

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, BIOQUÍMICAS
Y BIOTECNOLÓGICAS
PROGRAMA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**“EFECTO DE LA *Spirulina platensis* EN LAS ÚLCERAS GÁSTRICAS
INDUCIDAS POR INMOVILIZACIÓN EN *Rattus norvegicus* VARIEDAD
SPRAGUE DAWLEY, AREQUIPA 2012**

Tesis presentada por la Bachiller

**GABRIELA MARIET PINTO
RODRIGUEZ**

**Para optar el Título Profesional de
QUÍMICO FARMACEUTICO**

ASESOR: Mag. HENRY DÍAZ MURILLO

AREQUIPA – PERÚ

2013

DEDICATORIA

*Con todo mi amor y cariño.
A ti DIOS que me diste la oportunidad de vivir y de regalarme una
familia maravillosa.*

*Con mucho cariño principalmente a mis
padres que siempre están conmigo.
Aunque hemos pasado momentos
difíciles siempre están apoyándome
y brindándome todo su amor, por todo
ésto les agradezco de todo corazón,*

*Y a mis abuelitas Ofita y Olguita
Gracias por su amor y colaboración
en todo momento, por estar siempre
con mi hijita,*

*A mi Hijita Camila por ser la fuerza
que me ha impulsado seguir adelante
y ser la razón de mi vida,
A ti Ángel por apoyarme en todo momento,*

*A mis hermanos Henry y Katherin,
gracias por estar siempre conmigo y
brindarme su apoyo, los quiero
mucho.*

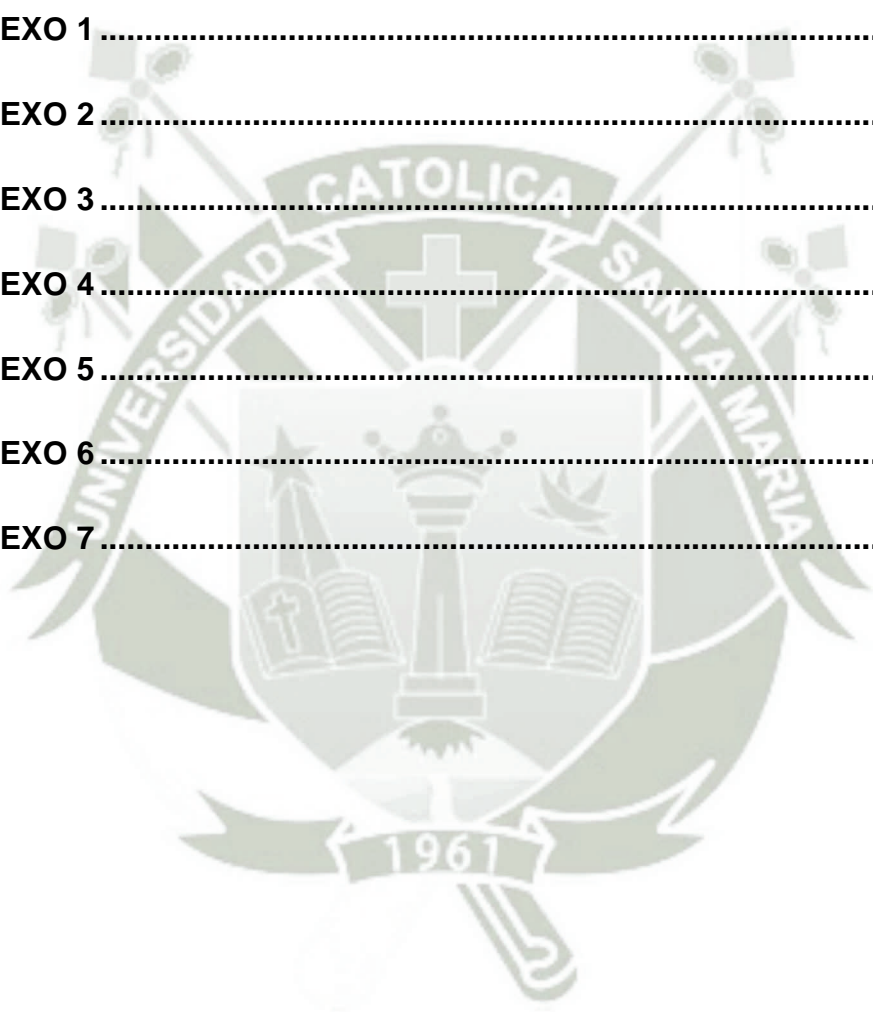
*Quiero agradecer a toda mi familia, a mis profesores y a todas las personas que
me brindaron su apoyo, amistad y afecto, por sus consejos y valiosas
observaciones.*

