



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN INGENIERÍA

INGENIERÍA MECÁNICA – TERMOFLUIDOS

DISEÑO DE MODELOS DINÁMICOS IN VITRO DEL SISTEMA
GASTROINTESTINAL

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN INGENIERÍA

PRESENTA:

LUIS FERNANDO DONIS RABANALES

TUTORES PRINCIPALES:

DR. ALBERTO CABALLERO RUIZ

INSTITUTO DE CIENCIAS APLICADAS Y TECNOLOGIA, UNAM

DR. GABRIEL ASCANIO GASCA

INSTITUTO DE CIENCIAS APLICADAS Y TECNOLOGÍA, UNAM

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, MAYO 2023



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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Dr. Rocha Cózatl Edmundo Gabriel

Secretario: Dr. Caballero Ruíz Alberto

1er. Vocal: Dr. Ascanio Gasca Gabriel

2do. Vocal: Dra. González Ávila Marisela

3er Vocal: Dr. Jiménez Ángeles Luis

Lugar o lugares donde se realizó la tesis: Laboratorio Nacional de Manufactura Aditiva y Digital (MADiT), en la sede del Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología (ICAT) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), campus Ciudad Universitaria, Ciudad de México.

TUTORES DE TESIS:

DR. ALBERTO CABALLERO RUÍZ

FIRMA

DR. GABRIEL ASCANIO GASCA

FIRMA

Dedicatoria

A mis padres y a mi hermano por haber puesto toda su dedicación, esfuerzo y amor incondicional para apoyarme en mis estudios. Este logro es de ustedes.

A mi hija, que es mi inspiración y mi luz de todos los días.

Agradecimientos

Al Dr. Alberto Caballero por ser un gran tutor durante todo este camino recorrido en el laboratorio, pero sobre todo por ser un gran amigo, muchas gracias por todo su apoyo incondicional y por ayudarme a crecer profesionalmente, eternamente gracias.

A Monserrat Escalona Ortiz por estar conmigo en los primeros pasos de la elaboración del proyecto, a Tonatiuh López Ruiz por todo su apoyo y disposición en el desarrollo del proyecto y a Jackeline Montalvo González por su ayuda en la elaboración de los protocolos, así como en los experimentos realizados. A Marcos Velázquez (Marquitos) por siempre ayudarme en la manufactura de elementos requeridos, mil gracias a cada uno de ustedes.

Al Dr. Gabriel Ascanio por su amabilidad, disposición, confianza, sobre sus consejos y su apoyo durante mi estancia y durante la elaboración del proyecto. Al Dr. Leopoldo Ruiz por permitirme ser parte del grupo del MADiT y por sus aportaciones realizadas durante mi estancia en el laboratorio.

A todos y cada uno de mis compañeros y amigos, los cuales hemos coincidido en el laboratorio, y que juntos, día con día convivimos y creamos grandes e inolvidables recuerdos que perduraran por siempre, nombrarlos a cada uno seria complicado (Homs, Vlads, Dani, Tona, Montse, Leo, Gio, Itzel, Chumi, Luisito, Karen, Rulo, Toñito, Rods, Ale, a los panamans, y a todos aquellos los cuales me he olvidado, mil disculpas), pero sin duda han sido un gran apoyo y muchísimas gracias por brindarme todo su apoyo y su amistad.

Al Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (CVU 707916). Se agradece el apoyo brindado por la DGAPA con los proyectos DGAPA-UNAM IN113319, IN119423 e IT102423, y del CONACyT con el Proyecto 315910.

Índice

Introducción	1
Capítulo I. Antecedentes	2
I.I. Proceso de digestión.....	2
I.II. Anatomía y fisiología del tracto gastrointestinal.....	3
Capítulo II. Estado del arte	10
II.I. Modelos estáticos	10
II.II. Modelos dinámicos	14
Capítulo III. Problemática.....	28
III.I. Planteamiento del problema	28
III.II. Hipótesis.....	29
III.III. Objetivo general	29
III.IV. Metas y Alcances	29
Capítulo IV. Materiales y métodos.	31
IV.I. Desarrollo de mejoras al sistema gástrico IV-DGS.....	31
IV.I-I Requerimientos del modelo gástrico IV-DGS	31
IV.I-II Especificaciones del modelo gástrico IV-DGS.....	31
IV.II. Fabricación del modelo gástrico IV-DGS.	31
IV.III. Mejoras en el sistema de control sobre el accionamiento hidroneumático	35
IV.IV. Implementación de resistencias eléctricas y sensado de temperatura.	36
IV.V. Protocolos de experimentos en el modelo gástrico IV-DGS.....	39
IV.VI-I Pruebas de mezclado	39
IV.VI-II Pruebas de vaciamiento gástrico y medición de pH	41
IV.VI-III Pruebas de desintegración de alimentos	43
IV.VI. Modelo intestinal.....	50
IV.VII-I Desarrollo del modelo intestinal	50
IV.II-II Propuesta de diseño del modelo intestinal.....	51
IV.VII-III Fabricación del modelo intestinal	52
Capítulo V. Resultados y discusión de resultados.	59
V.I. Resultados de mezclado y perfiles de presión.....	59
V.II. Resultados de pH y vaciado gástrico.....	78
V.III. Resultados de desintegración	82
V.IV. Pruebas de concepto del modelo intestinal.....	94

Capitulo VI. Conclusiones	96
Capitulo VII. Trabajo a futuro.....	98
Referencias.....	99
Productos académicos	103

Índice de figuras

Figura 1. Esquema del tracto gastrointestinal (Bornhorst & Singh, 2014).....	3
Figura 2. Anatomía del estómago.	4
Figura 3. Propulsión, mezclado y retropulsión de sólidos mediante contracciones peristálticas (Kelly, 1980)	4
Figura 4. Gráfico de motilidad que muestra los datos de presión, temperatura, pH y tiempo de tránsito gastrointestinal empleando una cápsula de motilidad inalámbrica, imagen adaptada de (Saad & Hasler, 2011).	5
Figura 5. Intestino delgado. Las tres regiones del intestino delgado son el duodeno, el yeyuno y el íleon.....	6
Figura 6. Contracción muscular intestinal (movimientos de segmentación).	8
Figura 7. Perfil de presión en el duodeno obtenidos mediante manometría (Connell, 1961)....	8
Figura 8. Movimiento peristáltico intestinal.....	9
Figura 9. Aparato de la farmacopea de los estados unidos USP (F. Kong & Singh, 2008).....	11
Figura 10. Protocolo de digestión gástrico in vitro, imagen adaptada de (Minekus, Marteau, Havenaar, & Huis In 'T Veld, 1995).....	13
Figura 11. Sistema esquemático del modelo TIM-TNO 1, imagen adaptada de (Dickinson et al., 2012).	15
Figura 12. a) Configuración del modelo TIM-agc: A: cuerpo gástrico, B: antro proximal, C: antro distal (terminal), D: esfínter pilórico; b) Motilidad en TIM-agc. A: fase de propulsión, B: fase de vaciado y mezclado, C: fase de retropulsión (Bellmann et al., 2016).....	16
Figura 13. Perfil de presión en el modelo TIM-agc (Bellmann et al., 2016).....	17
Figura 14.a) Configuración del modelo HGS (Zhong & Langrish, 2020); b) Regiones proximal y distal del modelo HGS, imagen adaptada de (Keppler, O'Meara, Bakalis, Fryer, & Bornhorst, 2020).....	17
Figura 15. Perfil de la fuerza de contracción: a) fuerza medida en la parte inferior de HGS (Fanbin Kong & Singh, 2010); b) perfil de fuerza in vivo (Vassallo et al., 1992).	18
Figura 16. Modelo de simulación gástrica (GSM): a) 1. Cámara del estómago de látex, 2. Recipiente acrílico en forma de codo, 3. Jeringas; b) 4. Conjuntos de jeringas que rodean la cámara del estómago de látex (Li et al., 2019).	19
Figura 17. Medición de la presión en el modelo GSM: a): regiones de medición en el modelo GSM; b) Perfil de presiones en el sistema GSM (Li et al., 2019).	19
Figura 18. Distribución del tamaño de partículas de salchicha después de 2 h de digestión en modelo estático con agitación (a1-a4) y en el modelo GSM (b1-b4).	20
Figura 19. Sistema de control hidroneumático del modelo gástrico.....	22
Figura 20. Configuración experimental del sistema de control para el modelo gástrico IV-DGS desarrollado en el trabajo de maestría. 1. Modelo gástrico IV-DGS (Cámara A y Cámara B); 2. Sensores para medir los cambios de presión; 3. Catéter esofágico manométrico; 4. Cámaras de hidroneumáticas; 5. Arduino UNO; 6. Electroválvulas.	22
Figura 21. Primera gráfica de presión obtenida en el simulador gástrico (Donis Rabanales, 2018; Escalona Ortiz, 2018).....	23
Figura 22. Modelo artificial estomago-duodeno, imagen adaptada de (adaptada de Vatieer et al., 1998).	24

Figura 23. Sistema dinámico del modelo del tracto gastrointestinal humano in vitro, imagen adaptada de (Mainville et al., 2005).....	24
Figura 24. Esquema de la configuración experimental utilizada en el modelo SIM para realizar la segmentación, imagen adaptada de (adaptada de Tharakan et al., 2010).	25
Figura 25. a) Modelo del duodeno humano (HDM); b) Mecanismo de segmentación con actuadores flexibles (Wright et al., 2016).....	26
Figura 26. Desgaste del modelo gástrico IV-DGS desarrollado en el trabajo de maestría (Donis Rabanales, 2018).....	32
Figura 27. Proceso de vacuum casting (Kuo & Wu, 2017).....	33
Figura 28. Proceso de fabricación de la pieza maestra (cámara A). a) Pieza maestra hecha mediante fabricación aditiva; b) Pieza con postproceso con acabado espejo.	33
Figura 29. Molde de silicón de la pieza maestra partido a la mitad.	34
Figura 30. a) Molde del núcleo para la cámara A; b) Núcleo hecho con silicón Ecoflex 00-30 (Smooth-On Inc.).....	34
Figura 31. Inyección de la resina de poliuretano y obtención de la pieza final.	35
Figura 32. Formas de onda obtenidas donde se dificultaba obtener un control preciso sobre: a) La amplitud de las fases de propulsión y retropulsión; b) La forma de onda en el perfil de presión.	36
Figura 33. Implementación de un sistema de calentamiento y monitoreo de temperatura a las cámaras hidroneumáticas.....	37
Figura 34. Modificación de la tapa superior para ingresar los instrumentos de sensado de temperatura y presión. a) Render del diseño de la tapa superior; b) Pieza final fabricada mediante manufactura aditiva. 1. Puerto de entrada para el catéter manométrico; 2. Puerto de entrada para el termómetro de mercurio; 3. Puerto de entrada para introducir alimentos o jugo gástrico.....	38
Figura 35. a) Vista de sección media del rediseño de la tapa inferior; b) Tapa inferior fabricada mediante manufactura aditiva. 1. Entrada para la sonda de pH; 2. Canal para imitar el conducto pilórico; 3. Implementación de una válvula de tres vías para regular el vaciado gástrico.	39
Figura 36. Mezcla de las soluciones: a) Sin utilizar colador (formación de grumos); b) Utilizando colador para evitar la formación de grumos.....	40
Figura 37. Suministro de las soluciones de goma guar al modelo gástrico IV-DGS.	41
Figura 38. Gráfica de porcentaje de retención vs tiempo de residencia para un tránsito rápido en el estómago empleando la ecuación de Elashoff.	42
Figura 39. Tasa de vaciado de leche para el modelo gástrico IV-DGS (200 mL), empleando la ecuación de Elashoff.....	43
Figura 40. Comidas empleadas para el procesamiento en el método estático sin agitación, método estático con agitación y el modelo gástrico IV-DGS. 1) Melón cortado en cubos; 2) Salchicha cortada en cubos; 3) Salchicha masticada artificialmente; 4) Salchicha masticada con adición de pepsina al jugo gástrico simulado.....	44
Figura 41. Preparación de la fase oral. Mezcla del alimento con saliva artificial.	45
Figura 42. Mezcla de la comida con el jugo gástrico simulado.	46
Figura 43. Simulación gástrica empleando el método estático.....	46

Figura 44. Simulación gástrica empleando el modelo gástrico IV-DGS, (Montalvo González, 2021).	47
Figura 45. Imagen de los tamaños de poro utilizados para la separación de la comida y el líquido gástrico.	48
Figura 46. Proceso de separación de las partículas sólidas con los líquidos procesados.	49
Figura 47. Comida antes del proceso de deshidratación: a) Masa de control; b) Masa procesada.	49
Figura 48. a) Masa de control deshidratada; b) Masa de control deshidratada.	50
Figura 49. Anatomía del intestino delgado, imagen adaptada de (Telleen, n.d.).	51
Figura 50. Propuesta de diseño del modelo intestinal	51
Figura 51. Propuesta de cada cámara del modelo intestinal.	52
Figura 52. Secuencia para emular los movimientos de segmentación en el modelo intestinal. 52	
Figura 53. Primer prototipo de vidrio del modelo intestinal.	53
Figura 54. Diseño de las bridas para la unión de las cámaras del modelo intestinal.	53
Figura 55. Fabricación de las bridas mediante manufactura aditiva.	53
Figura 56. Unión de las cámaras mediante la brida.	54
Figura 57. Análisis de fuga de agua en el prototipo intestinal.	54
Figura 58. Rediseño del prototipo intestinal.	55
Figura 59. Propuesta de diseño del modelo intestinal: a) Configuración al interior de la cámara; b) Cople flexible para hacer la unión entre la membrana flexible y la membrana de diálisis.	55
Figura 60. Fabricación del prototipo intestinal. 1) Pieza maestra del modelo intestinal; 2) Molde para el corazón; 3) Corazón hecho de silicón Ecoflex 00-30 (Smooth on Inc.); 4) Molde de la pieza maestra hecho de silicón (TC-5040, BJB enterprises); 5) Pieza final del cámara intestinal fabricado con resina Crystal clear 220 (Smooth on Inc.).	56
Figura 61. Prototipo final de la cámara intestinal.	57
Figura 62. Fabricación del modelo intestinal: a) Coples son baño de silicón Ecoflex 00-30 (Smooth on Inc.); b) Moldes y membranas flexibles fabricadas mediante caucho de silicón Ecoflex 00-30 (Smooth on Inc.).	57
Figura 63. Ensamble final del modelo intestinal. 1) Abrazadera de acero inoxidable; 2) Cámara intestinal; 3) Cople; 4) Membrana flexible; 5) Membrana de colágeno.	58
Figura 64. Capturas de pantalla para el experimento de difusión para una solución de goma guar del 0.2 %, imagen adaptada de (Donis-Rabanales et al., 2022).	59
Figura 65. Regiones de interés para el análisis de la difusión al inicio del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.2% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.	60
Figura 66. Regiones de interés para el análisis de la difusión a la mitad del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.2% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.	61
Figura 67. Regiones de interés para el análisis de la difusión al final del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.2%	

goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.	62
Figura 68. Perfil de presión obtenido para el experimento de difusión con una concentración de goma guar de 0.2%.....	62
Figura 69. Capturas de pantalla para el experimento de difusión para una solución de goma guar del 0.4 %.....	63
Figura 70. Regiones de interés para el análisis de la difusión al inicio del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.4% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.	63
Figura 71. Regiones de interés para el análisis de la difusión al final del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.4% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.	64
Figura 72. Perfil de presión obtenido para el experimento de difusión con una concentración de goma guar de 0.4%.....	65
Figura 73. Capturas de pantalla para el experimento de difusión para una solución de goma guar del 0.6 %.....	65
Figura 74. Regiones de interés para el análisis de la difusión al inicio del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.6% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.	66
Figura 75. Regiones de interés para el análisis de la difusión al final del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.6% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.	67
Figura 76. Perfil de presión obtenido para el experimento de difusión con una concentración de goma guar de 0.6%.....	68
Figura 77. Capturas de pantalla para el experimento de difusión para una solución de goma guar del 0.8 %.....	68
Figura 78. Regiones de interés para el análisis de la difusión al inicio del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas al inicio del experimento (concentración 0.8% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.....	69
Figura 79. Regiones de interés para el análisis de la difusión al final del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.8% goma guar). a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.	70
Figura 80. Perfil de presión obtenido para el experimento de difusión con una concentración de goma guar de 0.8%.....	71
Figura 81. Capturas de pantalla para el experimento de difusión para una solución de goma guar del 1 %, imagen adaptada de (Donis-Rabanales et al., 2022).....	71
Figura 82. Regiones de interés para el análisis de la difusión al inicio del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 1% goma	

guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.	72
Figura 83. Regiones de interés para el análisis de la difusión al final del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 1 % goma guar). a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.	73
Figura 84. Perfil de presión obtenido para el experimento de difusión con una concentración de goma guar de 1%.	73
Figura 85. Tiempo promedio de la disolución del azul de metileno en las soluciones de goma guar (lo bigotes representan los máximos y mínimos), imagen adaptada de (Donis Rabanales, 2018).	75
Figura 86. Perfil de presión durante la disolución de azul de metileno en la solución de goma guar al 0.8% m/v. 1) Comienzo de la fase de propulsión; 2) Fin de la fase de propulsión; 3) Comienzo de la fase de retropulsión, 4) Fin de la fase de retropulsión.	76
Figura 87. Curvas de flujo para las soluciones de goma guar, imagen adaptada de (Donis-Rabanales et al., 2022).....	77
Figura 88. Perfiles de pH obtenidos durante las pruebas de tránsito rápido empleando leche como alimento.....	80
Figura 89. Comparación de los perfiles de pH con los datos in vivo y los datos obtenidos en el simulador gástrico IV-DGS.....	81
Figura 90. Perfil de pH durante los experimentos de vaciamiento gástrico con leche (media de cuatro experimentos y su desviación estándar); y el porcentaje de retención gástrica por el vaciado de leche siguiendo la ecuación de Elashoff.....	82
Figura 91. Resultados de la desintegración del melón mediante el método estático (con y sin agitación) y el modelo gástrico (IV-DGS).....	84
Figura 92. Muestras del melón cortado en cubos después de la deshidratación. a) Masa de control; b) Método estático sin agitación; c) Método estático sin agitación; d) Modelo gástrico IV-DGS.....	85
Figura 93. Resultados de la desintegración de la salchicha cortada en cubos mediante el método estático (con y sin agitación) y el modelo gástrico (IV-DGS).....	86
Figura 94. Muestras de la salchicha cortado en cubos después de la deshidratación. a) Masa de control; b) Método estático sin agitación; c) Método estático sin agitación; d) Modelo gástrico IV-DGS.	87
Figura 95. Resultados de la desintegración de la salchicha masticada mediante el método estático (con y sin agitación) y el modelo gástrico (IV-DGS).....	88
Figura 96. Muestras de la salchicha masticada después de la deshidratación. a) Masa de control; b) Método estático sin agitación; c) Método estático sin agitación; d) Modelo gástrico IV-DGS.....	89
Figura 97. Resultados de la desintegración de la salchicha masticada con pepsina mediante el método estático (con y sin agitación) y el modelo gástrico (IV-DGS).....	90
Figura 98. Muestras de la salchicha masticada después de la deshidratación: a) Masa de control; b) Método estático sin agitación; c) Método estático sin agitación; d) Modelo gástrico IV-DGS.....	91

Figura 99. Valores medios del porcentaje de desintegración de los 4 experimentos con los diferentes métodos (las barras representan los máximos y mínimos de 3 experimentos), imagen adaptada de (Donis-Rabanales et al., 2022).....	92
Figura 100. Diagrama de la configuración para realizar la prueba de concepto del modelo intestinal.....	94
Figura 101. Ensamblado para la prueba de concepto. 1) Entradas para el fluido receptor; 2) Entradas para la solución de agua con azul de metileno.	94
Figura 102. Análisis visual de la transferencia de la solución de azul de metileno hacia el fluido receptor (agua): a) Estado del fluido receptor al inicio del experimento; b) Estado del fluido receptor al final del experimento.	95

Índice de tablas.

Tabla 1. Los fluidos de digestión simulados son estipulados para completar un volumen de 400mL con agua a partir de la concentración de la solución madre (1.25 x concentración) (Minekus et al., 2014).....	12
Tabla 2. Tabla de relación de concentración de la solución (m/V) y la masa de goma guar empleada.	40
Tabla 3. Valores de poro medidos mediante el software ImageJ.....	48
Tabla 4. Tiempos obtenidos mediante los ensayos de difusión a través de las soluciones de goma guar.	74
Tabla 5. Modelos reológicos de las soluciones de goma guar.	77
Tabla 6. Valores de pH obtenidos en los experimentos de tránsito rápido y acidez gradual de la leche.....	79
Tabla 7. Comparación de los valores de pH obtenidos en estudios in vivo (Minekus et al., 1995) y en el simulador gástrico IV-DGS.....	80
Tabla 8. Valores de masa del melón cortado en cubos obtenidos de la masa de control y después del procesamiento mediante de la deshidratación en el horno de convección.....	83
Tabla 9. Valores de masa de la salchicha cortada en cubos obtenidos de la masa de control y después del procesamiento mediante de la deshidratación en el horno de convección.....	86
Tabla 10. Valores de masa de la salchicha masticada obtenidos de la masa de control y después del procesamiento mediante la deshidratación en el horno de convección.....	88
Tabla 11. Valores de masa del melón cortado en cubos obtenidos de la masa de control y después del procesamiento mediante la deshidratación en el horno de convección.....	90
Tabla 12. Valores de desintegración de los experimentos de cada comida (melón cortado en cubos, salchicha cortada en cubos, salchicha masticada y salchicha masticada con pepsina) procesadas en el simulador gástrico y en los modelos estáticos con y sin agitación.....	93

Introducción

La digestión es un proceso indispensable para la vida donde los alimentos son sometidos a diferentes condiciones a lo largo del tracto gastrointestinal, con el objetivo de absorber los nutrientes de los alimentos (Bornhorst & Singh, 2014).

El estudio de la digestión es un proceso complejo cuando se realizan en pacientes, siendo un proceso largo e incómodo para aquellos que son sometidos a estos estudios y costosos por quienes realizan los estudios. Por tales motivos surgen herramientas alternas como los modelos *in vitro* cuyo objetivo es imitar la digestión fisiológica humana (F. Kong & Singh, 2008; Verhoeckx et al., 2015).

En este trabajo se presentan las actualizaciones que se realizaron al simulador gástrico *in vitro* desarrollado en la maestría (Donis Rabanales, 2018), así como los protocolos de digestibilidad empleados en el modelo con el objetivo de analizar la digestión mecánica y química de los alimentos. También se presentan el diseño de un simulador *in vitro* intestinal y las pruebas de concepto empleadas para imitar la actividad contráctil del intestino delgado y el transporte intestinal.

El trabajo se desarrolla en siete capítulos, en el primer capítulo se presenta un estudio acerca de la digestión fisiológica humana, así como la anatomía y fisiología del tracto gastrointestinal; en el segundo capítulo se hace un estudio sobre los modelos *in vitro* reportados en la literatura y los resultados que han conseguido. En el tercer capítulo se aborda la problemática que se presentan en los modelos *in vitro* (tanto gástricos como intestinales), y se plantea la hipótesis, el objetivo general y los alcances del trabajo. En el cuarto capítulo se presentan los pasos empleados para realizar las actualizaciones del modelo gástrico, los protocolos de digestibilidad y los alimentos establecidos para analizar la desintegración mecánica y química del simulador; también se presenta la propuesta de diseño del modelo intestinal y los pasos para su fabricación. En el quinto capítulo se presentan los resultados obtenidos del simulador gástrico a partir de los protocolos de digestibilidad empleados y se realiza una discusión de acuerdo con los resultados obtenidos con respecto a los simuladores reportados en la literatura; también se presentan los resultados de las pruebas de concepto del modelo intestinal.

En el capítulo seis se presentan las conclusiones obtenidas de acuerdo con el rendimiento del modelo gástrico y del modelo intestinal; mientras que en el capítulo siete se abordan los puntos de las adaptaciones en los simuladores a realizarse en trabajos futuros. Por último, se presentan los productos académicos obtenidos durante la realización del trabajo.

Capítulo I. Antecedentes

I.I. Proceso de digestión.

La digestión de los alimentos es crucial para mantener la vida, siendo un paso esencial en la absorción de energía y nutrientes de los alimentos. Aunque se ha estudiado durante más de 300 años, los principios básicos no se comprenden del todo. La motilidad antral está bien caracterizada y la investigación actual busca determinar los patrones de flujo generados por las contracciones peristálticas del estómago (Bornhorst & Singh, 2014).

La digestión humana oral es un proceso complejo esencial para la salud en el que los alimentos ingeridos se descomponen en nutrientes que el cuerpo puede utilizar para el crecimiento, el mantenimiento de las células y el combustible. Durante la digestión humana ocurren simultáneamente dos procesos principales: (i) transformaciones mecánicas que reducen el tamaño de las partículas del alimento; y (ii) transformaciones enzimáticas donde las macromoléculas se hidrolizan en constituyentes más pequeños que se absorben en el torrente sanguíneo (Guerra et al., 2012).

La digestión de los alimentos comienza con la masticación en la boca. El paso oral es rápido, pero juega un papel importante en la digestión. La boca secreta saliva que contiene moco y la enzima amilasa (Guerra et al., 2012; F. Kong & Singh, 2008). La masticación reduce el tamaño de las partículas e hidrata y lubrica los alimentos mezclándolos con la saliva. La masticación también reduce la viscosidad de los alimentos con almidón por la acción rápida de la amilasa salival. El bolo alimenticio se forma y transporta a través del esófago hasta el estómago mediante el mecanismo de peristalsis (F. Kong & Singh, 2008). Los movimientos peristálticos son contracciones musculares sinusoidales que se utilizan para mezclar y transportar alimentos a lo largo del tracto gastrointestinal (Bornhorst & Singh, 2014).

En el estómago se lleva a cabo la descomposición tanto física como química de los alimentos; por medio del mecanismo de peristalsis se realiza la desintegración física del bolo alimenticio debido a la contracción ejercida por las paredes gástricas, así como para transportar el bolo a la parte baja del estómago para su paso hacia el intestino delgado. La mezcla del bolo alimenticio con las secreciones gástricas se denomina quimo, el ácido gástrico ablanda la textura de las partículas de los alimentos, y las enzimas digestivas (pepsina, lipasa) comienzan la hidrólisis de los nutrientes para que puedan ser absorbidos una vez que el alimento llega al intestino delgado (Bornhorst & Singh, 2014).

Las etapas finales de la digestión y la mayor parte de la absorción de nutrientes ocurren en el intestino delgado (F. Kong & Singh, 2008). El intestino delgado está compuesto de tres partes: duodeno, yeyuno e íleon, el duodeno secreta bicarbonato que neutraliza el ácido gástrico proporcionando un pH apropiado que se produzca la digestión enzimática, recibiendo secreciones de bilis y enzimas del hígado y el páncreas, respectivamente, el yeyuno se extiende desde la parte final del duodeno hasta el íleon, en esta parte del intestino se lleva a cabo la mayor parte de absorción de nutrientes, en la parte final se tiene el íleon siendo el único lugar donde se puede absorber la vitamina B12 y las sales biliares (Bornhorst & Singh, 2014).

El intestino grueso se extiende desde la unión ileocecal hasta el canal anal, en esta parte se encuentra una gran cantidad de microorganismos los cuales fermentarán las partículas de comida que

no fueron completamente digeridas, en esta parte sólo ácidos grasos y agua son absorbidos (Bornhorst & Singh, 2014), al final los productos de desecho son impulsados hacia el colon para su excreción (F. Kong & Singh, 2008).

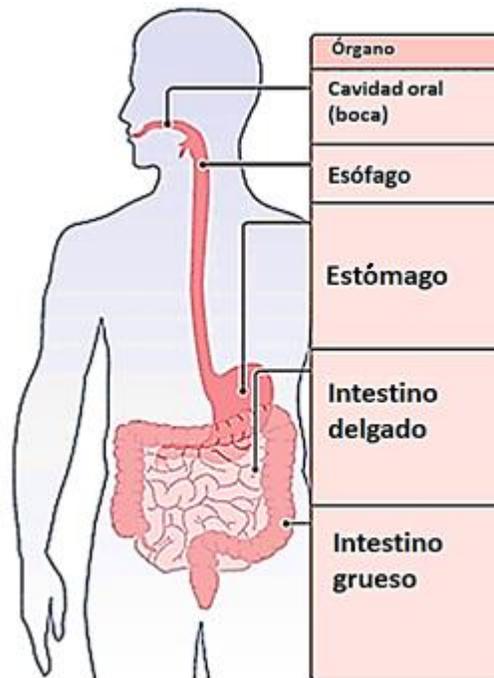


Figura 1. Esquema del tracto gastrointestinal (Bornhorst & Singh, 2014).

I.II. Anatomía y fisiología del tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal (Figura 1) comienza en la boca, pasa por el esófago, el estómago, el intestino delgado, intestino grueso; y termina en el ano, el cual tiene una longitud total entre 8-9 m (Bornhorst & Singh, 2014).

El esófago tiene el objetivo de completar la deglución de los alimentos procesados en la boca (Reed & Wickham, 2009), mide aproximadamente 10 pulgadas (25 cm) de largo y atraviesa el diafragma para conectar la faringe con el extremo superior del estómago.

El estómago se comunica en su parte superior con el esófago a través del cardias y en su parte inferior con el duodeno a través del píloro. El estómago tiene una forma que se asemeja a una “J” y se divide en 4 regiones principales: Fondo, Cuerpo, Antro y Píloro (Figura 2a). Funcionalmente, el estómago se separa en dos regiones: el estómago proximal, compuesto por el cardias, fondo y cuerpo; y el estómago distal, comprendido por el antro y el píloro. El estómago proximal actúa como un depósito para el alimento, donde la comida ingerida permanecerá antes de que se mueva hacia el estómago distal (Kelly, 1980; F. Kong & Singh, 2008). En el estómago distal se lleva a cabo la descomposición mecánica y química de los alimentos (Figura 2b). La descomposición mecánica de los alimentos se lleva a cabo por medio de las ondas de contracción peristálticas ejercidas por las paredes del estómago, las ondas actúan también para la mezcla del bolo alimenticio con los jugos gástricos generando una suspensión multifásica denominada quimo (Figura 3b), la cual es impulsada por las ondas de contracción hacia la parte baja del estómago donde se encuentra el esfínter pilórico

generando una fase de propulsión (Figura 3a). El esfínter permanece parcialmente cerrado hasta que la presión sube alrededor de 22 mmHg, momento en el que se abre, permitiendo el tránsito de líquidos y partículas de tamaño inferior a 3 mm hacia el duodeno (Guerra et al., 2012; F. Kong & Singh, 2008).

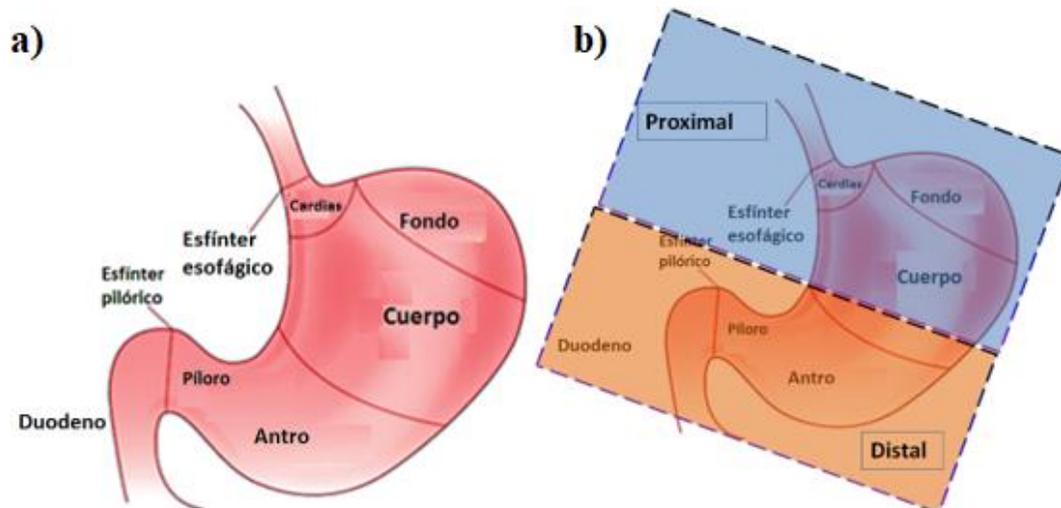


Figura 2. Anatomía del estómago.

Posteriormente, la contracción peristáltica produce el flujo de retropulsión que genera el cierre del esfínter pilórico por la caída de presión; en esta fase, una parte del quimo se regresa hacia el cuerpo del estómago (Figura 3c). Este flujo de retropulsión estimula la desintegración física de partículas grandes mediante la acción de trituración entre las paredes del estómago y las partículas de alimentos. La frecuencia de contracción durante la etapa de ingestión de alimentos es de unos tres ciclos/min (Talukder & Fassihi, 2004; Urbain et al., 1990), con una amplitud de contracción máxima de alrededor de 25 mmHg para la fase de propulsión y de unos 14 mmHg para la fase de retropulsión (Bellmann, Lelieveld, Gorissen, Minekus, & Havenaar, 2016; Urbain et al., 1990).

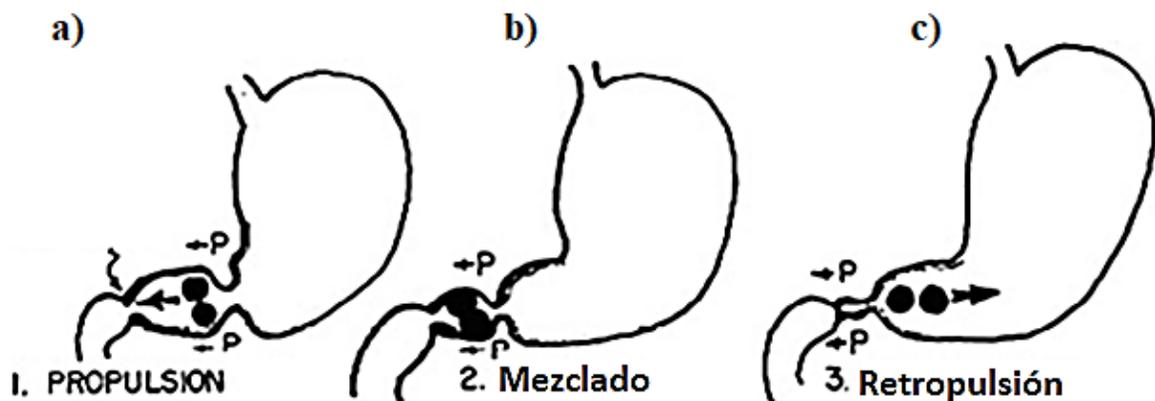


Figura 3. Propulsión, mezclado y retropulsión de sólidos mediante contracciones peristálticas (Kelly, 1980).

La motilidad gástrica es llevada a cabo por el mecanismo de peristalsis y la actividad contráctil se encuentra influenciada por el estado del individuo, que podrá ser estado de ayuno (sin ingesta de alimentos) o estado alimentado (después de ingerir alimentos). La motilidad gástrica en el estado de

ayuno (sin digerir alimentos) está asociada por el complejo mioeléctrico migratorio (CMM), que consta de cuatro fases de actividad contráctil; la fase 1 se caracteriza por un periodo sin contracciones en un lapso entre 30-60 minutos, las contracciones intermitentes comienzan en la fase 2, que incrementan gradualmente la intensidad con una duración de 20-40 minutos, la fase 3 se caracteriza por ser un período con contracciones intensas conocidas como "house-keeper wave" por parte del estómago proximal y distal la cual empuja el contenido gástrico remanente hacia al intestino delgado en un período de 10-20 minutos. La fase 4 es un periodo de transición entre las fases 1 y 2 con una corta duración de 5 minutos aproximadamente (F. Kong & Singh, 2008; Talukder & Fassihi, 2004). En el estado alimentado, el CMM es reemplazado por contracciones regulares con una frecuencia de tres contracciones por minuto para realizar la función de degradación mecánica y química del alimento, con una amplitud de presión entre 20 – 30 mmHg de acuerdo a los estudios realizados empleando una capsula inalámbrica SmartMartpill® (F. Kong & Singh, 2008; Maqbool, Parkman, & Friedenberg, 2009; Saad & Hasler, 2011; Figura 4). Los valores promedio de pH registrados antes de la ingestión de alimentos, es decir en el estado de ayuno se encuentra en un rango entre 1.3-2.5 (Guerra et al., 2012), poco después de la ingestión de una comida, se ha demostrado que el pH aumenta a aproximadamente 6,0-7,0 y disminuye de nuevo a niveles promedio de pH registrados antes de la ingestión de alimentos (Mudie, Amidon, & Amidon, 2010; Talukder & Fassihi, 2004). El estómago termina en el esfínter pilórico, que actúa como un tamiz para el vaciado selectivo de partículas pequeñas contenidas en el quimo para su paso al duodeno (intestino delgado), mientras que las más grandes se mantienen en el estómago, para degradarse aún más, mediante el proceso de retropulsión (Guerra et al., 2012). El quimo gradualmente es vaciado del estómago y se transporta al intestino delgado (Verhoeckx et al., 2015).

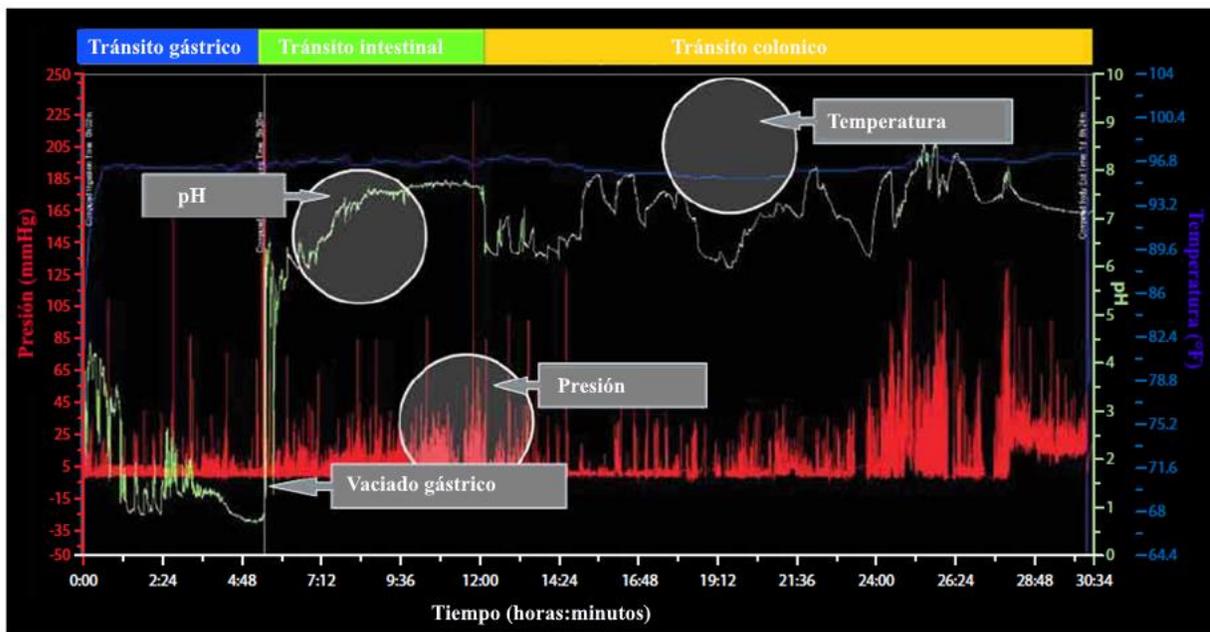


Figura 4. Gráfico de motilidad que muestra los datos de presión, temperatura, pH y tiempo de tránsito gastrointestinal empleando una capsula de motilidad inalámbrica, imagen adaptada de (Saad & Hasler, 2011).

Como se mencionó anteriormente, el intestino delgado consta de tres partes: el duodeno, el yeyuno y el íleon (F. Kong & Singh, 2008; Seeley, Stephens, & Tate, 2004; Washington, Washington, &

Wilson, 2000), y cuenta con un diámetro aproximado de 25 mm (1 pulgada). Todo el intestino delgado mide aproximadamente 6 m de largo (rango: 4.6-9 m). El duodeno mide aproximadamente 25 cm de largo (el término duodeno significa 12, lo que sugiere que mide aproximadamente 12 pulgadas de largo). El yeyuno, que constituye aproximadamente dos quintas partes de la longitud total del intestino delgado, mide aproximadamente 2,5 m de largo; y el íleon, que constituye las tres quintas partes del intestino delgado, tiene aproximadamente 3,5 m de longitud (Figura 5). Dos glándulas adjuntas principales, el hígado y el páncreas, están asociadas con el duodeno (Seeley et al., 2004).

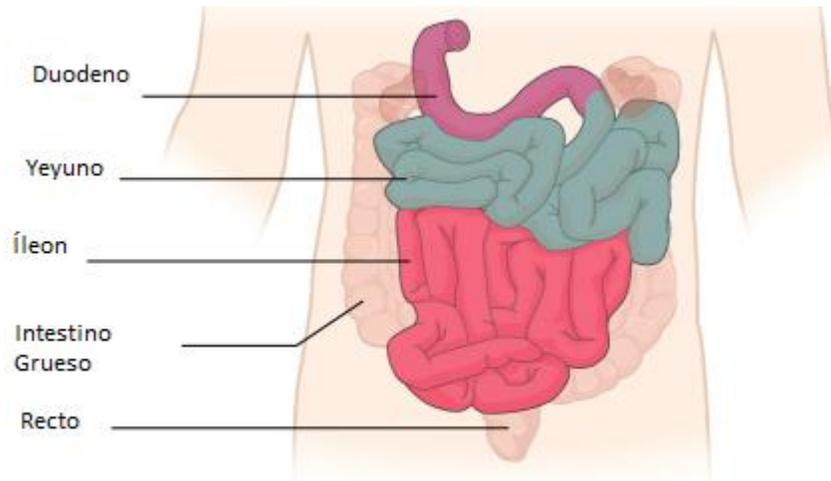


Figura 5. Intestino delgado. Las tres regiones del intestino delgado son el duodeno, el yeyuno y el íleon.

El hígado secreta bilis, la cual es una mezcla variable y compleja de agua y solutos orgánicos e inorgánicos, que contiene iones de bicarbonato, colesterol, fosfolípidos, pigmentos biliares, varios desechos orgánicos, así como, lo más importante, un grupo de sustancias denominadas colectivamente sales biliares que no contienen enzimas digestivas, pero desempeña un papel relevante en la digestión porque neutraliza el quimo, ya que el pH del quimo cuando sale del estómago es demasiado bajo para la función normal de las enzimas pancreáticas (Seeley et al., 2004; Tortora, Derrickson, Tzal, de los Ángeles Gutiérrez, & Klajn, 2002; Washington et al., 2000). Además, permite realizar la emulsión del contenido de grasa de los alimentos, produciendo pequeñas gotas de grasa en suspensión acuosa y ayudando en la absorción de ácidos grasos, monoglicéridos, colesterol y otros lípidos del tracto intestinal formando grupos submicrónicos de grasa y surfactante llamados micelas mixtas.

Las enzimas del jugo pancreático son importantes para la digestión de todas las clases principales de alimentos y se encuentra regulada principalmente por la cantidad de grasa y proteína que entran al duodeno. Sin las enzimas producidas por el páncreas, los lípidos, las proteínas y los carbohidratos no se podrían digerir adecuadamente (Vander, James, & Luciano, 2001).

