo una pequeña inflamación, sin embargo, Carrero lo atribuye a un proceso de adaptación del organismo del animal.

Al comparar los resultados obtenidos con estos lotes y aquellos inducidos con naproxeno/alcohol (agentes etológicos inductores de úlcera), estadísticamente se encontró que es en el día cinco de la inducción (figura 35), y con la mezcla 6%/40% el mejor tiempo para poder evaluar efectos terapéuticos tanto de agentes farmacológicos como de sustancias de origen natural que ayuden en la terapia del daño en el tracto digestivo, ya sea gastritis o la propia úlcera.

El daño encontrado con ambas mezclas de naproxeno/alcohol, se atribuye a que el primer agente etiológico forma parte del grupo denominado Analgésicos, Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE's), los cuales al ser ácidos débiles con una constante de disociación baja y además lipofílicos, se encuentran en un estado no ionizado en el medio ácido del estómago, lo que favorece la capacidad de difusión a través de las membranas hasta alcanzar el citoplasma de las células mucosas, donde el pH se sitúa alrededor de 7. A este pH, los AINE's se ionizan y pasan a ser hidrosolubles, quedando atrapados en el interior de las células, lo anterior, lesiona la célula y afecta la actividad enzimática, desacopla la fosforilación oxidativa, origina un aumento de la permeabilidad celular y paso de hidrogeniones además del flujo iónico con el consecuente edema celular y citolisis, también suprime la expresión y producción de las proteínas de choque térmico las cuales son las responsables de la integridad celular.

Conjuntamente los AINE's alteran la barrera mucosa, ya que reducen la hidrofobicidad del moco y permiten el paso de ácido y pepsina, lesionando la superficie epitelial, lo que permite la penetración de H<sup>+</sup> luminal a la mucosa y que

este libere varios mediadores inflamatorios tales como leucotrieno B<sub>4</sub> e Histamina y dañe la pared microvascular, aumentando su permeabilidad y disminuyendo el flujo de sangre de la mucosa.

Se ha observado que los AINE's producen la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) en las células mucosales, el cual regula positivamente a las moléculas de adherencia y activa a neutrófilos, lo cual produce su infiltración hacia la mucosa gástrica y reduce el flujo sanguíneo, lo que tiene como consecuencia la formación de erosiones agudas y ulceración; también el TNF  $\alpha$  activa a las caspasas proapoptóticas vía estímulo factor nuclear Kappa B (NF- $\kappa$ B), que conduce a la apoptosis, provocando la pérdida excesiva de células en la mucosa y al desarrollo de la ulceración péptica durante la fase aguda y atrofia de las células del epitelio con gastritis atrófica subsiguiente. [Carretero, 2001; Araiza, 2007]

La inducción de apoptosis de la célula mucosal por AINE se acompaña por una caída en la biosíntesis de prostaglandinas (PG) debido a la supresión de la COX, y esto da lugar a disturbios en la micro circulación, el aumento de la actividad de los neutrófilos y su interacción con el endotelio dañado, conduciendo a la obstrucción de tubos capilares con formación de trombos "blancos" descritos originalmente por Kitahora y Guth [Araiza, 2007]. De todos los mecanismos por los cuales los AINE's producen la úlcera, es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), parece ser el más relevante, ya que impide la síntesis de distintos eicosanoides a partir del ácido araquidónico, como son las prostaglandinas, ya que estas sustancias entre sus efectos fisiológicos se encuentra el ser responsable de la síntesis y secreción de moco en el tracto gástrico, lo que asocia al desarrollo de lesiones ulcerosas en éste. [Carretero, 2001; INSALUD, 2001]

De la ciclooxigenasa se han identificado dos isoformas: COX-1 y COX-2. [Carretero, 2001] La COX-1 se expresa en la mayoría de los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas (PG) con función protectora de la mucosa gástrica y que regulan la función renal y la actividad plaquetaria. La COX-2 se expresa en menos tejidos en condiciones normales, pero es inducida en respuesta a estímulos inflamatorios en macrófagos y monocitos y células endoteliales, donde se generan PG que median el dolor y la inflamación. Se postula que la inhibición de la COX-1 sería la responsable

---

de los efectos adversos de los AINE clásicos sobre la mucosa gastrointestinal, mientras que sus beneficios terapéuticos dependerían de la inhibición de la COX-2. [INSALUD, 2001]

Otro mecanismo por el cual, los AINE's lesionan la mucosa, es la lesión vascular de la mucosa, ya que potencia la activación de la adherencia leucocitaria en el endotelio por aumento de expresión de moléculas de adhesión y la liberación de radicales libres. [Carretero, 2001]

Por otra parte el otro inductor utilizado, es el alcohol que en nuestro estudio se utilizó al 40%, tiene como función incrementar el daño gastrointestinal, pues su estructura química contiene un grupo hidroxilo (OH) que favorece la formación de puentes de hidrógeno con aceptores o dadores de electrones de proteínas o cabezas polares de las membranas fosfolipídicas, modificando la fluidez de éstas y con ello alterando la selectividad de las sustancias que entran y salen, esta formación de puentes de hidrógeno pueden alterar la solvencia de los ligandos o iones que interaccionan con las proteínas receptoras, además pueden modificar la organización de las moléculas de agua a nivel intracelular, de modo que el etanol se intercambia por el agua ocasionando que la célula se deshidrate, a esta propiedad se le llama hidrófila.