Gabriela Mariet Pinto Rodríguez

INDICE

	Pág
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
HIPÓTESIS	6
OBJETIVOS.....	7
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO.....	8
1.1 Gastritis.....	8
1.1.1 Gastritis Aguda.....	8
A. Etiología y clasificación.....	9
B. Formas clínicas especiales.....	9
1.1.2 Gastritis crónica.....	13
1.2 Úlcera gástrica.....	17
1.2.1 Erosiones y úlceraciones gástricas agudas.....	18
1.2.2 Factores etiológicos.....	19
1.2.3 Anatomía patológica.....	22
1.3 El estrés.....	24
1.4.1 Biología del estrés.....	25
1.4 Curación de una herida.....	26
1.4.1 Retracción de la herida.....	27
1.4.2 Reparación.....	27
1.4.3 Regeneración.....	28
1.5 Agentes Antiulcerosos.....	29
1.5.1 Farmacológicos.....	29
1.5.2 Alternativo.....	31
CAPITULO II: MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
2.1 MATERIAL.....	37
2.2 MÉTODOS.....	38
2.3 ANÁLISIS HISTOLÓGICO POR MÉTODO DE HARRIS (8).....	41
2.4 DIAGNOSTICO HISTOLÓGICO.....	44
2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	46
CAPITULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	48

3.1	EVALUACIÓN MACROSCÓPICA Y MICROSCÓPICA DE ESTÓMAGO.....	48
3.2	EVALUACIÓN HISTOLÓGICA.....	53
	CONCLUSIONES	66
	RECOMENDACIONES.....	67
	BIBLIOGRAFÍA	68
	ANEXO 1	71
	ANEXO 2	73
	ANEXO 3	74
	ANEXO 4	75
	ANEXO 5	76
	ANEXO 6	77
	ANEXO 7	79



RESUMEN

Se evaluó la acción antiulcerosa de extracto acuoso de *Spirulina platensis* en *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley con úlceras inducidas por inmovilización realizada en el Bioterio de Fisiología Animal de la Escuela Profesional de Biología de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa y en el laboratorio de Patología del Hospital CASE ESSALUD, durante los meses de Noviembre 2012 a Febrero del 2013.

Se utilizaron 24 ratas machos de la especie *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley con pesos de 250 a 300 g y de 3 a 4 meses de edad, los cuales fueron sometidos a estrés por inmovilización por el método de Rossi y Col., para evaluar los efectos del extracto de *Spirulina platensis* y ranitidina.

Se empleó 4 tratamientos a dosis: 1 g/kg y 2 g/kg de extracto acuoso de *Spirulina platensis* (33.3 g%) y 15 mg/kg de ranitidina y el grupo control (sin tratamiento). Se evaluó el grado de daño macroscópico (según la escala de Coleman) y el daño microscópico (según la escala de Lacy e Ito) para comparar la eficacia de los tratamientos.

Se observó que el daño ulceroso macroscópico causado en ratas control es de grado 5, en tanto que el microscópico es de grado 3; no se encontró daño ulceroso macroscópico ni microscópico en el tratamiento con ranitidina a dosis 15 mg/kg de peso corporal; se obtuvo efecto antiulceroso significativo ($p > 0.05$) con el extracto acuoso de *Spirulina platensis* a dosis 2 g/kg de peso corporal que redujo el daño ulceroso macroscópico y microscópico a grado 1; el daño macroscópico de grado 2 se observó luego del tratamiento con extracto acuoso de *Spirulina platensis* a dosis 1 g/kg. de peso corporal

En conclusión, se comprobó que el extracto acuoso de *Spirulina platensis* a dosis de 2 g/kg. de peso corporal y el de ranitidina a dosis 15 mg/kg. de peso corporal tienen efecto antiulceroso parecido sobre las lesiones de la mucosa

gástrica inducidas en ratas, sometidas a estrés por inmovilización, siendo estos los que presentan mayor acción reparativa y regenerativa.