La sección duodenal neutraliza el quimo proveniente del estómago mediante bicarbonato de sodio y jugos digestivos del páncreas para proporcionar las condiciones óptimas para realizar la digestión enzimática y desintegrar carbohidratos, proteínas y grasas en moléculas pequeñas (Bornhorst & Singh, 2014; DeSesso & Jacobson, 2001; Verhoeckx et al., 2015). Los nutrientes continúan con la actividad enzimática y son absorbidos a lo largo del tramo de yeyuno e íleon, así como las sales

biliares y la vitamina B12, que son reabsorbidos (Bornhorst & Singh, 2014; Wang, Mohammadi, Mahboubi, & Taherzadeh, 2021).

Los principales mecanismos de absorción para realizar el transporte intestinal son: la difusión pasiva, difusión facilitada, transporte activo, pinocitosis (especialmente en neonatos) y arrastre por solvente o convección (conforme el agua se mueve a través de los poros de la membrana en respuesta a un gradiente osmótico, donde también pequeños solutos pasan a través de la membrana) (DeSesso & Jacobson, 2001).

El movimiento de las paredes intestinales debe generar diferentes funciones a través del movimiento de los contenidos intestinales. En primera instancia debe promover la mezcla para poner las moléculas de los alimentos en contacto con las enzimas secretadas permitiendo que las secreciones enzimáticas accedan a sustratos tanto sólidos como solubles y en segunda instancia debe generar flujo para mover los contenidos de forma secuencial a través del intestino delgado (Lentle & de Loubens, 2015).

La contracción de la capa muscular intestinal se coordina para lograr dos objetivos: mezclar y movilizar los contenidos dentro de un segmento intestinal, esto se logra cuando la actividad de contracción muscular no se coordina y el intestino se divide transitoriamente en segmentos (Kierszenbaum & Tres, 2016), los cuales inducen poco flujo neto, pero ayudan a promover la mezcla del quimo para poner las moléculas de los alimentos en contacto con las enzimas secretadas permitiendo que las secreciones enzimáticas accedan a sustratos tanto sólidos como solubles y permite que las partículas de alimento estén en contacto con la mucosa para su absorción posterior y que a su vez modifica los gradientes de concentración de cualquier sustancia en el quimo que se está absorbiendo (Lentle & de Loubens, 2015; Tortora et al., 2002), este proceso se conoce como segmentación

La motilidad en el intestino delgado al igual que en el estómago, depende sobre las condiciones del individuo, en particular si hay ingesta de alimento (estado alimentado) o sin ingesta de alimento (estado de ayuno); cuando hay ingesta de alimento las contracciones de segmentación se presentan de manera uniforme separadas por períodos de 5 segundos, pero la frecuencia no es la misma a través del intestino delgado (Johnson, 2013). Inicialmente, un segmento del intestino, de menos de 2 cm de longitud, se contrae mientras que los segmentos adyacentes están relajados; el procedimiento luego se invierte, a medida que el segmento contraído se relaja y viceversa (Figura 6), la segmentación es más rápida en el duodeno, alrededor de 12 contracciones por minuto (Figura 7) y disminuye progresivamente alrededor de 8 contracciones por minuto en el íleon (Tortora et al., 2002), y se pueden presentar amplitudes de presión variables (hasta 75 cmH₂O, que equivale *aproximadamente a 55 mmHg*; Figura 7; Connell, 1961).

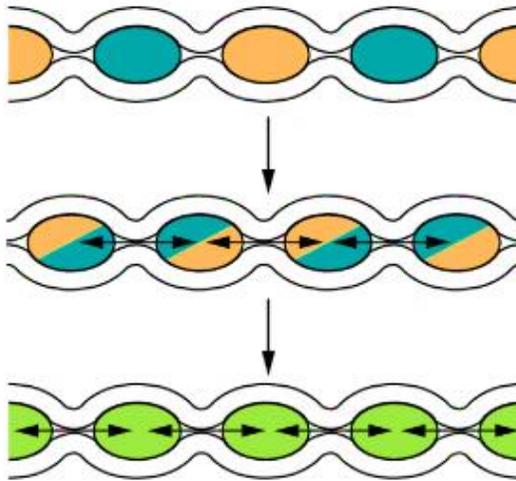


Figura 6. Contracción muscular intestinal (movimientos de segmentación).

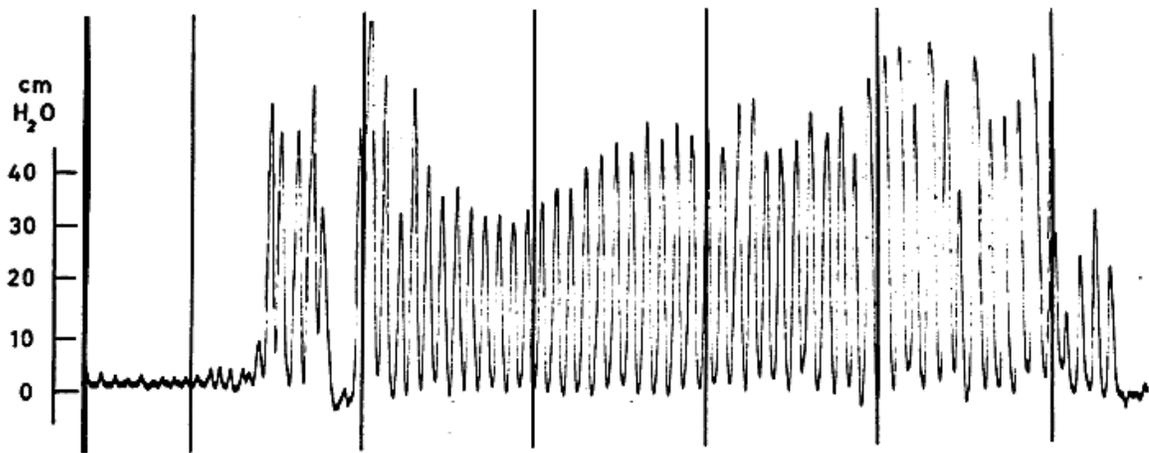


Figura 7. Perfil de presión en el duodeno obtenidos mediante manometría (Connell, 1961).

El tránsito intestinal se lleva mediante la contracción de las paredes intestinales generando un movimiento peristáltico mediante la cual se lleva a cabo la propulsión del quimo en dirección aboral (Figura 8) para que éste llegue al intestino grueso, llegando a establecer una velocidad de flujo promedio de 10 ml/min; y ocasionalmente tan rápido como 20 mL/min.

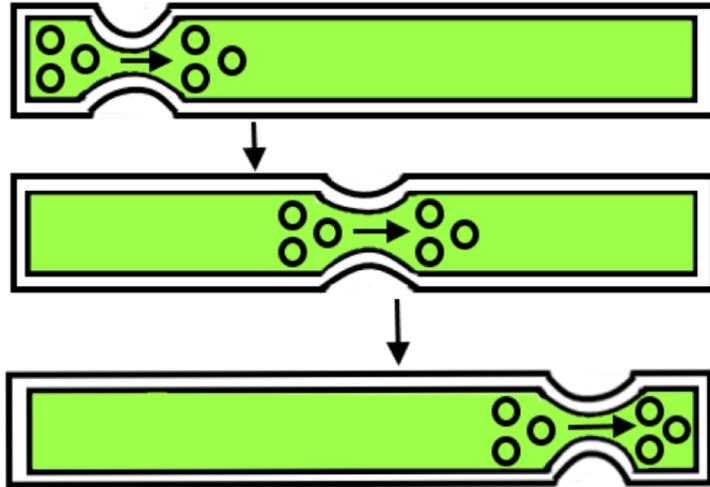


Figura 8. Movimiento peristáltico intestinal.

Capítulo II. Estado del arte

La digestión es un proceso complejo esencial para la salud que involucra diversos procesos mecánicos para la desintegración de comida sólida en partículas más pequeñas y procesos químicos enfocados en absorción de nutrientes y la expulsión de las heces fecales. El sistema digestivo es un punto de estudio fundamental para numerosas preguntas planteadas por investigadores e industriales en diversos campos, como nutrición, toxicología, farmacología y microbiología (Guerra et al., 2012).

Existen diferentes métodos para la exploración y estudio del tracto intestinal, enfocados principalmente en la detección de parámetros y anomalías en zonas determinadas. Estas técnicas de estudio denominados métodos *in vivo* (derivado del latín que significa “dentro de lo vivo”, es decir “que ocurre o tiene lugar dentro de un organismo”) se llevan a cabo en pacientes los cuales son alimentados para proceder a su análisis y estudio posterior; estas técnicas pueden ser de carácter invasivo o no invasivo.

Los modelos *in vitro* surgen como una alternativa con respecto a la experimentación *in vivo* para imitar cercanamente los procesos fisiológicos que ocurren durante la digestión humana con el objetivo de reducir costos y tiempo además de que no hay limitaciones éticas con respecto a la experimentación *in vivo* (Guerra et al., 2012; F. Kong & Singh, 2008). Existen dos tipos de modelos *in vitro*: los modelos estáticos y los modelos dinámicos.

II.I. Modelos estáticos

Los modelos estáticos son los sistemas digestivos más comunes y sencillos, en donde una mayoría de modelos reportados en la literatura empleados para simular la digestión del tracto gastrointestinal son de este tipo y consisten en colocar los alimentos en una serie de reactores donde se recrea el ambiente fisicoquímico y enzimático del compartimento gastrointestinal. Este tipo de sistemas también son conocidos como biorreactores; en donde la configuración habitual se conforma por un contenedor, generalmente un vaso de precipitado, un medio de disolución, la prueba de estudio y un agitador.

Estos modelos sólo incluyen un número limitado de procesos fisiológicos de la digestión y no imitan el procesamiento físico como los esfuerzos de corte, el mezclado, la peristalsis o cambios en las condiciones a lo largo del tiempo (Dupont et al., 2019; Guerra et al., 2012; Verhoeckx et al., 2015); por otra parte se pueden encontrar modelos semidinámicos reportados en la literatura, los cuales tienen la misma configuración que los modelos estáticos pero incluyen acidificación gradual para imitar las curvas de pH, así como el vaciado gástrico o intestinal (A.-I. Mulet-Cabero et al., 2020).

Los modelos estáticos pretenden simular las condiciones lumbales del estómago y del intestino delgado proximal. Basados en datos *in vivo*, estos sistemas son controlados por computadora y reproducen la temperatura, los cambios de pH en los compartimentos gástricos y duodenales, el vaciado gástrico, la adición de pepsina, el jugo pancreático y (o) la bilis y en algunos casos la diálisis de los productos finales de digestión. Estos sistemas han sido en su mayoría estandarizados y validados para aplicaciones específicas. La Red INFOGEST propone un protocolo estándar general para la digestión gástrica e intestinal estática y semidinámica basado en condiciones fisiológicas (Minekus et al., 2014; A. I. Mulet-Cabero, Rigby, Brodtkorb, & Mackie, 2017), como la composición

y preparación de fluido salival simulado (SSF), fluido gástrico simulado (SGF) o fluido intestinal simulado (SIF); así como concentraciones de electrolitos y enzimas para cada uno, tiempo de simulación, que es de 2h, relación de mezcla de la comida con los fluidos simulados y valor de pH para cada etapa (Minekus et al., 2014).

Por otra parte, la farmacopea de los Estados Unidos (USP) proporciona un sistema de un entorno estático y cerrado (Figura 9), siendo ampliamente utilizado para evaluar la desintegración y disolución de fármacos a través de un medio de disolución para reproducir las condiciones digestivas, tanto gástrica (líquido gástrico simulado) como intestinal (líquido intestinal simulado). Sin embargo, estos métodos no imitan de manera fisiológica el mezclado, las fuerzas mecánicas y los movimientos peristálticos (Kong & Singh, 2008).

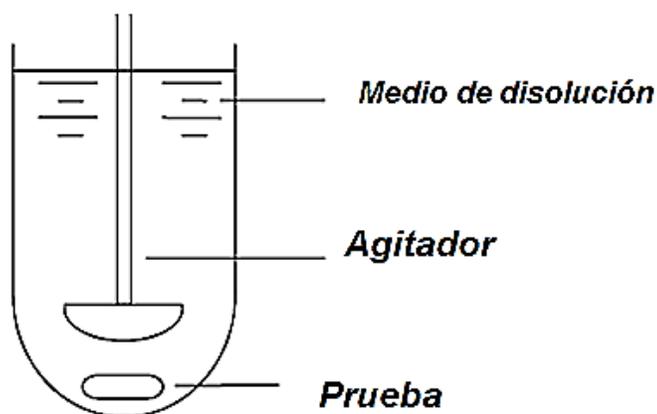


Figura 9. Aparato de la farmacopea de los estados unidos USP (F. Kong & Singh, 2008).

Los protocolos para la digestión estática desarrollados por el grupo BARGE y los procedimientos de la Farmacopea de los Estados Unidos fueron hitos importantes en la evolución de los métodos estandarizados de digestión *in vitro* (Brodkorb et al., 2019); pero debido a la variabilidad de los parámetros, el objetivo final y las estructuras de los alimentos, no se lograban los aspectos adecuados para simular la digestión de alimentos. Con estos puntos en contra, el objetivo fundamental se centraba en una armonización y unificación de un protocolo (Figura 10), para establecer las condiciones de simular la digestión, el cual fue desarrollado por la Red INFOGEST mediante un protocolo estándar para la digestión gástrica e intestinal estática y semidinámica en base a condiciones fisiológicas, donde los parámetros experimentales fueron justificados y discutidos en gran detalle en relación con los datos fisiológicos *in vivo* disponibles (Brodkorb et al., 2019; Minekus et al., 2014; A.-I. Mulet-Cabero et al., 2020). Este protocolo se puede dividir en tres fases: preparación, procedimiento de digestión y tratamiento de la muestra con su posterior análisis.

La fase de preparación se centra en realizar la preparación de las enzimas digestivas a utilizar, este primer paso de preparación es de suma importancia para realizar correctamente la actividad enzimática, en caso contrario se producirán índices incorrectos de digestión de los componentes (p. ej., proteínas), lo que podría cambiar la digestión general del alimento (Brodkorb et al., 2019).

Estas enzimas digestivas se centran en la preparación del líquido salival simulado (SSF, por sus siglas en ingles), el líquido gástrico simulado (SGF, por sus siglas en ingles) y el líquido intestinal

simulado (SIF, por sus siglas en inglés), las cuales están formados por las correspondientes soluciones (Tabla 1), enzimas, CaCl₂ y agua. Las soluciones madre de electrolitos tienen una concentración de 1.25, es decir, 4 partes de solución madre de electrolitos + 1 parte de agua dan la composición iónica correcta en la preparación.

Tabla 1. Los fluidos de digestión simulados son estipulados para completar un volumen de 400mL con agua a partir de la concentración de la solución madre (1.25 x concentración) (Minekus et al., 2014).

Constituyente	Conc. Sol. Madre		SSF		SGF		SIF	
			pH 7		pH 3		pH 7	
			Vol. tomado de la Sol. madre	Conc. en SSF	Vol. tomado de la Sol. madre	Conc. en SFG	Vol. tomado de la Sol. madre	Conc. en SIF
	g L ⁻¹	mol L ⁻¹	mL	mmol L ⁻¹	mL	mmol L ⁻¹	mL	mmol L ⁻¹
KCl	37.3	0.5	15.1	15.1	6.9	6.9	6.8	6.8
KH ₂ PO ₄	68	0.5	3.7	3.7	0.9	0.9	0.8	0.8
NaHCO ₃	84	1	6.8	13.6	12.5	25	42.5	85
NaCl	117	2	—	—	11.8	47.2	9.6	38.4
MgCl ₂ (H ₂ O) ₆	30.5	0.15	0.5	0.15	0.4	0.1	1.1	0.33
(NH ₄) ₂ CO ₃	48	0.5	0.06	0.06	0.5	0.5	—	—
Para ajustar el pH								
	mol L ⁻¹		mL	mmol L ⁻¹	mL	mmol L ⁻¹	mL	mmol L ⁻¹
NaOH	1		—	—	—	—	—	—
HCl	6		0.09	1.1	1.3	15.6	0.7	8.4
CaCl ₂ (H ₂ O) ₂ no se añade a los fluidos de digestión simulados								
	g L ⁻¹	mol L ⁻¹	mmol L ⁻¹		mmol L ⁻¹		mmol L ⁻¹	
CaCl ₂ (H ₂ O) ₂	44.1	0.3	1.5 (0.75*)		0.15 (0.075*)		0.6 (0.3*)	

La digestión implica la exposición del alimento a tres fases digestivas sucesivas: oral, gástrica e intestinal. Para los métodos estáticos de digestión *in vitro*, las condiciones experimentales son constantes durante el proceso, lo que podría cambiar la digestión general del alimento.

La fase oral implica la dilución del alimento 1:1 (peso/peso) con fluido salival simulado (SSF, por sus siglas en inglés), con o sin amilasa salival; y para sólidos o semisólidos, se puede realizar una fase previa para realizar una simulación de la masticación del alimento. Si se utiliza, la exposición del alimento a la amilasa salival se limita a un tiempo de exposición de 2 min a un pH 7 a una temperatura de 37 °C. La fase oral debe incluirse en todos los procedimientos de digestión simulada, independientemente del estado del alimento (líquido o sólido) para brindar consistencia a la dilución (Brodkorb et al., 2019; Minekus et al., 2014).

El bolo oral se diluye 1:1 (vol/vol) con fluido gástrico simulado (SGF) y enzimas gástricas (pepsina y lipasa gástrica), agregando pepsina porcina para lograr 2000 U mL⁻¹ en la mezcla de digestión final; también se agrega una solución de lipasa gástrica preparada en agua para lograr una actividad de 60 U/mL en la mezcla de digestión final. La mezcla se incuba con agitación constante con un ambiente con pH 3 durante 2 h, donde el rango típico de velocidades de agitación es de 50 a 100 rpm. (Brodkorb et al., 2019; Minekus et al., 2014; Zhong & Langrish, 2020).

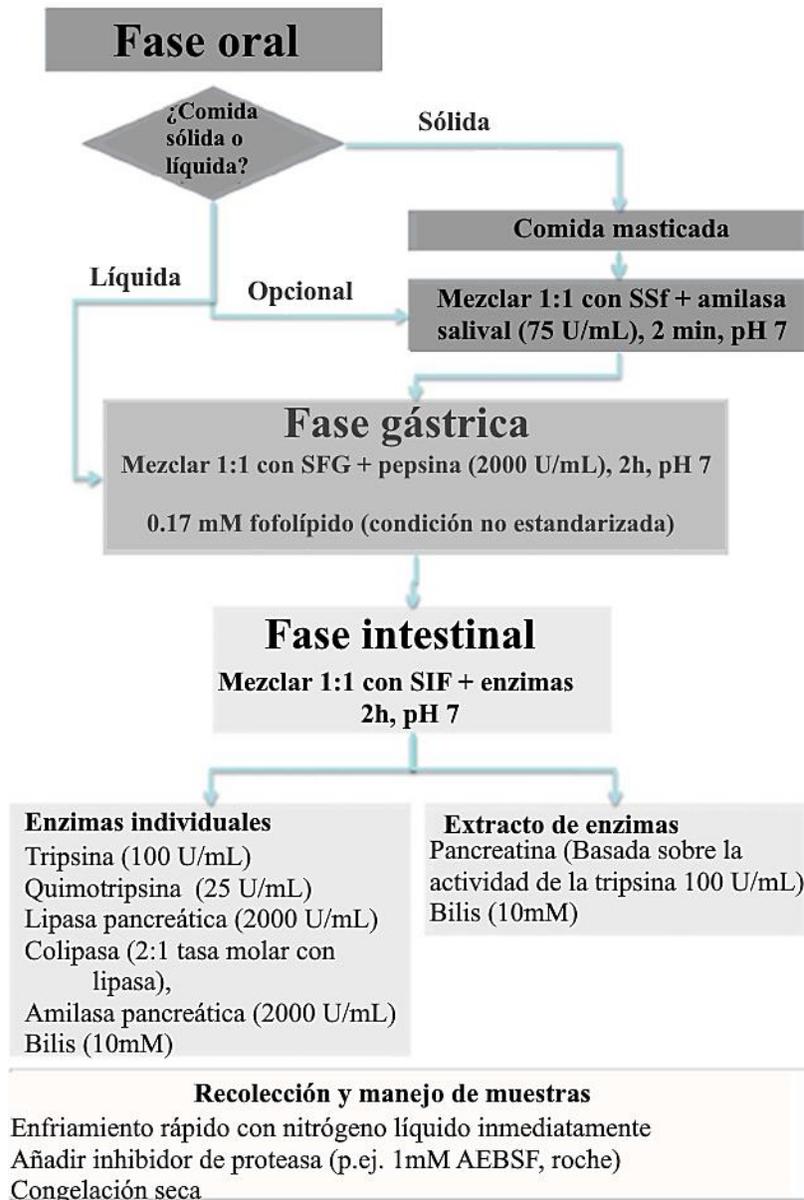


Figura 10. Protocolo de digestión gástrico *in vitro*, imagen adaptada de (Minekus, Marteau, Havenaar, & Huis In 'T Veld, 1995).

Luego, el quimo gástrico se diluye 1:1 (vol/vol) con líquido intestinal simulado (SIF), sales biliares y enzimas pancreáticas (pancreatina basada en la actividad de la tripsina o como enzimas individuales) y el pH es ajustado mediante un volumen de NaOH previamente establecido, posteriormente se añade la solución de bilis a la solución de quimo gástrico/SIF para alcanzar una concentración final de 10 mM y se coloca la solución en un mezclador de rueda giratoria a 37 ° C durante al menos 30 min para lograr la solubilización completa de la bilis. Posteriormente se agrega a pancreatina a la mezcla para lograr una actividad de tripsina de 100 U/mL. Es posible que se necesite lipasa pancreática adicional para la digestión de alimentos que contienen grasas para alcanzar la actividad de lipasa requerida para lograr una actividad de lipasa de 2000 U/mL. Después se agregan

las enzimas individuales: tripsina, quimotripsina, α -amilasa pancreática, lipasa pancreática y las soluciones de colipasa en el SIF para llegar a 100, 25, 200 y 2000 U/mL y colipasa en exceso molar (relación colipasa:lipasa 2:1), respectivamente, en la mezcla de digestión final. El proceso de digestión se lleva a cabo a una temperatura de 37° C, usando una rueda giratoria o una incubadora de agitación para mezclar la mezcla digestiva lo suficiente durante 2 h, comenzando en el punto en que se agregaron las enzimas pancreáticas. Las condiciones experimentales para el procedimiento de digestión, como el pH, el tiempo de digestión y la actividad enzimática, se basaron en los datos fisiológicos disponibles del estado de alimentación para una comida (Brodkorb et al., 2019; Minekus et al., 2014).

El último paso del procedimiento de digestión simulada implica el muestreo, el tratamiento de las muestras, el almacenamiento y el posterior análisis de las muestras. Este paso se debe considerar cuidadosamente antes de la digestión, ya que puede diferir de un caso a otro debido a los diferentes puntos finales, propósitos del experimento de digestión y tipo de análisis (Brodkorb et al., 2019).

II.II. Modelos dinámicos

En comparación con los sistemas estáticos, los modelos dinámicos incluyen parámetros específicos, con el objetivo de implementar el procesamiento fisiológico similar al de la digestión *In vivo*, los cuales que pueden influir enormemente en la bioaccesibilidad de las sustancias ingeridas al afectar su liberación de la matriz alimentaria, su solubilidad y su estabilidad en el lumen del aparato digestivo (Guerra et al., 2012). La bioaccesibilidad es la fracción de componente ingerido liberado de la matriz alimentaria y disponible para absorción intestinal (generalmente basado en procedimientos *in vitro*) (Guerra et al., 2012); por otra parte, la biodisponibilidad se puede definir como la fracción del componente ingerido disponible en el sitio de acción para la utilización en funciones fisiológicas normales, y se determina mediante ensayos *in vivo* (Guerra et al., 2012; Verhoeckx et al., 2015).

Para desarrollar un modelo dinámico es fundamental que cuente con las siguientes características: uso secuencial de enzimas en cantidades fisiológicas, pH apropiado para las enzimas y adición de cofactores relevantes, como sales biliares y coenzimas, eliminación de los productos de digestión, mezcla apropiada en cada etapa de la digestión y tiempos de tránsito fisiológico para cada paso de la digestión (Minekus et al., 1995).

Se han desarrollado modelos *in vitro* dinámicos con el objetivo de imitar una simulación realista que incorpore la forma anatómica del estómago o el intestino delgado, así como la actividad contráctil, incluido el procesamiento bioquímico a lo largo del tiempo.

A principios de la década de 1990 se desarrolló el modelo TNO Gastrointestinal TIM (Figura 11), con el objetivo de predecir la bioaccesibilidad de comidas y productos farmacéuticos y evaluar el tiempo de tránsito de la comida a través del tracto gastrointestinal. Este sistema simula el estómago y el intestino delgado (duodeno, yeyuno e íleon); cada compartimento está compuesto por dos cámaras de vidrio con membranas flexibles en su interior; la mezcla se realiza mediante la contracción y expansión de estas membranas flexibles a través de la presurización de agua a 37 °C (con el objetivo de simular la temperatura corporal humana) que rodea la membrana flexible y la cámara de vidrio.

Sistema TNO TIM-I

A	Compartimento gástrico
B	Bomba peristáltica
C	Compartimento del duodeno
D	Compartimento del yeyuno
E	Compartimento del ileon
F	Sensor de presión
G	Secreción gástrica
H	Secreción del duodeno
I	Secreción del yeyuno
J	Secreción del ileon
K	Pre-filtro
L	Membrana semipermeable
M	Bomba de filtrado
N	Electrodo de pH
O	Sensor de nivel
P	Sensor de temperatura
Q	Puerto de dosificación

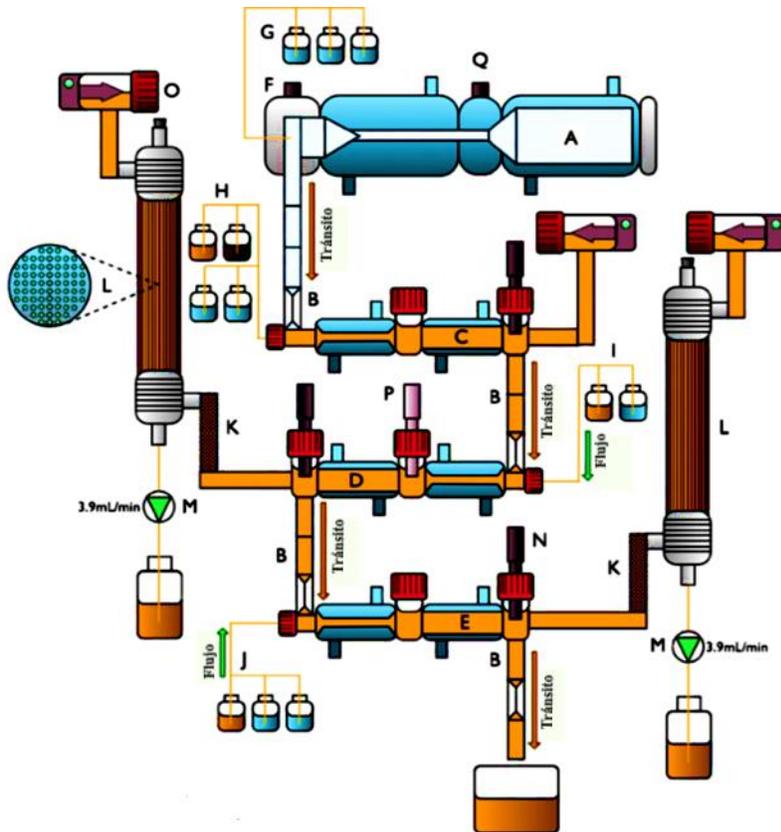


Figura 11. Sistema esquemático del modelo TIM-TNO 1, imagen adaptada de (Dickinson et al., 2012).

Antes de la introducción del alimento en el compartimento gástrico, la comida se mastica con un procesador de alimentos (en el caso de alimentos sólidos) y se mezcla con saliva artificial que contiene electrolitos y amilasa- α . Mediante un programa de computadora se configuran los parámetros y datos obtenidos de estudios *in vivo* en animales o voluntarios humanos, tales como, la cantidad y la duración de una comida, las curvas de pH para el estómago y el duodeno, las tasas de secreción en los diferentes compartimentos, la absorción de agua desde el intestino delgado y el suministro gástrico e ileal hacia el duodeno y el colon (Minekus et al., 1995).

Para el control del tránsito del quimo en los diferentes compartimentos, se emplea una fórmula exponencial (Ec. 1) para establecer suministro gástrico e ileal, como lo describen Elashoff et al. 1982:

$$f = 1 - 2^{-\left(\frac{t}{t_{1/2}}\right)^\beta} \quad \text{Ec. (1)}$$

donde f es la fracción de comida a suministrar, $t_{1/2}$ es el tiempo medio en el que pasa el alimento de una región a otra (estómago-intestino delgado), t es el tiempo completo en que el quimo `pasa de una región a otra y β es un parámetro que describe la forma de la curva. Esta fórmula ofrece un método para controlar el suministro del estómago y en el intestino delgado en un modelo *in vitro*, con solo dos parámetros (los cuales son tomados de estudios *in vivo*: $t_{1/2}$, β) para describir la curva.

Los productos de digestión se eliminan mediante dos sistemas diferentes. Los productos solubles en agua se eliminan por diálisis a través de membranas (fibra hueca) conectadas al compartimento

del yeyuno e íleon con el objetivo de absorber los productos de digestión y el agua del quimo y modificar las concentraciones de electrolitos y sales biliares en el quimo; y los productos lipofílicos se eliminan a través de un filtro de 50 nm el cual permite el paso de micelas, pero retiene las gotas de grasa (Minekus et al., 1995).

Por otro lado, Bellman et al. (2016) desarrollaron el TIM-agc, el cual es una variante del TIM-1, enfocada en imitar la forma y la motilidad del estómago para evaluar el comportamiento de componentes de alimentos y fármacos. Este modelo tiene una configuración en forma de L (Figura 12a), que consta de tres cámaras que imitan la estructura del estómago: el cuerpo gástrico, así como el antro proximal y el antro distal (terminal). Para simular digestión en este modelo se empleó 150 g de jugo de naranja con 150 g de estofado de ternera siendo cortado en cubos y sometido a una masticación artificial. Para imitar la motilidad gástrica se utiliza el mismo principio de funcionamiento del modelo TIM-1, donde las contracciones de cada parte se logran modulando la presión sobre el agua que circula en el espacio entre la cámara exterior de vidrio y la membrana flexible del interior; y poder imitar las fases de propulsión y retropulsión. Durante la fase de propulsión, la parte del antro proximal se contrae junto con la relajación de la parte del antro distal (Figura 12b.A), esto hace que el contenido sea transportado hacia al antro distal. Las fases de vaciado y mezcla se imitan abriendo la válvula pilórica, mientras se contrae la parte distal del antro y se relaja la parte proximal del antro (Figura 11b.B). La fase de retropulsión se simula contrayendo aún más la parte distal del antro con una válvula pilórica cerrada, mientras se relaja la parte proximal del antro (Figura 12b.C). Los patrones y las amplitudes de presión debido a la motilidad del modelo son registrados mediante una capsula de motilidad inalámbrica SmartPill® observando amplitudes máximas en un rango de 18 mmHg y entre 2-6 mmHg para la retropulsión (Figura 13).

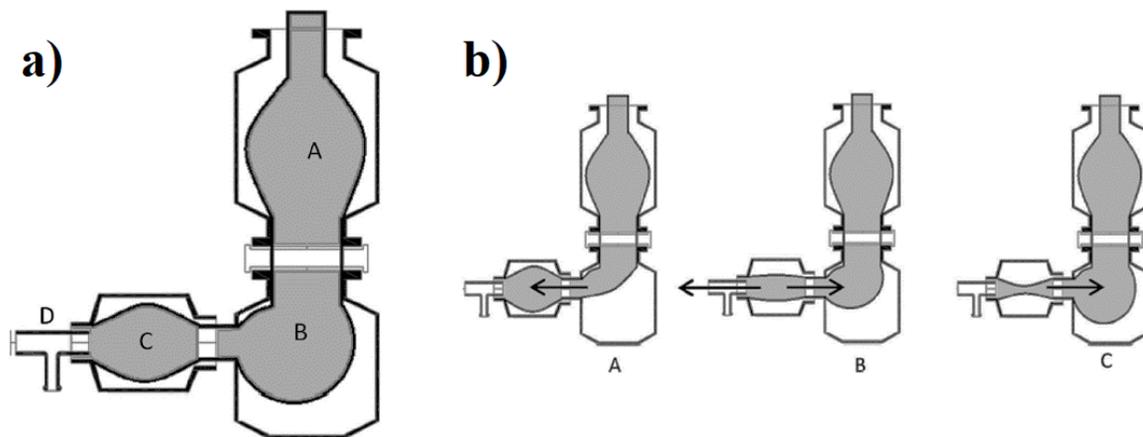


Figura 12. a) Configuración del modelo TIM-agc: A: cuerpo gástrico, B: antro proximal, C: antro distal (terminal), D: esfínter pilórico; b) Motilidad en TIM-agc. A: fase de propulsión, B: fase de vaciado y mezclado, C: fase de retropulsión (Bellmann et al., 2016).

Este sistema además puede controlar parámetros como la frecuencia de contracción, la temperatura, la composición y la tasa de secreción de fluidos, así como el vaciado gástrico el cual de igual manera que el modelo TIM-TNO1, está regulado por la ecuación de Elashoff (Bellmann et al., 2016).

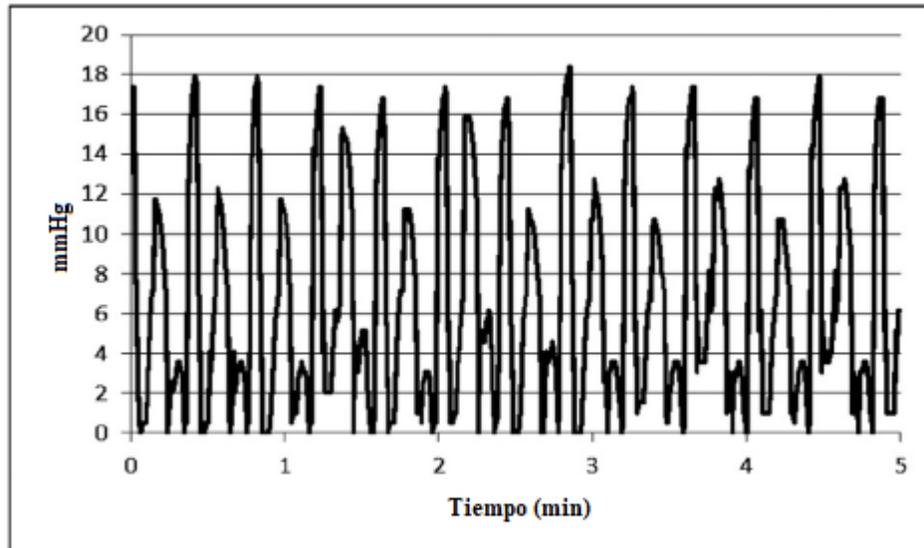


Figura 13. Perfil de presión en el modelo TIM-agc (Bellmann et al., 2016).

Para llevar a cabo la desintegración de los alimentos, así como la actividad contráctil se pueden emplear diversos mecanismos. El modelo *Human Gastric Simulator* (HGS, por sus siglas en inglés) desarrollado por Kong & Singh, (2010) emplea un conjunto de tres rodillos para reproducir el movimiento de las paredes gástricas para imitar las fuerzas mecánicas del estómago (Figura 14.a); el estómago es una cámara cilíndrica flexible hecha de látex de caucho que termina con una forma cónica, y la actividad contráctil se lleva a cabo en la parte inferior del modelo mediante tres rodillos de teflón que se mueven hacia abajo, golpeando periódicamente las paredes flexibles.

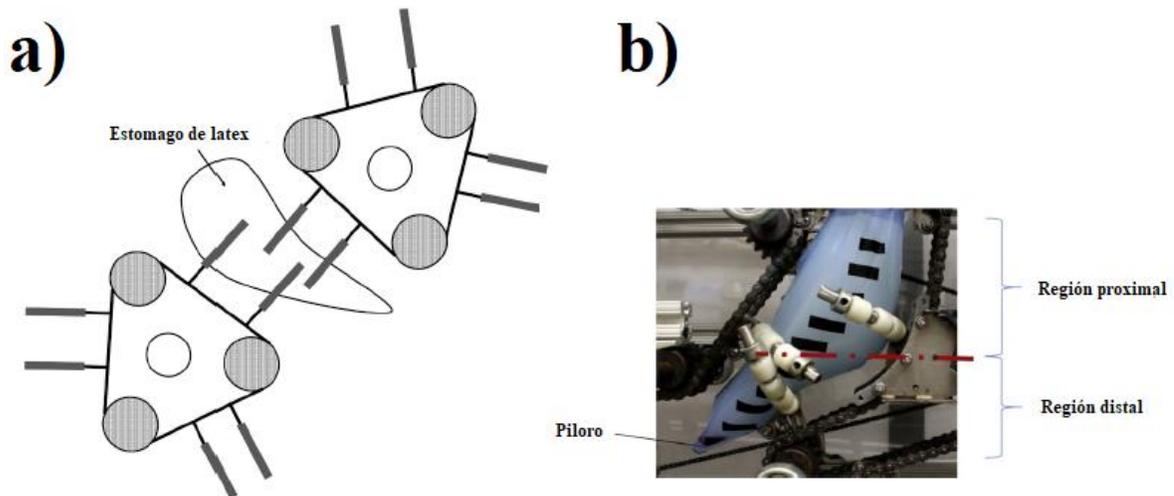


Figura 14.a) Configuración del modelo HGS (Zhong & Langrish, 2020); b) Regiones proximal y distal del modelo HGS, imagen adaptada de (Kepler, O'Meara, Bakalis, Fryer, & Bornhorst, 2020).

Para simular la digestión en el modelo HGS, utilizaron muestras de alimentos (manzana y arroz) con el objetivo de observar las características del proceso de digestión tales como, la distribución del tamaño de las partículas, el contenido de sólidos y los perfiles de pH. La manzana y el arroz se cortan

en cubos para emular la distribución del tamaño de partícula observada en datos reales. La muestra de partículas se mezcló con la saliva simulada (100 g de alimento: 20 ml saliva) durante 30 s y se dejó reposar a 37 ° C. El estómago está constituido por un recipiente con forma cilíndrica siendo la parte superior la región que representa al estómago distal; este recipiente termina en la forma de un cono truncado en donde se imitan los movimientos contráctiles del estómago mediante un conjunto de rodillos siendo esta región la que representa al estómago proximal. Las fuerzas ejercidas por los rodillos son registradas mediante una esfera deformable 22 mm de diámetro conectado a un manómetro digital obteniendo fuerzas máximas de 3.5 N (Figura 15a), mientras que la fuerza máxima de un estudio *in vivo* reportado por Vassallo et al. (1992) alcanzó 0,35 N (Figura 15b).

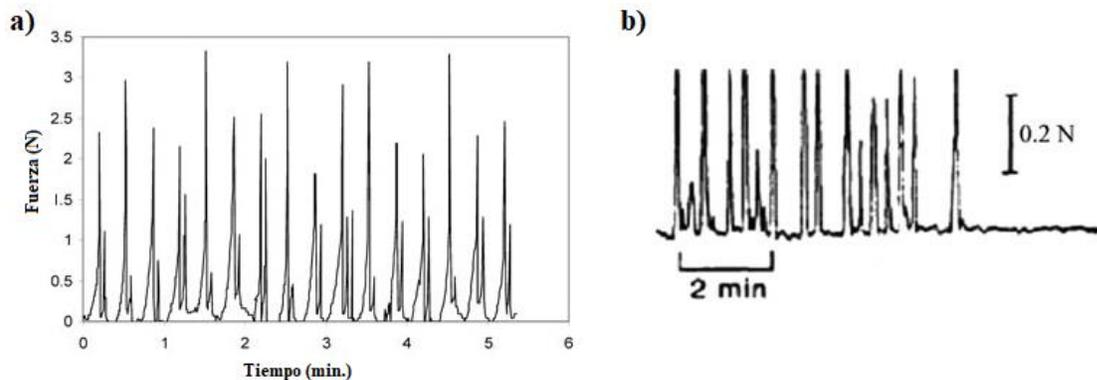


Figura 15. Perfil de la fuerza de contracción: a) fuerza medida en la parte inferior de HGS (Fanbin Kong & Singh, 2010); b) perfil de fuerza *in vivo* (Vassallo et al., 1992).

El modelo HGS recalca la importancia de combinar las fuerzas físicas resultantes de la contracción peristáltica, junto con las reacciones enzimáticas y ácidas, en el cual mejora significativamente la eficiencia de la desintegración de alimentos en comparación con los métodos estáticos y da como resultado una mejor distribución del tamaño de partícula al final de la digestión más realista. Estas características deberían ayudar al estudio de la accesibilidad de los nutrientes una matriz alimentaria.

Por otra parte, el Modelo de Simulación Gástrica (*Gastric Simulation Model*) desarrollado por Li, Fortner, & Kong, (2019) fue desarrollado para reproducir la geometría y la motilidad del estómago humano; consta de una cámara de elástica fabricada con látex que incorpora una geometría similar al estómago (Figura 16) la cual incorpora un segmento vertical (20 cm) que incluye cardias, fondo, cuerpo proximal, así como una parte horizontal (12 cm) que incluye cuerpo distal, antro y píloro (Figura 17.a), un sistema de accionamiento mecánico para inducir el movimiento peristáltico, sistemas de vaciado y secreción gástrica y un sistema de control de temperatura.

El cuerpo de látex está equipado con una serie de jeringas que aprietan las paredes internas del estómago impulsadas neumáticamente por un sistema de control programado, siendo una suma en total de un conjunto 11 juegos de jeringas en diferentes sitios desde el fondo hacia abajo hasta el píloro, distribuidas circunferencialmente en un sitio específico. Cada conjunto de jeringas funciona simultáneamente, compartiendo la misma línea de aire comprimido y están ubicadas para realizar las contracciones en diferentes regiones logrando una contracción desde el cuerpo medio proximal hacia el píloro.

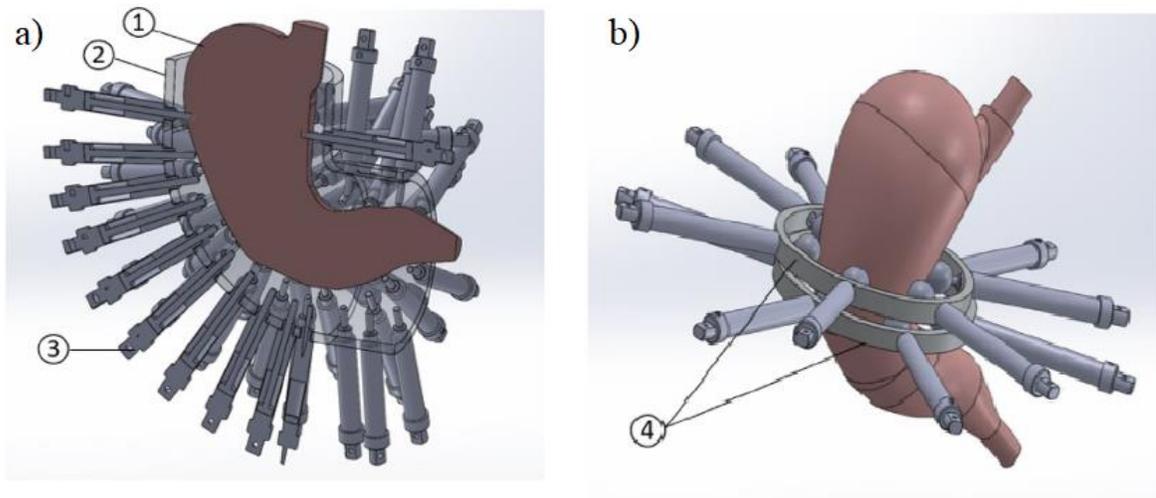


Figura 16. Modelo de simulación gástrica (GSM): a) 1. Cámara del estómago de látex, 2. Recipiente acrílico en forma de codo, 3. Jeringas; b) 4. Conjuntos de jeringas que rodean la cámara del estómago de látex (Li et al., 2019).