Además el otro extremo final de la molécula del etanol contiene un grupo lipófilo que le da la capacidad de solubilizar diversas sustancias celulares, ya que se localiza en los lípidos de las membranas celulares y en baja cantidad en la región de las cabezas polares; esta propiedad fisicoquímica favorece la fuerza de interacción con sustratos biológicos, produciendo cambios conformacionales de las células que alteran sus funciones, entre ellas el intercambio membranar plasmático y nuclear, ocasionando que la célula muera por ser disfuncional. En sí, el alcohol provoca que la membrana lisosomal sea lábil y libere enzimas lisosomales y cistólicas, las cuales pueden causar daños profundos en la mucosa. [Goodman and Gidman, 2003; Medina, 2006]

El etanol tiene como principal efecto afectar el Sistema Nervioso Central (SNC), su consumo excesivo se asocia a numerosos procesos degenerativos e inflamatorios del mismo sistema, además del resto de los tejidos como hígado, corazón, músculo

---

esquelético, páncreas o tracto gastrointestinal se ven afectados, en particular afecta directamente las neuronas que inervan el estómago y el intestino por lo que dañan las células parietales y todo tipo de célula que se encuentren presentes en el sistema, como es el caso de las neuronas del sistema nervioso entérico que ocasiona la pérdida de la función. [Medina, 2006; Martínez, 2005]

Esta sustancia también tiende a producir un acortamiento intestinal, con lo que evita la absorción de ácidos biliares, estas sales en forma de reflujo duodeno-gástrico, erosionan la mucosa gástrica y ayudan a romper la barrera mucosa. La ruptura de ésta, modifica la difusión de hidrogeniones produciendo vasodilatación, liberándose histamina, lo que produce edema e hiperemia, lo que induce a la liberación de agentes proinflamatorios entre los cuales está el factor de crecimiento plaquetario que produce proliferación de fibroblastos originando una lesión ulcerativa. [Argento, 2000; Martínez, 2005] Esta mala absorción de ácidos biliares tiene también como consecuencia una mala absorción de las grasas, lo que fue notorio en nuestra experimentación, ya que los animales presentaron esteatorrea (grasa en exceso en heces).

Cabe mencionar que a pesar de que el modelo de Lesión gástrica inducida por agentes necrotizantes (Método con alcohol de Robert y Col, 1979) es muy utilizado para causar lesiones en la mucosa gástrica, la mayoría de los humanos no ingiere Alcohol a tales concentraciones (Alcohol absoluto), es por ello que en este estudio se propuso utilizar el alcohol al 40%, ya que además es la concentración de alcohol que muchas de las bebidas embriagantes contienen y las cuales son ingeridas por los individuos.

En el modelo estandarizado en este estudio, se eligió al naproxeno y al alcohol como combinación, porque en experimentos realizados por Babak y Mohajer, demostraron que el etanol a bajas dosis (menor o igual a 0.75%) no afecta la reepitelización; de igual manera los AINE's a dosis menores o iguales 0.1 mM, tampoco la afectaban. Sin embargo cuando se mezclan, se observa un efecto sinérgico provocando una marcada inhibición de la reepitelización en un 50%. Un posible mecanismo intracelular involucrado en la inhibición de la reepitelización, se media por parte de la inhibición de la formación de filamentos de actina; pues si administramos etanol o antiinflamatorios no esteroideos de forma particular, tiene

---

mínimos efectos sobre los filamentos de actina, y se ha demostrado que en combinación provocan una desaparición casi completa de estos filamentos en el citoplasma, correlacionado con la migración celular. [Araiza, 2007]

En relación a los resultados encontrados en las ratas hembras, también se demostró que las mezclas 6%/40% y 8%/40% de naproxeno/alcohol, provocaron el daño en el tracto gastroduodenal en el día 7, sin embargo, al ser muy pequeña la muestra, ya que solo se pudo evaluar en el día 7 y 14, se recomienda realizar la estandarización con una cantidad mayor de animales, como mínimo 5 en cada lote, así como en diversos días como fue con los machos, sobre todo considerando que se ha encontrado que la variable género es importante en esta patología, ya que la úlcera péptica es más frecuente en mujeres con un 66.86% que en hombres con un 34.14% por cada 100 000 habitantes, además de que son más frecuentes las úlceras duodenales en el sexo masculino y las úlceras gástricas en el sexo femenino, esto según un estudio realizado en México en el 2008, [SNVE, 2011; Montes, 2007] lo cual concuerda con nuestros resultados en donde se obtuvo un I.U de 5.7 en estómago y 3.2 en duodeno, de la mezcla 6%/40% , así como 4.2 y 3.2 respectivamente en la mezcla 8%/40% (ratas hembra).

A pesar de que actualmente las estadísticas nos indican que existe un mayor predominio de úlceras en el sexo femenino, nuestros resultados nos revelan que para la mezcla al 8%, indicaron que los Machos obtuvieron en general un IU mayor, tanto en estómago como en duodeno, comparándolos en los mismos días de sacrificio. Al contrario de lo que sucedió con los lotes inducidos con la mezcla al 6%, ya que los lotes de Hembras obtuvieron un IU mayor en estómago que los Machos, pero un IU duodenal muy similar.

Esta parte de la experimentación también nos revelo que las Ratas Wistar Hembras tienden a ser más resistentes, en cuanto a la inducción pues tienen un índice de mortalidad (no considerado en el estudio) mucho menor que si se trabaja con Ratas Wistar Macho.

## VIII. CONCLUSIONES

- 1.** Se provocó úlcera en Ratas Wistar macho y hembra al administrarles la mezcla alcohol 40% / 6% y 8% naproxeno, con ello se logró estandarizar de nuevo el modelo CARDANFESC y se le renombró como CARDANFESC modificado 1.
- 2.** Cuando se comparó el lote blanco con aquellos que se les provocó úlcera, se encontró que la mezcla alcohol 40% - naproxeno 8% fue la que causó el mayor daño a nivel gástrico (I.U = 11), no así en duodeno, donde el daño fue muy pequeño (I.U = 1.4) en ratas machos.
- 3.** Sin embargo, la mezcla: alcohol 40% - naproxeno 6% causó daños similares tanto en estómago como en duodeno durante los días en los cuales se valoraron los daños, siendo el día 5 en donde se encontraron los mayores daños gástricos y duodenales (I.U = 8.6 y 4.4 respectivamente), pero en los siguientes días aunque todavía existía daño, este era menor, ya que en el día 14 solo se presentó un I.U = 4.6 en estómago y 2.2 en duodeno, para ratas macho.
- 4.** Debido a los resultados anteriores se recomienda que en futuras investigaciones en donde se utilice este modelo de evaluación de úlcera se use la mezcla alcohol 40% - naproxeno 8% y el tiempo de 5 a 9 días, que es donde se mostraron los daños más visibles, ya que se debe considerar la regeneración propia del epitelio, lo anterior fue considerado, después de realizar la prueba estadística de ANOVA y la de Tukey.
- 5.** La evaluación de este modelo en ratas hembras mostró que es la mezcla de alcohol 40% - naproxeno 6% y el día 7 donde se mostró el mayor daño gastroduodenal, sin embargo en este género, se recomienda realizar de nuevo la valoración, ya que en este estudio se contó con un número pequeño de animales.