INTRODUCCIÓN

La ulceración gástrica es la pérdida focal del tejido de la mucosa y parte de la submucosa gástrica, la cual está relacionada a la pérdida continua de la barrera de protección, la misma, que en condiciones normales suele evitar la irritación y autodigestión de la mucosa. En la actualidad la prevalencia de úlceras gástricas va de un 10% a 15% a nivel mundial, afectando tanto a hombres como a mujeres, entre 20 a 70 años de edad, siendo así más frecuente en hombres que en mujeres.(5).

El aumento de riesgo de úlceras gástricas, se debe a que la mucosa está permanentemente sometida a una serie de agresiones como el ácido clorhídrico, la pepsina, reflujo biliar, consumo del alcohol, el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), especialmente del ácido acetilsalicílico (aspirina), *Helicobacter pylori*, estrés entre otros, los mismos que ocasionan un desbalance entre las fuerzas agresivas y la barrera de protección de la mucosa. Actualmente se sabe que el *Helicobacter pylori* cumple un reconocido rol patogénico en la úlcera duodenal, donde la prevalencia de la infección es de 90 a 95%. Se calcula que aproximadamente el 50% de la población adulta lo padece, el 20% de los niños menores de 10 años y el 80% de las persona mayores de 70 años, se pueden encontrar infectados por el *helicobacter pylori* (3).

Por otro lado, se ha determinado que el 50% al 80%de las hemorragias digestivas atendidas hospitalarias presentan antecedente de haber utilizado AINEs de manera reciente. También se determinó, que la generación de la úlcera gástrica, puede darse a la vez, por *Helicobacter pylori* y AINEs, esto en un relación de 60% a 80%. Los Estudios realizados en la población peruana ha demostrado que el 91% de casos de gastritis crónica activa, 73% de pacientes con úlcera gástrica y 87% de casos de úlcera duodenal, se estarían dando a causa del *Helicobacter pylori* (33).

Es así, que las sustancias que se suelen usar para el tratamiento de las úlceras gástricas están dirigidas a inhibir la secreción ácida y aumentar la resistencia de la mucosa, las cuales deben neutralizar o remover el ácido del contenido gástrico, por ello es que se usan bloqueadores de receptores de H₂ de la histamina como la cimetidina, ranitidina, nizatidina y famotidina, que producen una reducción eficaz de las respuestas ácidas debido a que eliminan el efecto potenciador de la estimulación de estos receptores sobre las respuestas de otros estímulos (14).

El tratamiento de las úlceras gástricas ha llevado a la búsqueda de nuevos fármacos o sustancias naturales que ayuden a la cicatrización de las úlceras, y es por ello, que hoy en día la base del tratamiento de las úlceras debe iniciarse siempre con terapias no farmacológicas como el manejo de la dieta y el uso de medicina naturista.

Siendo la espirulina, una alga verde-azulada (cianofita), con proteínas de alta calidad y de fácil digestibilidad, rica en aminoácidos esenciales y no esenciales, la cual presenta otros componentes como la Clorofila, que ayuda a disminuir y retrasar la secreción de pepsina; la Ficocianina, que estimula enormemente la actividad linfocitaria; las enzimas que aportan equilibrio al metabolismo y a la digestión, activando además el sistema inmunológico; con una variedad de antioxidantes naturales entre los que se destacan el beta-caroteno, , que retardan el proceso de envejecimiento de las células , vitamina E, y minerales precursores de enzimas antioxidantes como el zinc, cobre y manganeso.

Actualmente en nuestro país la espirulina es muy usado por sus muy conocidas propiedades hepatoprotectoras, hipocolesterolemiantes, como aditivo alimentario, antiulceroso, aunque esta última forma es muy poca difundida en nuestro medio. Es por ello que nos resulta de gran interés el estudio del efecto de la Spirulina para tratar las úlceras gástricas, dado que en nuestro medio no existen