La fuerza mecánica generada por el modelo GSM se midió usando un dispositivo ensamblado mediante una pera de goma de 13 mm de diámetro x 25 mm de alto y un manómetro digital, conectados por un tubo de plástico, permitiendo obtener registros de presión del fondo, cuerpo y antro, donde obtuvieron diversas lecturas manométricas en las regiones mencionadas anteriormente (Figura 17.b). La presión fue más baja en el fondo, y la más alta en el antro terminal, alcanzando casi 70 mmHg.

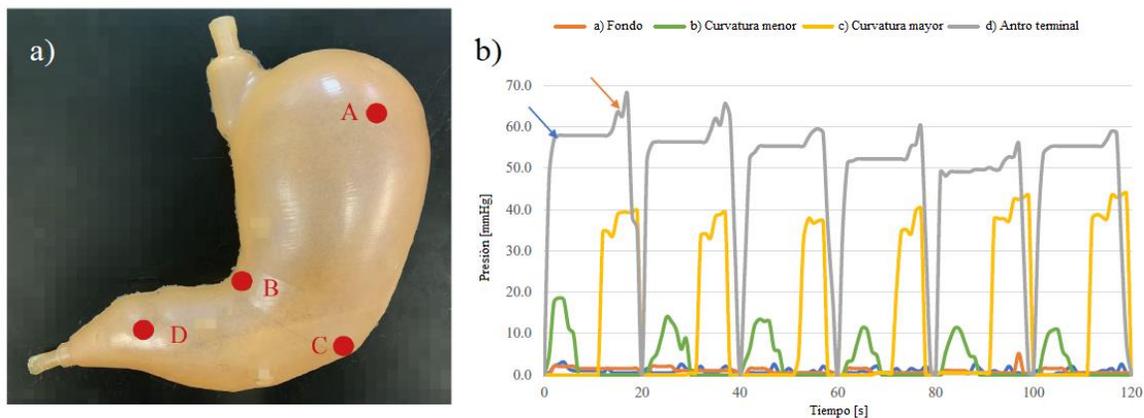


Figura 17. Medición de la presión en el modelo GSM: a): regiones de medición en el modelo GSM; b) Perfil de presiones en el sistema GSM (Li et al., 2019).

Con el modelo GSM también se realizó un estudio comparativo para investigar el efecto de la contracción en la descomposición de los alimentos contra la descomposición realizada durante la digestión gástrica simulada utilizando 30g de salchicha la cual fue cortada en cubos de 5 mm para simular la masticación junto con 100 ml de agua desionizada a la cual se agregaron 30 ml de saliva simulada y se incubaron durante 5 min con agitación continua y luego se transfirieron al GSM, donde previamente se añadió 20 ml de jugo gástrico simulado para simular la fase cefálica de la secreción gástrica; la secreción y el vaciado de jugo extra gástrico comenzaron después de la carga del alimento,

a una tasa de 2 mL/min y 3 mL/min, respectivamente. Paralelamente, la misma cantidad de salchicha, saliva simulada y jugos gástricos se utilizaron en un modelo estático con agitación durante 2 horas con una agitación de 120 rpm. El análisis de distribución de tamaños se logró mediante el método de tamizado en húmedo, que consta de 3 tamices con tamaño de poro de 1.18, 2.3 y 3.35 mm, respectivamente (Figura 18). Con el sistema GSM se demostró que el modelo fue capaz de reducir el tamaño de las partículas a una dimensión menor que con un simulador de tipo estático, con el mayor porcentaje de las partículas de diámetro 1.18 mm o menor.

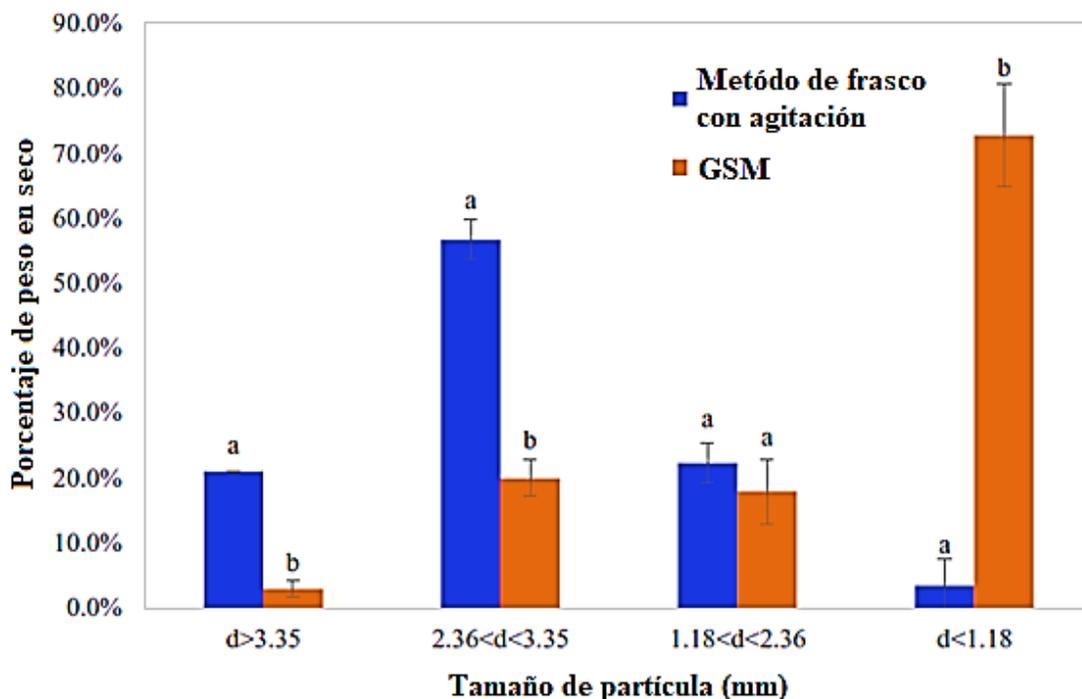


Figura 18. Distribución del tamaño de partículas de salchicha después de 2 h de digestión en modelo estático con agitación (a1-a4) y en el modelo GSM (b1-b4).

Diversos modelos dinámicos se han desarrollado con el objetivo de imitar la morfología del estómago, así como la actividad contráctil en donde su configuración varía entre modelos para lograr este objetivo. El modelo de estómago humano *in vitro* accionado por cuerdas (RD-IV-HSM) desarrollado por (Chen et al., 2016) es un modelo que incorpora la forma anatómica del estómago fabricado de látex en donde los movimientos de contracción se realizan mediante una barra que impulsa tres cuerdas unidas a la zona del antro usando un motor paso a paso para bajar la barra y generar los movimientos de contracción, en donde la fuerza ejercida por este modelo medida por un balón de silicona unido a un manómetro digital fue de 3.37 ± 0.59 N para cada contracción, que es cercano a lo reportado con el modelo HGS, es decir, 3.39 ± 0.95 N (Fanbin Kong & Singh, 2010), pero mucho mayor que los estudios *in vivo* (0.06 N) reportados por Camilleri & Prather, (1994). Por otra parte, el modelo del sistema gástrico mecánico *in vitro* (IMGS) desarrollado por Barros et al., (2016), incorpora la forma anatómica del estómago igualmente fabricado en látex donde la motilidad gástrica es ejercida por medio de un conjunto de pistones de acrílico, colocando cuatro pistones en cada lado del estómago respecto a su posición frontal; cada pistón es accionado por medio de un

motor con diferentes pares de torsión, los de menor par de torsión fueron colocados en la parte superior del estómago abarcando la parte proximal y los mayor par de torsión fueron colocados en la parte inferior abarcando la parte distal; así, los pistones que actúan por pares, gradualmente empujan hacia adelante la pared del modelo del estómago. El registro de la actividad mecánica fue medido sólo en la parte superior mediante una sonda unida a un texturometro, donde el rango de amplitud de las fuerzas registradas fue de 0.2 a 1.6 N. El modelo dinámico gástrico (DGM) desarrollado por Wickham et al., (2012) tiene el objetivo de simular los aspectos bioquímicos y mecánicos de la digestión gástrica, pero no imita la geometría del estómago al tener una geometría vertical cónica, siendo la parte superior del modelo el cuerpo principal del estómago, el cual es una membrana elástica en forma de cono, simulando la parte proximal del estómago, la parte del antro consta de un émbolo y un pistón; mientras que el pistón atrae porciones de bolo alimenticio a través de una válvula de entrada desde el cuerpo principal hacia el antro, el movimiento peristáltico es realizado por el movimiento ascendente y descendente del émbolo realizando el mezclado y la desintegración física sobre el contenido del antro. La medición de las fuerzas de contracción se realizaron mediante un experimento que usa perlas de gel de agar esféricas de 1.27 cm de diámetro con cuatro resistencias a la fractura (0.53, 0.65, 0.78 y 0.90 N) suministradas en el modelo junto con una comida viscosa y una con baja viscosidad y comparándolos con la misma metodología mediante un modelo estático, en el cual el modelo DGM consigue la fractura de las perlas de gel de agar en comparación con el modelo estático que solo puede realizar la fracturas hasta los 0.65 N (Vardakou et al., 2011).

Por otro lado, en el trabajo desarrollado por Donis Rabanales, 2018 se desarrolló un modelo gástrico que adapta solo la parte antral del estómago (*Modelo IV-DGS, In Vitro Distal Gastric Simulator*), el cual considera las dimensiones clave de un estómago humano adulto sano (Ferrua & Singh, 2010; Ferrua, Xue, & Singh, 2014), con el objetivo de tener un modelo que se enfoque solo en la región anatómica donde nacen las contracciones gástricas y evaluar el funcionamiento mecánico. El modelo fue dividido en dos cámaras (cámara A y cámara B) en el cual al interior se colocó una membrana flexible para cada cámara (membrana A y membrana B), para generar los movimientos contráctiles por medio de la presión alterna entre el agua circundante al exterior de las membranas y al interior de las cámaras. Se desarrolló un sistema de control (Figura 19) para generar esta secuencia de contracción y expansión de las membranas A y B para simular las contracciones peristálticas, así como los perfiles de presión reportados en esta sección del estómago humano durante la digestión gástrica. La presurización de las cámaras se realizó individualmente empleando agua mediante dos cámaras hidroneumáticas. Las contracciones peristálticas se realizaron alternando la presión de agua que circula entre exterior de la membrana y al interior de las cámaras A y B.

Para generar las contracciones en el modelo IV-DGS se realizó configuración experimental mostrada en la Figura 20, al comienzo de la secuencia, la cámara A se presuriza, programando un tiempo de 6 segundos de actuación para la electroválvula A para generar que la membrana blanda dentro de la cámara A se contraiga, mientras que la electroválvula para la cámara B está apagada, posteriormente la secuencia se alterna, donde la cámara B se presuriza, programando un tiempo de 4 segundos de actuación para la electroválvula B, mientras que la electroválvula para la cámara A está apagada, y el perfil de presión se obtiene a través de un catéter esofágico.

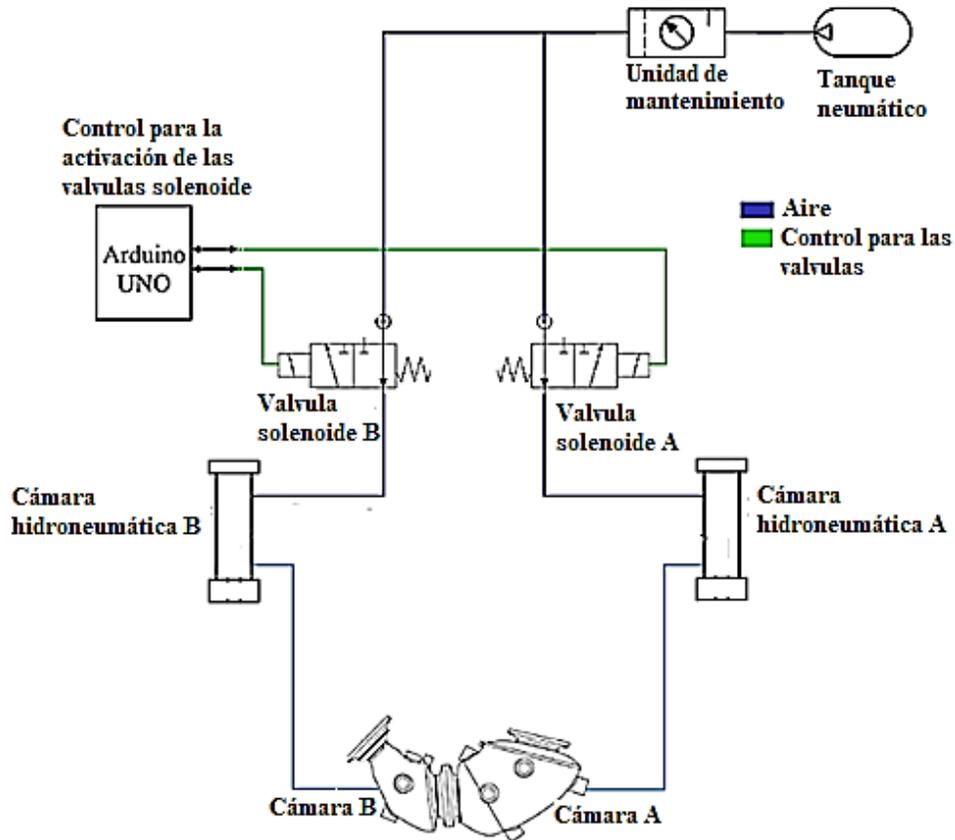


Figura 19. Sistema de control hidroneumático del modelo gástrico.

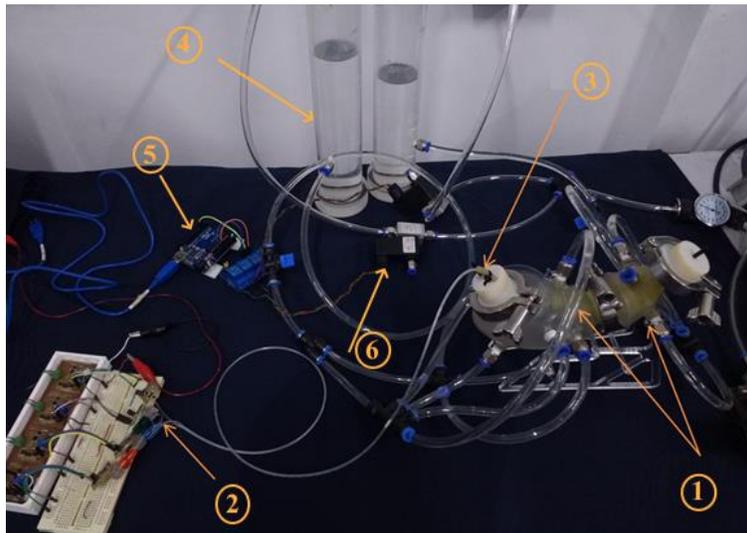


Figura 20. Configuración experimental del sistema de control para el modelo gástrico IV-DGS desarrollado en el trabajo de maestría. 1. Modelo gástrico IV-DGS (Cámara A y Cámara B); 2. Sensores para medir los cambios de presión; 3. Catéter esofágico manométrico; 4. Cámaras de hidroneumáticas; 5. Arduino UNO; 6. Electroválvulas.

La Figura 21 muestra el perfil de presiones obtenidos mediante el modelo gástrico IV-DGS (Escalona Ortiz, 2018) donde se obtiene un perfil con una amplitud máxima de 22 mmHg aproximadamente para la fase de propulsión y de 8 mmHg para la fase de retropropulsión y se observa en la Figura 21 que la presión tiende a disminuir por falta de un control sobre sistema hidroneumático.

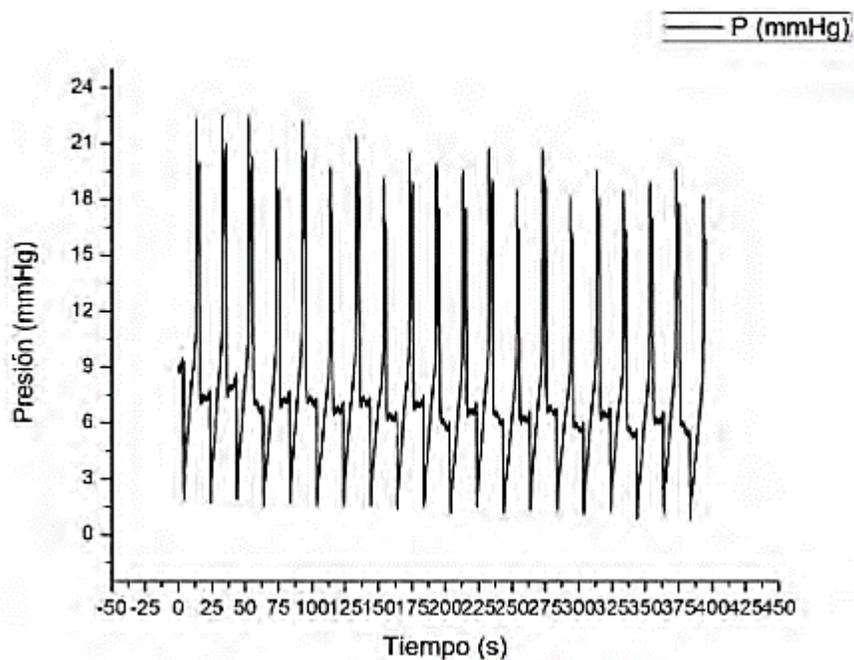


Figura 21. Primera gráfica de presión obtenida en el simulador gástrico (Donis Rabanales, 2018; Escalona Ortiz, 2018).

Los principales modelos estáticos bicompartimentales pretenden simular las condiciones del estómago y del intestino delgado proximal. Basados en datos *in vivo*, estos sistemas son controlados por computadora y reproducen la temperatura, los cambios de pH en los compartimentos gástricos y duodenales, el vaciado gástrico, la adición de pepsina, el jugo pancreático y/o la bilis y en algunos se realiza un ensayo de diálisis de los productos finales de digestión. Estos sistemas han sido en su mayoría estandarizados y validados para aplicaciones específicas (Guerra et al., 2012).

Un modelo artificial estomago-duodeno desarrollado por Vatier et al., (1998) se utilizó para estudiar y evaluar la actividad de los antiácidos (Figura 22). Para ello simula la parte gástrica y la parte duodenal del tracto gastrointestinal, en la parte gástrica se simulan las secreciones, así como el vaciado gástrico por medio de una bomba peristáltica controlando las secreciones mediante un programa de computadora, el cual permite ajustar la secreción acida en respuesta a una comida, los flujos gastroduodenales en personas tanto sanas, así como en pacientes con úlceras gástricas, y las secreciones alcalinas duodenales. La adición del compartimento duodenal permite el seguimiento de los antiácidos y observar los cambios de pH en esta sección. Además, realizaron la inclusión de un fragmento de mucosa gástrica de cerdo en el depósito gástrico para evidenciar la adhesión de un antiácido en la mucosa gástrica.

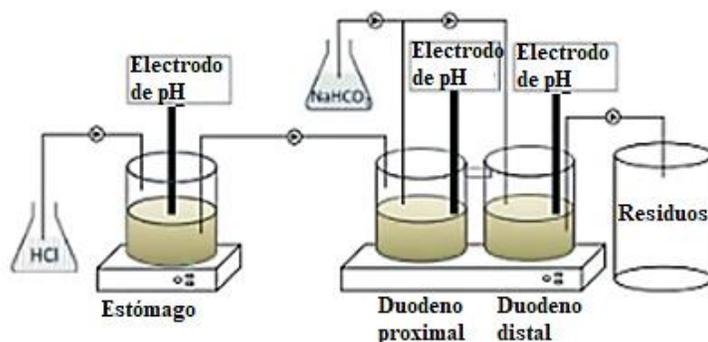


Figura 22. Modelo artificial estomago-duodeno, imagen adaptada de (adaptada de Vatier et al., 1998).

Por otra parte, Mainville et al., (2005), desarrollaron un modelo que simula las condiciones del estómago y del duodeno, en el cual replican las condiciones de pH, la tasa de vaciamiento gástrico, temperatura, así como la tasa de adición de HCl, NaOH y solución biliar para el estudio de la supervivencia de probióticos. El modelo consiste en dos compartimentos mantenidos a 37 °C, uno que simula las condiciones del estómago y el otro que simula las condiciones del duodeno (Figura 23). El compartimento del estómago cuenta con una tapa para permitir la entrada de un electrodo de pH, una sonda de temperatura y entradas para las secreciones gástricas, mientras que en el compartimento del duodeno cuenta con estradas para permitir el paso de la digesta del compartimento gástrico, hidróxido de sodio y bilis. En cada compartimento se encuentra una barra de agitación magnética en donde la agitación es controlada por medio de una placa de agitación magnética. Los productos de entrega son suministrados por medio de bombas peristálticas así mismo la dosificación del compartimento del estómago hacia al compartimento del duodeno. La temperatura es controlada al interior de cada compartimento. La adición de HCl en el compartimento del estómago se controló para reproducir la curva de pH encontrada en humanos durante y después del consumo de leche, donde se fue agregando 3.5 ml de HCl hasta que se alcanzó un valor de 3, entonces la tasa de dosificación disminuyó a 0.9 ml/min y en el compartimento del duodeno se añadió NaOH 1M para mantener el pH a 6.5 durante el experimento.

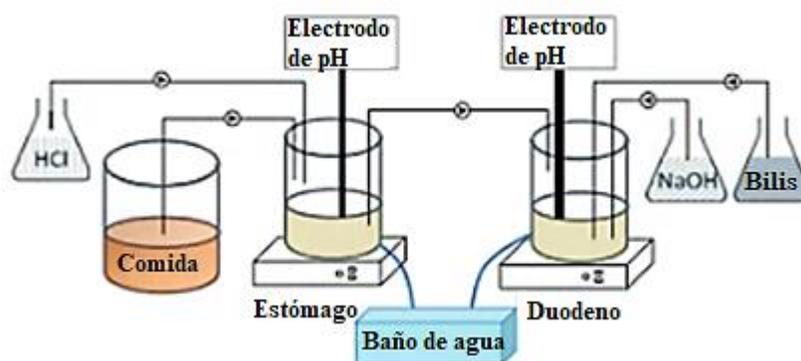


Figura 23. Sistema dinámico del modelo del tracto gastrointestinal humano *in vitro*, imagen adaptada de (Mainville et al., 2005).

Por otra parte, se han desarrollado varios modelos dinámicos para el estómago, pero pocos están disponibles para las otras partes del tracto gastrointestinal en especial del intestino delgado. El modelo

del intestino delgado (SIM) desarrollado por Tharakan et al., (2010) simula el movimiento de segmentación que se produce en el intestino delgado para estudiar los fenómenos de transporte de masa que ocurren en el lumen y su potencial efecto para realizar estudios de bioaccesibilidad.

El modelo de intestino delgado (SIM) consta de una membrana flexible porosa interna y un tubo flexible externo que es impermeable al agua. El modelo tiene dos recirculaciones de flujo (1) a través del modelo, lo que permite el flujo a través de un depósito que representaba el flujo de la digesta (lado del lumen), (2) en el lado exterior de la membrana flexible porosa interna. El modelo consta de un tubo de 50 cm de longitud para realizar los estudios de transferencia de masa. La segmentación se reprodujo inflando y desinflando manguitos de compresión (utilizados para la medición de la presión arterial) alrededor de dos secciones alrededor del tubo del modelo (Figura 24), usando aire presurizado para inflar (compresión) y vacío para desinflar (expansión), el cual es controlado mediante la apertura y cierre de electroválvulas.

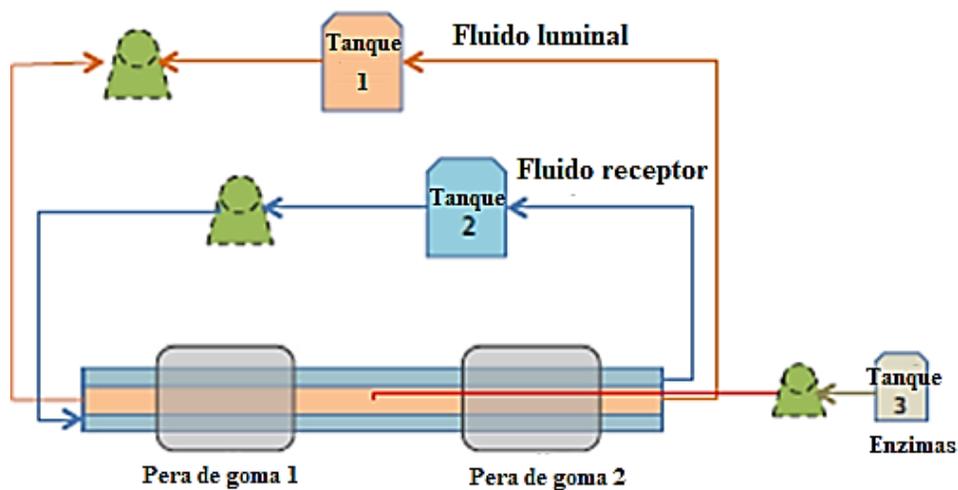


Figura 24. Esquema de la configuración experimental utilizada en el modelo SIM para realizar la segmentación, imagen adaptada de (adaptada de Tharakan et al., 2010).

El modelo SIM simula dos tipos de flujo presentes en el intestino delgado: el flujo peristáltico, que es logrado mediante el flujo de fluido neto, generado mediante una bomba peristáltica y el flujo de segmentación de la contracción radial, generada en el SIM mediante la presión alterna de aire hacia los maguitos de compresión. Para imitar el transporte celular emplearon una membrana semipermeable de celulosa (Spectra/Por 7, MWCO 8000 Daltons, tamaño 8; Medicell Intl. Ltd., Londres, Reino Unido) siendo ésta la membrana flexible porosa con el objetivo de separar el lado del lumen intestinal y del fluido receptor el cual es estudiado para analizar los efectos de absorción mediante un espectrofotómetro (Tharakan et al., 2010). Se llevaron a cabo una serie de experimentos usando concentraciones de goma guar de 0% a 1% p/v, donde plantearon la hipótesis de que el movimiento de segmentación controlaba las tasas de absorción. Cuando se aplicó el movimiento de segmentación, el coeficiente de transferencia de masa en el lado del lumen aumentó hasta un factor de 7, encontrando que la viscosidad del lumen, influenciada por la concentración de goma guar, tuvo un efecto profundo en el coeficiente de transferencia de masa.

Por otra parte el modelo duodenal humano (HDM) desarrollado por Wright et al., (2016) imita la geometría real del intestino duodenal humano, con una forma sigmoidea que contiene secciones ascendentes y descendentes. El cuerpo del modelo consta de dos mitades acrílico de 10 cm de alto y 15 cm de largo (Figura 25.a), las cuales contienen una ranura sigmoidea de 2.6 cm de profundidad en las dos mitades para formar un cilindro sigmoideo hermético unido entre sí, el cual tiene un diámetro final de 5.2 cm y una longitud total de aproximadamente 57 cm, equivalente a la longitud del duodeno humano más parte del yeyuno proximal. Dentro de este cilindro se colocaron 10 anillos con una separación de 3.5 cm entre cada uno para realizar las de contracciones de segmentación ocurridas en el intestino delgado. Cada anillo contiene seis orificios alrededor del interior en donde se colocaron 6 actuadores flexibles de goma que miden 1 cm de largo (Figura 25.b), y están conectadas a un sistema de aire presurizado para realizar los movimientos de contracción hacia una membrana de diálisis contenida en el interior del cilindro sigmoideo. La membrana de diálisis tiene 59 cm de largo (Spectra/Por 7, Spectrum Laboratories Inc., Santa Dominguez, CA) con un límite de peso molecular (MWCO) de 8000 y un diámetro de 3.2 cm. Para realizar los movimientos de segmentación, la mitad de los anillos tienen un suministro de aire a 2.5 psi y la otra mitad un vacío aplicado, la presión se alterna una vez cada 7s mediante un control lógico programable que opera una válvula que cambiaba la interfaz aire/vacío entre los anillos.

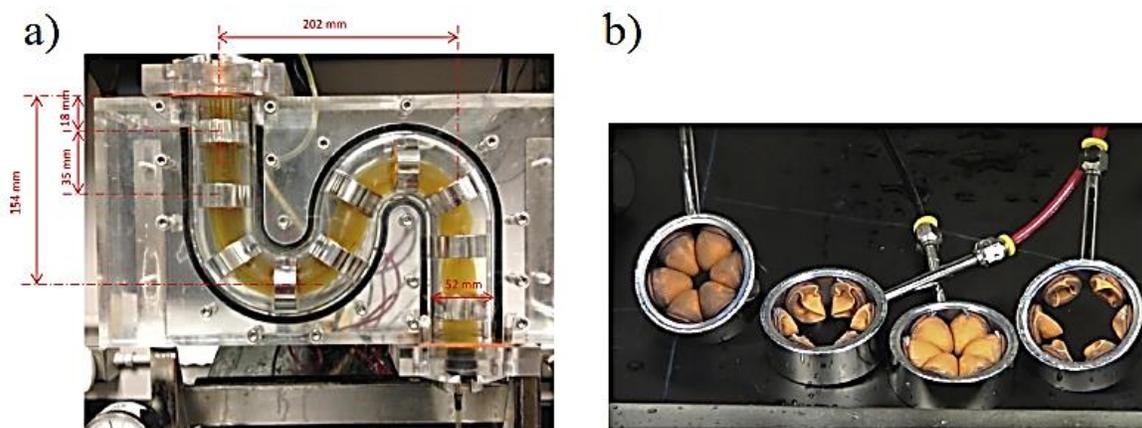


Figura 25. a) Modelo del duodeno humano (HDM); b) Mecanismo de segmentación con actuadores flexibles (Wright et al., 2016).

El modelo HDM estudia la influencia de diferentes factores como la velocidad de propagación del líquido intestinal y la permeabilidad efectiva de la membrana de diálisis, mediante la presencia o ausencia de segmentación, la orientación del modelo, la velocidad de flujo, la temperatura y la viscosidad de la solución. Se empleó azul de metileno para estudiar el efecto de la segmentación en la permeabilidad de la membrana. La segmentación mejoró mucho el valor de permeabilidad en aproximadamente 4 veces en comparación de cuando no hay segmentación, por lo que la segmentación incrementa la mezcla de fluidos mejorando la transferencia de masa y también redujo el grosor de la capa límite en la superficie de la membrana, lo que llevó a una permeabilidad más eficiente de la pared de la membrana a los solutos de azul de metileno. También se encontró que el tránsito dentro del modelo, así como la permeabilidad aumentan con la temperatura. Por otra parte, el aumento de la viscosidad disminuye tanto el coeficiente de difusión como el coeficiente de

transferencia de masa, lo que no solo reduciría la velocidad de propagación percibida del azul de metileno, sino que también disminuiría la permeabilidad aparente de la membrana.

Capítulo III. Problemática

III.I. Planteamiento del problema

El desarrollo de modelos gástricos e intestinales dinámicos *in vitro* es una tarea compleja que involucra simulaciones de condiciones *in vivo* bajo cambios constantes como la frecuencia de contracciones, las tasas de entrega de enzimas, así como su composición, el vaciamiento gástrico, perfiles de presión, entre otros.

Se han desarrollado diferentes modelos con diferentes configuraciones, técnicas de operación y objetivos a cumplir, la mayoría de los modelos reportados buscan reproducir una mezcla adecuada de los alimentos, la cual está relacionada con el comportamiento mecánico del estómago, particularmente con la actividad contráctil del estómago. Algunos modelos pueden cuantificar la actividad mecánica a través de mediciones de presión en sus dispositivos, como el modelo desarrollado por Bellmann et al., (2016) obteniendo mediciones similares a los reportados en perfiles *in vivo*, con una amplitud de presión aproximado de 18 mmHg, o el modelo GSM donde los valores son elevados obteniendo amplitudes de hasta 70 mmHg; también a través de mediciones de fuerza como el modelo HGS donde la fuerza de contracción puede alcanzar un valor máximo de 3.5 N, similar a los valores de fuerza reportados por el modelo RD-IV-HSM pero que discrepan con los valores reportados por estudios *in vivo* donde la fuerza reportada es de aproximadamente 0.4 N (Vassallo et al., 1992).

Por otra parte, su orientación de construcción influye con esta actividad mecánica al momento de imitar los flujos gástricos, lo que en algunos de ellos puede dificultar que se presente el flujo de retropropulsión, como en el caso de los modelos con disposición vertical debido a la fuerza de gravedad, y además permite la sedimentación de partículas en el fondo del modelo (Verhoeckx et al., 2015). Los modelos que adaptan la morfología del estómago humano permiten realizar una distribución fisiológica de las partículas y del contenido gástrico, así como replicar de una manera más realista los flujos de propulsión y retropropulsión, siempre y cuando los parámetros sean similares a los parámetros *in vivo* y no se realice un movimiento abrupto para realizar la motilidad.

Por otra parte, la mayoría de los modelos intestinales *in vitro* reportados son modelos estáticos, siendo el TIM TNO-1, el modelo SIM y el modelo HDM los únicos modelos dinámicos reportados. El modelo TIM, es el modelo más complejo ya que involucra las tres fases intestinales (duodeno, yeyuno e íleon) y para imitar el transporte molecular utiliza dispositivos de fibra hueca; este modelo tiene la capacidad de medir el pH en tiempo real pero no las presiones ejercidas dentro de esta zona, además cada sección del intestino está compuesta por dos compartimentos, por lo que el mezclado llevado a cabo no se asemeja al mezclado fisiológico llevado a cabo por los movimientos de segmentación. El modelo SIM y el modelo HDM se enfocan en realizar los movimientos de segmentación replicando solo la parte del duodeno, solo que, al realizar estos movimientos, lo hacen de manera no adyacente, lo que dificulta realizar el mezclado apegado a la forma fisiológica; ambos modelos utilizan una membrana de celulosa para imitar el transporte intestinal observando que la permeabilidad de la membrana incrementa cuando se implementan los movimientos de segmentación. Sin embargo, en estos modelos no realizan mediciones de pH y de presión dentro del modelo.

El desarrollo de modelos dinámicos se ha incrementado en las últimas dos décadas, sin embargo, un punto importante en el desarrollo de estos modelos no solo es replicar la función química de la digestión fisiológica, también se necesita replicar la función mecánica, que incluye la frecuencia de contracciones, la amplitud de la presión para simular la digestión dentro de los rangos fisiológicos, imitar la forma de onda y los flujos, los cuales influyen en la mezcla de los alimentos con las enzimas, así como la desintegración mecánica de los alimentos. La morfología tiene un papel importante en el caso del estómago para imitar la distribución de partículas dentro del modelo, así como las zonas anatómicas en las cuales se originan las ondas de contracción, en donde poder tener un modelo translucido permitiría observar y hacer estudios de los flujos generados al interior del modelo. La sección intestinal no cuenta una geometría compleja, y su motilidad involucra dos movimientos de contracción (peristáltico y de segmentación), los cuales son de transporte y mezclado, pero la dificultad de imitar la digestión intestinal se enfoca en el desarrollo de un modelo que adapte su motilidad, así como el transporte intestinal.

III.II. Hipótesis

Es posible emular el mezclado, los flujos y la desintegración tanto mecánica como química de la digestión gástrica humana en un modelo *in vitro* con el empleo de actuadores blandos.

III.III. Objetivo general

Desarrollar modelos dinámicos *in vitro* del estómago y del intestino delgado que permita realizar el procesamiento mecánico para imitar la desintegración mecánica de los alimentos, el mezclado (movimientos de segmentación), los flujos de propulsión y retropulsión; así como el transporte intestinal.

III.IV. Metas y Alcances

- Investigar sobre las características anatómicas y fisiológicas del estómago humano y del intestino delgado.
- Investigar sobre los modelos dinámicos *in vitro* del estómago y del intestino delgado, así como su principio de funcionamiento y los parámetros implementados.
- Desarrollar un modelo translucido que adapte la geometría del estómago.
- Desarrollar un modelo translucido del intestino delgado.
- Fabricar actuadores blandos para imitar la motilidad gástrica e intestinal.
- Proponer protocolos de experimentación para el modelo gástrico IV-DGS para evaluar la capacidad de mezclado, cambios de pH y desintegración de alimento sólido.
- Comparar los valores de desintegración del modelo gástrico IV-DGS vs modelos estático (con y sin agitación).
- Obtener perfiles de presión dentro del modelo gástrico IV-DGS.
- Observar el comportamiento mediante los experimentos de acidez gradual y obtener los perfiles de pH alcanzados en el modelo gástrico IV-DGS
- Fabricar el prototipo del modelo intestinal *in vitro* con apariencia translúcida

- Realizar pruebas de concepto del modelo intestinal.
- Analizar el transporte molecular del prototipo intestinal mediante la implementación de membranas de celulosa.

Capítulo IV. Materiales y métodos.

IV.I. Desarrollo de mejoras al sistema gástrico IV-DGS

El desarrollo del modelo gástrico IV-DGS elaborado en la maestría requería de mejoras con el objetivo de implementar un conjunto de sistemas de censado de pH y temperatura, así como realizar el vaciado gástrico. Por otra parte, también se necesitó mejorar el sistema de control hidroneumático, así como un control sobre los flujos generados al interior del modelo para mejorar la forma de onda de presión resultante. También se necesitó fabricar un modelo traslucido que permitiera observar el mezclado al interior del modelo.

IV.I-I Requerimientos del modelo gástrico IV-DGS

- Emular las presiones presentadas durante la digestión gástrica.
- Emular la frecuencia de contracciones gástricas
- Emular la temperatura corporal en el sistema.
- Emular los cambios de pH durante la digestión gástrica.
- Desarrollar un modelo que tenga una similitud anatómica con el estómago y que tenga una apariencia traslucida.
- Permitir el control sobre la frecuencia de las contracciones gástricas.
- Replicar el vaciado gástrico e implementar un sistema para la medición de pH.
- Integrar una configuración modular para el fácil intercambio de elementos dañados.

IV.I-II Especificaciones del modelo gástrico IV-DGS

Las especificaciones que se deben cubrir en el modelo gástrico IV-DGS son las siguientes:

- Presiones en el compartimento distal de entre 20 y 30 mmHg consistentes con la fase de alimentación (Bellmann et al., 2016; Maqbool et al., 2009; Saad & Hasler, 2011).
- Resistencia química, soportar los cambios dinámicos en un rango de operación entre un pH de 1.5 y 6 (Guerra et al., 2012; Kong & Singh, 2008; Verhoeckx et al., 2015).
- Frecuencia de operación de 3 contracciones por minuto consistentes con la fase de alimentación (Talukder & Fassih, 2004; Urbain et al., 1990).
- Temperatura de operación de $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ (Kong & Singh, 2008; Minekus et al., 2014; A.-I. Mulet-Cabero et al., 2020).

IV.II. Fabricación del modelo gástrico IV-DGS.

Debido al desgaste del prototipo desarrollado durante maestría por el uso y también debido a la degradación de la fotoresina empleada (derivó que el prototipo tomara un color con tono ámbar, Figura 26), se fabricó un nuevo prototipo mediante el proceso de *vacuum casting* (colada al vacío)

considerando algunas modificaciones en el número de espigas en la cámara inferior disminuyendo a 3 espigas en lugar de 4, e incrementando el diámetro y el grosor de las espigas en todo el modelo para evitar la fractura al momento de colocar las conexiones en el modelo.

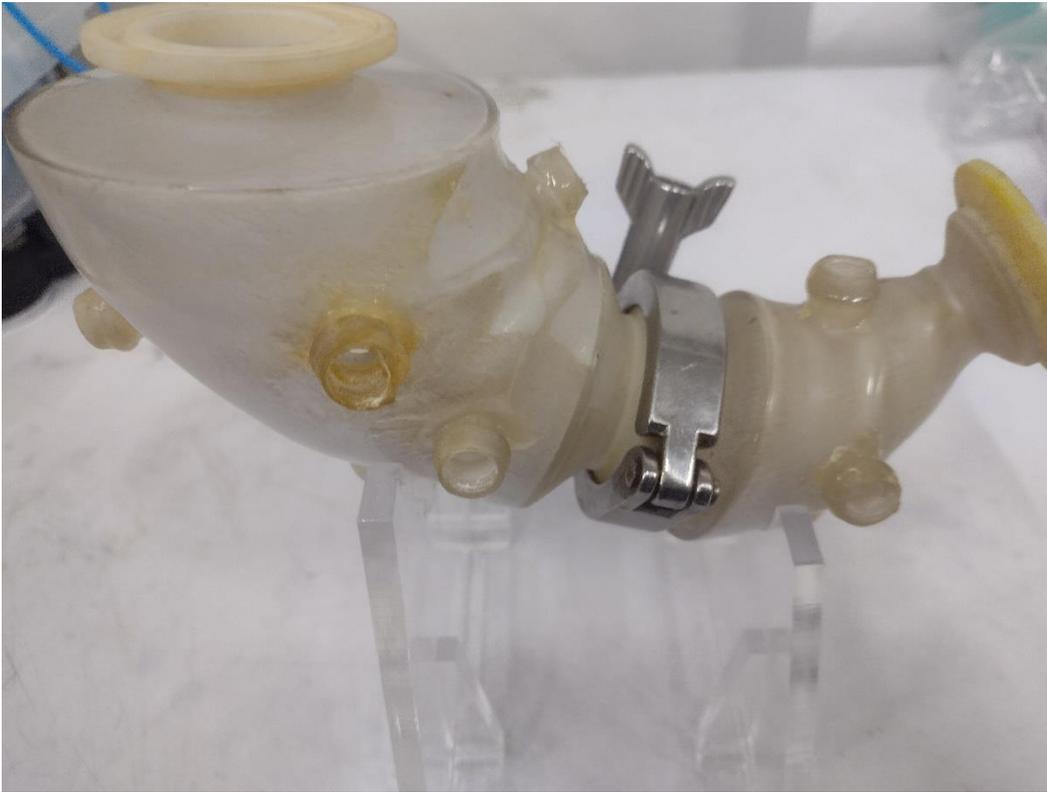


Figura 26. Desgaste del modelo gástrico IV-DGS desarrollado en el trabajo de maestría (Donis Rabanales, 2018).

Vacuum casting (colada al vacío) es un proceso para la fabricación para lotes pequeños de piezas a través de moldes de silicón, en el que se introduce la pieza a fabricar (pieza maestra), en un contenedor y se vierte silicón líquido, una vez que el silicón ha curado se abre el molde en dos partes, se retira la pieza maestra, se una nuevamente el molde y se vierte una resina de poliuretano para obtener la pieza final (Figura 27).

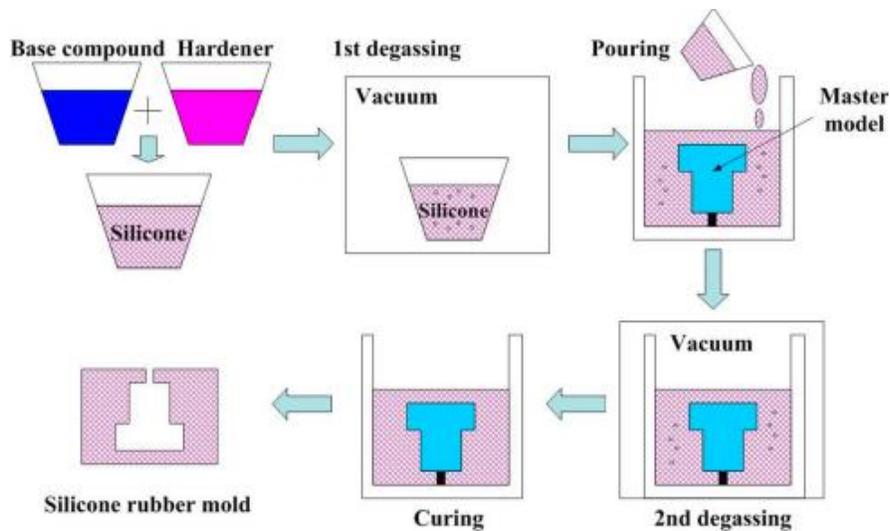


Figura 27. Proceso de vacuum casting (Kuo & Wu, 2017).