## IX. REFERENCIAS

1. **Alba**, S. Alejandro T, R. Viana C, M. **(2006)** *Helicobacter pylori*: Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. *Revista de posgrado de la VIa cátedra de Medicina. N° 158*, 9-10
2. **Aluja**, A. **(2002)** Animales de Laboratorio y la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999). *Gaceta Médica de México. Vol. 138. N° 3*. 295-298
3. **Alvarado**, J. Hani, A. Rodríguez, A. Archila, P. Beltrán, O. **(2008)** *Enfermedad ácido péptica*. Bogotá, Colombia: Ascofame (Asociación Colombiana de Facultades de Medicina) 16-19
4. **Álvarez**, A. Montero, MJ. Pomar, F. Sánchez, E. **(1998)** Actividad antiulcerosa de un extracto etanólico de *Bidens pilosa l. Var. Radiata schult bip* en ratas. *Revista cubana de Plantas Medicinales. Vol. 3 N° 3*. 12-7
5. **Araiza**, D. **(2007)** Tesis de licenciatura: Que para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo: *Evaluación del efecto antiulceroso del té de la corteza de cuachalalate (amphipheryngium adstringens) en ratas wistar*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 65-68
6. **Argente**, H A. Álvarez, M. **(2005)** *Semiología Médica: fisiopatología, Semiotecnia y Propedéutica: Enseñanza basada en pacientes*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana. 709
7. **Argento**, R. **(2000)** *Gastropatía química*. Recuperado 18 julio 2012: [http://www.sage.org.ar/nueva/docs/expertos/dra\\_argento.pdf](http://www.sage.org.ar/nueva/docs/expertos/dra_argento.pdf)
8. **Arroyo**, J. Almora, Y. Quino, M. Martínez, J. Condor Huamán, M. Flores, M. Bonilla, P. **(2009)** Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. *An. Fac. Med. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú Vol. 70*, 89-90
9. **(AMEG)** Asociación Mexicana de Endoscopía Gastrointestinal **(2010)** *Úlcera Gástrica Johnson*. Recuperado 28 Junio 2012: <http://www.endoscopia.org.mx/educacion-continua/clasificacion-endoscopica/409-ulcera-gastrica-johnson>

- 10. Benavides, F. Guénet, JL. (2003)** *Manual de Genética de Roedores de Laboratorio*. España: Universidad de Alcalá de Henares y la SECAL. 95-97
- 11. Benítez, J. (1998)** Tesis de licenciatura: Que para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo: *Evaluación farmacológica del efecto gastroprotector de los triterpenoides de la corteza de cuachalalate (Amphipterygium adstringens) en ratas Wistar*. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza. UNAM. México. 47
- 12. Boffill, M. Marcel, R. Monteagudo, E. Sánchez, C. (2008)** *Efecto gastroprotector del fruto de la Musa ABB sobre las úlceras experimentales inducidas por indometacina*. Recuperado 13 julio 2012:  
[http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/mednat/efecto\\_gastroprotector\\_del\\_fruto\\_de\\_la\\_musa\\_abb\\_sobre\\_las\\_ulceras\\_experimentales\\_inducidas\\_por\\_indometacina.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/mednat/efecto_gastroprotector_del_fruto_de_la_musa_abb_sobre_las_ulceras_experimentales_inducidas_por_indometacina.pdf)
- 13. Bucciarelli, A. Skliar, MI. (2007)** Plantas Medicinales de Argentina con Actividad gastroprotectora. *Ars Pharm* Universidad de Granada. Vol. 48, N<sup>o</sup>4, 362-363
- 14. Calvo, JM. Lima, EM. (2002)** Tratamiento de la úlcera péptica. *Medicina Familiar. Hospital Regional Universitario Infanta Cristina*. Vol. 12, N<sup>o</sup>5, 316
- 15. Cardozo, C. Osorio, A. Rodríguez, E. Lolas, F. (2007)** *El animal como sujeto experimental, aspectos técnicos y éticos*. Santiago, Chile: Centro Interdisciplinario de Estudios de Bioética. 21-22, 33, 55,78-79, 95,102
- 16. Carretero, M. (2001)** *Citoprotección gástrica*. Recuperado 30 Junio 2012: [http://www.dfarmacia.com/farma/ctl\\_servlet?f=37&id=13018314](http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet?f=37&id=13018314)
- 17. Castañeda, C. Manrique, M. Ibáñez, V. Gamarra, C. Galán, L. (2009)** Evaluación del efecto antiulceroso del extracto acuoso y metanólico de las semillas de "lupinus mutabilis sweet" (tarwo, chocho) en ratas. *Revista de gastroenterología del Perú*. Vol.29 N<sup>o</sup>2, 158-170
- 18. (CÉFM)** Comisión de ética de la Facultad de Medicina. **(2007)** *Consideraciones éticas para el caso de utilización de animales de experimentación en los proyectos de investigación*. Recuperado 19 julio 2012: [http://www.facmed.unam.mx/ci/pdfs/etica\\_consideraciones.pdf](http://www.facmed.unam.mx/ci/pdfs/etica_consideraciones.pdf)