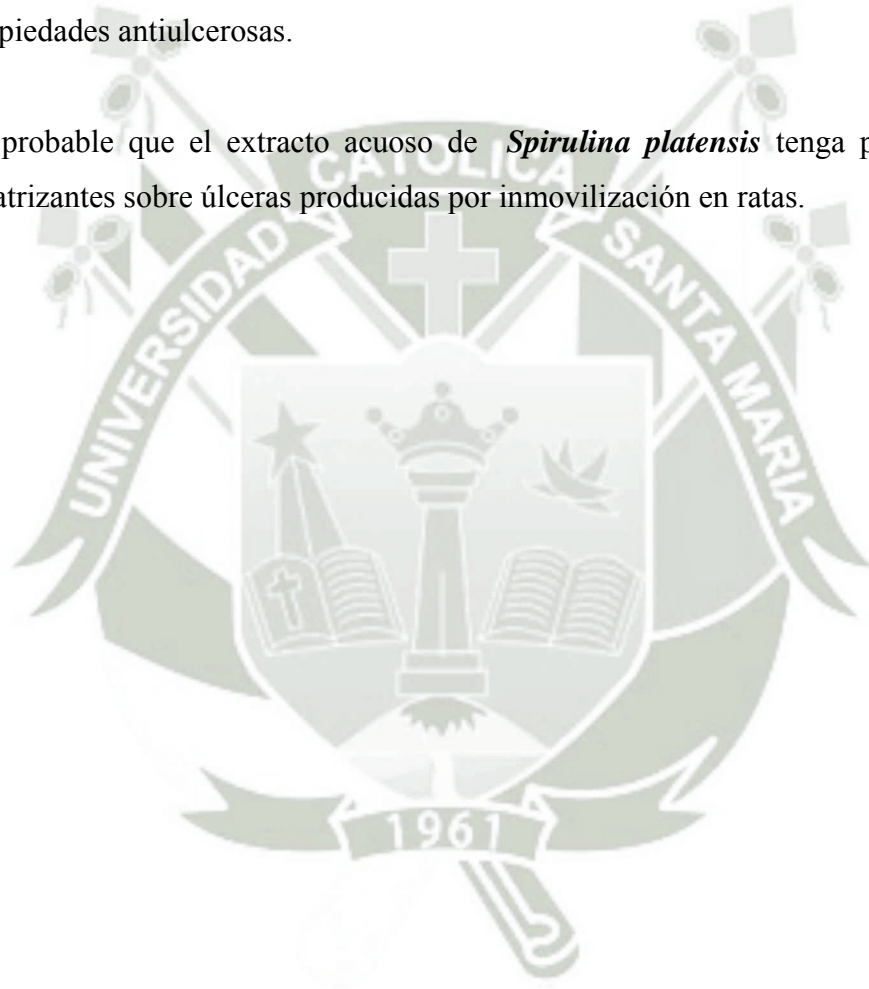
estudios relacionados a dichos efectos, y con el fin de contribuir con la búsqueda de nuevos agentes que ayuden al tratamiento de úlceras gástricas, es que proponemos la investigación del efecto de *Spirulina platensis* “espirulina” para el tratamiento de dichas úlceras, puesto que en anteriores investigaciones se demuestra, que dicha alga por su composición fitoquímica posee efectos antiinflamatorios y cicatrizantes.



HIPÓTESIS

Dado a la información científica *Spirulina platensis* tiene en su composición fitoquímica sustancias antiinflamatorias y la información tradicional le confiere propiedades antiulcerosas.

Es probable que el extracto acuoso de *Spirulina platensis* tenga propiedades cicatrizantes sobre úlceras producidas por inmovilización en ratas.



OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de la *Spirulina platensis* en las úlceras gástricas inducidas por inmovilización en *Rattus Norvegicus* Variedad *Sprague Dawley*

OBJETIVO ESPECIFICOS

1. Inducir úlceras gástricas por estrés a las *Rattus Norvegicus* Variedad *Sprague Dawley*
2. Determinar las dosis adecuada de *Spirulina platensis* para la administración a *Rattus Norvegicus* Variedad *Sprague Dawley* con úlceras gástricas inducidas por estrés.
3. Evaluar los efectos de *Spirulina platensis* en las úlceras gástricas por método de Coleman , Lacy e Ito en *Rattus norvegicus* variedad *Sprague Dawley*,

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Gastritis

Se denomina gastritis a toda lesión inflamatoria que afecte la mucosa gástrica; desde el punto de vista evolutivo se dividen en aguda y crónica. Los factores etiológicos difieren en uno y otro tipo evolutivo, así como su naturaleza y elementos histopatológicos. En las gastritis agudas predominan las lesiones necróticas, ulceradas, con predominio de infiltrados de polimorfonucleares; en las crónicas no hay necrosis ni lesiones ulceradas y los infiltrados inflamatorios suelen ser de células redondas linfomonoplasmocitarias. (4).