Para realizar la fabricación, el primer paso fue producir las piezas maestras de cada cámara (cámara A y cámara B); mediante un proceso de fabricación aditiva (Zortrax M200 plus) utilizando ABS (Figura 28.a), las cuales se les dio un postproceso de lijado y se colocó una resina epóxica hasta obtener un acabado superficial tipo espejo (Figura 28.b).

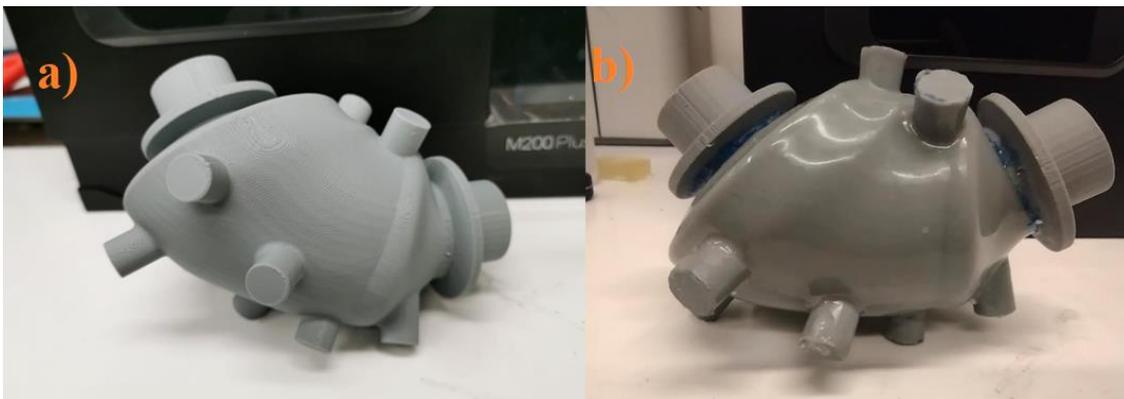


Figura 28. Proceso de fabricación de la pieza maestra (cámara A). a) Pieza maestra hecha mediante fabricación aditiva; b) Pieza con postproceso con acabado espejo.

Como segundo paso se obtuvo un molde de silicona para cada cámara; en este paso se utilizó la resina de caucho de silicona TC-5040 A/B (BJB Enterprises) en donde el contenedor para cada cámara, con la resina de silicona TC-5040 (BJB Enterprises) en estado líquido, fue introducido a una cámara de vacío para su desgasificación. Una vez que la silicona líquida tuvo su etapa de curado, los moldes se cortaron horizontalmente por la mitad y las piezas maestras se retiraron de cada molde, dejando el molde listo para la colada final (Figura 29).



Figura 29. Molde de silicón de la pieza maestra partido a la mitad.

Como tercer paso, se fabricaron los moldes con tecnología de fabricación aditiva (Zortrax M200 plus) para realizar un núcleo (corazón interno) con el objetivo de generar una pieza hueca al retirar el núcleo al final del proceso; una vez obtenidos los moldes, se dio un acabado superficial tipo espejo (Figura 30.a), con el objetivo de evitar un acabado mate en la pieza final. Una vez construidos los moldes se realizaron los núcleos removibles (Figura 30.b), vertiendo caucho de silicona Ecoflex 00-30 (Smooth-On Inc.).

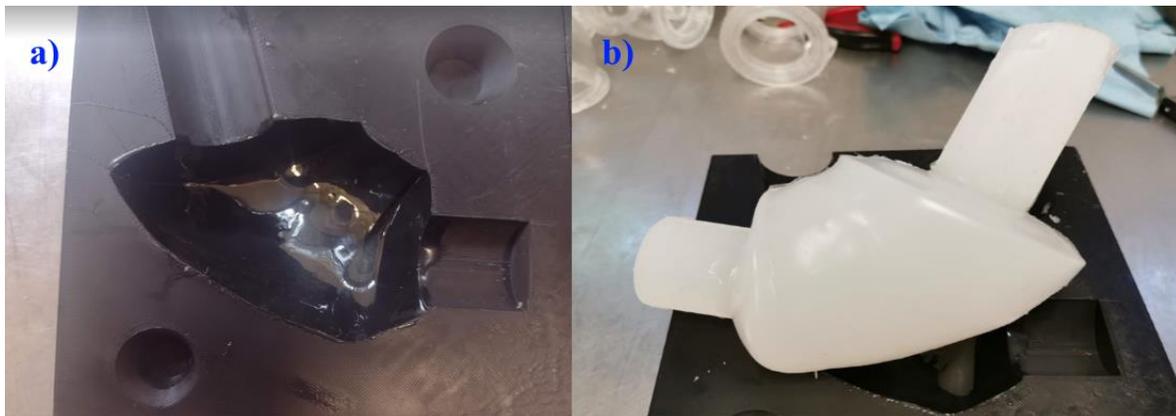


Figura 30. a) Molde del núcleo para la cámara A; b) Núcleo hecho con silicón Ecoflex 00-30 (Smooth-On Inc.).

El cuarto paso consistió en introducir los núcleos correspondientes en cada molde de silicón para cada cámara y cerrar cada molde, posteriormente, el molde se introdujo a una cámara de vacío y se vertió resina de poliuretano WC-792 (BJB Enterprises) al vacío, para evitar que se presenten burbujas en la pieza final. Una vez curado el material, se desmoldó la pieza obtenida y, finalmente, se retiró el núcleo de silicona, quedando una copia exacta del modelo de la pieza maestra, con un espesor de pared de 2 mm (Figura 31).

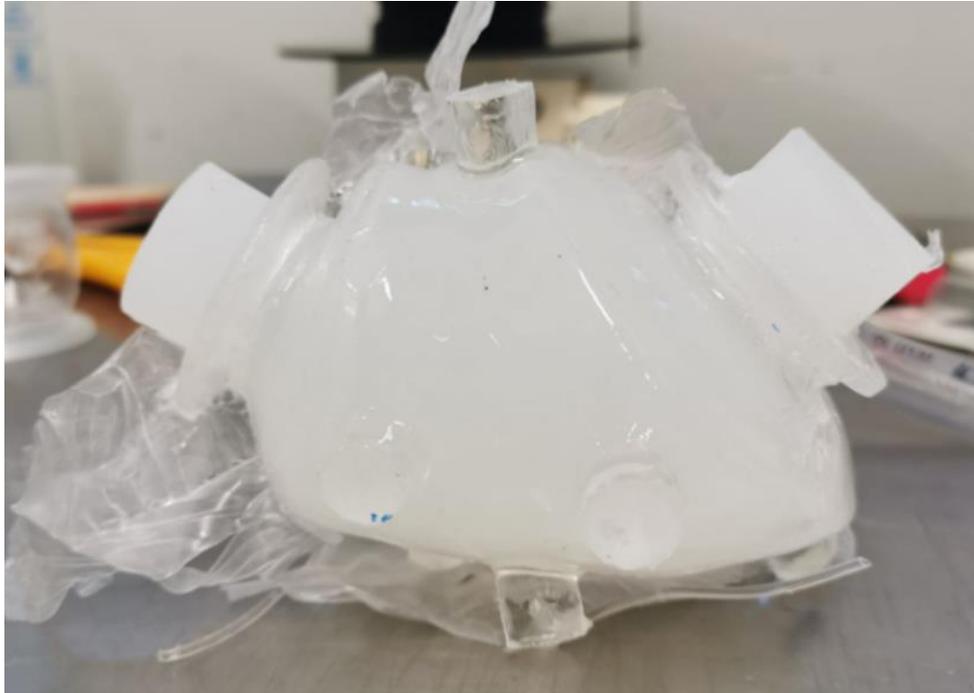


Figura 31. Inyección de la resina de poliuretano y obtención de la pieza final.

La apariencia traslúcida es una característica importante que permitió observar la mezcla al interior del modelo, y mediante un estudio de colorimetría o de análisis de imágenes establecer un estudio sobre las mezclas que se realizaron al interior y el impacto que genera los flujos de propulsión y retropropulsión en los procesos de mezclado.

Otro punto importante consistió en realizar mejoras en distintos puntos del sistema, los cuales se enlistan a continuación:

- Mejorar el sistema de control sobre el accionamiento hidroneumático
- Implementar una resistencia eléctrica al interior de cada cámara hidroneumática y un sistema de sensado de temperatura dentro de las cámaras y del modelo gástrico IV-DGS.
- Implementar un sistema de sensado de pH.
- Implementar un sistema para imitar el vaciado gástrico

IV.III. Mejoras en el sistema de control sobre el accionamiento hidroneumático

Uno de los puntos importantes en el sistema de mejoras se enfocó en tener un control sobre el flujo y presión con el objetivo de mejorar la forma de onda de presión generada en el sistema (Figura 32.b), así como de las amplitudes alcanzadas durante los flujos de propulsión y retropropulsión (Figura 32.a), ya que anteriormente no se tenía un control preciso de la presión que entregaba la unidad de mantenimiento para obtener las amplitudes deseadas dentro de los rangos fisiológicos que se encuentran en un rango entre 18-30 mmHg, y tampoco se tenía un control sobre el caudal en las líneas neumáticas.

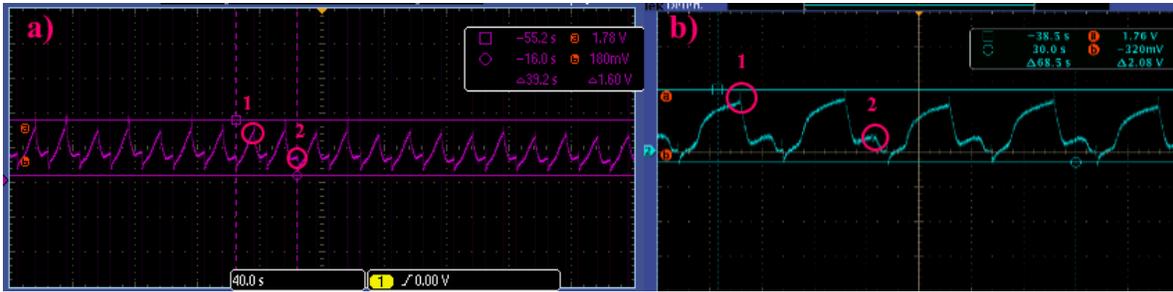


Figura 32. Formas de onda obtenidas donde se dificultaba obtener un control preciso sobre: a) La amplitud de las fases de propulsión y retropropulsión; b) La forma de onda en el perfil de presión.

Para regular la amplitud de la presión (fase de propulsión y fase de retropropulsión), la presión de aire a la entrada de la unidad de mantenimiento (Modelo 1B-AC201A-M, Guss-Roch) se ajustó en 2 bar, a cada línea de aire se implementó un regulador electroneumático (Modelo ITV0030, de SMC Pneumatics) donde la presión para el regulador electroneumático A se fijó 80 mmHg, mientras que para el regulador electroneumático B se fijó en 55 mmHg; para llevar a cabo la regulación del caudal y controlar la forma de onda en los perfiles, se instaló una válvula de aguja (Modelo 1E-NSF-08) para cada línea de aire colocada después del regulador electroneumático y se ajustaron manual e individualmente mediante los datos obtenidos de los sensores de presión para obtener la amplitud deseada, y manteniendo su posición fija cuando se encontró la forma deseada.

Por otra parte, la secuencia de contracciones se modificó manteniendo un tiempo de activación para la electroválvula A de 10 s, seguido de un tiempo de espera de 2s y posteriormente un tiempo de activación para la electroválvula B de 7s y por último un tiempo de espera de 1s. Los tiempos de espera se implementaron para evitar un fenómeno de succión de la membrana B hacia la cámara A.

IV.IV. Implementación de resistencias eléctricas y sensado de temperatura.

Un punto importante era cubrir el requerimiento de operar a 37°C para imitar la temperatura corporal, por lo que se hizo un conjunto de barrenos en la tapa inferior de cada cámara hidroneumática para colocar una resistencia de 1000 W (Figura 33), también en el cuerpo de cada cámara hidroneumática se realizó un barreno para colocar un termistor, estos dispositivos permitirán regular la temperatura mediante el uso de un termostato (W1209, Robotlink).

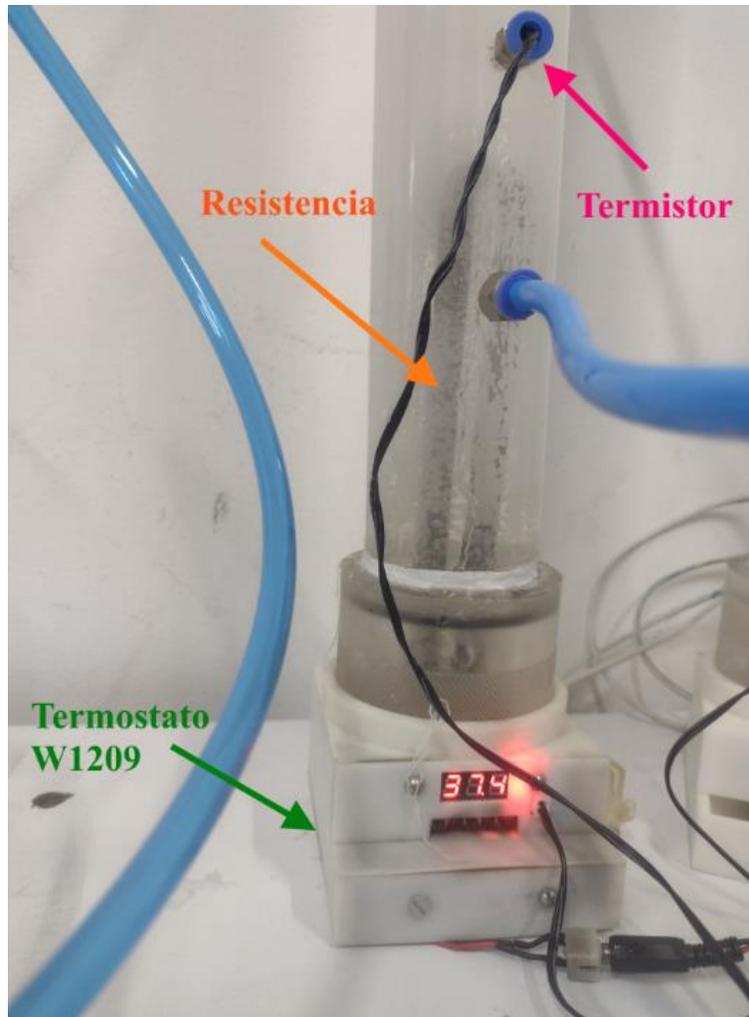


Figura 33. Implementación de un sistema de calentamiento y monitoreo de temperatura a las cámaras hidroneumáticas.

Por otra parte, se realizó un rediseño de la tapa superior (Figura 34.a) y se fabricó mediante un proceso de manufactura aditiva de rociado de material (Veroclear, Figura 34.b), con el objetivo de colocar los instrumentos para medir la temperatura del contenido gástrico al interior del modelo, mediante un termómetro de mercurio (Figura 34.1); la presión, mediante un catéter de manometría esofágico (Figura 34.2); y se añadieron dos puertos restantes para introducir alimentos o jugo gástrico (Figura 34.3).

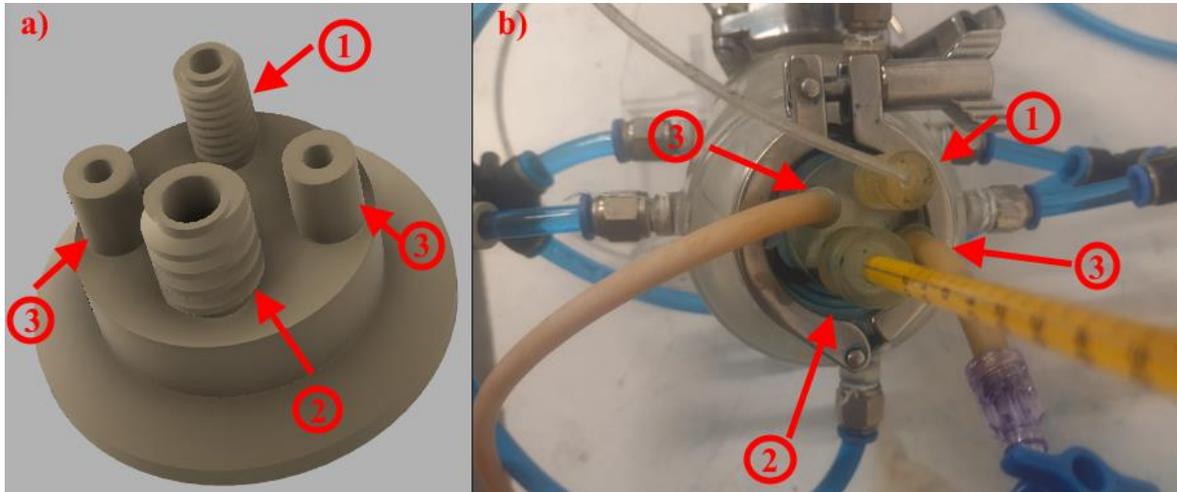


Figura 34. Modificación de la tapa superior para ingresar los instrumentos de sensado de temperatura y presión. a) Render del diseño de la tapa superior; b) Pieza final fabricada mediante manufactura aditiva. 1. Puerto de entrada para el catéter manométrico; 2. Puerto de entrada para el termómetro de mercurio; 3. Puerto de entrada para introducir alimentos o jugo gástrico.

Un punto importante de la digestión gástrica es el vaciado gástrico hacia el duodeno y los cambios de pH que se realiza durante el proceso. Estos dos parámetros son fundamentales al momento de realizar ensayos *in vitro*, por lo tanto, era fundamental instalar dos sistemas: uno de medición de pH para reportar los cambios de pH durante los ensayos; e implementar un canal de salida para regular e imitar el vaciado gástrico mediante una válvula de tres vías. Se realizó una modificación en la tapa inferior del modelo (Figura 35.a), la cual se modificó para tener un puerto de entrada (Figura 35.a.1) y uno de salida (Figura 35.a.2): el puerto de entrada se utiliza para colocar una sonda de pH (FC240B, Hanna Instruments) de 1cm de diámetro acoplado a un medidor de pH (modelo 407228, Extech Instruments); y el puerto de salida es un canal interno en la tapa que comunica la parte baja del modelo con la salida diseñada para que se realice el proceso de vaciado y sea regulado manualmente por una válvula de tres vías (Figura 35.b.3).

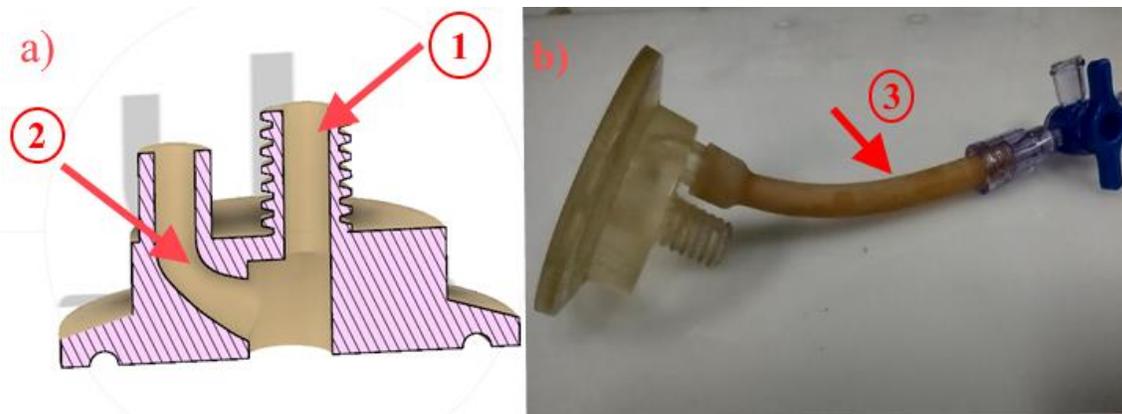


Figura 35. a) Vista de sección media del rediseño de la tapa inferior; b) Tapa inferior fabricada mediante manufactura aditiva. 1. Entrada para la sonda de pH; 2. Canal para imitar el conducto pilórico; 3. Implementación de una válvula de tres vías para regular el vaciado gástrico.

IV.V. Protocolos de experimentos en el modelo gástrico IV-DGS

Para evaluar el comportamiento mecánico del modelo gástrico IV-DGS se plantearon los siguientes tres experimentos: el primer experimento se enfocó en realizar una prueba de mezcla para determinar el tiempo de difusión de azul de metileno a través de soluciones de agua destilada con diferentes concentraciones de goma guar y mediante un análisis de imágenes determinar si se llevaba a cabo la difusión en todo el modelo gástrico IV-DGS. El segundo experimento se hizo para estudiar el tiempo de estabilización del pH y el vaciamiento gástrico, basado en el trabajo desarrollado reportado por Minekus et al., (1995) el cual fue diseñado para imitar el tránsito rápido (llamado así por el tiempo de residencia gástrica). El tercer experimento se diseñó para realizar pruebas de desintegración de alimentos y se implementaron siguiendo una metodología similar a la reportada por Kong & Singh, (2010).

IV.VI-I Pruebas de mezclado

Varios modelos, tanto gástricos como intestinales utilizan diversas concentraciones de agua con goma guar para observar el efecto de la viscosidad en términos ya sea de mezcla o vaciado gástrico (Li et al., 2019; Tharakan et al., 2010; Wright et al., 2016), por lo que se planteó un conjunto de seis experimentos considerando agua destilada y cinco soluciones de goma guar con las siguientes concentraciones: 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1% m/v, las cuales son utilizadas generalmente en los ensayos anteriormente mencionados. Para obtener la masa de goma guar para cada concentración, lo primero fue establecer el volumen para los ensayos, que se estableció como un volumen de 150mL, evitando el llenado completo del simulador para prevenir el poco transporte de masa entre las membranas del simulador. Una vez establecido el volumen, se empleó la Ec. 2 para calcular la masa de goma guar para cada concentración. La Tabla 2 muestra la masa de goma guar utilizada para cada concentración:

$$\% m/V = 100 * \frac{\text{masa del soluto } g}{\text{volumen de la solución } mL} \quad \text{Ec. (2)}$$

Tabla 2. Tabla de relación de concentración de la solución (m/V) y la masa de goma guar empleada.

Concentración de la solución	Masa de goma guar
0.2 %	0.3 g
0.4%	0.6 g
0.6%	0.9 g
0.8%	1.2 g
1%	1,5 g

La masa de goma guar fue pesada en una balanza analítica, y la mezcla se realizó con la ayuda de un agitador magnético con placa de calentamiento a través de un vaso de precipitado que contenía 150 mL de agua destilada precalentada a 37 °C y mediante un termómetro de mercurio se monitoreo la temperatura. La masa de goma guar fue suministrada lentamente utilizando un colador mientras se mantenía activada el calentamiento en la placa y la agitación en el vaso mediante un agitador magnético (Mosca). El colador fue utilizado para evitar la formación de grumos en la mezcla que pudieran interferir en los experimentos de difusión (Figura 36).

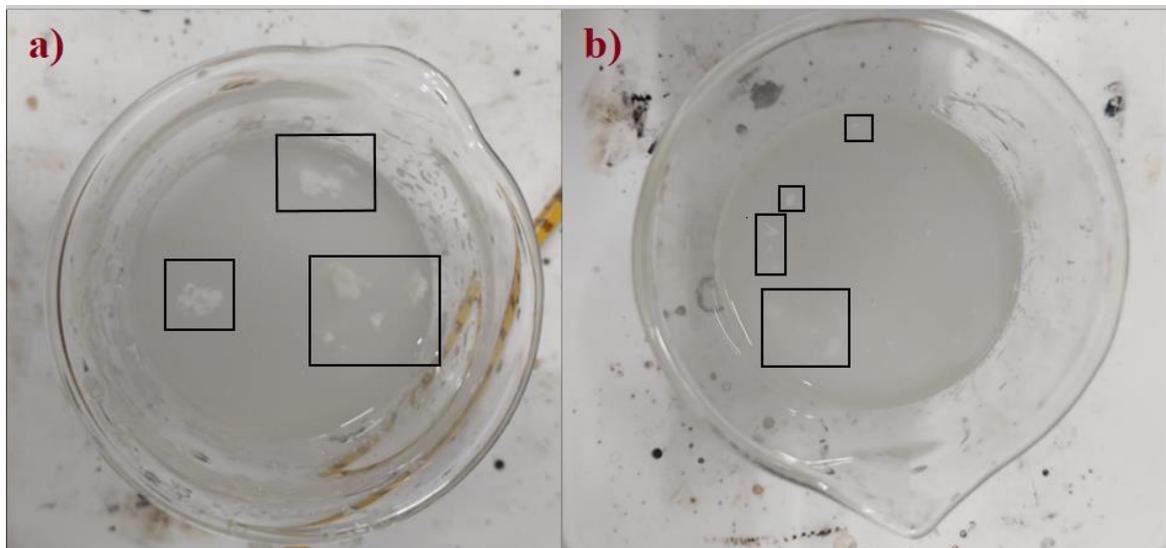


Figura 36. Mezcla de las soluciones: a) Sin utilizar colador (formación de grumos); b) Utilizando colador para evitar la formación de grumos.



Figura 37. Suministro de las soluciones de goma guar al modelo gástrico IV-DGS.

Una vez obtenida la solución deseada, para cada ensayo, se introdujo al modelo mediante la tapa superior (Figura 37). Los ensayos se programaron para realizar tres contracciones por minuto con el fin de simular la frecuencia de las contracciones cuando el estómago se encuentra en la fase de alimentación; y la amplitud de presión máxima se ajustó entre un rango de 25 - 30 mmHg; donde el perfil de presión se registró utilizando un osciloscopio de señal mixta Tektronix MSO-2024B.

Para la dosificación del azul de metileno se utilizó una probeta y una bomba peristáltica conectada a uno de los puertos de entrada añadidos a la tapa superior para dosificar 1 mL al interior del modelo. Se evitó usar una jeringa ya que el operador no puede controlar la fuerza de dosificación al interior y se puede promover la difusión no deseada.

La característica translúcida del modelo gástrico IV-DGS permitió visualizar la disolución del azul de metileno a través del agua y las cinco soluciones acuosas de goma guar, en donde para cada experimento se grabó un video y se empleó un análisis de imágenes utilizando el *software* ImageJ. El proceso finalizó cuando se observó un color homogéneo y se registró el tiempo para cada solución.

IV.VI-II Pruebas de vaciamiento gástrico y medición de pH

Para evaluar si el modelo gástrico IV-DGS proporciona un comportamiento similar a las condiciones de pH presentados durante la digestión y los perfiles de vaciado gástrico según estudios *in vivo*, se realizó un experimento de acidez y vaciado gástrico utilizando leche como alimento (Nutrileche, Mex.).

Para programar la tasa de vaciado gástrico se utilizaron los parámetros reportados por Minekus et al., (1995) para obtener el volumen en mL por minuto para extraer del modelo gástrico. Los parámetros empleados para programar la ecuación de Elashoff (Ec. 1) fueron: $t_{1/2}$ de 77 min. y $\beta =$

1.65 (que es el parámetro que permite describir como es la forma de la curva y describir si hay algún tránsito rápido solo para líquidos, un tránsito lento para comidas con alto calórico o alguna enfermedad relacionada con la motilidad gástrica y que es determinado mediante estudios *in vivo*).

$$f = 1 - 2^{-\left(\frac{t}{t_{1/2}}\right)^\beta} \quad \text{Ec. (1)}$$

En la Figura 38 se muestra la gráfica del porcentaje de retención de leche en el estómago para un tránsito rápido de acuerdo a Minekus et al., (1995), y la Figura 39 muestra el perfil de vaciado en el simulador gástrico para 200 mL de leche.

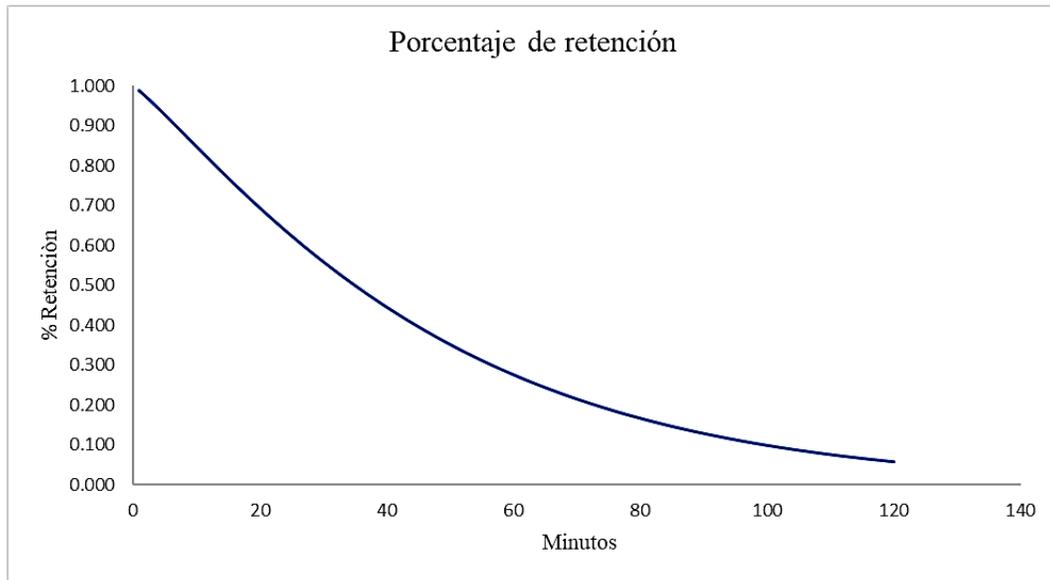


Figura 38. Gráfica de porcentaje de retención vs tiempo de residencia para un tránsito rápido en el estómago empleando la ecuación de Elashoff.

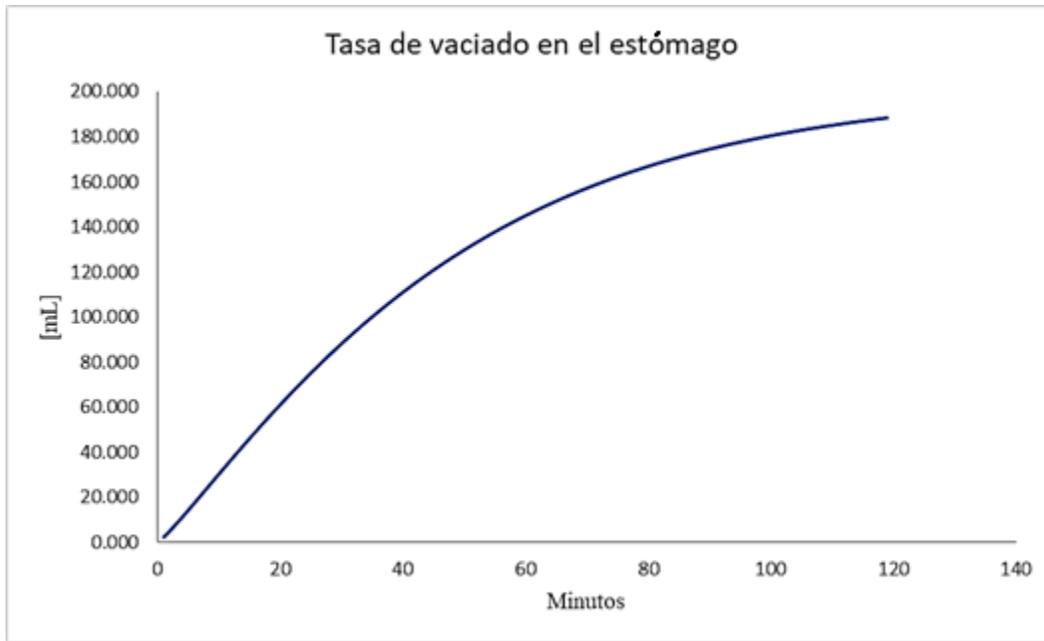


Figura 39. Tasa de vaciado de leche para el modelo gástrico IV-DGS (200 mL), empleando la ecuación de Elashoff.

Para simular esta condición de tránsito rápido en el modelo gástrico IV-DGS, se utilizó 200 mL de leche (Nutrileche, Mex.) el cual fue suministrado en la parte superior del modelo; el modelo se programó para realizar tres contracciones por minuto y una amplitud de presión entre 18-30 mmHg, para simular el jugo gástrico se empleó 80 mL de HCl 5M diluido en agua destilada (pH 1.5), que se agregó desde la tapa superior del modelo gástrico IV-DGS usando una bomba peristáltica con una la tasa de secreción de 0.5 mL/min durante la primera hora y 1 mL/min la hora restante. El vaciado gástrico se realizó con la salida implementada en la tapa inferior para imitar el esfínter pilórico, al cual se le conectó una válvula de tres vías para regular el vaciado de la leche del modelo y depositarlo en una probeta graduada para cuantificar la tasa de vaciado por minuto. En este experimento se realizó la medición de pH en intervalos de 5 minutos.

IV.VI-III Pruebas de desintegración de alimentos

Para estudiar la desintegración de alimentos sólidos realizada en el modelo gástrico IV-DGS por la interacción entre partículas sólidas debido al flujo de propulsión y retropulsión, y la desintegración química, y compararlo con la desintegración que se lleva a cabo en los métodos estáticos (con y sin agitación) se llevó a cabo una serie de cuatro experimentos usando dos comidas diferentes, melón para un experimento y salchicha cocida (San Rafael) para los tres experimentos restantes; para ello se propuso el siguiente protocolo:

- 1.- Preparación de la comida.

Como se mencionó anteriormente se utilizaron dos comidas para realizar cuatro experimentos. El primer experimento consistió en cortar 48 g de melón en cubos con dimensiones entre 4 a 5 mm (Figura 40.1) de acuerdo con la metodología similar reportada por Kong & Singh, (2010). El segundo experimento consistió en hervir salchicha (San Rafael, Mex.) y cortarla de igual manera en cubos,

haciendo una porción de 48 g (Figura 40.2). Para el tercer experimento se cortaron 48 g de salchicha hervida en cubos y se machacó en un mortero por dos minutos para simular la masticación de la boca (Figura 40.3). Finalmente, para el cuarto experimento se empleó la salchicha masticada y a la solución de jugo gástrico simulado se añadió pepsina (Figura 40.4).

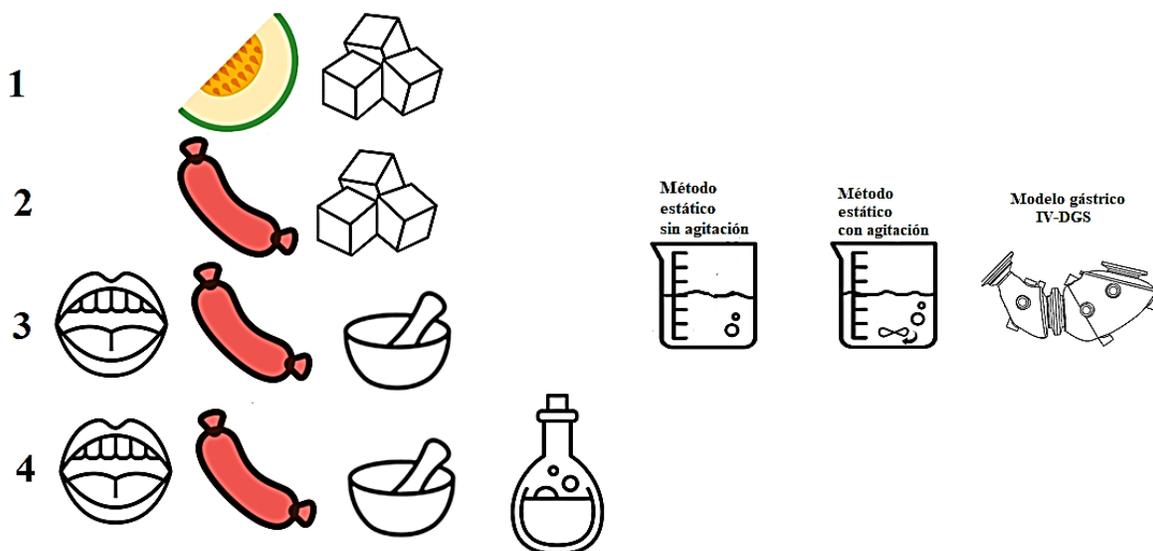


Figura 40. Comidas empleadas para el procesamiento en el método estático sin agitación, método estático con agitación y el modelo gástrico IV-DGS. 1) Melón cortado en cubos; 2) Salchicha cortada en cubos; 3) Salchicha masticada artificialmente; 4) Salchicha masticada con adición de pepsina al jugo gástrico simulado.

2.- Fase oral

Para simular la fase oral, la comida se colocó en un vaso de precipitado y se añadió 30 mL de saliva artificial (Viarden, Co.), posteriormente se precalentó y mezcló lentamente mediante un agitador magnético con placa de calentamiento (Figura 41), y con un termómetro de mercurio se monitoreó la temperatura para no exceder los 37 ° C para imitar la temperatura corporal.

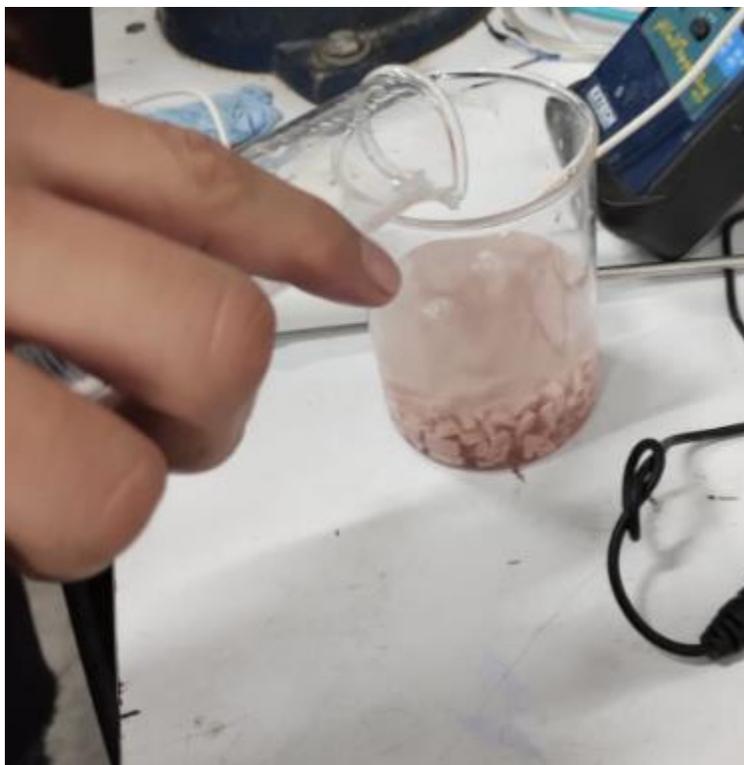


Figura 41. Preparación de la fase oral. Mezcla del alimento con saliva artificial.

3.- Procesamiento gástrico

El procesamiento gástrico se llevó a cabo mediante un proceso en el que se mantuvieron condiciones estáticas (con y sin agitación) manteniendo un pH constante entre 2 - 2.5, cuando se excedió el valor de 2.5, se adicionó 1 mL de HCl con una probeta graduada y para el caso con agitación, se mantuvo una agitación menor a 100 revoluciones por minuto utilizando una mosca. Para implementar las condiciones dinámicas de la digestión gástrica, se empleó el modelo gástrico IV-DGS, simulando tres contracciones por minuto con una amplitud máxima entre 18 - 30 mmHg y de igual forma mantenía un pH constante entre 2 - 2.5, y se añadió 1 mL de HCl 5M diluido con agua destilada (pH 1.5) empleando una bomba peristáltica, cuando se excedió el valor de 2.5. Para cada procesador la digestión gástrica simulada tuvo una duración de dos horas.

La preparación del jugo gástrico simulado se conformó mediante una solución compuesta por 80 mL de HCl 5M diluido con agua destilada (pH 1.5), la cual se añadió al alimento deseado a procesar mezclado con saliva, se agitó lentamente (Figura 42) y se precalentó a 37 °C, posteriormente se introdujo al procesador deseado (modelo gástrico IV-DGS, modelo estático sin agitación, modelo estático con agitación). Para la realización del cuarto experimento, al jugo gástrico simulado se añadió 0.33 g de pepsina gástrica porcina (Sigma- Aldrich) empleado para los alimentos con salchicha (cubos y masticado), con el objetivo de analizar el efecto de la descomposición química.



Figura 42. Mezcla de la comida con el jugo gástrico simulado.



Figura 43. Simulación gástrica empleando el método estático.

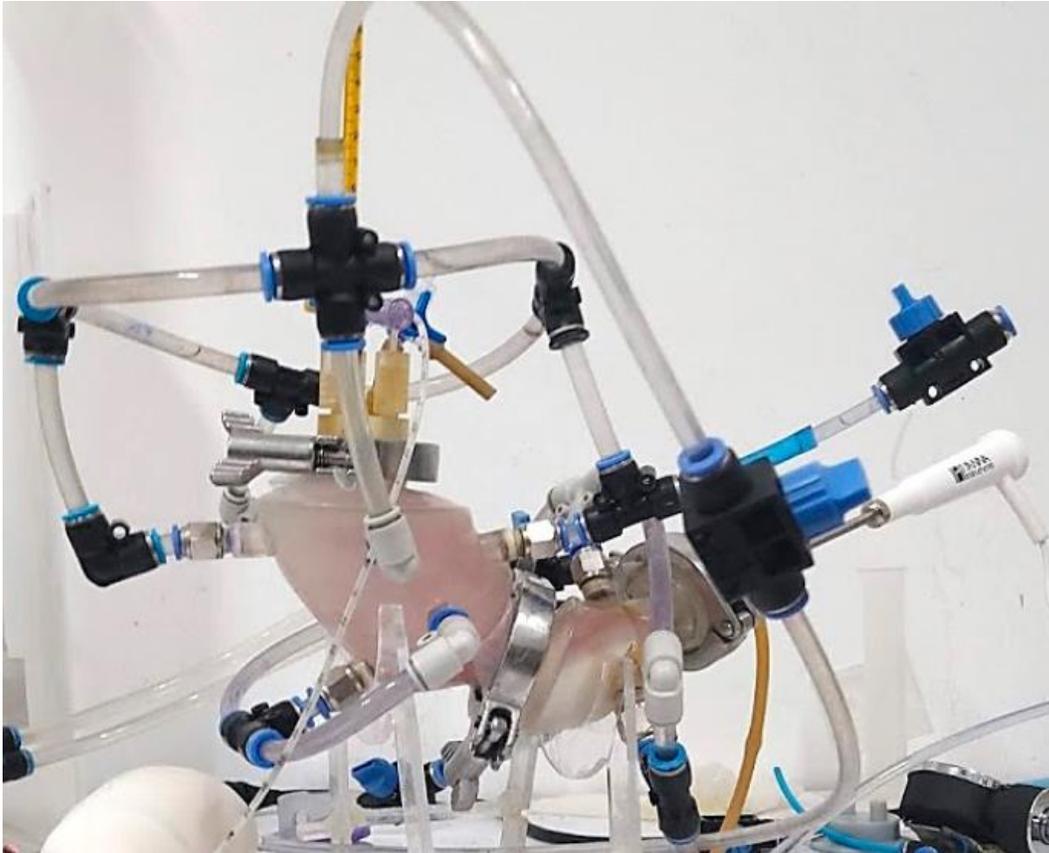


Figura 44. Simulación gástrica empleando el modelo gástrico IV-DGS, (Montalvo González, 2021).

4.- Preparación de la masa procesada.