19. **Cotran**, R. Kumar, V. Collins, T. Robbins, S. (2000) *Patología Estructural y Funcional*. Madrid, España: Mc Graw-Hill-Interamericana. 6ªed, 821
20. **Contran** R, Robbins, S. Kumar, V. (2004) *Patología humana*. Madrid, España: El Sevier. 557-560
21. **Delgado**, N. Revuelta, ME. (1993) *Guía práctica para manejo de animales d laboratorio*. Ciudad Universitaria. México: UNAM. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. 45-47, 81
22. **Escalona**, G. González, LM. Paniagua, N. (2008) *Evaluación de la actividad antiulcerogénica del jugo de Allium cepa en dos modelos murinos*. Recuperado 15 julio 2012:  
<http://www.dcb.rsip.ipn.mx/encuentro/resumenes/salud/carteles/Escalona%20Cardoso%20Gerardo%20Norberto.pdf>
23. **Ferrer**, I. Pérez, J. Herrerías, J. (2009) *Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica*. Granada, España: Espai Gráfico Anagrafic, S.L. 5-9
24. **Flores**, M. (2009) Tesis de Licenciatura: Que para obtener el Título de Químico Farmacéutico: *Estudio del efecto gastroprotector de un liofilizado de baba de caracol en ratas cepa sprague-dawley y su efecto antioxidante in vitro*. Facultad de Ciencias, escuela de Química y Farmacia. Universidad Austral de Chile. Valdivia-Chile. 47
25. **(FCC)** Foundation Cleveland Clinic (2009) *Gastritis*. Recuperado 25 Junio 2012:  
[http://my.clevelandclinic.org/es /disorders/gastritis/hic\\_gastritis.aspx](http://my.clevelandclinic.org/es /disorders/gastritis/hic_gastritis.aspx)
26. **Franco**, F. Sierra, F. (2004) *Fundamentos de Medicina. Gastroenterología y Hepatología*. Bogotá, Colombia: Corporación para investigaciones biológicas. 59-61
27. **Frisancho**, O. (1997) *Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos*. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. Vol.10. N° 3. 45-48
28. **(INSALUD)** Fundación Instituto Carabobeño para la Salud. (2001) *Boletín Farmacoterapéutico de Casilla de la Mancha*. Vol. II N°. 4. Recuperado el 15 agosto 2012:

- [http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/II 4 AINEs.pdf](http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/II_4_AINEs.pdf)
29. **García, A. (2009)** *Úlcera gastroduodenal o úlcera péptica*. Recuperado 30 junio 2012: [http://www.lasalud.com/pacientes/ulcera\\_peptica.htm](http://www.lasalud.com/pacientes/ulcera_peptica.htm)
30. **García, M. (2010)** *Gastritis*. Recuperado 23 junio 2012: <http://ieslesvinyes.xeill.net/Members/mcid/patologias/gastritis/Gastritis.pdf>
31. **(Goodman and Gilman)** Goodman, L. Gilman, A. **(2003)** *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: Mc-Graw Hill. 10<sup>a</sup> ed. Vol.1, 1995,1031
32. **Gutiérrez, I. (2011)** *La fisiopatología como base fundamental del Diagnóstico Clínico*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana. 375
33. **Hall, V. Murillo, N. Rocha, M. Rodríguez, E. (2001)** *Antiinflamatorios no esteroideos AINE's*. Recuperado 14 julio 2012: <http://sibdi.ucr.ac.cr/CIMED/cimed18.pdf>
34. **Hernández, S. (2006)** El modelo animal en las investigaciones biomédicas. *Revista de Biomedicina*. Vol. 2, N<sup>o</sup> 3, 252-256
35. **Hierro, A. Jiménez, N. (2003)** Sangrado digestivo alto. Comportamiento clínico en un grupo de pacientes. *Revista Cubana Médica*. Vol. 42 N<sup>o</sup> 4
36. **(HG)** Hospital General, Dr. Manuel Gea González **(2011)** *Guías diagnósticas de consulta externa, Enfermedad ácido péptica*. Recuperados ambos documentos 28 Junio 2012: [http://www.hospitalgeneral.salud.gob.mx/descargas/pdf/area\\_medica/consul\\_exter/guia\\_acido.pdf](http://www.hospitalgeneral.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/consul_exter/guia_acido.pdf)  
[http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area\\_medica/gastro/ulcera\\_peptica.pdf](http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/gastro/ulcera_peptica.pdf)
37. **Huamán, O. Sandoval, M. Arnao, I. Béjar, E. (2009)** Efecto antiulceroso del extracto hidroalcohólico liofilizado de hojas de *Bixa orellana* (Achiote), en ratas. *An Fac Med*. Vol. 70, N<sup>o</sup> 2. 97-102
38. **Huitrón, A. (2009)** Tesis de Licenciatura: Que para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo: *Evaluación del efecto antiulceroso de la*