1.1.1 Gastritis Aguda

La gastritis aguda constituye una entidad nosológica con manifestaciones clínicas muy variadas, que comprenden desde formas asintomáticas hasta cuadros clínicos graves con hemorragias digestivas altas, intensas (gastritis hemorrágica) o importante síndrome general infeccioso con compromiso del estado general (gastritis flemonosa). Esta variabilidad clínica es consecuencia de la diversidad y multiplicidad etiológica. La presentación y el desarrollo de los síntomas y signos clínicos siguen un curso agudo; así mismo, las lesiones macroscópicas y microscópicas de la mucosa gástrica se caracterizan por edema y congestión de intensidad variable que se limitan al epitelio, excepto en la variedad flemonosa. Están acompañadas por infiltrados inflamatorios compuestos sobre todo por neutrófilos. En la variedad flemonosa se produce necrosis del epitelio y de las capas subyacentes y puede formarse un absceso que ocupa amplias zonas de la pared gástrica, con lesiones extensas de la capa muscular que en ocasiones alcanzan la serosa. En las formas agudas por ingestión de cáusticos aparecen necrosis y lesiones histológicas profundas (4)..

En gran número de pacientes con gastritis aguda el diagnóstico se establece sin estudio histopatológico de la biopsia gástrica porque, por lo general es una enfermedad autolimitada, con manifestaciones clínicas pasajeras. En las formas graves (flemonosa, cáustica, hemorrágica), las lesiones macroscópicas son suficientemente demostrativas para que la biopsia no resulte necesaria.

A. Etiología y clasificación

Hay diversas causas de gastritis aguda algunas corresponden a agentes agresores que proceden del exterior, y otras a productos metabólicos del interior del organismo. Sobre la base de estos dos grandes mecanismos etiológicos se las ha clasificado en exógenas y endógenas, que tienen numerosas causas posibles (3).

B. Formas clínicas especiales

Algunos pacientes muestran síntomas característicos y propios de la lesión de la mucosa gástrica y de la etiología. De ahí la conveniencia de establecer formas clínicas diferenciales como la gastritis por cáusticos, la flemonosa y la hemorrágica (4).

a) Gastritis por cáusticos

Estas gastritis son más frecuentes en los niños, por ingestión accidental de lejía, sulfumán y otras sustancias cáusticas empleadas en la limpieza doméstica. En los adultos, la ingestión de estos productos cáusticos es generalmente voluntaria y con intención de suicidio. En ocasiones, tanto en los niños como en los adultos, las lesiones por cáusticos se producen al ingerir vino o sustancias refrescantes guardadas en botellas que estuvieron

previamente en contacto con el producto cáustico o bien porque este fue almacenado en recipientes etiquetados de aquellas bebidas.

La gravedad de las lesiones y la intensidad del cuadro clínico dependen de la naturaleza química del cáustico, de la cantidad y del tiempo de permanencia en el tubo digestivo. Las lesiones se producen en la mucosa de la boca, la faringe, el esófago y el estómago, y son más intensas en aquellas zonas donde el cáustico permanece más tiempo (regiones próximas a los esfínteres cardias y píloro); estas lesiones ulceradas pueden evolucionar hasta convertirse en estenosis (4)..

b) Gastritis flemonosa

La gastritis flemonosa (supurativa) se produce en personas debilitadas, inmunodeprimidas o ancianas. Suele presentarse en el curso de una sepsis general por gérmenes anaerobios o Gram negativos, formadores de gas, en la forma enfisematosa (33).

c) Gastritis hemorrágica

Es una forma especial de gastritis aguda, la más frecuente, a menudo grave y hasta mortal. Se la conoce también con el nombre de lesiones agudas de la mucosa gástrica (LAMG) o con el de erosiones y úlceras múltiples agudas de la mucosa gástrica. Otras lesiones incluidas en este concepto son las úlceras de estrés. Como su nombre indica, se caracteriza por la aparición de erosiones y úlceras superficiales múltiples extendidas por la mucosa del cuerpo y el antro, e incluso el duodeno, junto a zonas de mucosa enrojecida y con pequeñas petequias. Clínicamente se manifiesta por hematemesis y/o melenas de cuantía diversa, pero siempre hay que tener en cuenta que en muchos pacientes se

desarrollan en forma asintomática o bien por un cuadro oligosintomático, con astenia y fácil fatigabilidad debidas a la anemia crónica hiposiderémica consecuencia de pérdidas sanguíneas intermitentes que pasan inadvertidas (4).