Una vez terminado el proceso de digestión simulada, se realizó la separación de la masa procesada de los líquidos empleando una tela de nailon (Figura 45), con un tamaño de poro promedio de 133 μm , que fue medido mediante el *software* ImageJ (Tabla 3). Esta tela se colocó en la parte superior de un vaso de precipitado, y por gravedad se realizó la separación del líquido y las partículas sólidas de la masa procesada (Figura 46). Una vez separada la masa, se colocó en un acetato junto a la masa de control separada previamente, para proceder con la deshidratación de las muestras.

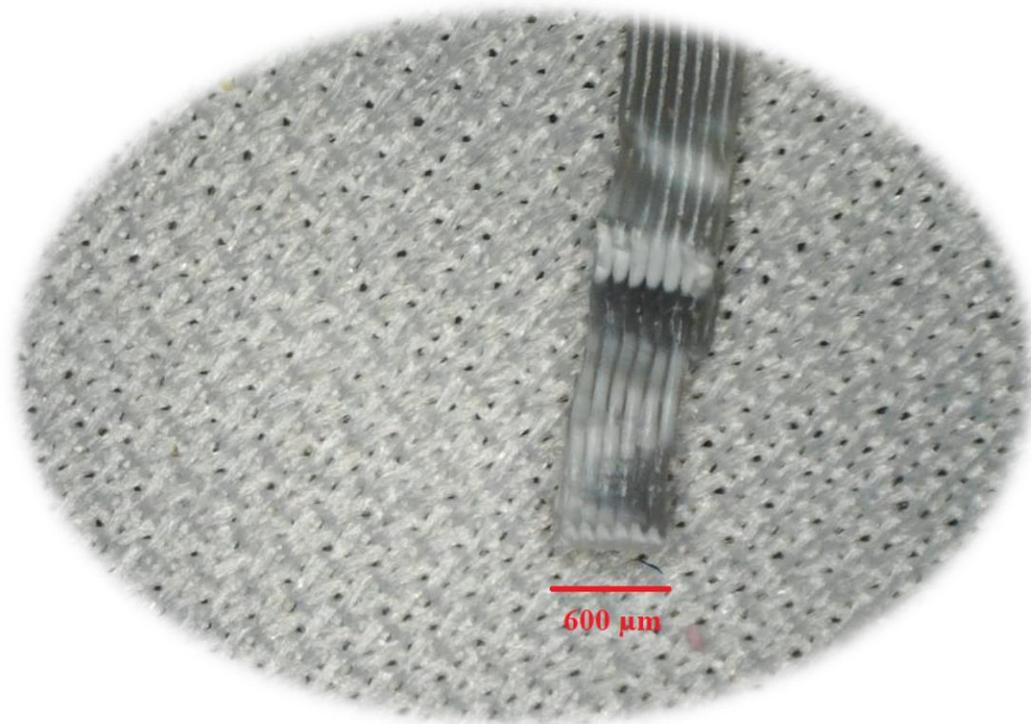


Figura 45. Imagen de los tamaños de poro utilizados para la separación de la comida y el líquido gástrico.

Tabla 3. Valores de poro medidos mediante el *software* ImageJ.

Tamaño de poro	
Muestra	μm
1	103.03
4	102.85
5	152.27
6	159.52
7	148.69
Promedio	133.27



Figura 46. Proceso de separación de las partículas sólidas con los líquidos procesados.

5.- Medición de la pérdida de masa

La masa de control (Figura 47.a) y la masa procesada (Figura 47.b) se colocaron en un horno de convección a 70 °C durante cuatro horas. Concluido el proceso de deshidratación (Figura 48), se pesaron tanto la masa de control (Figura 48.a) como la masa procesada (Figura 48.b) en una balanza analítica para cuantificar la pérdida de masa.

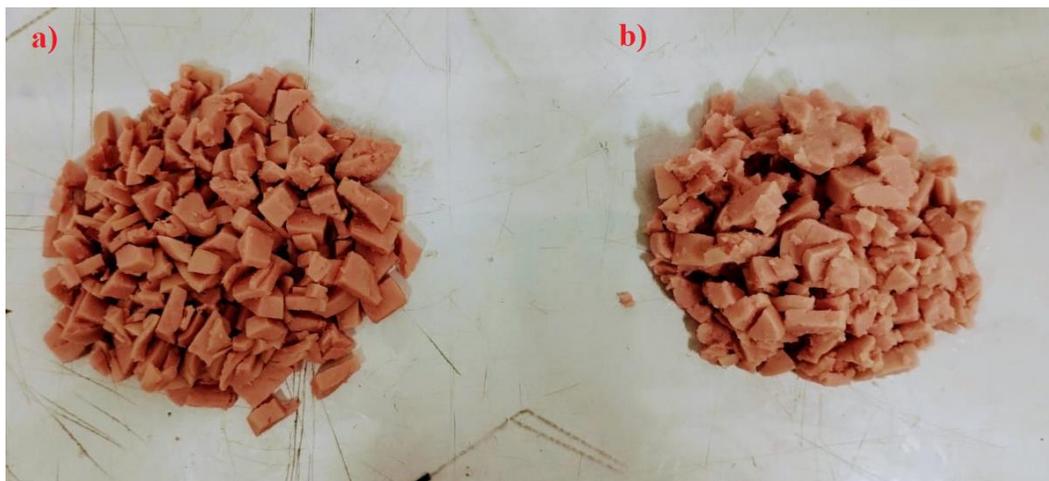


Figura 47. Comida antes del proceso de deshidratación: a) Masa de control; b) Masa procesada.

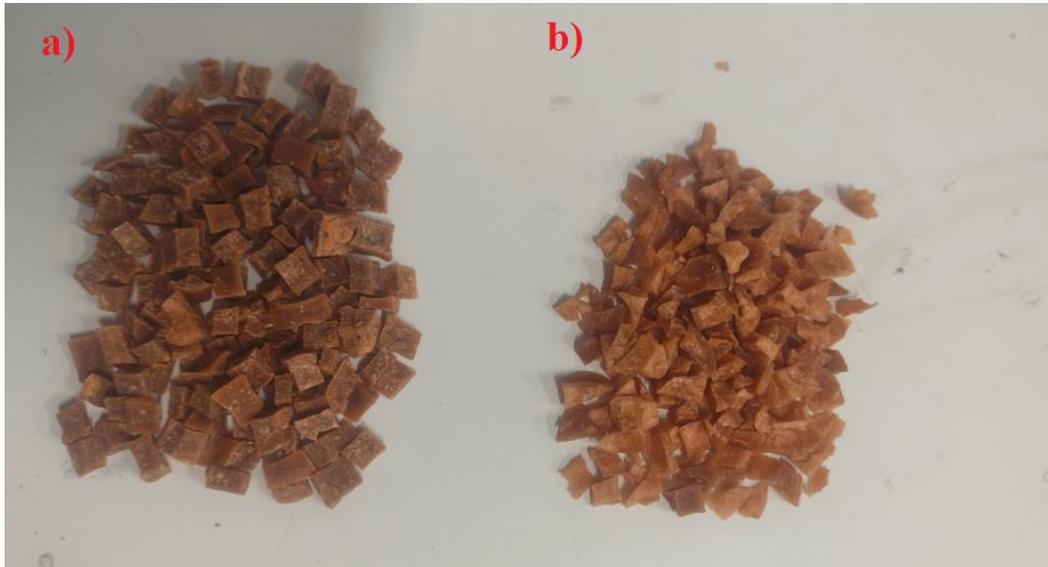


Figura 48. a) Masa de control deshidratada; b) Masa de control deshidratada.

IV.VI.Modelo intestinal

IV.VII-I Desarrollo del modelo intestinal

Uno de los objetivos es desarrollar un modelo *in vitro* del intestino delgado, y mediante el empleo de dos actuadores suaves realizar la actividad contráctil del intestino para imitar los movimientos de segmentación, y por medio de una membrana porosa, imitar el transporte intestinal. Una de las dificultades fue imitar toda la longitud el intestino delgado así como cada una de sus fases, por lo que en una primera etapa el trabajo se enfocó en desarrollar la primera etapa del intestino delgado (el duodeno), que es el segmento más corto con un tamaño aproximado entre 25-30 cm de largo, el cual se encarga de neutralizar el quimo proveniente del estómago mediante los movimientos contráctiles del intestino delgado (movimientos de segmentación) con las secreciones de las sales biliares y las enzimas pancreáticas simuladas, además de imitar la absorción de nutrientes.

IV.VII-I. I Especificaciones del modelo intestinal

De acuerdo con la información obtenida de los estudios *in vivo* y la literatura encontrada acerca de las condiciones anatómicas y fisiológicas del intestino delgado, se establecen los requerimientos adecuados para simular la motilidad intestinal y el transporte molecular. Dichos requerimientos se presentan a continuación:

- Emular las presiones presentadas durante la digestión intestinal.
- Emular la frecuencia de contracciones de segmentación.
- Emular la temperatura corporal en el sistema.
- Emular los cambios de pH durante la digestión intestinal.
- Permitir el control sobre la frecuencia de las contracciones de segmentación.
- Emular la concentración y la tasa de adición de enzimas y sales biliares.

- Emular el tránsito y los tiempos de tránsito intestinal
- Emular el transporte intestinal para imitar la absorción.

IV.VII-I. II requerimientos del modelo intestinal

- Rango de operación de la presión para el segmento del duodeno: 25-40 mmHg \pm 5 mmHg (Connell, 1961; Maqbool et al., 2009).
- Frecuencia de 12 contracciones por minuto (Connell, 1961).
- Operar a 37 °C \pm 0.5 °C.
- Rango de operación del pH 1.2-7 (Maqbool et al., 2009).

IV.II-II Propuesta de diseño del modelo intestinal

Con el objetivo de realizar el segmento más corto del intestino delgado (Duodeno, Figura 49) se propuso el siguiente diseño que cuenta con 5 cámaras independientes (Figura 50), con una longitud de 6 cm y un diámetro de 3 cm aproximadamente (Figura 51), con el objetivo de imitar el mezclado llevado a cabo por las contracciones de segmentación.

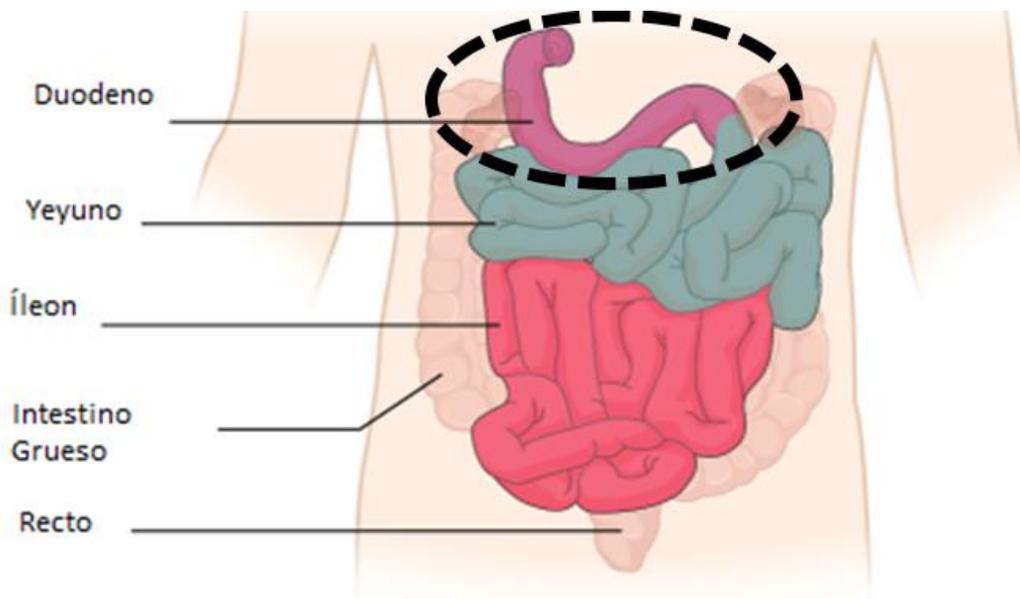


Figura 49. Anatomía del intestino delgado, imagen adaptada de (Telleen, n.d.).

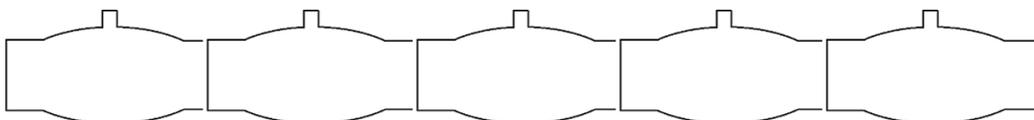


Figura 50. Propuesta de diseño del modelo intestinal.

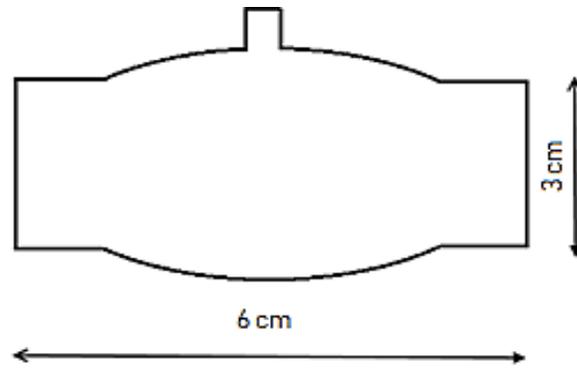


Figura 51. Propuesta de cada cámara del modelo intestinal.

Al igual que se realizan las contracciones en el modelo gástrico IV-DGS, la propuesta para generar los movimientos de contracción en el modelo del intestino delgado se basa en el uso de membranas flexibles, y por medio de la presurización alterna de agua realizar las contracciones de segmentación mediante la secuencia propuesta en la Figura 52, en la cual las cámaras con número no se presurizan en conjunto, mientras que las cámaras con número par se despresurizan (Figura 52, secuencia 1), posteriormente esta secuencia se alternara, y las cámaras con número par se presurizan mientras que las cámaras con número no se despresurizan (Figura 52, secuencia 2). De esta forma se imitan las contracciones concéntricas no adyacentes de las contracciones de segmentación.

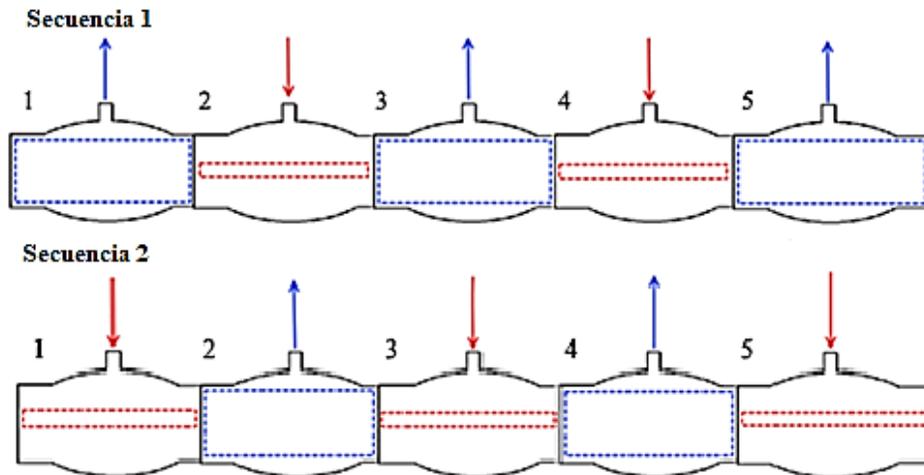


Figura 52. Secuencia para emular los movimientos de segmentación en el modelo intestinal.

IV.VII-III Fabricación del modelo intestinal

Se realizó un primer prototipo fabricando las cámaras en vidrio (Figura 53), en las extremidades se colocaron juntas esmeriladas y por medio de bridas fabricadas por medio manufactura aditiva (Material jetting, Connex, fabricada de dos diferentes materiales (Figura 54), en la parte exterior de la brida se empleó un material rígido y en la parte interna un material flexible con el objetivo de evitar facturar la cámara de vidrio al momento de cerrar la brida (Figura 55).

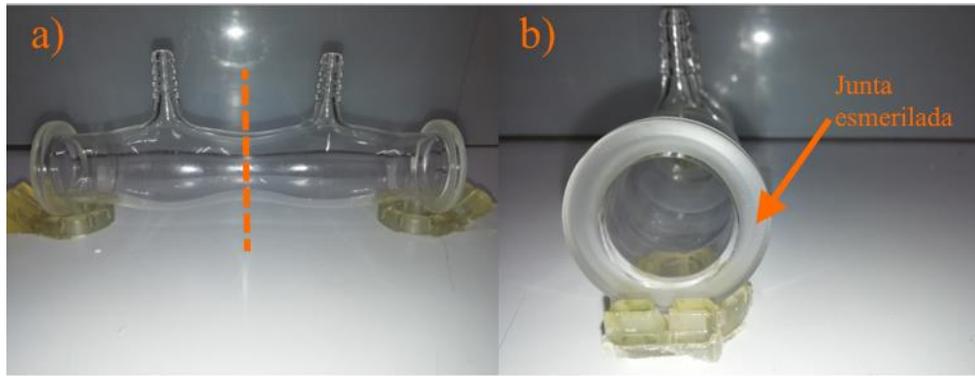


Figura 53. Primer prototipo de vidrio del modelo intestinal.

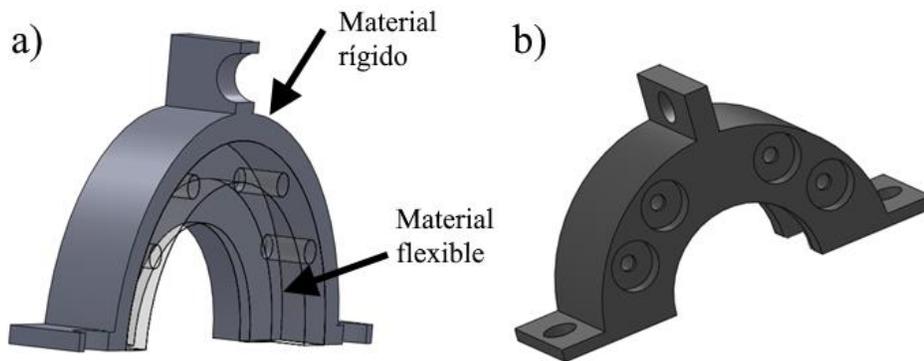


Figura 54. Diseño de las bridas para la unión de las cámaras del modelo intestinal.

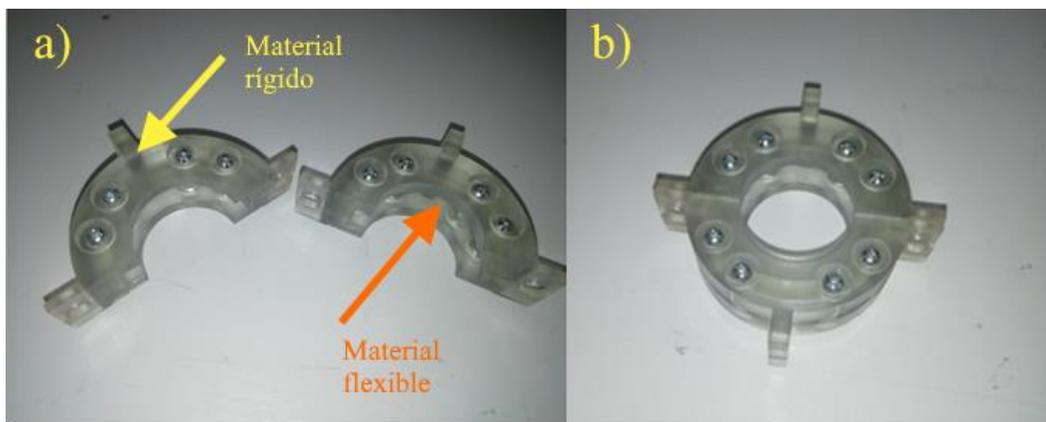


Figura 55. Fabricación de las bridas mediante manufactura aditiva.

Se realizó el ensamblado del prototipo de vidrio colocando las bridas entre las juntas esmeriladas para hacer la unión del prototipo (Figura 56). Posteriormente se hizo un análisis de fuga de agua entre la unión de las cámaras donde se colocaron las bridas, colocando en la parte inferior un globo para contener el agua (Figura 57) y mediante una inspección visual se determinó que en la junta no había fuga.



Figura 56. Unión de las cámaras mediante la brida.



Figura 57. Análisis de fuga de agua en el prototipo intestinal.

Después de llevar a cabo la prueba de sellado e inspección de fuga de agua, una problemática que enfrentaba el diseño fue la dificultad de colocar las membranas flexibles al interior del modelo. Por lo tanto, se hizo un rediseño en la parte de la unión entre cámaras. Para ello el modelo propuesto se modificó en sus extremidades con geometrías de tipo junta *tri-clamp* para poder hacer la unión entre las cámaras mediante una abrazadera de acero inoxidable y un orificio para colocar un o 'ring para mejorar el sello y evitar la fuga de agua al realizar la unión (Figura 58).

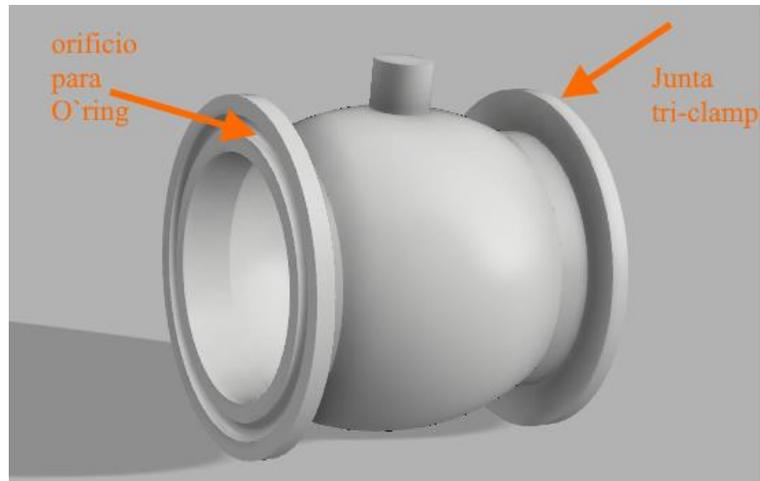


Figura 58. Rediseño del prototipo intestinal.

En esta propuesta de diseño, al interior de cada cámara se propuso colocar una membrana flexible que actuará como un actuador blando para emular las contracciones de segmentación por medio la contracción alterna de agua circundante entre la membrana flexible y las cámaras del modelo; y, para imitar el transporte intestinal, al interior de cada membrana flexible se colocará una membrana de diálisis semipermeable de celulosa para imitar la absorción intestinal (Figura 59.a). Para garantizar el acoplamiento de la membrana de celulosa, la cámara y el actuador flexible se diseñó un cople para permitir la unión entre estos elementos (Figura 59.b).

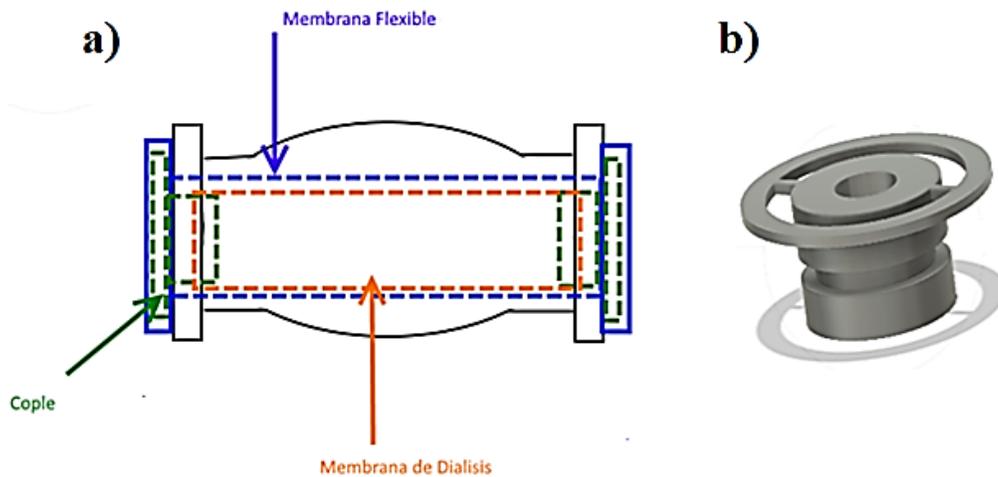


Figura 59. Propuesta de diseño del modelo intestinal: a) Configuración al interior de la cámara; b) Cople flexible para hacer la unión entre la membrana flexible y la membrana de diálisis.

Para realizar la fabricación del prototipo intestinal, se empleó el proceso de *vacuum casting*. Para el primer paso se diseñó el modelo de la cámara intestinal mediante un software CAD y se elaboró la pieza maestra mediante manufactura aditiva empleando un proceso de extrusión de material con ABS (Figura 60.1); también, mediante el mismo proceso, se fabricaron los moldes para realizar los corazones removibles (Figura 60.2), con el objetivo de removerlos al final del proceso y crear la

geometría hueca de las cámaras, los corazones se fabricaron empleando caucho de silicón Ecoflex 00-30 (Smooth On Inc., Figura 60.3). Se realizó el molde de la pieza maestra (Figura 60.4) empleando el material TC-5040 de la compañía BJB Enterprises para fabricar las 5 cámaras que constituyen al modelo empleando la resina transparente Crystal Clear 220 30 (Smooth On Inc.), para obtener la cámara final del prototipo intestinal (Figura 60.5, Figura 61).

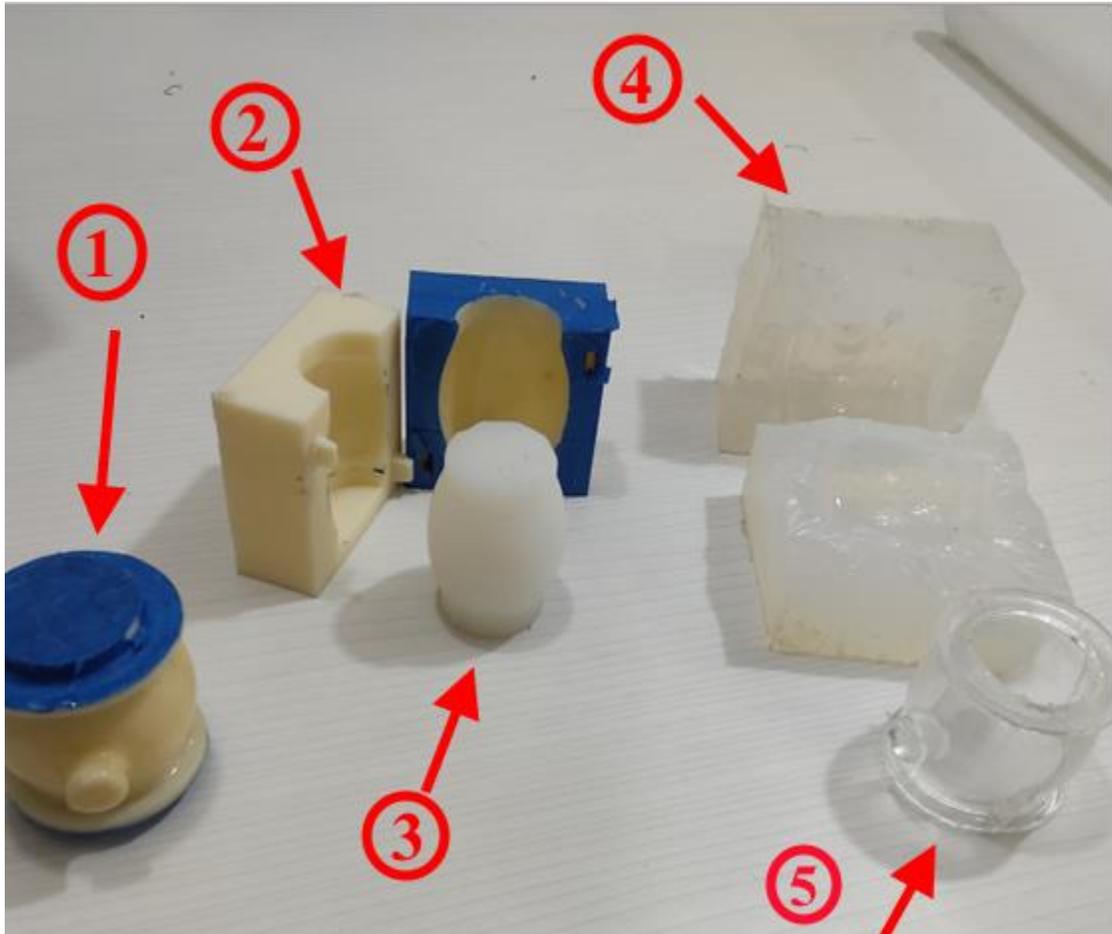


Figura 60. Fabricación del prototipo intestinal. 1) Pieza maestra del modelo intestinal; 2) Molde para el corazón; 3) Corazón hecho de silicón Ecoflex 00-30 (Smooth on Inc.); 4) Molde de la pieza maestra hecho de silicón (TC-5040, BJB enterprises); 5) Pieza final del cámara intestinal fabricado con resina Crystal clear 220 (Smooth on Inc.).



Figura 61. Prototipo final de la cámara intestinal.

Mediante un proceso de fabricación aditiva de extrusión de material se elaboró el cople (Figura 62.a) con el material TPU (Zflex) que permite la unión de la membrana flexible, la membrana semipermeable y las cámaras del modelo. Para obtener un mejor sellado, cada cople fabricado se recubrió de silicón Ecoflex 00-30 (Smooth On. Inc.). De igual manera mediante un proceso de extrusión de material empleando ABS como material, se elaboraron los moldes para crear las membranas flexibles usando un caucho de silicón Ecoflex 00-30 (Figura 62.b).



Figura 62. Fabricación del modelo intestinal: a) Coples son baño de silicón Ecoflex 00-30 (Smooth on Inc.); b) Moldes y membranas flexibles fabricadas mediante caucho de silicón Ecoflex 00-30 (Smooth on Inc.).

Para validar el transporte intestinal, en primera instancia se usó tripa de colágeno como membrana para realizar las primeras pruebas de concepto utilizando los coples y un hilo para hacer la unión de estos elementos. Posteriormente se hizo el ensamblado final del prototipo uniendo las cámaras del modelo mediante una abrazadera de acero inoxidable (Figura 63.1), al interior de cada cámara (Figura

63.2) se colocó la membrana flexible (Figura 63.4), el cople (Figura 63.3) y una membrana de colágeno (Figura 63.5).

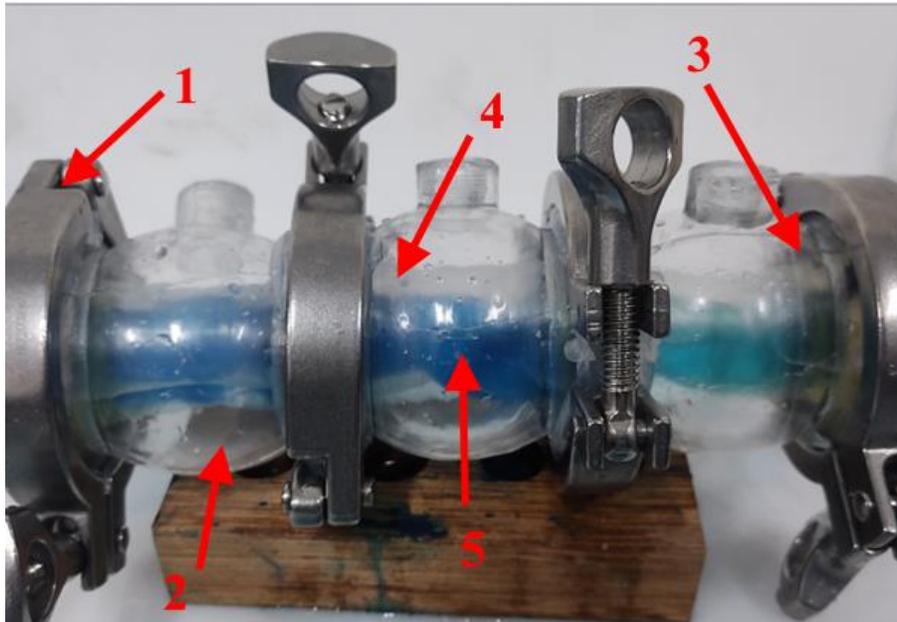


Figura 63. Ensamble final del modelo intestinal. 1) Abrazadera de acero inoxidable; 2) Cámara intestinal; 3) Cople; 4) Membrana flexible; 5) Membrana de colágeno.

Capítulo V. Resultados y discusión de resultados.

V.I. Resultados de mezclado y perfiles de presión

Para validar el tiempo de disolución, se determinó la homogeneidad de la mezcla mediante un método de colorimetría (Cabaret et al., 2007), y para ello se realizó un análisis de imágenes utilizando el *software* ImageJ. De los videos grabados se obtuvo un conjunto de imágenes mediante el software VLC, para extraer imágenes de cada experimento, de las cuales se eligieron un conjunto de imágenes del inicio del experimento, tiempo medio del experimento y final del experimento donde había difusión completa del azul de metileno a través de la solución. de la difusión, en la Figura 64 se muestran las capturas de imágenes para el experimento de difusión, con una concentración de 0.2% de goma guar en tres diferentes tiempos.

Solución goma guar 0.2% (m/v)

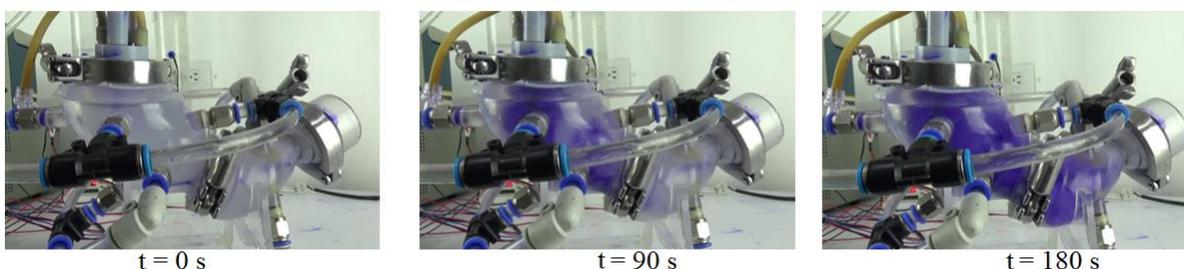


Figura 64. Capturas de pantalla para el experimento de difusión para una solución de goma guar del 0.2 %, imagen adaptada de (Donis-Rabanales et al., 2022).

Las imágenes se analizaron utilizando el software de procesamiento de imágenes ImageJ, donde se trazó una región de interés (RI) de 30 píxeles de diámetro por membrana en cada cámara. Cada región de interés se ubicó en una posición específica de la membrana de cada cámara donde los reflejos de luz o las irregularidades de la superficie no afectarían al análisis; luego se ejecutó la herramienta de análisis de histograma de intensidad para realizar el análisis de las imágenes, se tomó en cuenta los valores obtenidos en las regiones de interés entre el inicio y el final de cada prueba, utilizando el valor medio de la intensidad (*unweighted*) para determinar la homogeneidad del proceso de mezclado (Cabaret et al., 2007). Esta intensidad se calcula convirtiendo cada píxel a escala de grises usando la fórmula $\text{gris} = (\text{rojo} + \text{verde} + \text{azul}) / 3$, y el valor de intensidad (*unweighted*) describe la intensidad de gris de una escala de grises de 8 bits (256 intensidades posibles diferentes: donde 0 es negro y 255 es blanco). Por lo tanto, si ambas regiones de interés de la membrana en la cámara A y cámara B tuvieran el mismo color, el valor medio de la intensidad de ambas regiones debería ser similar.

Se realizó el análisis de imágenes para determinar la difusión del azul de metileno en las soluciones de goma guar, el primer caso fue para la concentración de 0.2% m/v, la intensidad media (*unweighted*) al inicio del experimento en la RI para la membrana A (Figura 65.a) fue de 143 y 141 para la membrana B (Figura 65.b); mientras que al realizar el análisis para el tiempo medio del experimento estos valores en la RI para la membrana A (Figura 66.a) fue de 66 y 121 para la membrana B (Figura 66.b); y para el tiempo final cuando se observó la difusión en ambas cámaras estos valores en la RI para la membrana A (Figura 67.a) fue de 86 y 84 para la membrana B (Figura 67.b). Los valores

similares obtenidos al inicio del experimento (143,141) y al final del experimento (86,84), muestran que mediante el análisis realizado a través del *software* ImageJ, se obtienen un tono similar en ambas regiones, por lo que mediante este método podemos validar que se realizó la difusión del azul de metileno a través de la solución de goma guar en ambas membranas. Caso contrario en el tiempo medio del experimento, en el cual estos valores discrepan (66, 121) por lo que indica que la tonalidad es diferente y en ese momento la difusión del azul del metileno no se ha logrado en la región de la membrana B. Por otra parte, la Figura 68, muestra la gráfica de presión registrada durante este experimento, donde la amplitud máxima fue de aproximadamente 18 mmHg para la etapa de propulsión y de aproximadamente 11 mmHg para la etapa de retropropulsión.

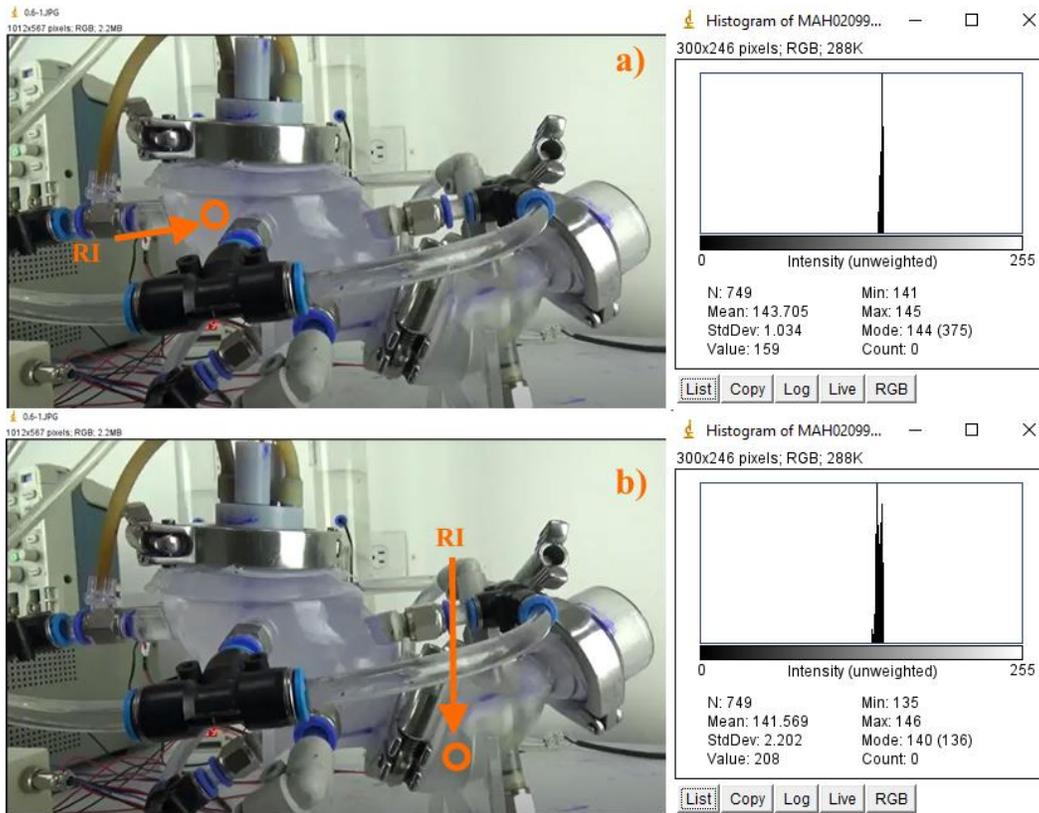


Figura 65. Regiones de interés para el análisis de la difusión al inicio del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.2% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.

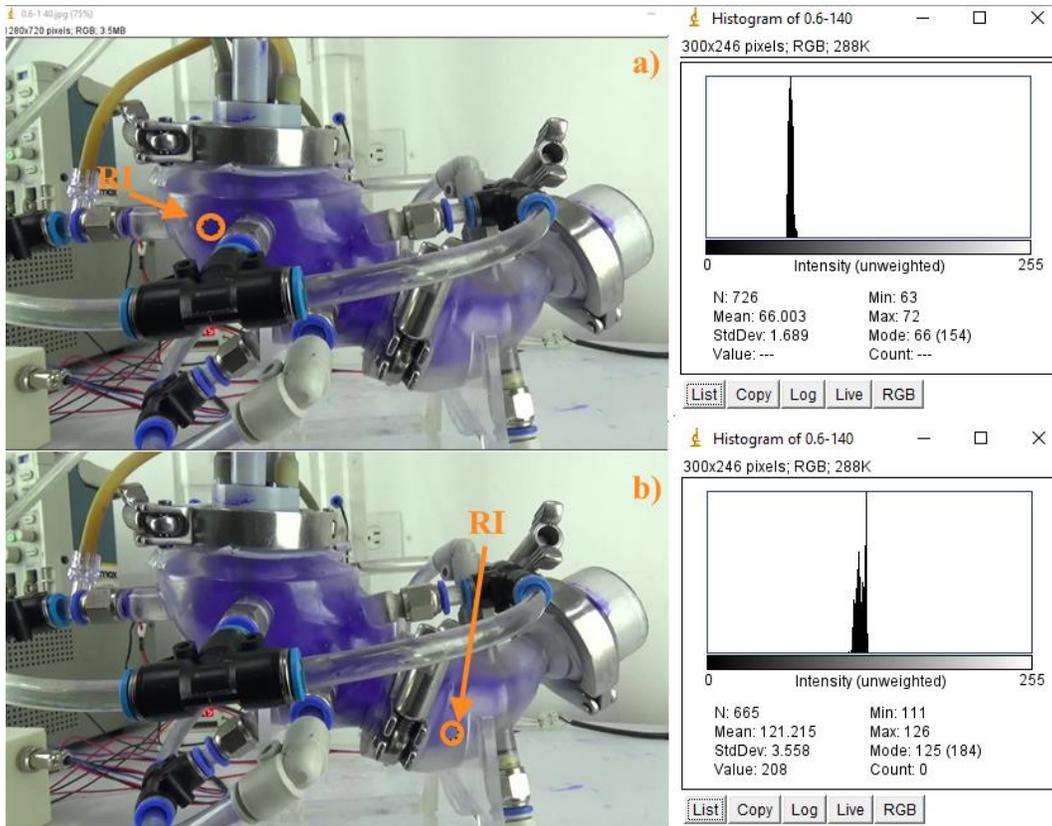


Figura 66. Regiones de interés para el análisis de la difusión a la mitad del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.2% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.