- infusión de Tlachichinole (Kholeria depeeana) en ratas Wistar macho.* Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 86
- 39.(IIB)** Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México. **(2008)** *Reglamento del Bioterio*. Recuperado 22 julio 2012:  
[http://www.biomedicas.unam.mx/administracion/reglamentos\\_y\\_contratos/archivos\\_pdf/REGLAMENTO\\_DEL\\_BIOTERIO.pdf](http://www.biomedicas.unam.mx/administracion/reglamentos_y_contratos/archivos_pdf/REGLAMENTO_DEL_BIOTERIO.pdf)
- 40.(IMSS)** Instituto Mexicano del Seguro Social. **(2009)** *Diagnóstico y Tratamiento de la Úlcera péptica complicada: Conseptos básicos*. Recuperado 7 septiembre 2012:  
[http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/GRR\\_UlceraPepticaComplicada.pdf](http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/GRR_UlceraPepticaComplicada.pdf)
- 41.Kaneco,** E. Hoshihara, Y. Sakaki, N. Harasa, S. et.al. **(2000)** Recurrencia de la úlcera péptica durante terapia de mantenimiento con antagonista de receptor-1-12 después de terapia de primera línea con inhibidor de la bomba de protones. *Gastroenterol. Vol. 35,* 824-31
- 42.Kumar,** J. Upmanyu, N. Patnaik, AK. Mitra, P. **(2010)** Evaluation of anti-ulcer activity of leucas lavandulifolia on mucosal lesion in rat. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. Vol. 3 N<sup>o</sup>. 2.* 118-120
- 43.Latarjet,** M. Ruiz, L. A. **(2005)** *Anatomía Humana*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana. 4<sup>a</sup>ed. Vol.2, 1221-22, 1276,1293-94, 1306, 1339-40, 1356-58
- 44.López,** A. Fernando, C. Lazarova, Z. Bañuelos, R. Sánchez S. **(2012)** Antioxidantes, un paradigma en el tratamiento de enfermedades. *Anacem. Vol. 6, N<sup>o</sup> 1.* 48-58
- 45.Lorenzo,** P. Velázquez, A. **(2009)** *Farmacología básica y clínica*. Madrid, España: Médica Panamericana. 18<sup>a</sup> ed. 569-571
- 46.Lozano** C, F. Luna G, A. **(2011)** Tesis de Licenciatura: Que para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo: *Estudio microscópico e histológico del efecto antiulceroso de la decocción de koheleria depeeana (Tlalchichinole)*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 49-52

- 47. Martínez, D. (2005)** Tesis de Licenciatura: Que para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo: *Evaluación farmacológica de la acción antiulcerosa de una infusión de la corteza de cuachalalate (Amphipterygium adstringens) precedente de la Puebla*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 50-53
- 48. Martínez R, R. Gragera M, R. (2008)** *Fundamentos teóricos y prácticos de la histoquímica*. Madrid, España: Catálogo Oficial de publicaciones oficiales. 2ª ed. 456
- 49. Mcphee, S. Lipigappa, V. Ganona, W. Lange, J. (2003)** *Fisiopatología Médica: Una introducción a la medicina clínica*. México: El manual Moderno. 358-360
- 50. Medina, G. (2006)** Trabajo de Investigación Tutelado: *Efecto del alcohol etílico sobre la actividad específica de aminopeptidasas reguladoras de neuropéptidos en neuronas y astrogliá en cultivo*. Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad de Jaén. España. 3-4
- 51. Mir N, M. (2009)** *Elementos de fisiología humana*. Barcelona, España: Maxtor. 2ª ed. 83
- 52. Montes T, P. Salazar V, S. Monge S, E. (2007)** Cambios en la epidemiología de la Úlcera Péptica y su Relación con la Infección de *Helicobacter pylori*, Hospital Daniel Carrión 2000-2005. *Revista de gastroenterología del Perú*. Vol. 27, 383-384
- 53. Moreira V, F. López, SR. (2004)** Úlcera Péptica. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. Vol. 96 N°1 81-82
- 54. Muñoz, J. Saldivar, S. Maldonado, C. Muñoz, C. Moreno, M. (2010)** La habilidad para sujetar y manejar animales de laboratorio no se adquiere fácilmente. *Revista electrónica de veterinaria 1695-7504 (REDVED)*. Vol. 12 N° 5B. 1-11. Recuperada 5 julio 2012:  
<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n050511B/051116.pdf>
- 55. Muñoz, J. Saldivar, S. Maldonado, C. Muñoz, C. Moreno, M. (2010)** Manejo de animales en biomedicina. *Revista electrónica de veterinaria 1695-7504 (REDVED)*. Vol. 12 N° 5B. 1-2 Recuperada 19 julio 2012:  
<http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n050511B/051110.pdf>

56. **Nava A, M. (2010)** Tesis de Licenciatura: Que para obtener el Título de Químico Farmacéutico Biólogo: *Evaluación de la mezcla de las plantas medicinales: Caléndula officinalis (Caléndula), Amphipterygium adstringens (Cuachalalate), Trigonella foenumgraecum (Fenogreco) y Kholeria deppeana (Tlalchichinole)*. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. UNAM. México. 26
57. **Otero, W. Pineda, L. Otero, E. Arbélaez, V. (2002)** Tratamiento endoscópico de la úlcera péptica sangrante. *Revista de gastroenterología. Vol. 16 N°4*, 120-122
58. **Periódico El País (2010)** *La úlcera péptica en México*. Recuperado el 20 de febrero 2012:  
[www.elpais.com/sociedad/2010/12/06/actualidad/13390340\\_6690.html](http://www.elpais.com/sociedad/2010/12/06/actualidad/13390340_6690.html)
59. **Ramírez, A. Sánchez S, R. (2009)** *Helicobacter pylori* 25 años después (1983-2008): Epidemiología, Microbiología, Patogenia, Diagnóstico y Tratamiento. *Revista de gastroenterología del Perú. Vol. 29 N°2*, 158
60. **Ramos, D. Angulo, P. Chavera, A. Ayón, M. (2004)** Propuesta de un modelo experimental de enteritis aguda inducida por indometacina en ratas albinas. *Rev. Inv. Vet. Vol. 15, N° 1*. 37-43
61. **Regalado, A. Sánchez, L. Mancebo, B. (2012)** Tratamientos convencionales y medicina alternativa de la úlcera péptica. *Revista Cubana de Farmacia. Vol. 46, N°*, 129
62. **Rodrigo, L. (2008)** *Tratamiento de las enfermedades digestivas*. Aires, Argentina: Médica Panamericana. 51-54
63. **Romo G, C. Coria J, V. (2010)** *Helicobacter pylori*, un modelo de bacteria carcinogénica. *Revista de especialidades Médico- Quirúrgicas. Vol. 15, N°4*, 242-249
64. **Sáinz, R. Cabrerizo, JL. Cecilio, A. Esteban, O. (2008)** Úlcera péptica: manejo general y extra hospitalario. *Medice. Vol.10, N°3* 134
65. **Santoyo, R. (2001)** Gastropatía por AINE. *Revista Médica del Hospital General de México S.S. Vol. 64, N°1*, 28-29