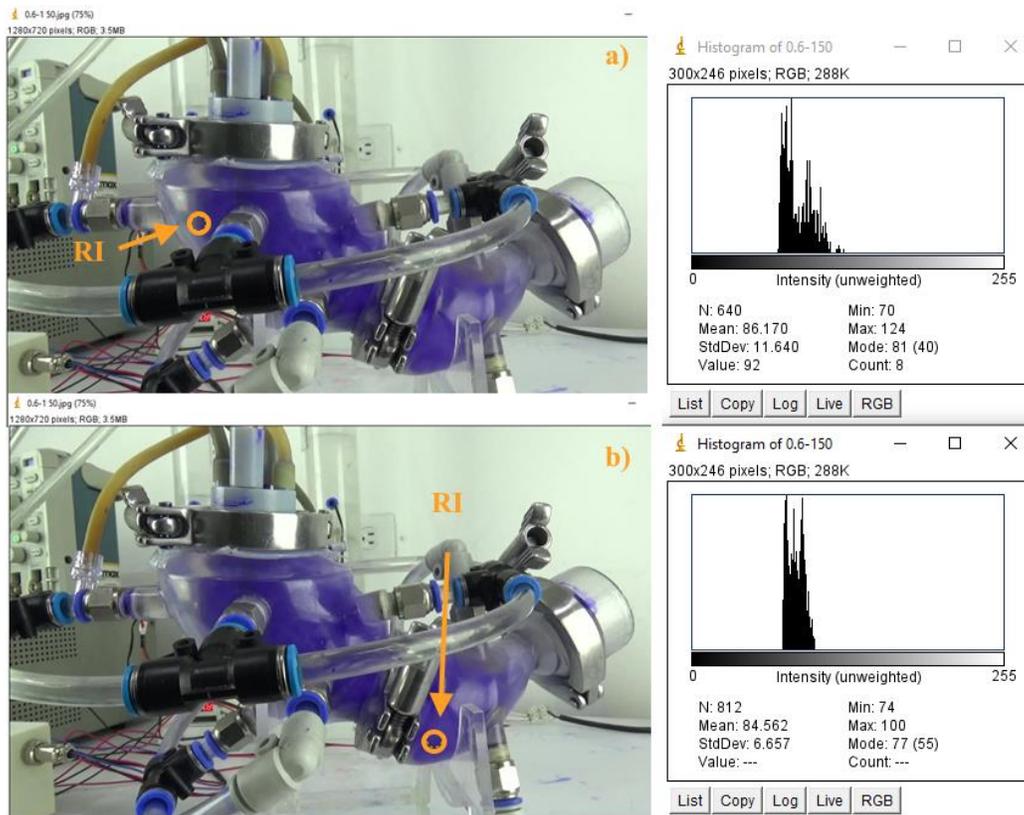


Figura 67. Regiones de interés para el análisis de la difusión al final del experimento, empleando el software ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.2% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.

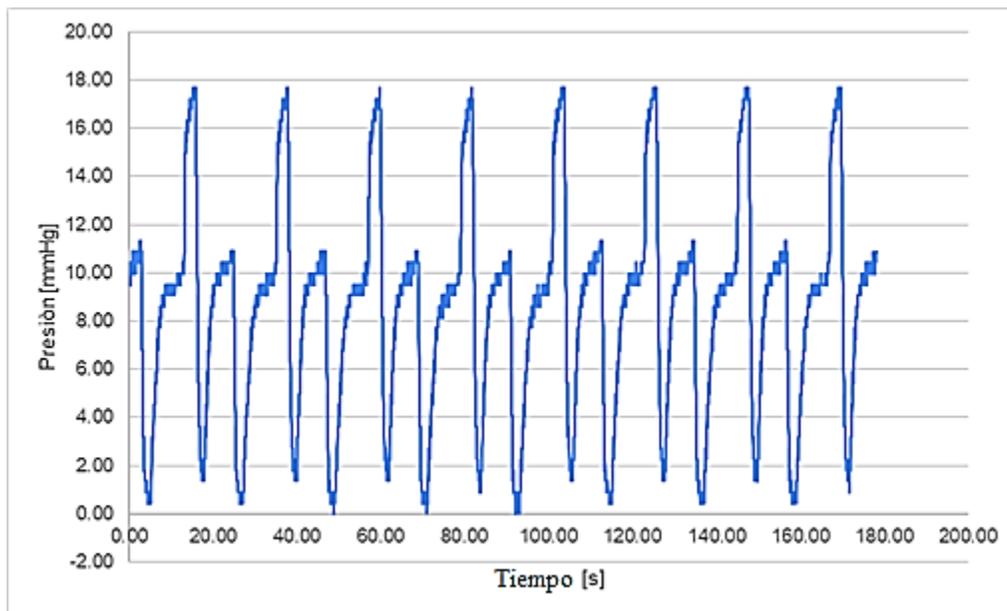


Figura 68. Perfil de presión obtenido para el experimento de difusión con una concentración de goma guar de 0.2%.

La Figura 69 muestra las capturas de pantalla de inicio, mitad y final del experimento para la difusión del azul de metileno en una solución con una concentración de 0.4%

Solución goma guar 0.4 % (m/v)

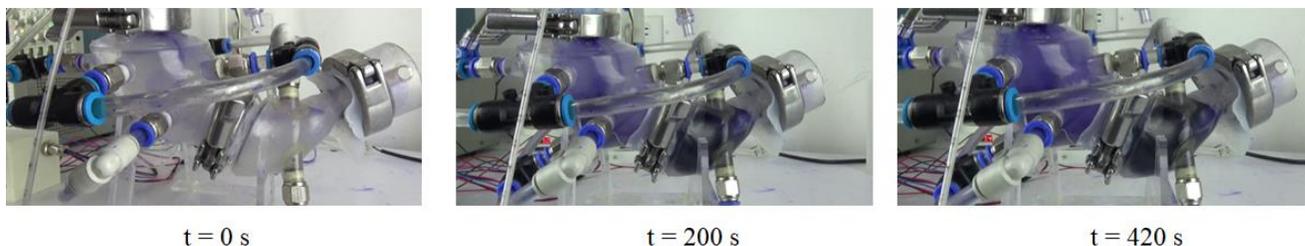


Figura 69. Capturas de pantalla para el experimento de difusión para una solución de goma guar del 0.4 %.

El segundo caso, para la concentración de 0.4% m/v, en donde la intensidad media (*unweighted*) al inicio del experimento en la RI para la membrana A (Figura 70.a) fue de 130 y 139 para la membrana B (Figura 70.b); y para el tiempo final estos valores en la RI para la membrana A (Figura 71.a) fue de 37 y 40 para la membrana B (Figura 71.b).

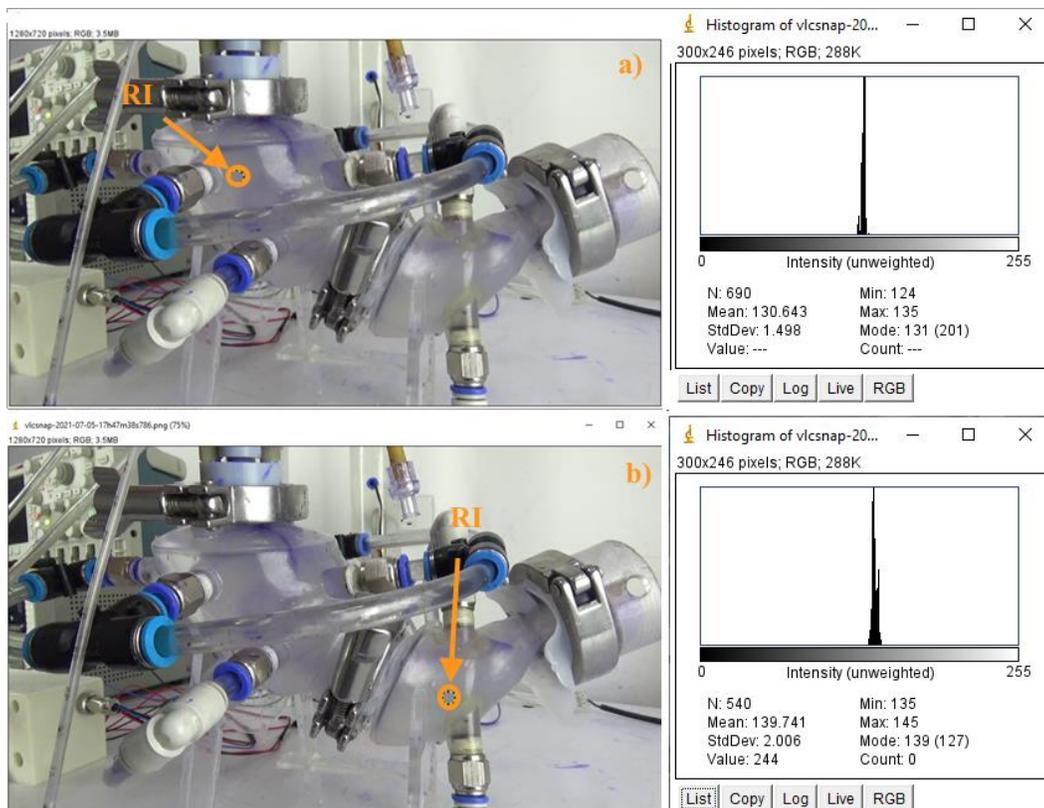


Figura 70. Regiones de interés para el análisis de la difusión al inicio del experimento, empleando el *software* ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.4% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.

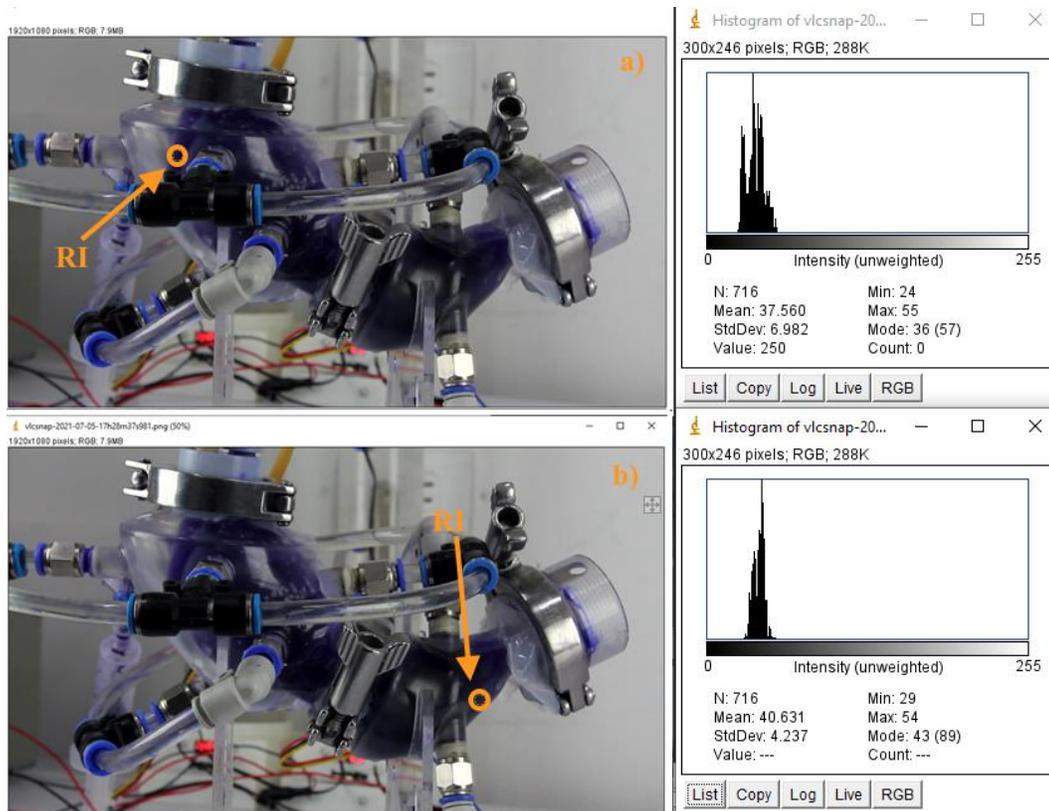


Figura 71. Regiones de interés para el análisis de la difusión al final del experimento, empleando el *software* ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.4% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.

La Figura 72, muestra la gráfica de presión registrada durante este experimento, donde la amplitud máxima fue de aproximadamente 18 mmHg para la etapa de propulsión y de aproximadamente 11 mmHg para la etapa de retropropulsión.

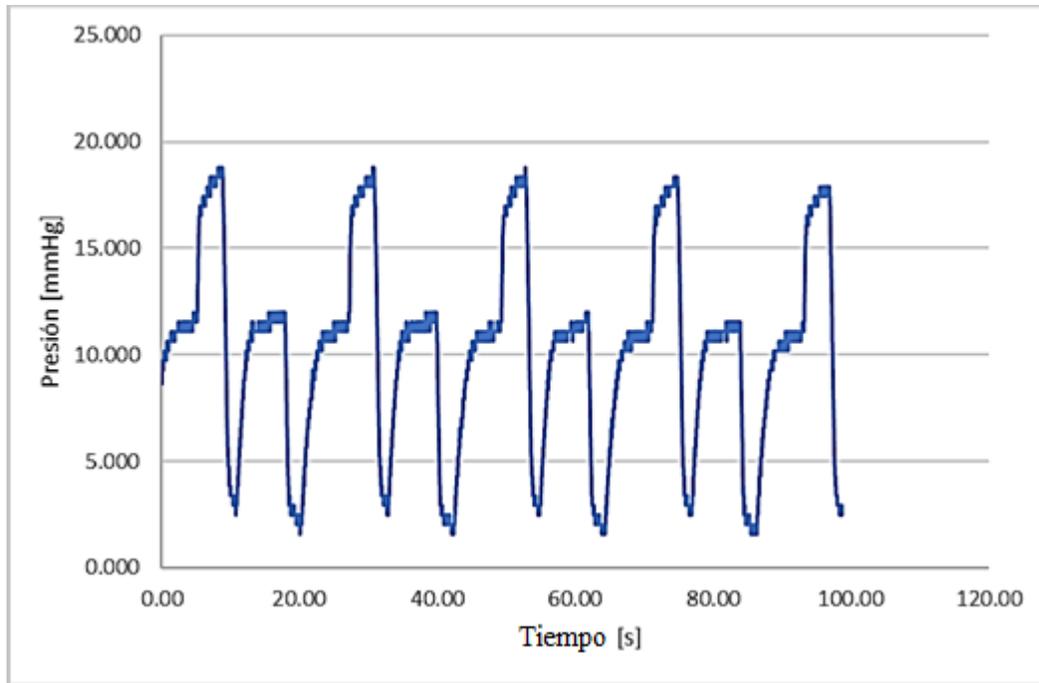


Figura 72. Perfil de presión obtenido para el experimento de difusión con una concentración de goma guar de 0.4%.

La figura 73 muestra las capturas de pantalla de inicio, mitad y final del experimento para la difusión del azul de metileno en una solución con una concentración de 0.6%

Solución goma guar 0.6 % (m/v)

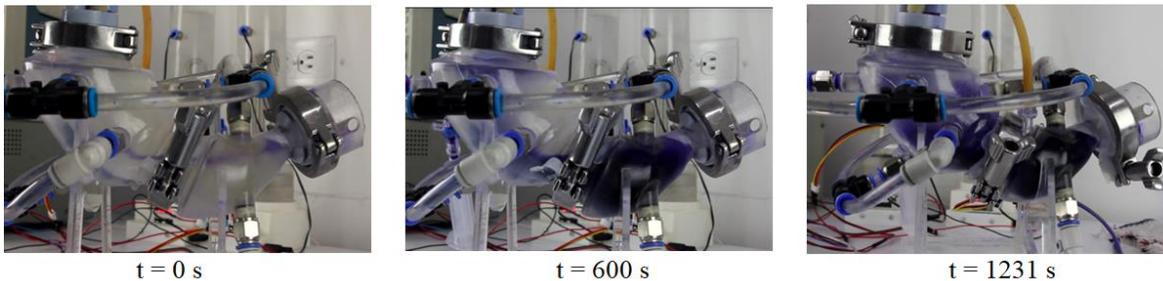


Figura 73. Capturas de pantalla para el experimento de difusión para una solución de goma guar del 0.6 %.

En el tercer caso, para una concentración de 0.6% m/v, la intensidad media (*unweighted*) al inicio del experimento en la RI para la membrana A (Figura 74.a) fue de 130 y 139 para la membrana B (Figura 74.b); y para el tiempo final estos valores en la RI para la membrana A (Figura 75.a) fue de 37 y 40 para la membrana B (Figura 75.b).

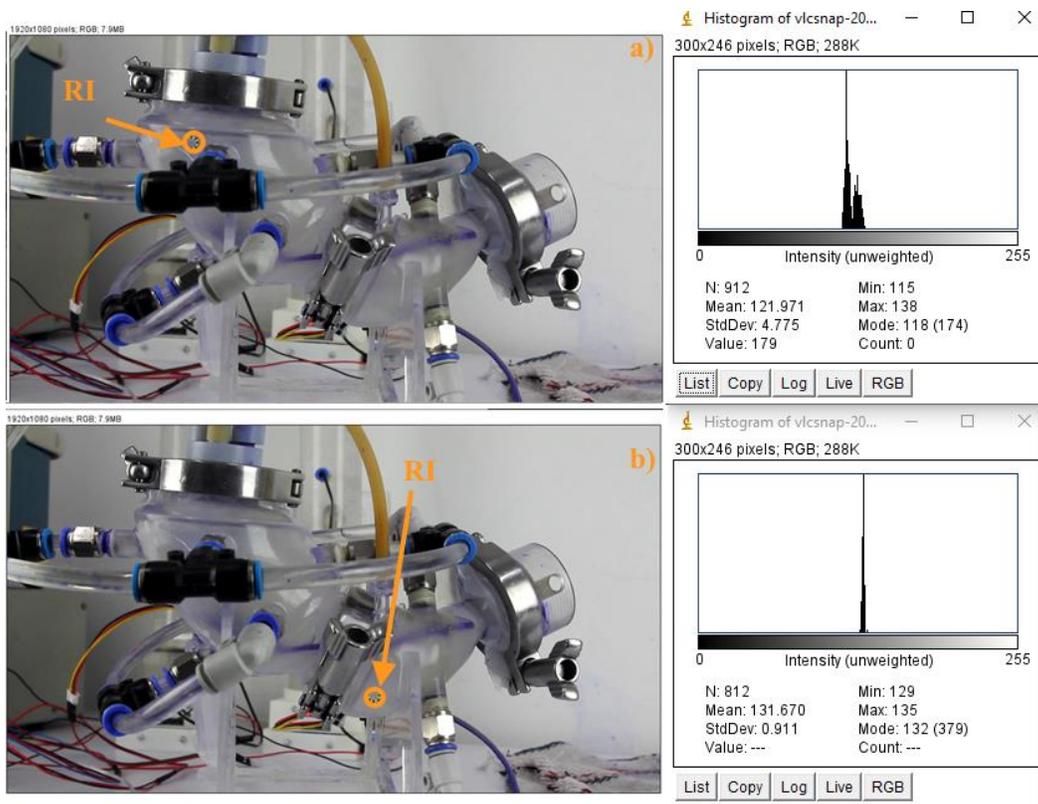


Figura 74. Regiones de interés para el análisis de la difusión al inicio del experimento, empleando el *software* ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.6% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.

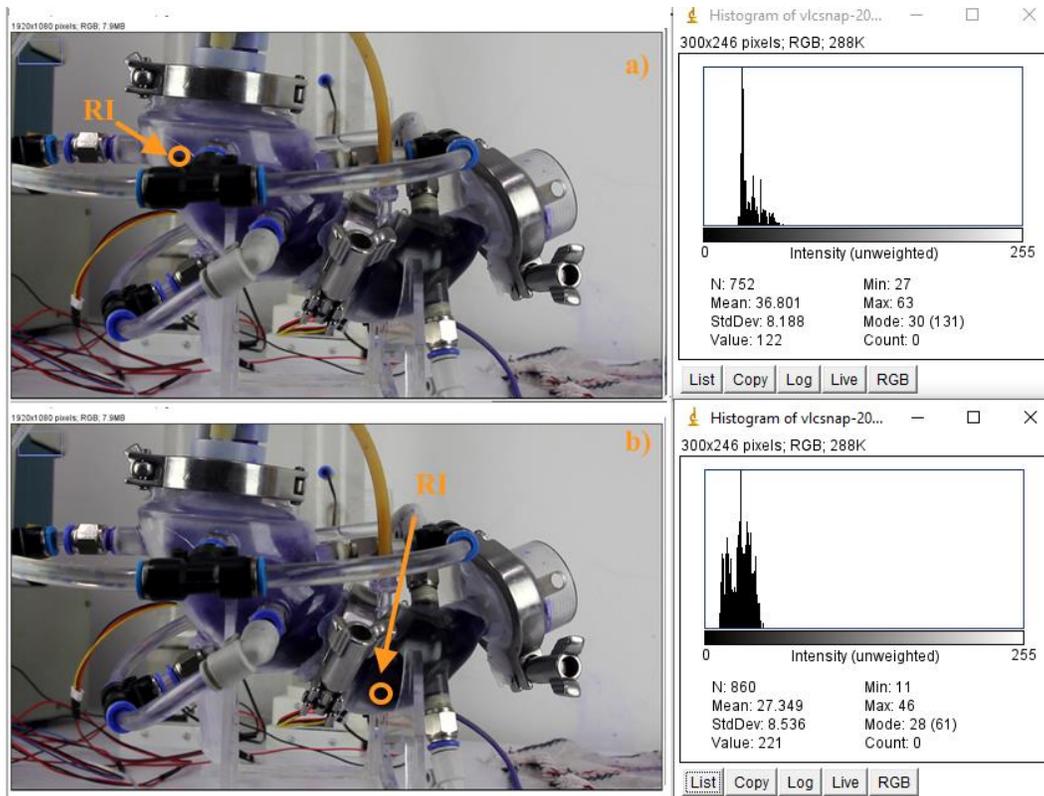


Figura 75. Regiones de interés para el análisis de la difusión al final del experimento, empleando el *software* ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.6% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.

La Figura 76, muestra la gráfica de presión registrada durante este experimento, donde la amplitud máxima fue de aproximadamente 24 mmHg para la etapa de propulsión y de aproximadamente 15 mmHg para la etapa de retropropulsión.

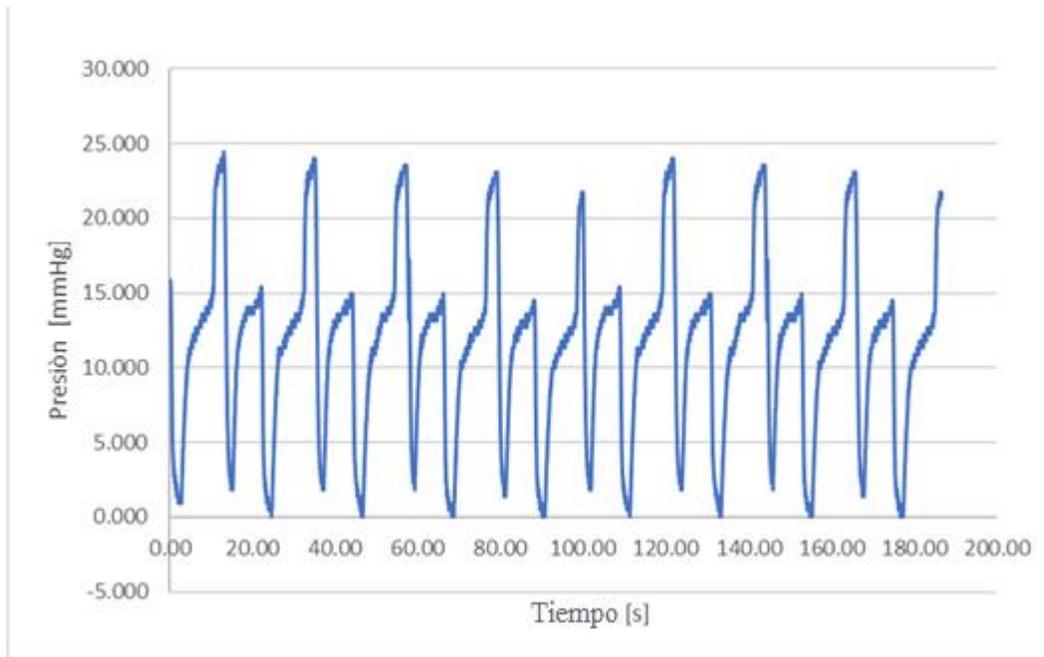


Figura 76. Perfil de presión obtenido para el experimento de difusión con una concentración de goma guar de 0.6%.

La figura 77 muestra las capturas de pantalla de inicio, mitad y final del experimento para la difusión del azul de metileno en una solución con una concentración de 0.8%.

Solución goma guar 0.8 % (m/v)

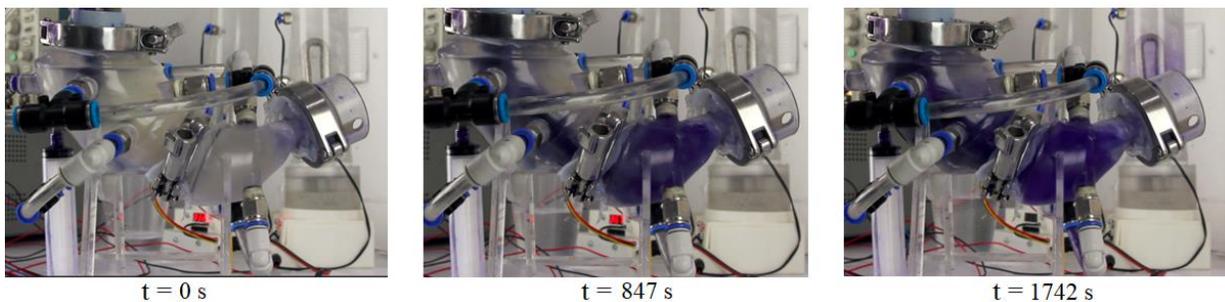


Figura 77. Capturas de pantalla para el experimento de difusión para una solución de goma guar del 0.8 %.

De igual manera, se realizó el análisis de imágenes para el cuarto caso, para la concentración de 0.6% m/v, la intensidad media (*unweighted*) al inicio del experimento en la RI para la membrana A (Figura 78.a) fue de 131 y 121 para la membrana B (Figura 78.b); y para el tiempo final estos valores en la RI para la membrana A (Figura 79.a) fue de 30 y 34 para la membrana B (Figura 79.b).

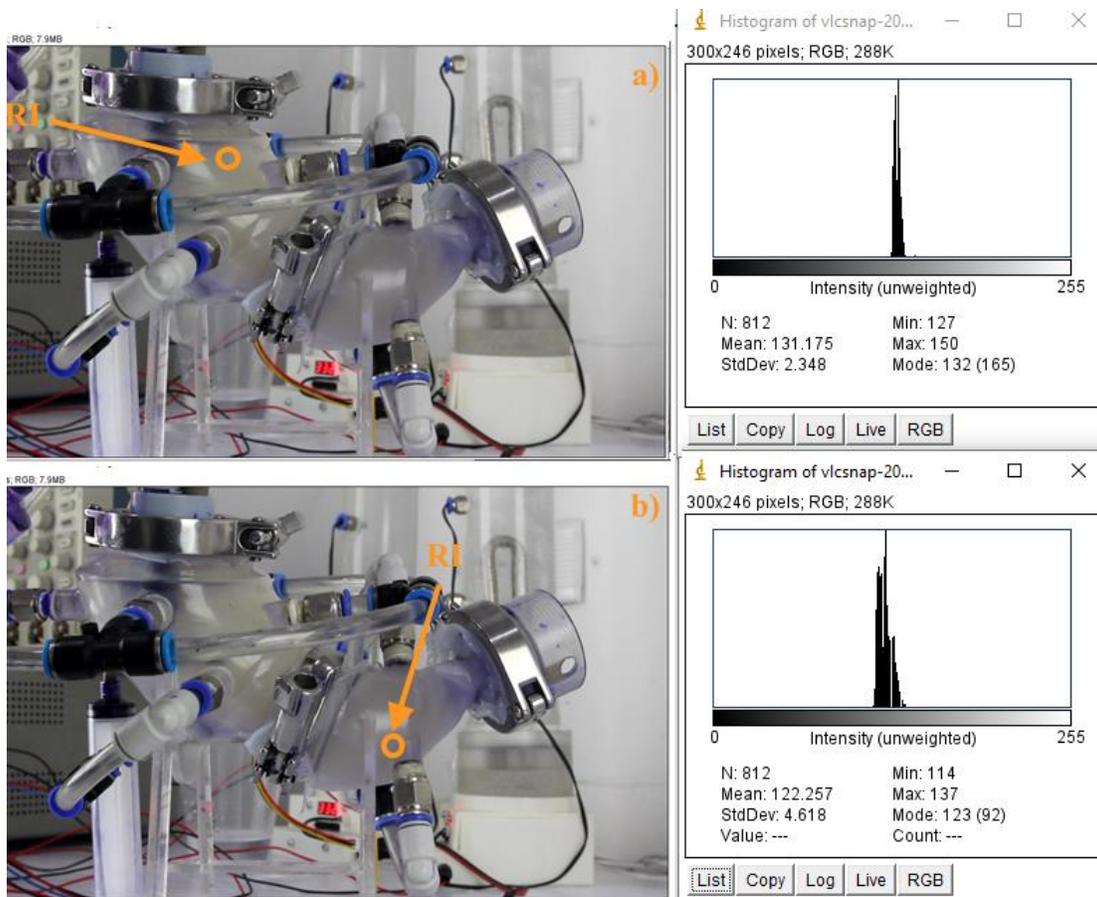


Figura 78. Regiones de interés para el análisis de la difusión al inicio del experimento, empleando el *software* ImageJ a través de la función de histogramas al inicio del experimento (concentración 0.8% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.

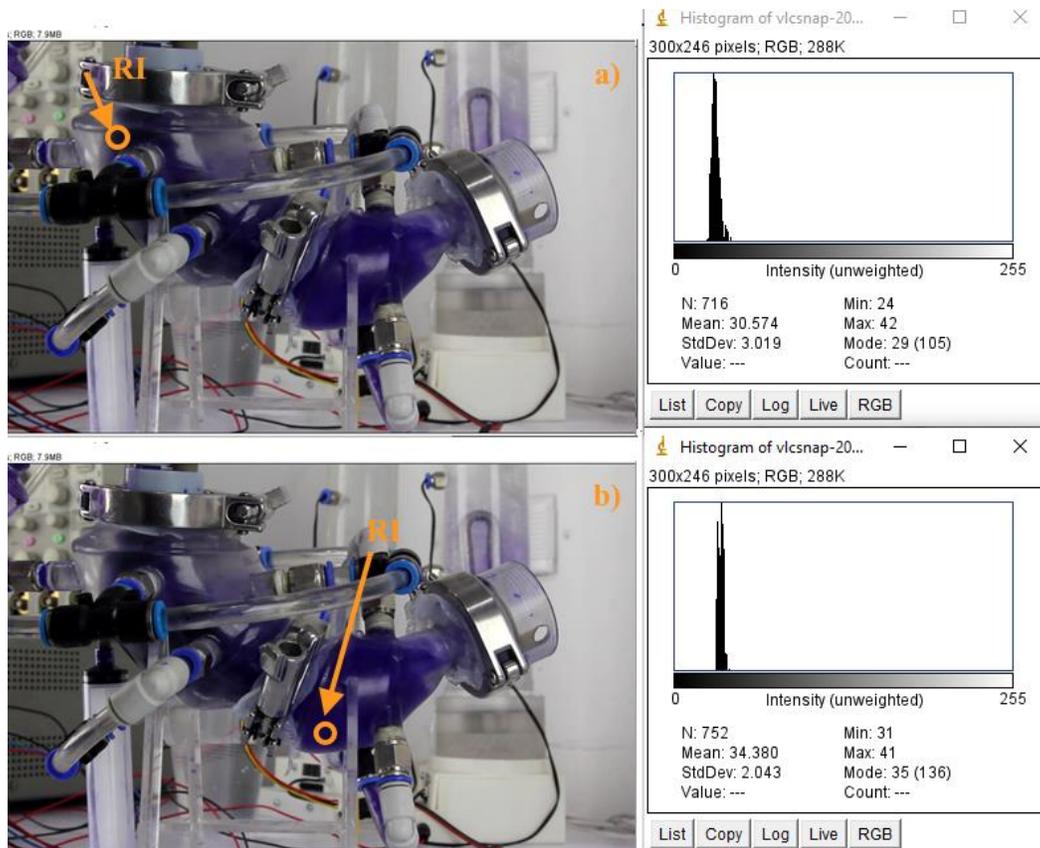


Figura 79. Regiones de interés para el análisis de la difusión al final del experimento, empleando el *software* ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 0.8% goma guar). a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.

La Figura 80, muestra la gráfica de presión registrada durante este experimento, donde la amplitud máxima fue de aproximadamente 21 mmHg para la etapa de propulsión y de aproximadamente 12 mmHg para la etapa de retropropulsión.

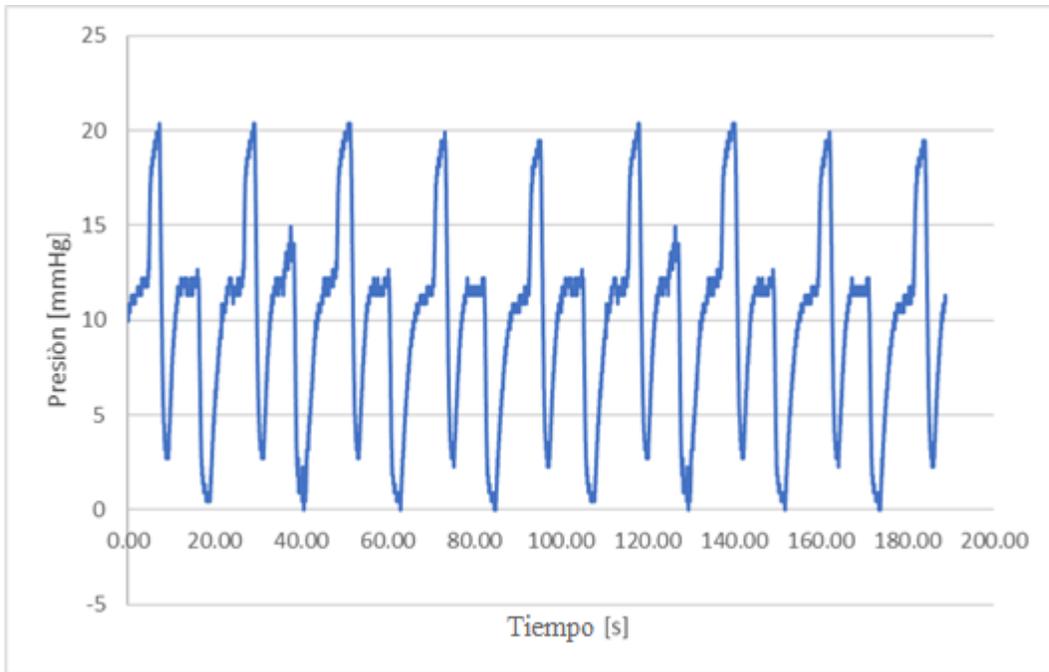


Figura 80. Perfil de presión obtenido para el experimento de difusión con una concentración de goma guar de 0.8%.

La figura 81 muestra las capturas de pantalla de inicio, mitad y final del experimento para la difusión del azul de metileno en una solución con una concentración de 1 %.

Solución goma guar 1 % (m/v)

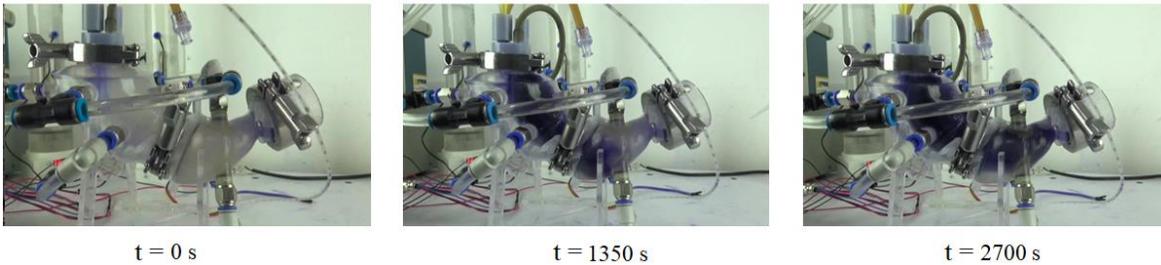


Figura 81. Capturas de pantalla para el experimento de difusión para una solución de goma guar del 1 %, imagen adaptada de (Donis-Rabanales et al., 2022).

Para el último caso, para la concentración de 1 % m/v, la intensidad media (*unweighted*) al inicio del experimento en la RI para la membrana A (Figura 82.a) fue de 136 y 147 para la membrana B (Figura 82.b); y para el tiempo final estos valores en la RI para la membrana A (Figura 83.a) fue de 15 y 23 para la membrana B (Figura 83.b).

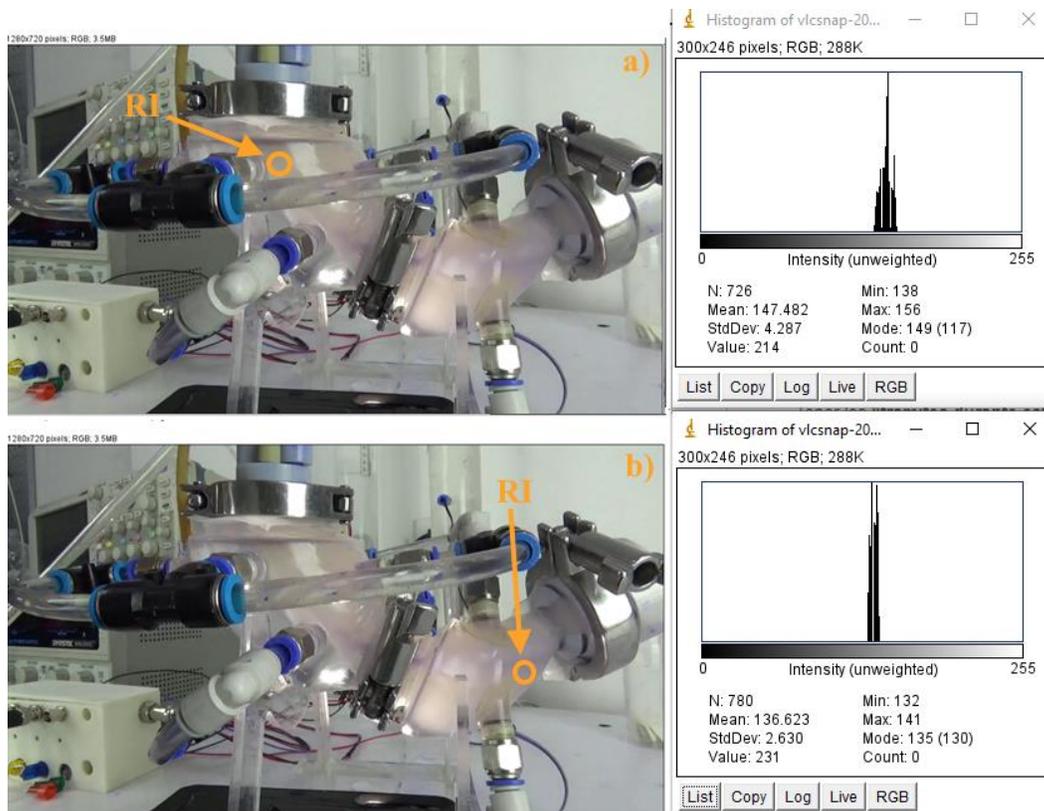


Figura 82. Regiones de interés para el análisis de la difusión al inicio del experimento, empleando el *software* ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 1% goma guar): a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.

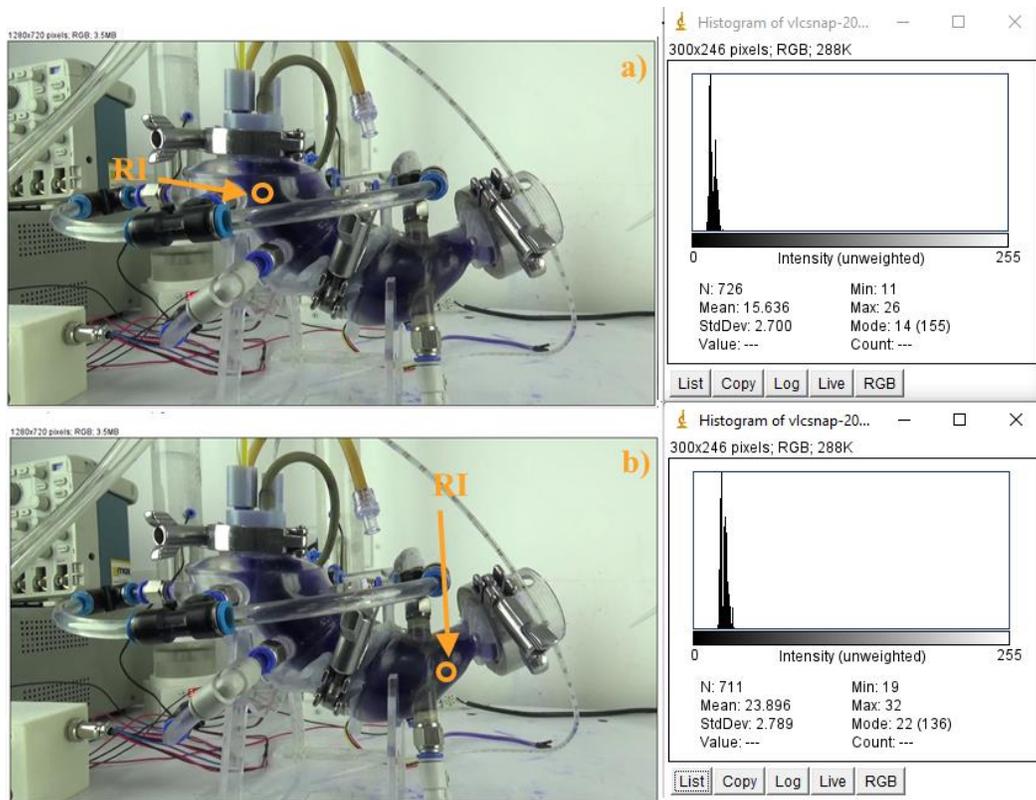


Figura 83. Regiones de interés para el análisis de la difusión al final del experimento, empleando el *software* ImageJ a través de la función de histogramas (concentración 1 % goma guar). a) Región de interés (RI) para la membrana A; b) Región de interés (RI) para la membrana B.

La Figura 84, muestra la gráfica de presión registrada durante este experimento, donde la amplitud máxima fue de aproximadamente de 19 mmHg para la etapa de propulsión y de aproximadamente 12 mmHg para la etapa de retropropulsión.

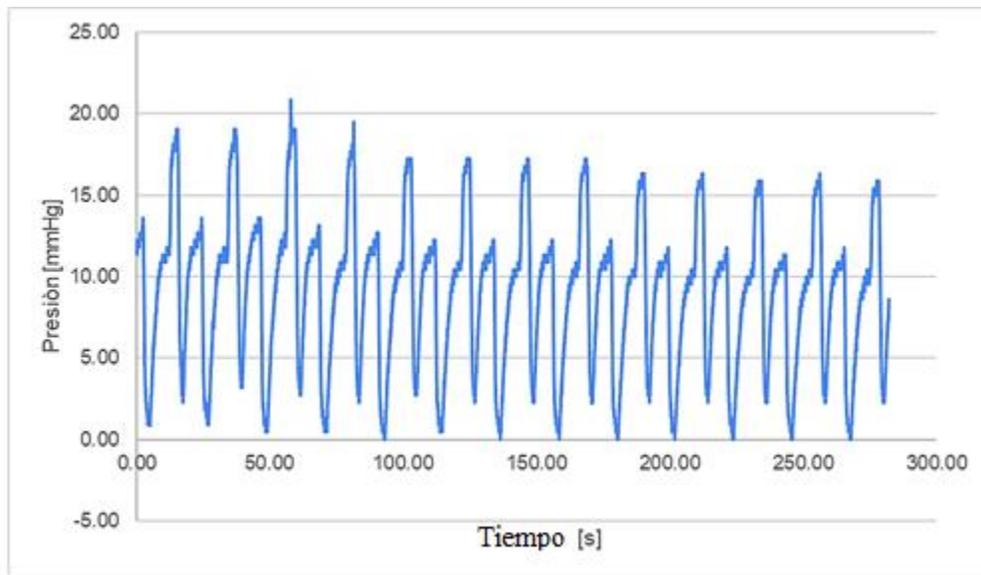


Figura 84. Perfil de presión obtenido para el experimento de difusión con una concentración de goma guar de 1%.

La Tabla 4 muestra el tiempo de disolución de tres experimentos realizados para cada concentración de goma guar. El proceso de difusión más rápido ocurrió para el agua y el fluido de menor concentración (0.2% m/v) con un tiempo promedio de 115 segundos, respectivamente. Se produjo un tiempo de disolución intermedio para las dos concentraciones medias (0.4 % y 0.6 % m/v), con tiempos promedio de 471 y 1230 segundos, respectivamente. Finalmente, la figura 85 muestra los tiempos promedios para cada solución, para los dos fluidos de mayor concentración (0.8% y 1% m/v), los tiempos promedio fueron de 1726 y 2100 segundos, respectivamente.

Tabla 4. Tiempos obtenidos mediante los ensayos de difusión a través de las soluciones de goma guar.

Concentración (m/v)		Tiempo (s)	Promedio
0.20%	Prueba A	70	115.00
	Prueba B	180	
	Prueba C	95	
0.40%	Prueba A	420	471.67
	Prueba B	815	
	Prueba C	180	
0.60%	Prueba A	1231	1230.33
	Prueba B	1320	
	Prueba C	1140	
0.80%	Prueba A	1698	1726.67
	Prueba B	1742	
	Prueba C	1740	
1.00%	Prueba A	1653	2011.00
	Prueba B	1980	
	Prueba C	2400	

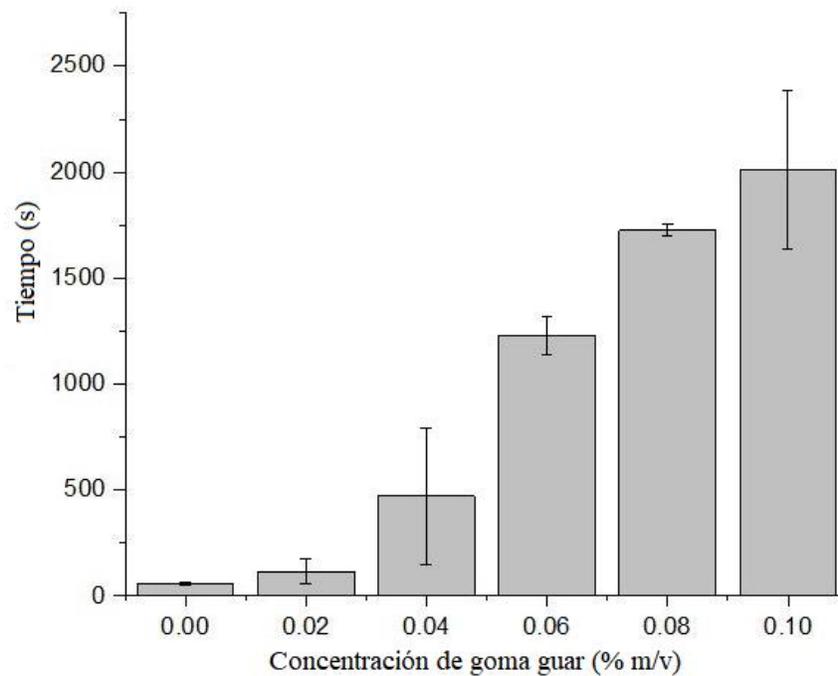


Figura 85. Tiempo promedio de la disolución del azul de metileno en las soluciones de goma guar (lo bigotes representan los máximos y mínimos), imagen adaptada de (Donis Rabanales, 2018).

Uno de los objetivos de estos experimentos fue también analizar el impacto en el proceso de disolución por el flujo de propulsión y retropulsión generado por las contracciones simuladas mediante el modelo gástrico IV-DGS y observar si se generaba una difusión a través de todo el contenido al interior de las membranas en el modelo. Otro punto importante fueron las modificaciones realizadas al control del sistema hidroneumático que nos permite tener el control sobre la amplitud de ambos flujos (propulsión Figura 86.1-2 y retropulsión Figura 86.3-4) en el perfil de presiones, así como de controlar el caudal en ambas cámaras para controlar la forma de onda. Esta característica nos permitirá en un futuro poder realizar análisis con diferentes amplitudes de presión como la que se presenta en el MMC donde se alcanzan presiones mayores a 300 mmHg (Talukder & Fassihi, 2004) en la fase de ayuno o simular algún trastorno de la motilidad digestiva como la gastroparesia la cual es una enfermedad que afecta a la motilidad gástrica.

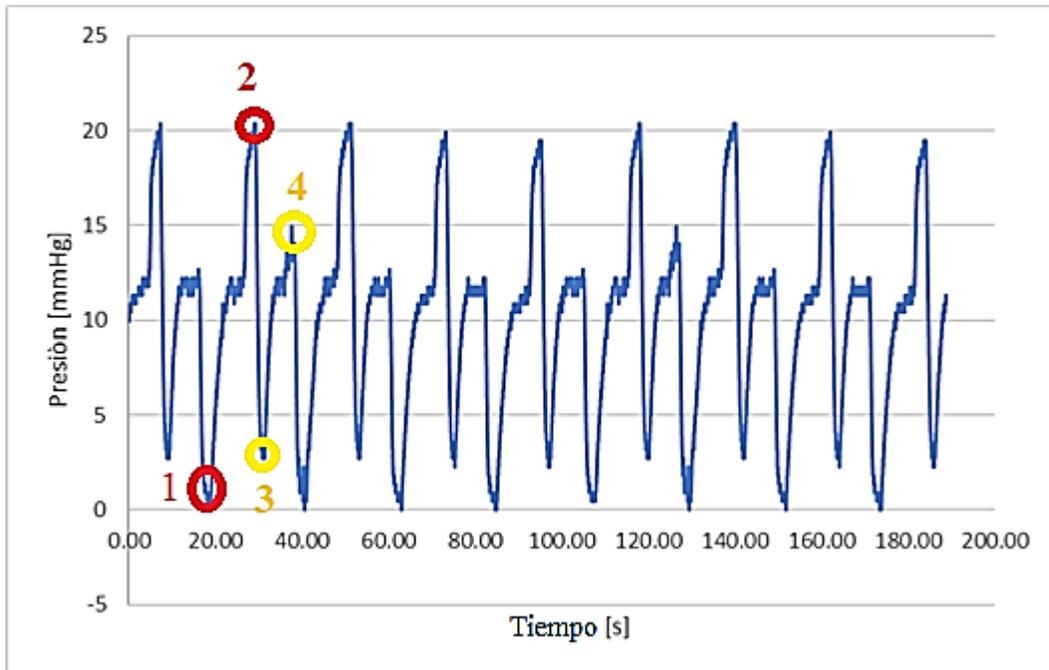


Figura 86. Perfil de presión durante la disolución de azul de metileno en la solución de goma guar al 0.8% m/v. 1) Comienzo de la fase de propulsión; 2) Fin de la fase de propulsión; 3) Comienzo de la fase de retropropulsión, 4) Fin de la fase de retropropulsión.

Por otra parte, se hizo un estudio reológico sobre las 5 concentraciones de goma guar para obtener un análisis sobre las curvas de flujo de las soluciones, usando un reómetro de estrés controlado (Anton Paar MC-101). Estos análisis en conjunto con los análisis de difusión nos permiten saber los tipos de comidas líquidas que se pueden procesar en el simulador gástrico y el tiempo esperado para lograr una solución homogénea. La Figura 87 muestra las curvas de flujo obtenidos, los dos fluidos con la concentración más baja (0.2 y 0.4 % m/v) muestran un comportamiento newtoniano, mientras que los fluidos que tienen una concentración que oscila entre el 0.6 % y el 1 % se comportan como fluidos no newtonianos, los cuales fueron modelados usando la ecuación constitutiva del modelo *cross* (modelo cruzado, Ec. 3), y los parámetros para llevar el análisis se muestran en la Tabla 5.

$$\eta = \eta_0 + k\dot{\gamma}^{n-1} \quad \text{Ec. (3)}$$

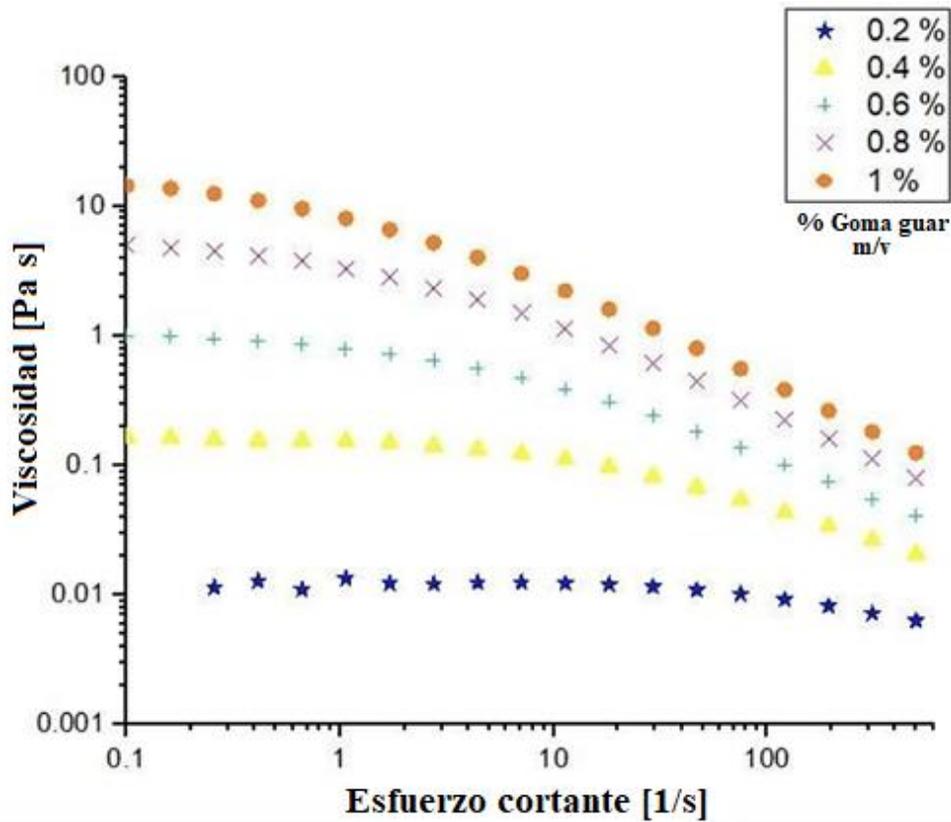


Figura 87. Curvas de flujo para las soluciones de goma guar, imagen adaptada de (Donis-Rabanales et al., 2022).

Tabla 5. Modelos reológicos de las soluciones de goma guar.

Concentración de goma guar	Modelo reológico	Parámetros	R ²
0.2% m/v	newtoniano	$m = 0.01474 \text{ Pa}\cdot\text{s} [0.1 - 50] \text{ s}^{-1}$	
0.4% m/v	newtoniano	$m = 0.01766 \text{ Pa}\cdot\text{s} [0.1 - 50] \text{ s}^{-1}$	
0.6% m/v	Modelo Cross	$h_0 = 0.1346 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ $k = 0.0523 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ $n = 0.634$	0.9912
0.8% m/v	Modelo Cross	$h_0 = 2.509 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ $k = 0.2679 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ $n = 0.637$	0.9965
1% m/v	Modelo Cross	$h_0 = 3.371 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ $k = 0.3581 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ $n = 0.372$	0.9967

Como se observa en la Figura 85, la viscosidad tuvo un impacto en el tiempo de difusión en las concentraciones de goma guar que no tienen un comportamiento newtoniano, (0.6 % - 1% m/v) prolongando el tiempo de difusión final a consecuencia de que los flujos y la recirculación debido a los flujos de propulsión y retropropulsión se ven afectados por la viscosidad de la solución, alcanzando

tiempos mayores para realizar la difusión del azul de metileno en el interior de interior de las membranas.

V.II. Resultados de pH y vaciado gástrico

Una vez que se realizó el estudio de difusión y se comprobó que se realizó la difusión a través de todo el modelo incluso en sustancias con diferentes viscosidades, y con comportamientos tanto newtonianos como no newtonianos, (concentraciones de goma guar de 0.6 - 1% m/v), se implementó un experimento para analizar la capacidad del modelo gástrico IV-DGS para imitar la descomposición química ejercida por los jugos gástricos y la mezcla promovida por los flujos de propulsión y retropropulsión. Para ello, como se comentó en la sección IV.VI-II, se empleó el protocolo realizado por Minekus et al., (1995) usando leche y se programó el vaciado gástrico conforme a la Figura 36.

La Tabla 6 muestra los cambios en el nivel de pH de 6 experimentos realizados, mientras que la Figura 88 muestra los perfiles de la caída de pH, donde la tasa de muestreo fue de una muestra cada 5 minutos. Como se puede apreciarse, al inicio se tienen valores de pH superior a los 6 debido al efecto de amortiguamiento de la leche, este efecto de amortiguamiento es una característica de los alimentos debido a la presencia de grupos ácido/base, lo que provoca una resistencia al cambio de pH después de adiciones de ácido (Mennah-Govela & Bornhorst, 2021) habiendo un retraso de aproximadamente de 30 minutos y posterior a ello empieza la caída de pH, posiblemente este retraso también esté relacionado por la ausencia de la fase cefálica del estómago en la cual hay un contenido aproximado de 25-30 mL de jugos gástricos, aproximadamente al minuto 70 la dispersión de los datos se empieza a estabilizar, y ya después de los 120 minutos se alcanzó el valor de un pH de 2 y la tendencia se empieza a igualar entre los experimentos.

Tabla 6. Valores de pH obtenidos en los experimentos de tránsito rápido y acidez gradual de la leche.

Min.	pH	pH 2	pH 4	pH 5	pH 6
0	5.02	6.46	6.5	6.51	6.41
5	4.98	6.45	6.5	6.48	6.47
10	4.93	6.43	6.5	6.48	6.45
15	4.92	6.43	6.5	6.47	6.45
20	4.87	6.43	6.5	6.47	6.45
25	4.82	6.42	6.49	6.48	6.43
30	4.66	6.34	6.49	6.1	6.31
35	4.27	5.44	6.47	5.9	5.48
40	3.57	4.69	6.26	5.31	4.66
45	3.06	4.56	5.72	4.62	3.99
50	2.64	3.71	5.04	4.17	3.64
55	2.33	3.65	4.18	4.08	3.34
60	2.18	3.42	3.88	3.97	3.14
65	2.04	3.09	3.32	3.76	2.943
70	1.98	3.09	3.04	3.53	2.65
75	1.91	2.91	3.16	3.32	2.35
80	1.86	2.74	3.16	2.89	2.2
85	1.81	2.33	2.91	2.7	2.16
90	1.76	2.27	2.84	2.55	2.15
95	1.73	2.08	2.8	2.4	2.08
100	1.7	1.97	2.75	2.28	2.02
105	1.66	1.9	2.6	2.05	1.96
110	1.63	1.86	2.49	2	1.9
115	1.61	1.78	2.29	1.97	1.87
120	1.59	1.66	2.2	1.89	1.83

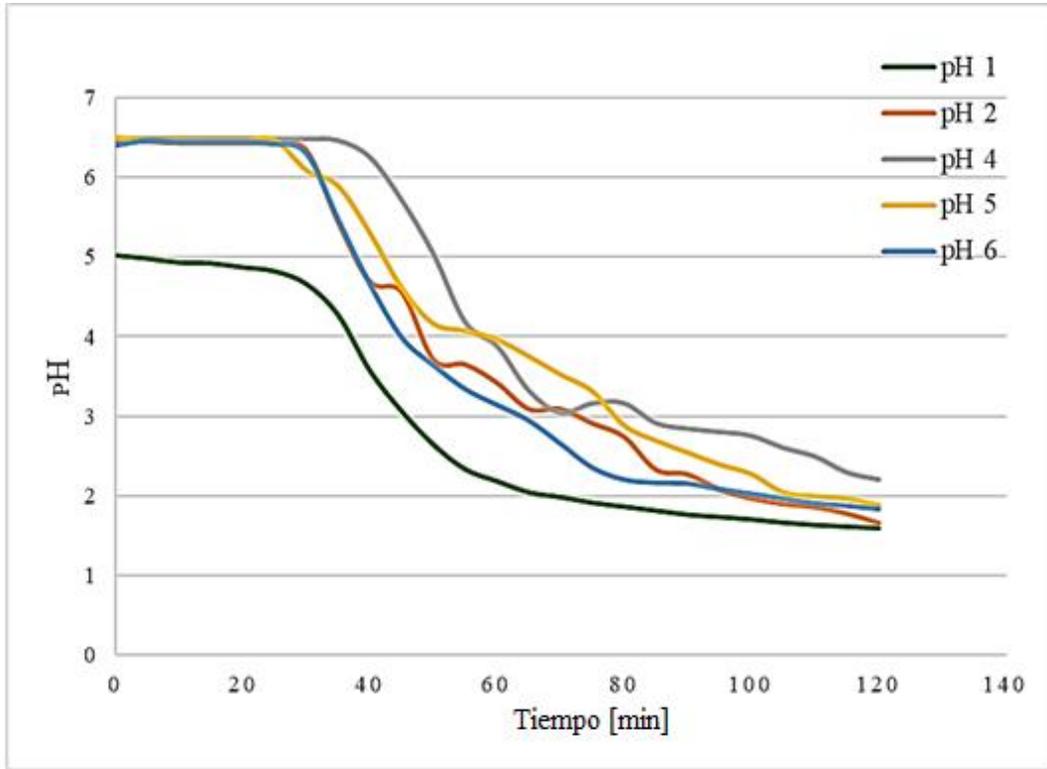


Figura 88. Perfiles de pH obtenidos durante las pruebas de tránsito rápido empleando leche como alimento.

La Tabla 7 muestra los valores de pH gástrico observados in vivo después de la ingestión de leche (Minekus et al., 1995), y los valores promedio de pH de los 6 experimentos obtenidos en el modelo gástrico IV-DGS y la Figura 90 muestra la comparación de los perfiles de pH obtenidos in vivo y en modelo IV-DGS .

Tabla 7. Comparación de los valores de pH obtenidos en estudios in vivo (Minekus et al., 1995) y en el simulador gástrico IV-DGS.

Tiempo	pH in vivo Estómago	pH Modelo gástrico IV-DGS
0	4.8	6.18
5	4.5	6.18
20	4.2	6.14
40	2.8	4.898
60	2.1	3.318
90	1.8	2.382
120	1.7	1.834

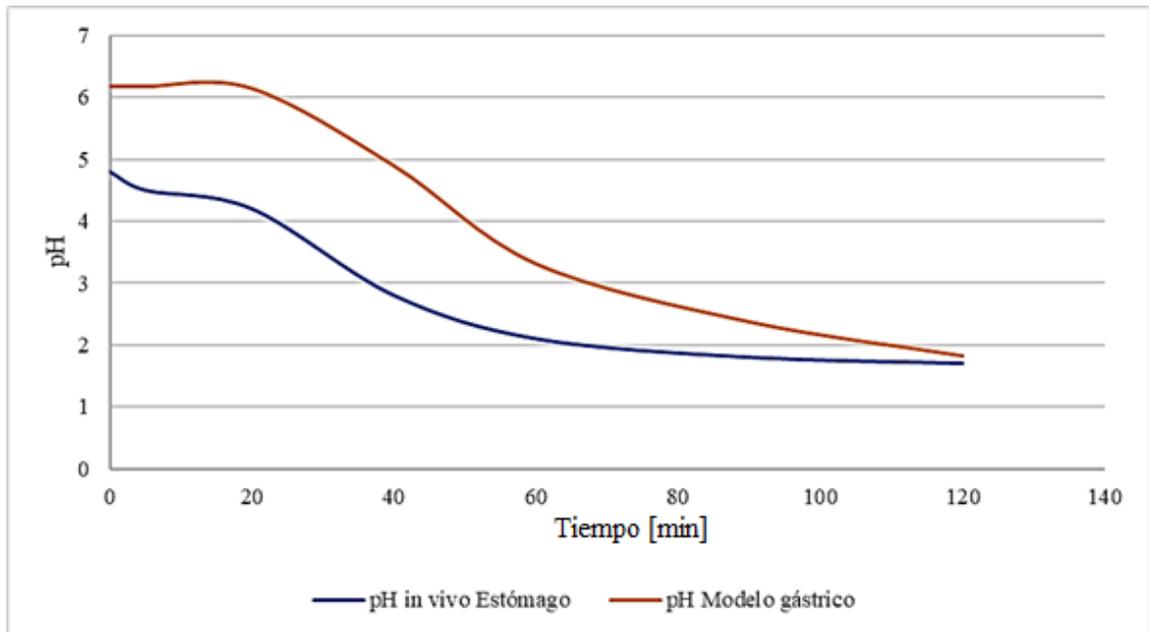


Figura 89. Comparación de los perfiles de pH con los datos *in vivo* y los datos obtenidos en el simulador gástrico IV-DGS.

Se observa en la Figura 89 que el perfil de la curva de la caída de pH tanto en el estómago como en el modelo gástrico IV-DGS es similar, pero existe una diferencia en los valores iniciales, como se mencionó anteriormente se puede deber a que no se imitó la fase cefálica del estómago, también posiblemente al hecho de que no se añadió saliva artificial, o que los volúmenes de leche empleados no fueran similares conforme a los estudios *in vivo*, los cuales pudieran ser causantes de estos desfases en los valores de pH al inicio, pero es importante observar que la tendencia y el comportamiento de la caída de pH tanto en el modelo gástrico como en los estudios *in vivo* es similar. Estos experimentos muestran la capacidad de generar una mezcla adecuada los alimentos con los jugos gástricos simulados, lo cual es una característica fundamental para promover la desintegración química, la estabilización del pH y la hidrólisis de los alimentos.

Por otro lado, como se mencionó en la sección IV.V, el modelo gástrico IV-DGS se modificó en la tapa inferior para permitir realizar ensayos de vaciado gástrico. El contenido gástrico (Leche y HCl) se vaciaron del modelo gástrico IV-DGS de acuerdo con la Figura 91, mediante una válvula de tres vías operada manualmente, y el contenido era depositado en una probeta graduada, donde el 50% del contenido gástrico fue vaciado en 35 minutos y el 90% después de 100 minutos (Figura 91). Mientras tanto, al final del experimento, solo quedó el 5% de la mezcla de leche con HCl en la sección del antro del estómago. En estos experimentos se comprobó que el funcionamiento del vaciado gástrico manual se realizó adecuadamente por lo que un trabajo a futuro sería preferible realizarlo de manera automática.

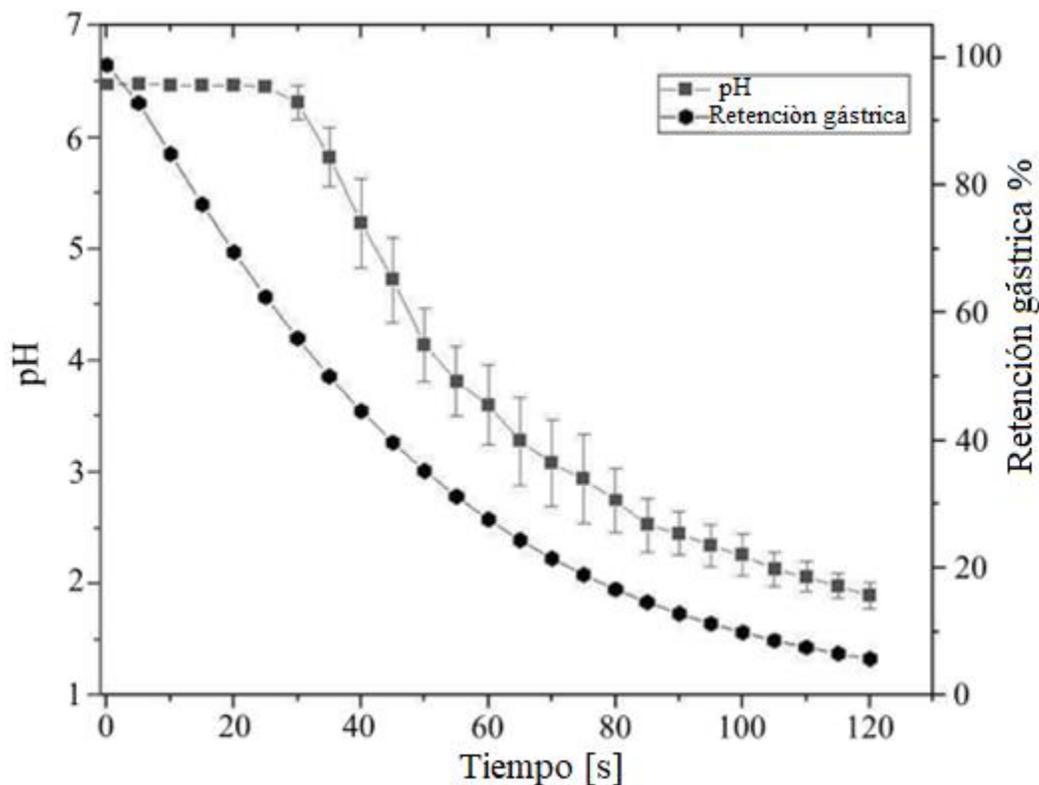


Figura 90. Perfil de pH durante los experimentos de vaciamiento gástrico con leche (media de cuatro experimentos y su desviación estándar); y el porcentaje de retención gástrica por el vaciado de leche siguiendo la ecuación de Elashoff.

V.III. Resultados de desintegración

Para analizar el efecto del flujo gástrico en la desintegración de alimentos, se obtuvieron los valores de desintegración de las cuatro comidas mencionadas en la sección IV.VI-III por medio del IV-DGS y mediante ensayos de digestión estáticos (con y sin agitación). La Tabla 8 y la Figura 91 muestra los resultados de las mediciones de la desintegración del melón cortado en cubos, mientras que la Figura 92 presenta imágenes de las muestras procesadas después de su deshidratación. Como se puede observar en el porcentaje de desintegración en los métodos estáticos los valores son similares, por lo que el tamaño de las muestras de los cubos pudo haber influenciado en la distribución del flujo en el método estático con agitación, por lo que los valores pueden ser similares. Por otra parte, hay variaciones en los tres ensayos realizados en el modelo gástrico IV-DGS, por lo que no se nota una tendencia, posiblemente relacionado con el método de almacenamiento del melón y la posible pérdida de agua. Por lo anterior, como trabajo a futuro se propone realizar más ensayos con melón cortado en cubos para ver cuál es la tendencia.

Tabla 8. Valores de masa del melón cortado en cubos obtenidos de la masa de control y después del procesamiento mediante de la deshidratación en el horno de convección.

Método	Melón cortado en cubos			
			Masa Procesada	Porcentaje de pérdida de peso
Método estático sin agitación	Masa de control			
	3.4515 g	Prueba A	1.406 g	59.26%
		Prueba B	1.5227 g	55.88%
		Prueba C	1.5113 g	56.21%
Método estático con agitación	Masa de control			
	2.781 g	Prueba A	1.169 g	57.96%
		Prueba B	1.073 g	61.41%
		Prueba C	1.127 g	59.47%
Modelo gástrico	Masa de control			
	1.758 g	Prueba A	0.3869 g	77.99%
	2.781 g	Prueba B	0.913 g	67.17%
	2.781 g	Prueba C	1.337 g	51.92%

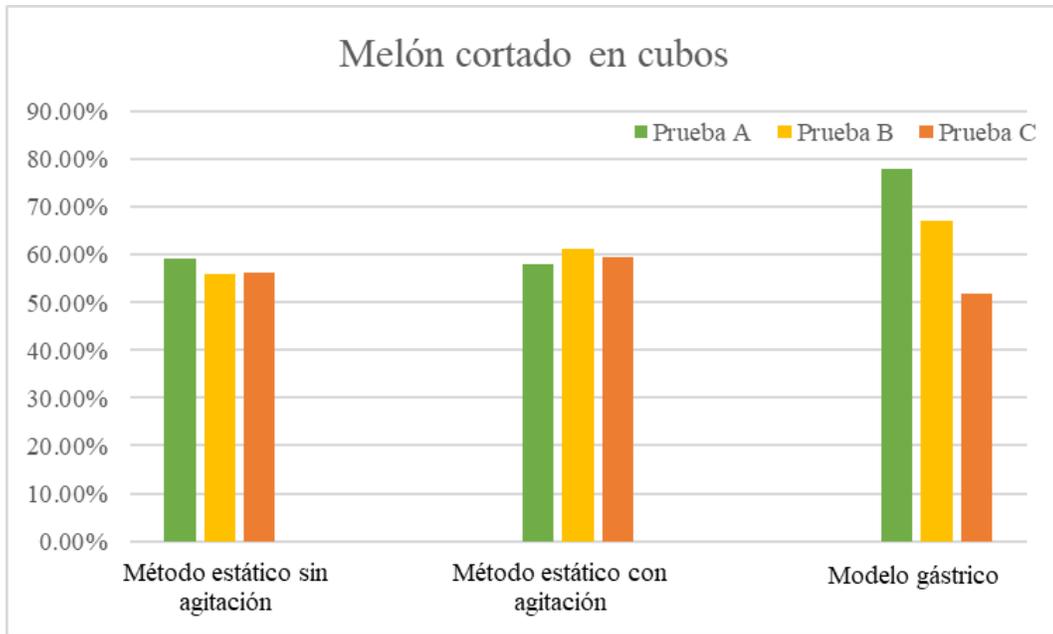


Figura 91. Resultados de la desintegración del melón mediante el método estático (con y sin agitación) y el modelo gástrico (IV-DGS).

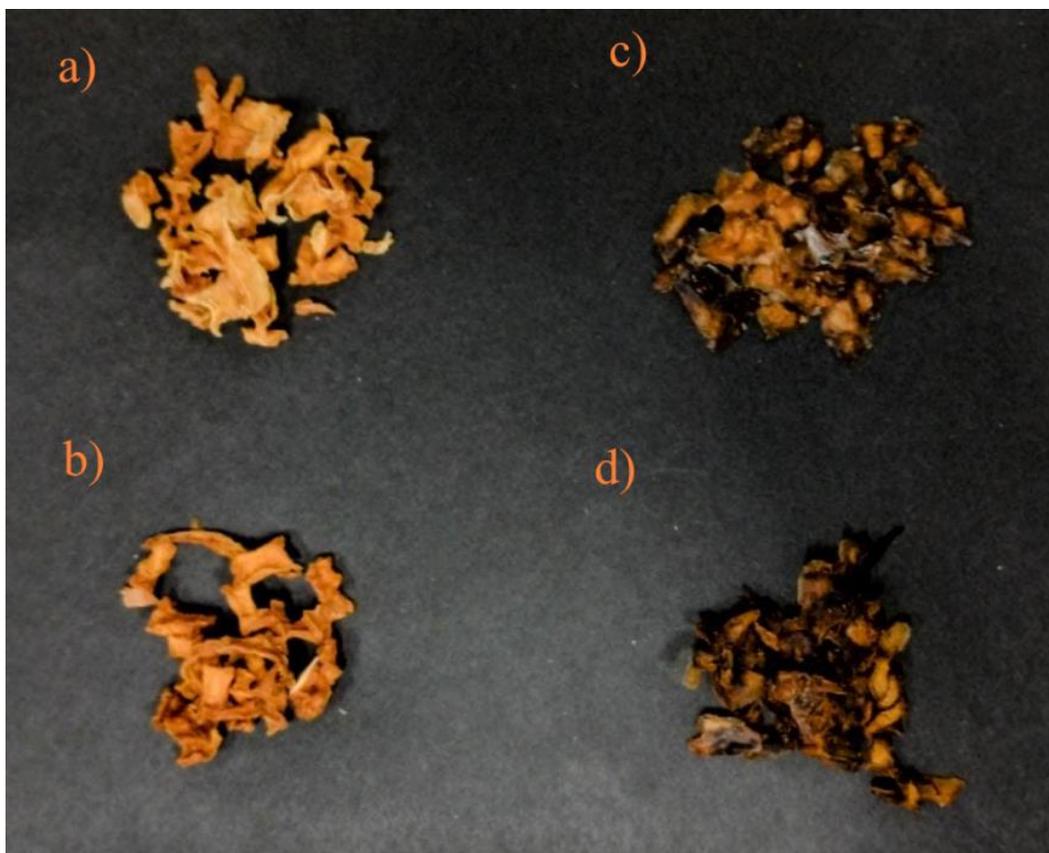


Figura 92. Muestras del melón cortado en cubos después de la deshidratación. a) Masa de control; b) Método estático sin agitación; c) Método estático con agitación; d) Modelo gástrico IV-DGS.

La Tabla 9 y la Figura 93 muestra los resultados de las mediciones de la desintegración de la salchicha cortada en cubos, mientras que la figura 94 las muestras de la salchicha en cubos deshidratada después de ser procesada a través de los diferentes métodos. Como se puede observar, al igual que en los experimentos del melón cortado en cubos, en el porcentaje de desintegración en los métodos estáticos los valores son similares, por lo que al igual que en el melón, el tamaño de las muestras de las salchichas y el reducido espacio en el vasos de precipitado dificulta el movimiento de las partículas por el flujo promovido por la mosca de agitación, y al no tener esta interacción entre partículas la desintegración es similar en ambos métodos estáticos (con y sin agitación), de igual manera se nota la misma tendencia en las pruebas B y C del modelo gástrico IV-DGS, que las partículas tendieron a concentrarse en la membrana B dificultando la interacción entre las partículas así como la desintegración de las salchichas.

Tabla 9. Valores de masa de la salchicha cortada en cubos obtenidos de la masa de control y después del procesamiento mediante de la deshidratación en el horno de convección.

Método	Salchicha cortada en cubos			
			Masa Procesada	Porcentaje de pérdida de peso
Método estático sin agitación	Masa de control			
	9.7343 g	Prueba A	8.7533 g	10.16%
		Prueba B	8.2362 g	15.39%
		Prueba C	8.8512 g	9.07%
Método estático con agitación	Masa de control			
	10.940 g	Prueba A	10.132 g	7.38%
		Prueba B	9.529 g	12.89%
		Prueba C	9.710 g	11.24%
Modelo gástrico	Masa de control			
	8.727 g	Prueba A	6.623 g	24.11%
	7.316 g	Prueba B	6.534 g	10.69%
	10.94 g	Prueba C	9.531 g	12.87%

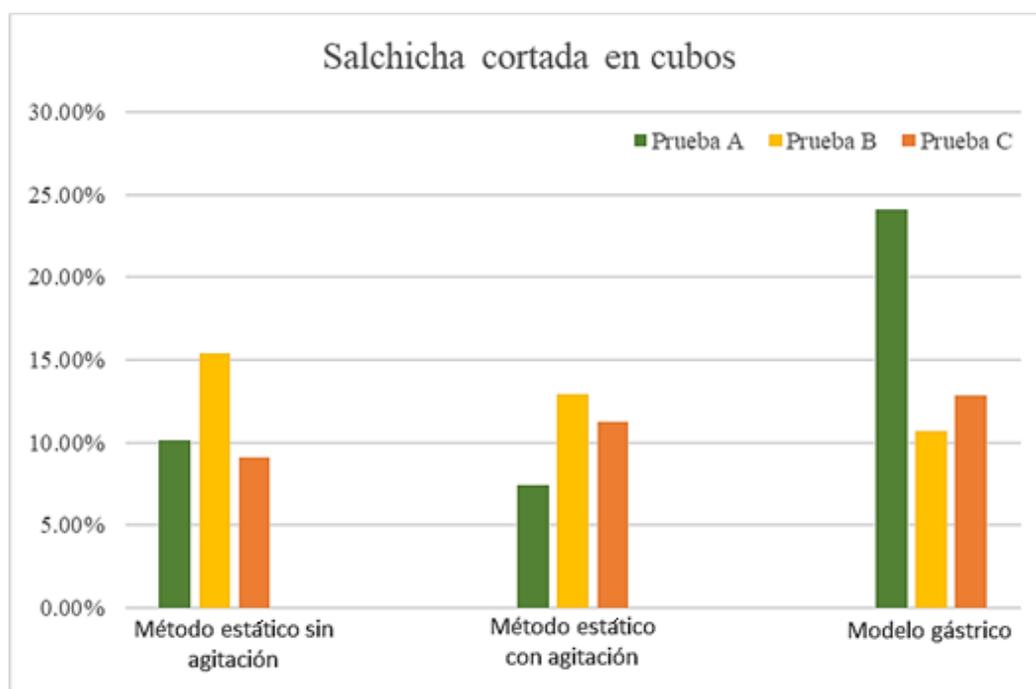


Figura 93. Resultados de la desintegración de la salchicha cortada en cubos mediante el método estático (con y sin agitación) y el modelo gástrico (IV-DGS).

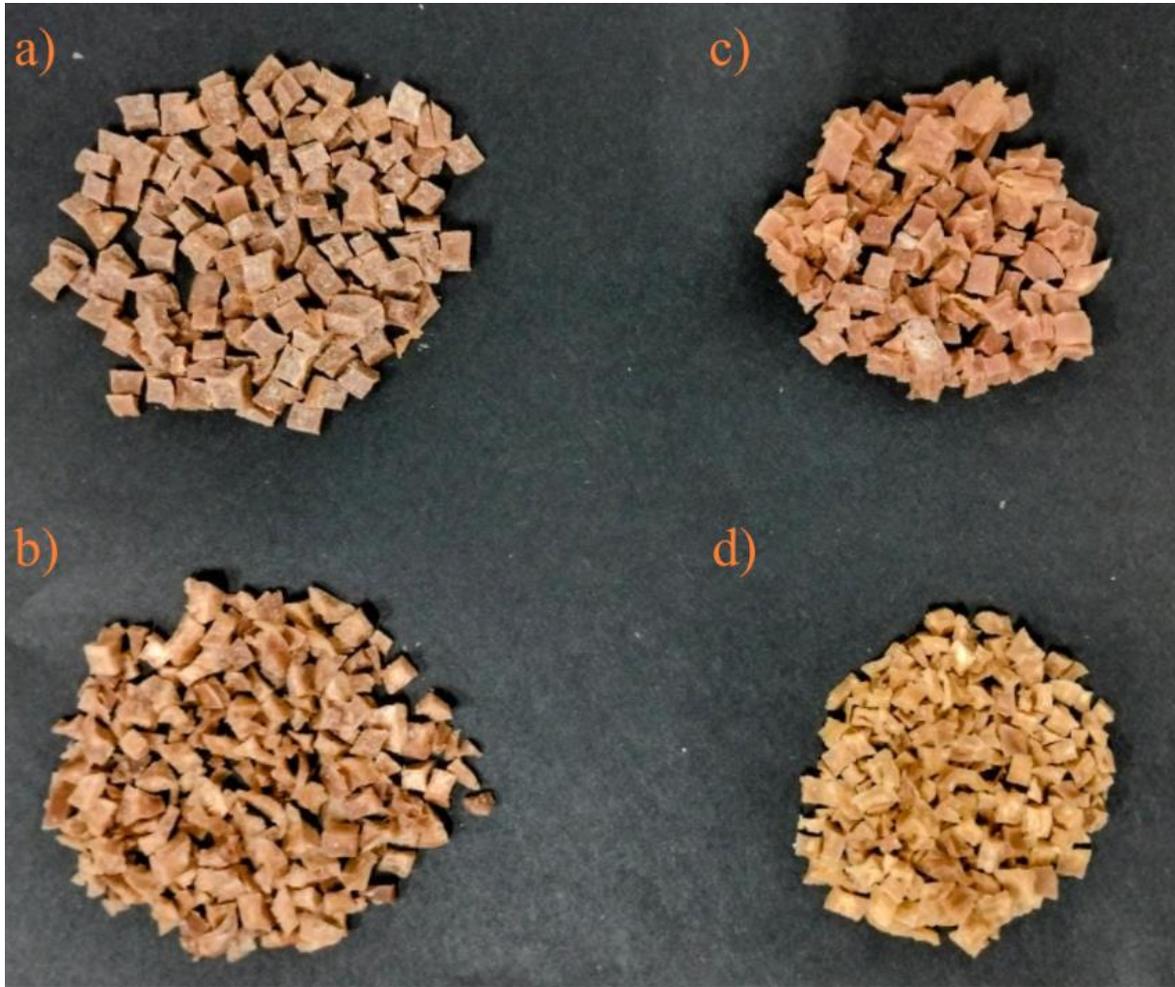


Figura 94. Muestras de la salchicha cortado en cubos después de la deshidratación. a) Masa de control; b) Método estático sin agitación; c) Método estático sin agitación; d) Modelo gástrico IV-DGS.

La Tabla 10 y la Figura 95 muestra los resultados de las mediciones de la desintegración de la salchicha triturada, mientras que en la Figura 96 se muestra la masa procesada de este experimento con masticación simulada después de ser deshidratada. En estos experimentos ya se puede observar el impacto de la desintegración promovida por los flujos generados por el modelo gástrico IV-DGS, se empieza a ver una tendencia en valores de desintegración bajos obtenidos en las pruebas estáticas sin agitación y como estos valores aumentan cuando se realizaron los ensayos con agitación, obteniendo un mayor porcentaje de desintegración, los valores más altos se presentan en el modelo gástrico IV-DGS, donde precisamente, debido a la distribución de partículas dentro de modelo por la geometría anatómica, permitió el movimiento, la interacción y el rozamiento de partículas por los flujos generados por el modelo gástrico IV-DGS, mejorando la desintegración mecánica, siendo un proceso más apegado a la desintegración mecánica que se lleva a cabo dentro del estómago.

Tabla 10. Valores de masa de la salchicha masticada obtenidos de la masa de control y después del procesamiento mediante la deshidratación en el horno de convección.

Método	Salchicha masticada			
			Masa Procesada	Porcentaje de pérdida de peso
Método estático sin agitación	Masa de control			
	9.7343 g	Prueba A	8.7533 g	10.08%
		Prueba B	8.2362 g	15.39%
		Prueba C	8.8512 g	9.07%
Método estático con agitación	Masa de control			
	10.940 g	Prueba A	8.79 g	19.65%
		Prueba B	8.73 g	20.20%
		Prueba C	8.785 g	19.69%
Modelo gástrico	Masa de control			
	7.315 g	Prueba A	1.8409 g	74.83%
	7.325 g	Prueba B	1.6214 g	77.86%
	7.014 g	Prueba C	2.9125 g	58.14%

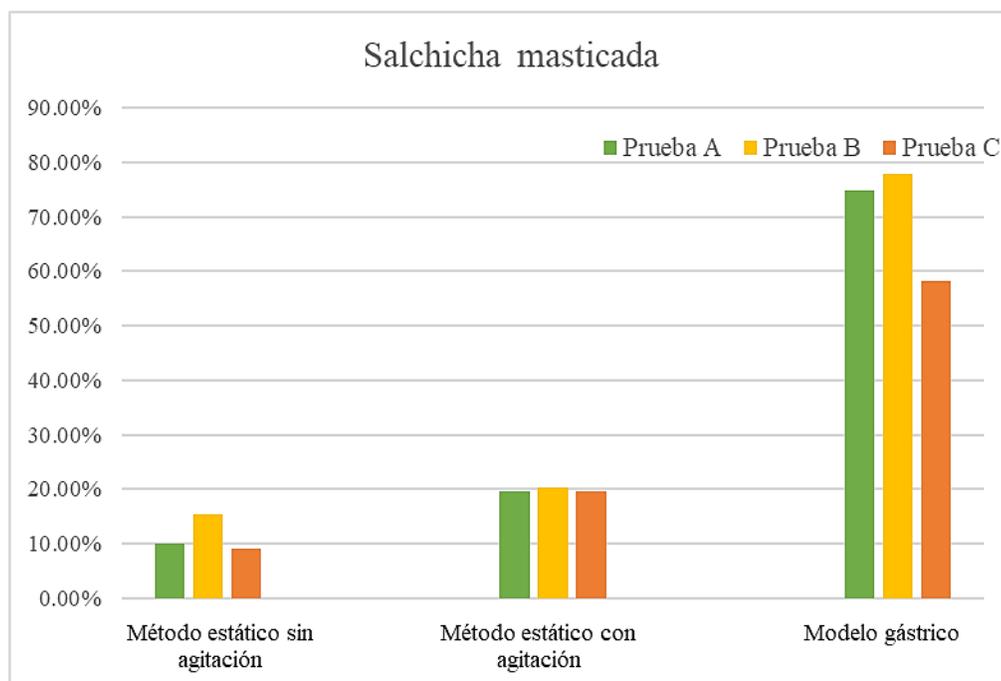


Figura 95. Resultados de la desintegración de la salchicha masticada mediante el método estático (con y sin agitación) y el modelo gástrico (IV-DGS).