66. **Segarra E, E. (2006)** *Fisiología de los Aparatos y Sistemas*. Madrid, España: Universidad de cuenca, Facultad de ciencias médicas. 76-78, 81-89
67. **(SNVE)** Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica **(2010)** *Panorama epidemiológico de las úlceras, gastritis y duodenitis en México en el periodo 2003-2008 (primera de dos partes)*. Recuperada el 30 de Junio 2012:  
<http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/2010/sem18.pdf>
68. **Sernka, T. Jacobson, E. (1982)** *Fundamentos de Fisiología gastrointestinal*. Barcelona, España: Editorial Réverte. 95
69. **Soybel, D I. (2005)** Anatomía y Fisiología del estómago. *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica, 85*, 886-888
70. **Stenström, B. Mendis, A. Marshall, B. (2008)** *Helicobacter pylori*, The latest in diagnosis and treatment. *Australian family physician, Vol. 37 N° 8* 609-11
71. **Tortora, G J. Reynolds, G. (2006)** *Principios de anatomía y fisiología*. México: Oxford. 9ª ed. 827-29, 831-33, 841
72. **Toso, R. Skliar, M. (2003)** Estudios de la Acción Citoprotectora Gástrica de Extractos de *Centaurea solstitialis*. *Acta Farm Bonaerense. Vol. 22, N° 1.* 27-32
73. **Toso, R. Toribio, M. Mengelle, P. Boeris, M. (2007)** *Plantas de la provincia de La Pampa, Argentina, con actividad gastroprotectora y antiespasmódica*. Recuperado 15 julio 2012:  
<http://www.scielo.org.ar/pdf/invet/v9n1/v9n1a15.pdf>
74. **Valdivia, R, M. (2011)** Gastritis y Gastropatías. *Revista de gastroenterología del Perú. Vol. 31 N°1*, 38-39
75. **Varas, R. (2009)** Tesis de Maestría: Que para obtener título de Magister: *Efecto citoprotector y antiselector gástrico del extracto acuoso de Solanum americanum mill (Hierba mora) en inducción de úlcera gástrica en ratas*. Facultad de Farmacia y bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. 21, 43-44
76. **Vásquez, J. (2007)** *Pautas básicas para el manejo de animales de experimentación en investigación biomédica*. Recuperado 7 julio 2012:

---

<http://www.facultadsalud.unicauca.edu.co/fcs/2007/diciembre/OK-PAUTAS%20BASICAS%20PARA%20EL%20MANEJO%20DE%20ANIMALES%20DE%20EXPERIMENTAC.pdf>

**77. Zúñiga A, G. (1992)** *Helicobacter pylori*. *Revista Medica Hondureña*. Vol. 60, 91-92

## X. REFERENCIAS DE FIGURAS

**FIGURA 1:** Recuperado 16 de junio 2012:

<http://gastrina.blogspot.mx/>

**FIGURA 2:** Recuperado 19 de junio 2012:

<http://auladiver.wikispaces.com/practicab4tl>

**FIGURA 3:** Recuperado 20 de junio 2012:

<http://www.slideshare.net/marianabarrancos1/aparato-digestivo-histologa-dr-aguirre>

**FIGURA 4:** Recuperado 20 de junio 2012:

[http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias\\_quimicas\\_y\\_farmaceuticas/apfis1b/cap12-1.htm](http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/apfis1b/cap12-1.htm)

**FIGURA 5:** Flórez, J. (1997) *Farmacología humana*. Barcelona, España: Masson, S.A.

**FIGURA 6:** Recuperado 16 de junio 2012:

[http://www.dfarmacia.com/farma/ctl\\_servlet? f=37&id=13101024](http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet? f=37&id=13101024)

**FIGURA 7:** Recuperado 30 de junio 2012:

[http://www.dfarmacia.com/farma/ctl\\_servlet? f=37&id=13018314](http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet? f=37&id=13018314)

**FIGURA 8:** Recuperado 23 de junio 2012:

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=51292011000100008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=51292011000100008&script=sci_arttext)

**FIGURA 9:** Recuperado 23 de junio 2012:

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S102251292011000100008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S102251292011000100008&script=sci_arttext)

**FIGURA 10:** Recuperado 23 de junio 2012:

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S102251292011000100008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S102251292011000100008&script=sci_arttext)

**FIGURA 11:** Contran R, Robbins, S. Kumar, V. (2004) *Patología humana*. Madrid, España: El Sevier.

**FIGURA 12:** Recuperado 27 de junio 2012:

<http://www.mcgraw-hill.es/bcv/guide/capitulo/8448169158.pdf>

**FIGURA 13:** Recuperado 29 de junio 2012:

[http://www.nietoeditores.com.mx/download/especialidades\\_mq/2010/octubre-diciembre2010/EMQ%204.12%20HELICOBACTER.pdf](http://www.nietoeditores.com.mx/download/especialidades_mq/2010/octubre-diciembre2010/EMQ%204.12%20HELICOBACTER.pdf)

**FIGURA 14:** Recuperado 29 de junio 2012:

[http://www.nietoeditores.com.mx/download/especialidades\\_mq/2010/octubre-diciembre2010/EMQ%204.12%20HELICOBACTER.pdf](http://www.nietoeditores.com.mx/download/especialidades_mq/2010/octubre-diciembre2010/EMQ%204.12%20HELICOBACTER.pdf)

**FIGURA 15:** Recuperado 29 de junio 2012:

<http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v31n1/a08v31n1.pdf>

**FIGURA 16:** Recuperado 28 de junio 2012:

<http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library?e=d-00000-00---off-0imaginol--00-0---0-10-0---0---0direct-10---4-----0-1l--11-1l-50---20-about---00-0-1-00-0-0-11-1-00-00&a=d&c=imaginol&cl=CL1&d=HASH58bea7b9829b411043cd88.15.3.1>