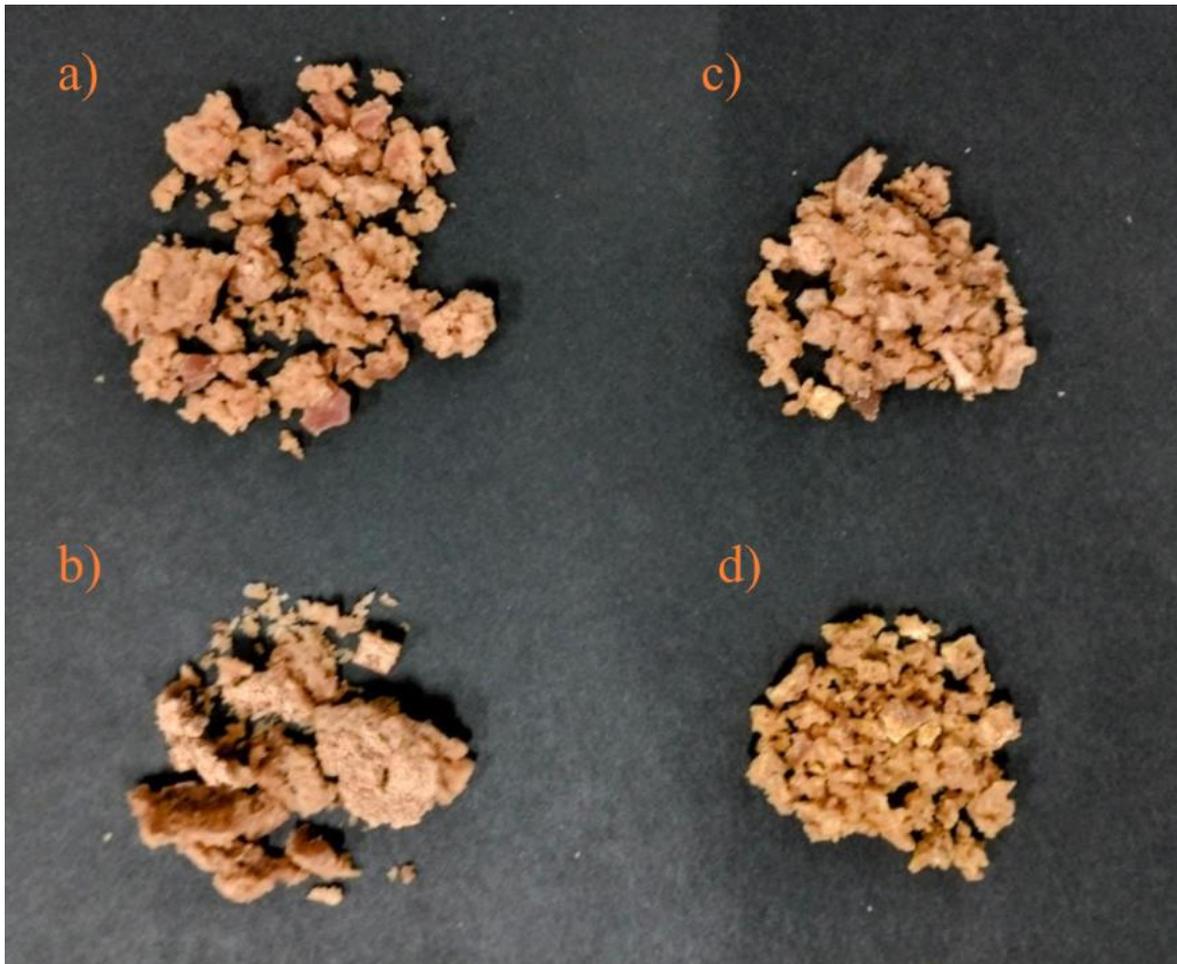


Figura 96. Muestras de la salchicha masticada después de la deshidratación. a) Masa de control; b) Método estático sin agitación; c) Método estático sin agitación; d) Modelo gástrico IV-DGS.

La Tabla 11 y la Figura 97 muestra los resultados de las mediciones de la desintegración de la salchicha triturada en donde al jugo gástrico simulado se le añadió pepsina para analizar el impacto en la desintegración mecánica y química llevada a cabo en el estómago, mientras que la Figura 98 muestra las porciones de la salchicha con masticación simulada después de ser procesadas y deshidratadas. En este experimento se observa en mayor medida el efecto de la desintegración química en los modelos estáticos sobre todo en el método sin agitación donde los valores aumentan en comparación de la salchicha masticada sin agitación y en aumenta casi el doble de este valor cuando se induce el flujo con la mosca. Por otra parte, en el modelo gástrico IV-DGS se incrementa ligeramente los valores de desintegración, por lo que se complementa la desintegración tanto mecánica como química.

Tabla 11. Valores de masa del melón cortado en cubos obtenidos de la masa de control y después del procesamiento mediante la deshidratación en el horno de convección.

Método	Salchicha masticada con pepsina			
			Masa Procesada	Porcentaje de pérdida de peso
Método estático sin agitación	Masa de control			
	10.462 g	Prueba A	7.618 g	21.74%
		Prueba B	7.415 g	23.83%
		Prueba C	7.329 g	24.71%
Método estático con agitación	Masa de control			
	9.18 g	Prueba A	4.37 g	55.11%
		Prueba B	4.539 g	53.37%
		Prueba C	4.06 g	58.29%
Modelo gástrico	Masa de control			
	10.284 g	Prueba A	5.467 g	77.86%
	7.096g	Prueba B	5.093 g	75.49%
	7.033 g	Prueba C	5.23 g	74.83%

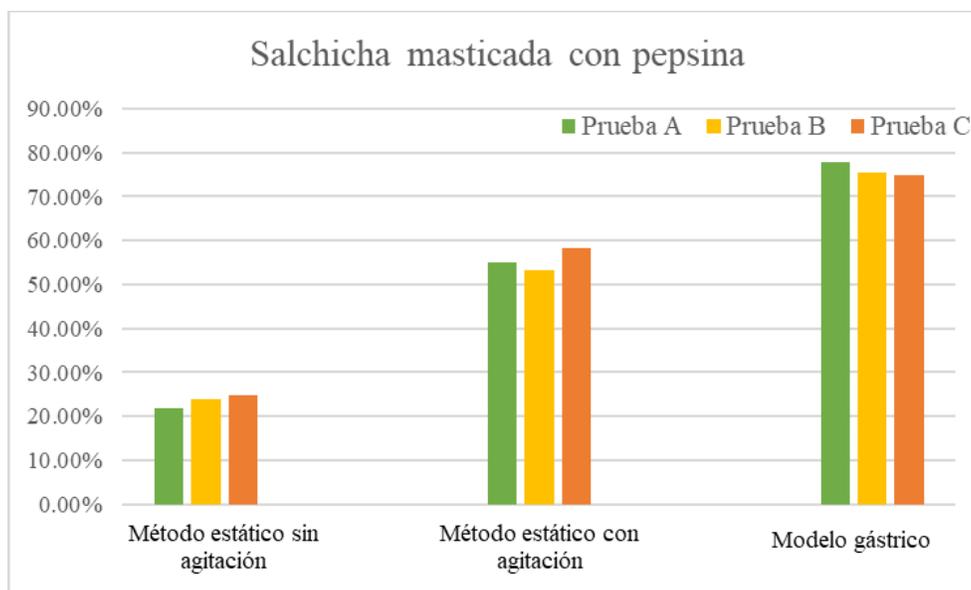


Figura 97. Resultados de la desintegración de la salchicha masticada con pepsina mediante el método estático (con y sin agitación) y el modelo gástrico (IV-DGS).



Figura 98. Muestras de la salchicha masticada después de la deshidratación: a) Masa de control; b) Método estático sin agitación; c) Método estático con agitación; d) Modelo gástrico IV-DGS.

La Tabla 12 muestra los resultados de desintegración en general de los métodos y los alimentos empleados en los experimentos. La Figura 99 muestra los valores promedio de los resultados de desintegración, en el caso del método estático (con y sin agitación) y en el modelo IV-DGS los valores de desintegración son similares para los experimentos de melón y salchicha en cubos, cuando se realiza el procedimiento de imitar la masticación, se puede observar que en el modelo estático con agitación los valores de desintegración aumentan por la interacción entre partículas, mientras que en el modelo IV-DGS los valores crecen notablemente igualmente por la interacción entre partículas y la interacción con los flujos de propulsión y retropulsión, así como la distribución de partículas debido a la forma anatómica del modelo; por último cuando se agregó pepsina se observó el incremento de la desintegración en el modelo estático sin agitación e incrementándose hasta un 60 % cuando se aplicó la agitación, resaltando la importancia de las enzimas gástricas en la degradación de las comidas, mientras que en el modelo IV-DGS se mantuvieron los entre un rango de 70-80% de desintegración. Estos experimentos nos permitieron confirmar la importancia de la mezcla de los alimentos con el jugo gástrico por medio de las contracciones peristálticas en comparación con los valores de desintegración obtenidas por los métodos estáticos (con y sin agitación), demostrando la importancia del uso de enzimas gástricas las cuales promueven la descomposición química de la comida, también se demostró la importancia de la acción de los flujos de propulsión y retropulsión, los cuales potencian la descomposición química y mecánica mejorando la desintegración final.

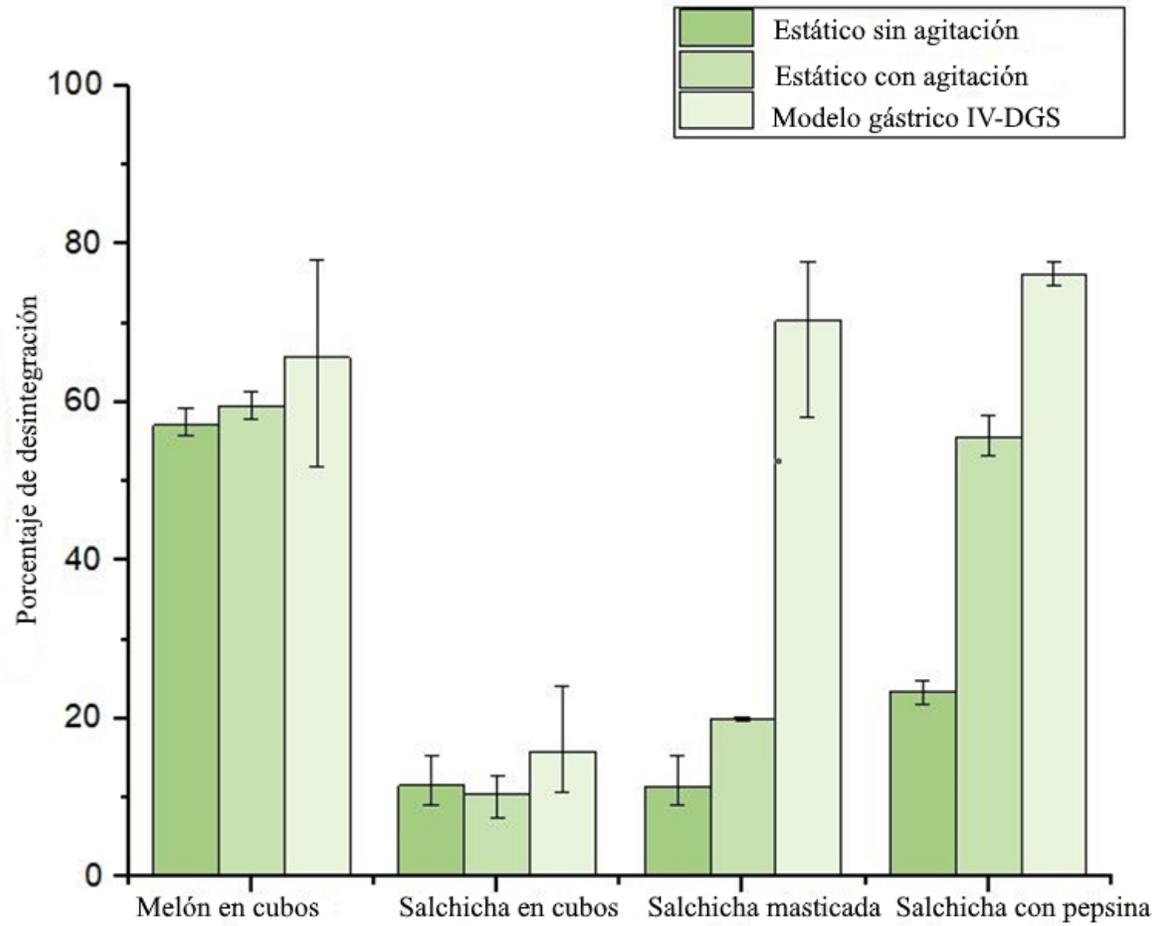


Figura 99. Valores medios del porcentaje de desintegración de los 4 experimentos con los diferentes métodos (las barras representan los máximos y mínimos de 3 experimentos), imagen adaptada de (Donis-Rabanales et al., 2022).

Tabla 12. Valores de desintegración de los experimentos de cada comida (melón cortado en cubos, salchicha cortada en cubos, salchicha masticada y salchicha masticada con pepsina) procesadas en el simulador gástrico y en los modelos estáticos con y sin agitación.

Comida	Método estático sin agitación			Método estático con agitación			Modelo gástrico			
		Masa Procesada	Porcentaje de pérdida de peso		Masa Procesada	Porcentaje de pérdida de peso	Masa de control	Masa Procesada	Porcentaje de pérdida de peso	
Melón cortado en cubos	Masa de control	3.4515 g		Masa de control	2.781 g		Prueba A	1.758 g	0.3869 g	77.99%
	Prueba A	1.406 g	59.26%	Prueba A	1.169 g	57.96%	Prueba B	2.781 g	0.913 g	67.17%
	Prueba B	1.5227 g	55.88%	Prueba B	1.073 g	61.41%	Prueba C	2.781 g	1.337 g	51.92%
	Prueba C	1.5113 g	56.21%	Prueba C	1.127 g	59.47%				
Salchicha cortada en cubos	Masa de control	9.7343 g		Masa de control	10.940 g		Prueba A	8.727 g	6.623 g	24.11%
	Prueba A	8.7533 g	10.16%	Prueba A	10.132 g	7.38%	Prueba B	7.316 g	6.534 g	10.69%
	Prueba B	8.2362 g	15.39%	Prueba B	9.529 g	12.89%	Prueba C	10.94 g	9.531 g	12.87%
	Prueba C	8.8512 g	9.07%	Prueba C	9.710 g	11.24%				
Salchicha masticada	Masa de control	9.7343 g		Masa de control	10.940 g		Prueba A	7.315 g	1.8409 g	74.83%
	Prueba A	8.7533 g	10.08%	Prueba A	8.79 g	19.65%	Prueba B	7.325 g	1.6214 g	77.86%
	Prueba B	8.2362 g	15.39%	Prueba B	8.73 g	20.20%	Prueba C	7.014 g	2.9125 g	58.14%
	Prueba C	8.8512 g	9.07%	Prueba C	8.785 g	19.69%				
Salchicha masticada con pepsina	Masa de control	10.462 g		Masa de control	9.18 g		Prueba A	10.284 g	5.467 g	77.86%
	Prueba A	7.618 g	21.74%	Prueba A	4.37 g	55.11%	Prueba B	7.096g	5.093 g	75.49%
	Prueba B	7.415 g	23.83%	Prueba B	4.539 g	53.37%	Prueba C	7.033 g	5.23 g	74.83%
	Prueba C	7.329 g	24.71%	Prueba C	4.06 g	58.29%				

V.IV.Pruebas de concepto del modelo intestinal

Una vez realizado el ensamblado del modelo intestinal y probando que no hubiese fugas de agua entre las uniones de las cámaras, y los coples, se procedió a realizar una prueba de concepto en donde al interior de la membrana de celulosa coloco una solución de 70 mL de agua con 1 mL de azul de metileno mediante una jeringa a través de las tapas del modelo (Figura 101.2) y se sellaron las mangueras en sus extremos mediante un cinturón de plástico. Entre las membranas de celulosa y el actuador suave, se tuvo una circulación de agua mediante los conductos entrada/salida de las tapas del modelo (Figura 101.1) a través de una bomba de recirculación (Figura 100), siendo este nuestro fluido receptor; se dejó esta recirculación durante 1 hora, al final se observó si existió transferencia del azul de metileno de la membrana de celulosa al fluido receptor.

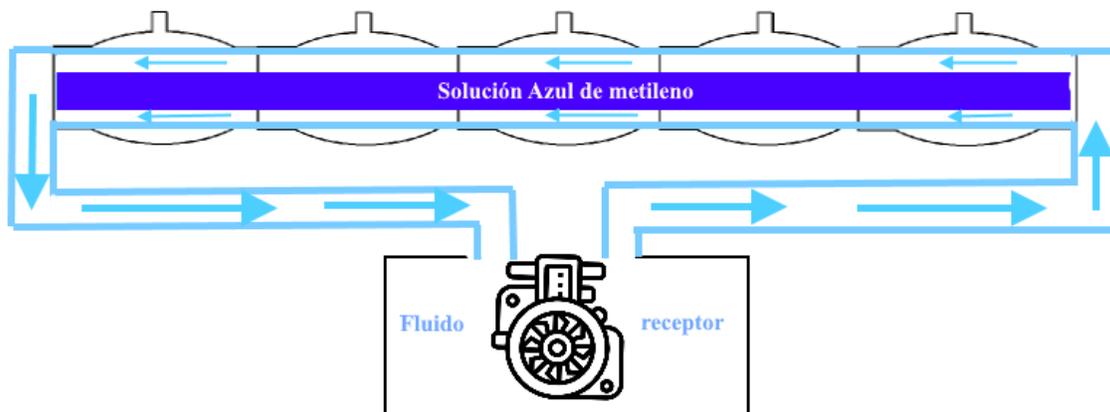


Figura 100. Diagrama de la configuración para realizar la prueba de concepto del modelo intestinal.

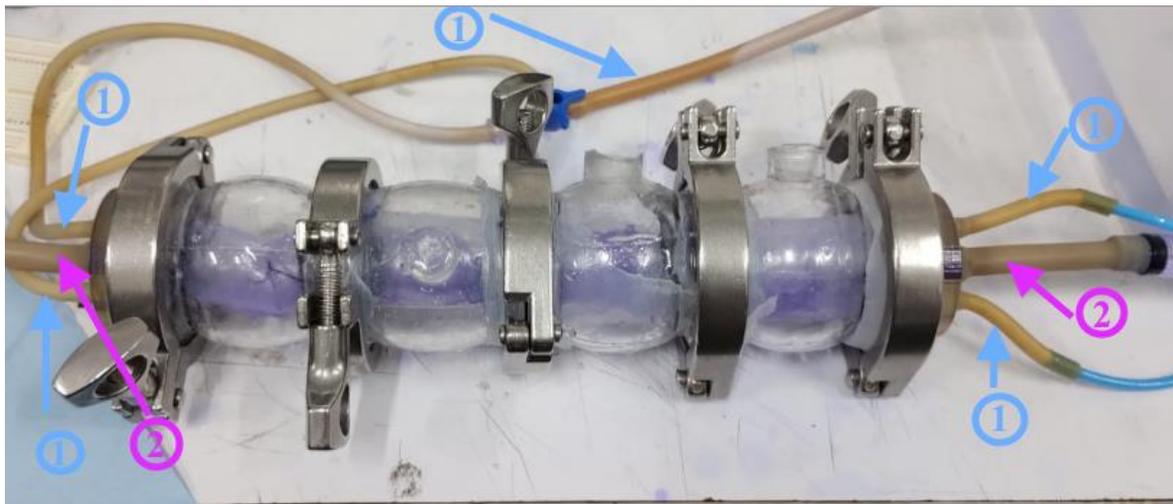


Figura 101. Ensamblado para la prueba de concepto. 1) Entradas para el fluido receptor; 2) Entradas para la solución de agua con azul de metileno.

Como se puede observar en la Figura 102, después de 1 se realizó la transferencia del azul de metileno hacia el fluido receptor, para de esta forma imitar la difusión pasiva, siendo uno de los mecanismos de absorción en el intestino delgado.

Para el trabajo a futuro, lo siguiente es poder instrumentar un sistema de control hidroneumático para implementar las contracciones de segmentación y observar si se disuelve el azul de metileno en el fluido receptor, para cual se tomarán en cuenta los estudios de permeabilidad de la membrana de acuerdo con el protocolo desarrollado por Wright et al., (2016).

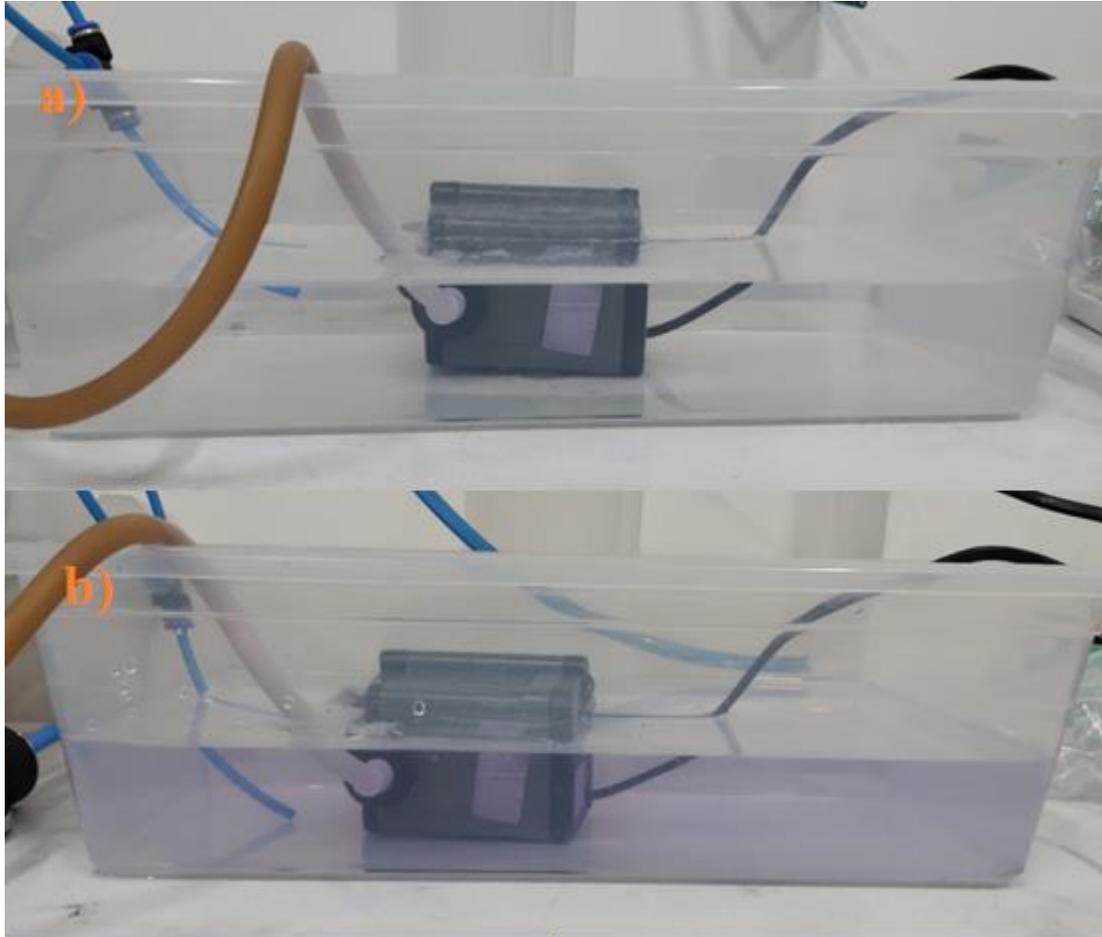


Figura 102. Análisis visual de la transferencia de la solución de azul de metileno hacia el fluido receptor (agua): a) Estado del fluido receptor al inicio del experimento; b) Estado del fluido receptor al final del experimento.

Capítulo VI. Conclusiones

El modelo gástrico IV-DGS imitó solo la parte distal del estómago, que es la zona donde tiene lugar la digestión gástrica, e incorpora una apariencia translúcida, lo que permitió la visualización del flujo en el modelo. Los actuadores blandos fueron un mecanismo empleado para imitar la actividad mecánica realizada por el modelo gástrico IV-DGS de manera satisfactoria sin inducir mezcla forzada, además, se validó la de presión ejercida por las membranas blandas, donde los valores de la amplitud de presión son cercanos a los valores reportados en estudios *in vivo* (Bellmann et al., 2016; Maqbool et al., 2009; Vilz et al., 2016), donde por medio de la instrumentación para el control hidroneumático, se permitió el ajuste de la amplitud de la fase de propulsión y retropulsión, así como la frecuencia de las contracciones gástricas en el estado de alimentación, estos aspectos evitan una desintegración forzada y promueven la mezcla al interior del modelo gástrico IV-DGS, lo que ayuda a la dispersión uniforme del contenido gástrico con comidas.

Los experimentos de difusión de azul de metileno a través de las concentraciones de goma guar permitieron observar que es posible realizar una mezcla a través de todas las regiones del modelo incluso en comidas viscosas como las soluciones de goma guar de 0.8 y 1% en donde esta difusión se alcanzó gracias a la mezcla inducida por los flujos de propulsión y retropulsión pero que se ven afectados por los valores de viscosidad reflejándose en el tiempo de difusión total.

La mezcla del HCl con la leche fue promovida precisamente por los flujos de propulsión y retropulsión, en el experimento de acidez y vaciado gástrico, obteniendo una aproximación del perfil de pH *in vitro* similar al perfil *in vivo* de la leche reportado por Minekus et al., (1995) pero con un desfase en los valores debido posiblemente a la ausencia de la fase cefálica en los experimentos, la composición del jugo gástrico simulado que se usó, o a la ausencia de mezcla de la leche con una porción de saliva para imitar la fase oral. Otro punto importante de este experimento, fue observar este efecto de amortiguamiento de los alimentos mencionados por Mennah-Govela & Bornhorst, (2021), siendo la leche una comida ligeramente ácido con valores cercanos a un pH 7.

Las pruebas de desintegración muestran la importancia del efecto de la masticación en la desintegración mecánica obteniéndose los valores de desintegración más altos, sobre todo en el modelo gástrico IV-DGS, que debido a su geometría permitió una distribución de las partículas más cercana a la distribución fisiológica y los flujos de propulsión y retropulsión generaron una mayor interacción de las partículas para mejorar los valores de desintegración. Por otra parte, en los experimentos donde se experimentó con la salchicha en cubos, se observó que el tamaño de las partículas afectó el porcentaje de desintegración alcanzado, por la menor superficie de interacción entre partículas, así como por el poco movimiento de las partículas por el flujo. Caso contrario, al momento de agregar pepsina se observa un incremento en el porcentaje de desintegración especialmente en los experimentos en cubos, demostrando la importancia de la acción de la desintegración enzimática y química. La combinación de la desintegración mecánica y la actividad enzimática para la desintegración química permitió obtener los valores más altos de desintegración de la salchicha triturada en el modelo gástrico IV-DGS mediante la implementación de parámetros cercanos a los valores fisiológicos obteniendo una simulación apegada a la digestión gástrica *in vivo*.

La conjunción de todos estos parámetros permite que el modelo gástrico IV-DGS desarrollado pueda ser aplicado para realizar estudios de mezcla y desintegración de alimentos con aproximaciones similares a las condiciones *in vivo* de la digestión gástrica.

Por otro lado, se logró la fabricación del prototipo intestinal, y el ensamblado no presentó fugas de agua entre las interfaces de la membrana elástica, la membrana de celulosa y las tapas en los extremos, realizando una primera aproximación del fenómeno de transporte intestinal, entre el fluido receptor y una solución de agua con azul de metileno mediante una inspección visual del color de agua en el tanque de suministro al inicio y final de la prueba. Esto es una primera aproximación para posteriormente implementar un sistema de control hidroneumático y realizar las contracciones de segmentación en el modelo intestinal.

Capítulo VII. Trabajo a futuro

Uno de los trabajos a futuro es diseñar la parte proximal del estómago que tiene una función de contenedor para el almacenaje de la comida en la parte superior del estómago, la cual no está sometida a alguna contracción de las paredes gástricas y permitiría aumentar el volumen del modelo gástrico IV-DGS.

La apariencia translúcida del modelo permitió la visualización de la difusión del metileno azul a través de las soluciones de goma guar, un trabajo propuesto es aprovechar esta apariencia translúcida para realizar un análisis de velocimetría de imagen de partículas (PIV, por sus siglas en inglés) a través de soluciones viscosas como las que se propusieron en este trabajo, para analizar el flujo de retroimpulsión en sustancias viscosas y realizar un análisis de acuerdo al trabajo de M. J. Ferrua & Singh, (2010) donde se menciona que el aumento en la viscosidad ralentiza el movimiento del flujo y la recirculación en el estómago.

Otro aspecto importante, es la simulación de la fase de migración mioeléctrica presentada en la fase de ayuno, donde la frecuencia de contracciones y la amplitud cambian, llegando a presentar una amplitud mayor a 300 mmHg en un periodo corto de tiempo (F. Kong & Singh, 2008; Talukder & Fassih, 2004).

Como se observó en los perfiles de pH reportados en el simulador gástrico, hay un desfase en los valores iniciales, por lo que sería importante analizar el impacto de esa porción de jugo gástrico remanente en el estómago promovido por la fase cefálica y si es posible modificar la composición de jugo gástrico simulado de acuerdo con la preparación del jugo gástrico simulado reportado por Minekus et al., (2014) y realizar un análisis si este desfase es debido a esta ausencia del ácido gástrico y a la composición de los jugos gástricos simulados.

Para complementar los resultados de desintegración debido a la actividad mecánica y química en el modelo, sería importante realizar un análisis de las fracciones de los compuestos liberados de la matriz alimentaria de la salchicha para hacer un análisis de bioaccesibilidad y comparar este análisis con los métodos estáticos empleados y complementar la información de los experimentos de desintegración.

Otro estudio para realizar en un futuro es la comparación de los métodos estandarizados de la USP en la disolución de fármacos y realizar la comparación con respecto a la disolución en el modelo gástrico IV-DGS.

Para poder implementar las contracciones de segmentación en el modelo gástrico IV-DGS, es importante implementar un sistema de control hidroneumático para el sistema intestinal y realizar la instrumentación para la obtención de parámetros de presión, temperatura y pH, además de realizar un estudio de permeabilidad de la membrana de acuerdo con los protocolos establecidos por Wright et al., (2016) y poder validar los resultados que se obtengan del simulador.

Referencias

- Barros, L., Retamal, C., Torres, H., Zúñiga, R. N., & Troncoso, E. (2016). Development of an in vitro mechanical gastric system (IMGS) with realistic peristalsis to assess lipid digestibility. *Food Research International*, *90*, 216–225. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2016.10.049>
- Bellmann, S., Lelieveld, J., Gorissen, T., Minekus, M., & Havenaar, R. (2016). Development of an advanced in vitro model of the stomach and its evaluation versus human gastric physiology. *Food Research International*. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.01.030>
- Bornhorst, G. M., & Singh, R. P. (2014). Gastric digestion in vivo and in vitro: How the structural aspects of food influence the digestion process. *Annual Review of Food Science and Technology*. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030713-092346>
- Brodkorb, A., Egger, L., Alminger, M., Alvito, P., Assunção, R., Ballance, S., ... Recio, I. (2019). INFOGEST static in vitro simulation of gastrointestinal food digestion. *Nature Protocols*, *14*(4), 991–1014. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0119-1>
- Cabaret, F., Bonnot, S., Fradette, L., & Tanguy, P. A. (2007). Mixing Time Analysis Using Colorimetric Methods and Image Processing. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, *46*(14), 5032–5042. <https://doi.org/10.1021/ie0613265>
- Camilleri, M., & Prather, C. M. (1994). Axial forces during gastric emptying in health and models of disease. *Digestive Diseases and Sciences*, *39*(12 Suppl), 14S-17S. <https://doi.org/10.1007/BF02300361>
- Chen, L., Xu, Y., Fan, T., Liao, Z., Wu, P., Wu, X., & Chen, X. D. (2016). Gastric emptying and morphology of a ‘near real’ in vitro human stomach model (RD-IV-HSM). *Journal of Food Engineering*, *183*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.JFOODENG.2016.02.025>
- Connell, A. M. (1961). The Motility of the Small Intestine. *Postgraduate Medical Journal*, *37*(434), 703–716. <https://doi.org/10.1136/pgmj.37.434.703>
- DeSesso, J. M., & Jacobson, C. F. (2001). Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats. *Food and Chemical Toxicology*, *39*(3), 209–228. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00136-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00136-8)
- Dickinson, P. A., Abu Rmaileh, R., Ashworth, L., Barker, R. A., Burke, W. M., Patterson, C. M., ... Yasin, M. (2012). An Investigation into the Utility of a Multi-compartmental, Dynamic, System of the Upper Gastrointestinal Tract to Support Formulation Development and Establish Bioequivalence of Poorly Soluble Drugs. *The AAPS Journal*, *14*(2), 196–205. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9333-x>
- Donis-Rabanales, F., López-Ruiz, T., Ruiz-Huerta, L., Ascanio, G., Brito-de la Fuente, E., & Caballero-Ruiz, A. (2022). Development of an in vitro distal gastric simulator to mimic the mechanical action of the human stomach. *Food Research International*, *161*, 111902. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111902>
- Donis Rabanales, L. F. (2018). *Estudio hidrodinámico in vitro del flujo gástrico*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Dupont, D., Alric, M., Blanquet-Diot, S., Bornhorst, G., Cueva, C., Deglaire, A., ... Van den Abbeele, P. (2019). Can dynamic in vitro digestion systems mimic the physiological reality? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1421900>

- Escalona Ortiz, M. (2018). *Automatización e instrumentación de un simulador gástrico*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Ferrua, M. J., & Singh, R. P. (2010). Modeling the fluid dynamics in a human stomach to gain insight of food digestion. *Journal of Food Science*. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01748.x>
- Ferrua, Maria J., Xue, Z., & Paul Singh, R. (2014). On the kinematics and efficiency of advective mixing during gastric digestion - A numerical analysis. *Journal of Biomechanics*. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2014.09.033>
- Guerra, A., Etienne-Mesmin, L., Livrelli, V., Denis, S., Blanquet-Diot, S., & Alric, M. (2012). Relevance and challenges in modeling human gastric and small intestinal digestion. *Trends in Biotechnology*. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.08.001>
- Johnson, L. (2013). *Gastrointestinal Physiology* (8th. Editi). The Mosby Physiology Monograph Series.
- Kelly, K. A. (1980). Gastric emptying of liquids and solids: Roles of proximal and distal stomach. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1980.239.2.g71>
- Kepler, S., O'Meara, S., Bakalis, S., Fryer, P. J., & Bornhorst, G. M. (2020). Characterization of individual particle movement during in vitro gastric digestion in the Human Gastric Simulator (HGS). *Journal of Food Engineering*, 264, 109674. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2019.07.021>
- Kierszenbaum, A., & Tres, L. (2016). *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. Philadelphia, PA: Elsevier.
- Kong, F., & Singh, R. P. (2008). Disintegration of solid foods in human stomach. *Journal of Food Science*. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.00766.x>
- Kong, Fanbin, & Singh, R. P. (2010). A Human Gastric Simulator (HGS) to Study Food Digestion in Human Stomach. *Journal of Food Science*. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01856.x>
- Kuo, C.-C., & Wu, M.-X. (2017). Evaluation of service life of silicone rubber molds using vacuum casting. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 90(9), 3775–3781. <https://doi.org/10.1007/s00170-016-9755-1>
- Lentle, R. G., & de Loubens, C. (2015). A review of mixing and propulsion of chyme in the small intestine: fresh insights from new methods. *Journal of Comparative Physiology B*, 185(4), 369–387. <https://doi.org/10.1007/s00360-015-0889-5>
- Li, Y., Fortner, L., & Kong, F. (2019). Development of a Gastric Simulation Model (GSM) incorporating gastric geometry and peristalsis for food digestion study. *Food Research International*, 125, 108598. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2019.108598>
- Mainville, I., Arcand, Y., & Farnworth, E. R. (2005). A dynamic model that simulates the human upper gastrointestinal tract for the study of probiotics. *International Journal of Food Microbiology*, 99(3), 287–296. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.08.020>
- Maqbool, S., Parkman, H. P., & Friedenberg, F. K. (2009). Wireless capsule motility: Comparison of the smartPill® GI monitoring system with scintigraphy for measuring whole gut transit. *Digestive Diseases and Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0899-9>

- Mennah-Govela, Y. A., & Bornhorst, G. M. (2021). Food buffering capacity: quantification methods and its importance in digestion and health. *Food and Function*. <https://doi.org/10.1039/d0fo02415e>
- Minekus, M., Alming, M., Alvito, P., Ballance, S., Bohn, T., Bourlieu, C., ... Brodkorb, A. (2014). A standardised static in vitro digestion method suitable for food – an international consensus. *Food & Function*, 5(6), 1113–1124. <https://doi.org/10.1039/C3FO60702J>
- Minekus, M., Marteau, P., Havenaar, R., & Huis In 't Veld, J. (1995). A multicompartimental dynamic computer-controlled model simulating the stomach and small intestine. *ATLA. Alternatives to Laboratory Animals*.
- Montalvo González, J. (2021). *No Title Instrumentación y protocolos de digestibilidad para modelos gástricos in vitro*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Mudie, D. M., Amidon, G. L., & Amidon, G. E. (2010). Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing. *Molecular Pharmaceutics*. <https://doi.org/10.1021/mp100149j>
- Mulet-Cabero, A.-I., Egger, L., Portmann, R., Ménard, O., Marze, S., Minekus, M., ... Mackie, A. (2020). A standardised semi-dynamic in vitro digestion method suitable for food – an international consensus. *Food & Function*, 11(2), 1702–1720. <https://doi.org/10.1039/C9FO01293A>
- Mulet-Cabero, A. I., Rigby, N. M., Brodkorb, A., & Mackie, A. R. (2017). Dairy food structures influence the rates of nutrient digestion through different in vitro gastric behaviour. *Food Hydrocolloids*, 67, 63–73. <https://doi.org/10.1016/J.FOODHYD.2016.12.039>
- Reed, K. K., & Wickham, R. (2009). Review of the Gastrointestinal Tract: From Macro to Micro. *Seminars in Oncology Nursing*, 25(1), 3–14. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.soncn.2008.10.002>
- Saad, R., & Hasler, W. (2011). A Technical Review and Clinical Assessment of the Wireless Motility Capsule. *Gastroenterology & Hepatology*, 7, 795–804.
- Seeley, R. R., Stephens, T. D., & Tate, P. (2004). *Anatomy and Physiology*. Boston, MA.: The McGraw–Hill Companies.
- Talukder, R., & Fassihi, R. (2004). Gastroretentive delivery systems: A mini review. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. <https://doi.org/10.1081/DDC-200040239>
- Telleen, S. (n.d.). *Human Anatomy*. Retrieved from <https://archive.org/details/cnx-org-coll1941/page/n1287/mode/2up>
- Tharakan, A., Norton, I. T., Fryer, P. J., & Bakalis, S. (2010). Mass transfer and nutrient absorption in a simulated model of small intestine. *Journal of Food Science*, 75(6), E339–46. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2010.01659.x>
- Tortora, G. J., Derrickson, B., Tzal, K., de los Ángeles Gutiérrez, M., & Klajn, D. (2002). *Principios de anatomía y fisiología* (Vol. 7). OXFORD University press.
- Urbain, J. L. C., Van Cutsem, E., Siegel, J. A., Mayeur, S., Vandecruys, A., Janssens, J., ... Vantrappen, G. (1990). Visualization and characterization of gastric contractions using a radionuclide technique. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1990.259.6.g1062>
- Vander, A., James, S., & Luciano, D. (2001). *Human Physiology: The Mechanisms of Body*

Function (8th. Editi). The McGraw–Hill Companies.

- Vardakou, M., Mercuri, A., Barker, S. A., Craig, D. Q. M., Faulks, R. M., & Wickham, M. S. J. (2011). Achieving antral grinding forces in biorelevant in vitro models: comparing the USP dissolution apparatus II and the dynamic gastric model with human in vivo data. *AAPS PharmSciTech*, 12(2), 620–626. <https://doi.org/10.1208/s12249-011-9616-z>
- Vassallo, M. J., Camilleri, M., Prather, C. M., Hanson, R. B., & Thomforde, G. M. (1992). Measurement of axial forces during emptying from the human stomach. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 263(2), G230–G239. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1992.263.2.G230>
- Vatier, J., Célice-Pingaud, C., & Farinotti, R. (1998). Interests of the “artificial stomach” techniques to study antacid formulations: comparison with in vivo evaluation. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 12(6), 573–583. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1998.tb00989.x>
- Verhoeckx, K., Cotter, P., López-Expósito, I., Kleiveland, C., Lea, T., Mackie, A., ... Wichers, H. (2015). The impact of food bioactives on health: In vitro and Ex Vivo models. In *The Impact of Food Bioactives on Health: In Vitro and Ex Vivo Models*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-16104-4>
- Vilz, T. O., Pantelis, D., Lingohr, P., Fimmers, R., Esmann, A., Randau, T., ... Wehner, S. (2016). SmartPill[®] as an objective parameter for determination of severity and duration of postoperative ileus: study protocol of a prospective, two-arm, open-label trial (the PIDuSA study). *BMJ Open*, 6(7), e011014. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-011014>
- Wang, R., Mohammadi, M., Mahboubi, A., & Taherzadeh, M. J. (2021). In-vitro digestion models: a critical review for human and fish and a protocol for in-vitro digestion in fish. *Bioengineered*, 12(1), 3040–3064. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1940769>
- Washington, N., Washington, C., & Wilson, C. (2000). *Physiological Pharmaceutics* (1st. editi). London: CRC.
- Wickham, M. J. S., Faulks, R. M., Mann, J., & Mandalari, G. (2012). The design, operation, and application of a dynamic gastric model. *Dissolution Technologies*. <https://doi.org/10.14227/DT190312P15>
- Wright, N. D., Kong, F., Williams, B. S., & Fortner, L. (2016). A human duodenum model (HDM) to study transport and digestion of intestinal contents. *Journal of Food Engineering*, 171, 129–136. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2015.10.013>
- Zhong, C., & Langrish, T. (2020). A comparison of different physical stomach models and an analysis of shear stresses and strains in these system. *Food Research International*, 135, 109296. <https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2020.109296>

Productos académicos

Artículos de revista

Donis-Rabanales, F., López-Ruiz, T., Ruiz-Huerta, L., Ascanio, G., Brito-de la Fuente, E., & Caballero-Ruiz, A. (2022). Development of an in vitro distal gastric simulator to mimic the mechanical action of the human stomach. *Food Research International*, 161, 111902. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111902>

Artículos de congreso

Caballero Ruíz, A., Escalona Ortiz, M., Donis Rabanales, F., López Ruíz, T., Ascanio, G., & Ruíz Huerta, L. (2020). Sistema de medición de presión para simuladores gástricos. *Memorias Del Congreso Nacional De Ingeniería Biomédica*, 7(1), 171–178. Recuperado a partir de <https://memoriascnib.mx/index.php/memorias/article/view/760>

Donis Rabanales, F., Montalvo González, J., López Ruiz, T., Ruíz Huerta, L., & Caballero Ruiz, A. (2020). Protocolos de digestibilidad para modelos gástricos in vitro. *Memorias Del Congreso Nacional De Ingeniería Biomédica*, 7(1), 385–392. Recuperado a partir de <https://memoriascnib.mx/index.php/memorias/article/view/787>