**FIGURA 17:** Recuperado 28 de junio 2012:

<http://es.scribd.com/doc/34793425/Ulcera-gastrica>

**FIGURA 18:** Recuperado 30 de junio 2012:

<http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/2010/sem18.pdf>

**FIGURA 19:** Recuperado 30 de junio 2012:

<http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/2010/sem18.pdf>

**FIGURA 20:** Recuperado 30 de junio 2012:

<http://www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2010/2010/sem18.pdf>

**FIGURA 21:** Recuperado 3 de julio 2012:

<http://www.digestivohernandezguerra.com/servicios.html>

**FIGURA 22:** Recuperado 3 de julio 2012:

[http://pqax.wikispaces.com/file/view/TEMA\\_29\\_PATOLOG%3%8DA\\_DEL\\_EST%3%93MAGO.pdf](http://pqax.wikispaces.com/file/view/TEMA_29_PATOLOG%3%8DA_DEL_EST%3%93MAGO.pdf)

**FIGURA 23:** Recuperado 3 de julio 2012:

[http://pqax.wikispaces.com/file/view/TEMA\\_29\\_PATOLOG%3%8DA\\_DEL\\_EST%3%93MAGO.pdf](http://pqax.wikispaces.com/file/view/TEMA_29_PATOLOG%3%8DA_DEL_EST%3%93MAGO.pdf)

**FIGURA 24:** Recuperado 18 de julio 2012:

<http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v108n4/v108n4a10.pdf>  
<http://www.unperiodico.unal.edu.co/dper/article/ratas-maquinas-olfativas-para-detectar-explosivos/index.html>  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1180462007000400007&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1180462007000400007&script=sci_arttext)

**FIGURA 25:** Varas, R. (2009) Tesis de Maestría: Que para obtener título de Magister: *Efecto citoprotector y antisecretor gástrico del extracto acuoso de Solanum americanum mill (Hierba mora) en inducción de úlcera gástrica en ratas*. Facultad de Farmacia y bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

**FIGURA 26:** Recuperado 18 de julio 2012:

<http://www.guiametabolica.org/informacion/que-son-los-acidos-biliares>

**FIGURA 27:** Recuperado 19 de julio 2012:

<http://quimicaorganicacerro.blogspot.mx/>

<http://www.monografias.com/trabajos65/aines/aines2.shtml>

[http://www.bayaspirina.com.ar/que\\_es.asp](http://www.bayaspirina.com.ar/que_es.asp)

**FIGURA 28:** Recuperado 19 de julio 2012:

<http://elcarbono-jane.blogspot.mx/2010/04/formas-alotropicas-del-carbono-se.html>

**FIGURA 29:** Recuperado 19 de julio 2012:

<http://www.saluddealtura.com/todo-publico-salud/preguntas-medicas-salud/preguntas-medicas-consultorio/ulcera-estomago0/>

[http://cienciasdesalud.blogspot.mx/2010\\_02\\_01\\_archive.html](http://cienciasdesalud.blogspot.mx/2010_02_01_archive.html)

[http://cienciasdesalud.blogspot.mx/2010\\_02\\_01\\_archive.html](http://cienciasdesalud.blogspot.mx/2010_02_01_archive.html)

<http://mijalpollak.blogspot.mx/2010/04/como-estaria-estructurada-la-membrana.html>

**FIGURA 30:** Recuperado 19 de julio 2012:

<http://www.casapia.com/dietetica-herbolario/rafael-sanchez-naturopata/problemas-gastricos-articulo-informativo-de-rafael-sanchez-naturopata.html>

**FIGURA 31:** Recuperado 24 de julio 2012:

<http://www.cuautitlan.unam.mx/sitios/cicuae/normas.html>

**FIGURA 32:** Recuperado 24 de julio 2012:

<http://www.ibyme.org.ar/historia>

**FIGURA 33:** Recuperado 24 de julio 2012:

<http://www.azoresbioportal.angra.uac.pt/listagens.php?lang=es&ssr=9&id=V00055>

---

---

<http://www.consulpla.es/desratizacion.html>

**FIGURA 34:** Recuperado 24 de julio 2012:

<http://aeronoticias.com.pe/noticiero/index.php?view=article&catid=46&id=12414>  
[Acientificos-logran-crear-pulmones-en-laboratorio&format=pdf&option=com\\_content&Itemid=582](#)

**FIGURA 35 a 42:** Estos datos son de los resultados de la experimentación

**FIGURA 43 a 52:** Estas fotos son de los órganos extraídos de la experimentación

## XI. ANEXO

**TABLA 11: Sumatoria de los daños obtenidos por cada rata para todos los lotes pertenecientes a la mezcla Naproxeno 6% - alcohol 40%.**

LOTES DE RATAS WISTAR MACHO			
Lote 1d	Estómago	Duodeno	Grado
1	5	1	Moderado
2	6	4	Moderado
3	5	3	Moderado
4	2	1	Leve
5	7	4	Moderado
$\Sigma$	<b>25</b>	<b>13</b>	
IU	<b>5</b>	<b>2.6</b>	
Lote 3d	Estómago	Duodeno	Grado
1	3	2	Leve
2	9	0	Moderado
3	5	3	Leve
4	5	1	Leve
5	9	1	Moderado
$\Sigma$	<b>31</b>	<b>7</b>	
IU	<b>6.2</b>	<b>1.4</b>	
Lote 4d	Estómago	Duodeno	Grado
1	13	4	Severo
2	4	4	Moderado
3	5	1	Leve
4	3	1	Leve
5	6	4	Moderado
$\Sigma$	<b>31</b>	<b>14</b>	
IU	<b>6.2</b>	<b>2.8</b>	
Lote 5d	Estómago	Duodeno	Grado
1	8	4	Severo

2	12	7	Severo
3	7	1	Moderado
4	6	5	Moderado
5	10	5	Severo
$\Sigma$	<b>43</b>	<b>22</b>	
IU	<b>8.6</b>	<b>4.4</b>	
<b>Lote 7d</b>	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	2	1	Leve
2	1	5	Moderado
3	5	10	Muy severo
4	4	0	Severo
5	7	1	Muy severo
$\Sigma$	<b>19</b>	<b>17</b>	
IU	<b>3.8</b>	<b>3.4</b>	
<b>Lote 9d</b>	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	3	4	Moderado
2	26	1	Muy severo
3	4	6	Severo
4	7	5	Severo
5	2	5	Moderdo
$\Sigma$	<b>42</b>	<b>21</b>	
IU	<b>8.4</b>	<b>4.2</b>	
<b>Lote 14d</b>	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	9	4	Severo
2	4	0	Moderado
3	2	4	Moderado
4	6	2	Severo
5	2	1	Moderado
$\Sigma$	<b>23</b>	<b>11</b>	
IU	<b>4.6</b>	<b>2.2</b>	

**TABLA 12: Sumatoria de los daños obtenidos por cada rata para todos los lotes pertenecientes a la mezcla Naproxeno 8% - alcohol 40%.**

LOTES DE RATAS WISTAR MACHO			
<b>Lote 1d</b>	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	11	3	Moderado
2	7	3	Leve
3	4	0	Leve
4	11	0	Moderado
5	6	1	Leve
$\Sigma$	<b>39</b>	<b>7</b>	
IU	<b>7.8</b>	<b>1.4</b>	
<b>Lote 3d</b>	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	4	8	Moderado
2	2	0	Leve
3	16	0	Severo
4	12	3	Severo
5	7	1	Moderado
$\Sigma$	<b>41</b>	<b>12</b>	
IU	<b>8.2</b>	<b>2.4</b>	
<b>Lote 4d</b>	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	21	2	Muy severo
2	7	1	Moderado
3	5	1	Leve
4	14	2	Severo
5	8	1	Moderado
$\Sigma$	<b>55</b>	<b>7</b>	
IU	<b>11</b>	<b>1.4</b>	
<b>Lote 5d</b>	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	5	1	Moderado
2	5	2	Moderado
3	6	3	Moderado

4	14	6	Severo
5	1	1	Leve
$\Sigma$	<b>31</b>	<b>13</b>	
IU	<b>6.2</b>	<b>2.6</b>	
<b>Lote 7d</b>	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	9	14	Muy severo
2	7	4	Severo
3	6	4	Severo
4	7	0	Severo
5	9	0	Severo
$\Sigma$	<b>38</b>	<b>22</b>	
IU	<b>7.6</b>	<b>4.4</b>	
<b>Lote 9d</b>	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	7	5	Severo
2	7	4	Severo
3	8	10	Muy severo
4	5	4	Moderado
5	No se extrajeron órganos		
$\Sigma$	<b>27</b>	<b>23</b>	
IU	<b>6.7</b>	<b>5.7</b>	
<b>Lote 14d</b>	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	6	4	Muy severo
2	33	4	Muy severo
3	4	6	Severo
4	5	4	Severo
5	3	4	Severo
$\Sigma$	<b>52</b>	<b>22</b>	
IU	<b>10.4</b>	<b>4.4</b>	

**TABLA 13: Sumatoria de los daños obtenidos por cada rata para todos los lotes blanco.**

LOTES DE RATAS WISTAR MACHO			
Lote blanco 5d	Estómago	Duodeno	Grado
1	1	0	Leve
2	1	0	Leve
3	1	1	Leve
4	2	1	Leve
5	1	1	Leve
$\Sigma$	<b>6</b>	<b>3</b>	
IU	<b>1.2</b>	<b>0.6</b>	
Lote blanco 9d	Estómago	Duodeno	Grado
1	1	1	Leve
2	1	0	Leve
3	2	0	Leve
4	0	0	Leve
5	1	1	Leve
$\Sigma$	<b>5</b>	<b>2</b>	
IU	<b>1</b>	<b>0.4</b>	
LOTE DE RATAS WISTAR HEMBRA			
Lote blanco 7d	Estómago	Duodeno	Grado
1	1	0	Leve
2	0	1	Leve
3	0	1	Leve
4	2	1	Leve
5	1	0	Leve
$\Sigma$	<b>4</b>	<b>3</b>	
IU	<b>0.8</b>	<b>0.6</b>	

**TABLA 14: Sumatoria de los daños obtenidos por cada rata para todos los lotes pertenecientes a la mezcla Naproxeno 6% - alcohol 40%.**

LOTES DE RATAS WISTAR HEMBRA			
Lote 7d	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	9	2	Moderado
2	7	4	Severo
3	6	4	Severo
4	1	3	Moderado
$\Sigma$	<b>23</b>	<b>13</b>	
IU	<b>5.7</b>	<b>3.2</b>	
Lote 14d	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	4	1	Moderado
2	4	3	Muy severo
3	6	4	Muy severo
4	6	0	Severo
$\Sigma$	<b>20</b>	<b>8</b>	
IU	<b>5</b>	<b>2</b>	

**TABLA 15: Sumatoria de los daños obtenidos por cada rata para todos los lotes pertenecientes a la mezcla Naproxeno 8% - alcohol 40%.**

LOTES DE RATAS WISTAR HEMBRA			
<b>Lote 7d</b>	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	2	5	Moderado
2	7	6	Muy severo
3	4	1	Severo
4	4	1	Severo
$\Sigma$	<b>17</b>	<b>13</b>	
IU	<b>4.2</b>	<b>3.2</b>	
<b>Lote 14d</b>	<b>Estómago</b>	<b>Duodeno</b>	<b>Grado</b>
1	1	3	Severo
2	4	1	Muy severo
3	9	4	Muy severo
4	1	0	Leve
$\Sigma$	<b>15</b>	<b>8</b>	
IU	<b>3.7</b>	<b>2</b>	