La incidencia de la gastritis hemorrágica es variable, según las series publicadas y el centro hospitalario que ha realizado el estudio, ya que los grupos de pacientes examinados son heterogéneos en lo que respecta a la edad, las enfermedades asociadas y la clase social. La proporción de casos de LAMG entre los pacientes con hemorragia atendidos en los hospitales españoles es del 15-25 %, y es la segunda entidad después de la úlcera péptica.

Las principales causas, son el consumo de aspirina y otros fármacos gastroerosivos. En un elevado número de pacientes no se puede averiguar la causa, pese a un interrogatorio e investigación minuciosos.

Los posibles mecanismos patogénicos son varios, si bien su grado de responsabilidad difiere según la causa: *a)* disminución del flujo sanguíneo del plexo vascular submucoso gástrico por vasoconstricción, especialmente responsable en las situaciones de estrés, quemaduras extensas, politraumatismos y enfermedades graves; *b)* hipersecreción gástrica de ácido y pepsina en las lesiones del sistema nervioso central, lo que explica que las úlceras sean de mayor diámetro y más profundas, y *c)* alteración y rotura de la barrera gástrica causada fundamentalmente por ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que facilitan la retrodifusión de H^+ , con la consiguiente lesión directa del epitelio gástrico; otras vías patogénicas serían la estimulación de los mastocitos y células principales, lo que

aumenta la secreción de histamina y otras sustancias mediadoras de la respuesta inflamatoria e incrementa la secreción clorhidropéptica, perpetuando el círculo vicioso; por otra parte, se estimula el plexo nervioso, lo que origina la contracción de la *muscularis mucosae* y ejerce una acción vascular directa con vasodilatación y congestión, facilitando la formación de petequias y edema (4).

Los mecanismos expuestos causan las lesiones de la mucosa gástrica y duodenal, que se manifiestan con intensidad variable, desde la vasodilatación y el edema hasta la extravasación de sangre y necrosis del epitelio gástrico con formación de un punteado hemorrágico, erosiones y úlceras de diverso tamaño y profundidad, que por lo general no sobrepasan la *muscularis mucosae* (4).

– ***Causas de las gastritis hemorrágicas***

Ácido acetilsalicílico y derivados.

AINES.

Quemaduras extensas (úlceras de Curling).

Lesiones del SNC (úlceras de Cushing).

Politraumatismo.

Otros fármacos potencialmente gastroerosivos.

Alcohol.

Desconocida.

En ocasiones se han administrado estas sustancias vasoactivas por vía intraarterial mediante arteriografía del tronco celíaco. El tratamiento quirúrgico urgente para detener la hemorragia debe ser excepcional, por la elevada mortalidad y porque muchas veces exige la aplicación de técnicas quirúrgicas con resecciones gástricas muy amplias. Las indicaciones son difíciles de

establecer; en general, la cirugía está indicada cuando la hemorragia no se detiene con el tratamiento conservador convencional y cuando el paciente ha recibido diez o más unidades de sangre o concentrados de hematíes. Las técnicas quirúrgicas varían según las lesiones de la mucosa gástrica que dan origen a la hemorragia; la técnica ideal es la vagotomía supraselectiva con hemostasia local y sutura de las úlceras de mayor diámetro. Otra opción es la vagotomía troncular con hemostasia local y piloroplastia. A pesar de estas técnicas, las recidivas son frecuentes, lo que obliga a la práctica de reoperaciones con procedimientos quirúrgicos más agresivos y que entrañan mayor mortalidad; la más aconsejable es la gastrectomía subtotal. (4).

1.1.2 Gastritis crónica

Se denomina gastritis crónica a la inflamación inespecífica de la mucosa gástrica, de etiología múltiple, con mecanismos patogénicos diversos, que se caracteriza por lesiones histológicas crónicas, localizadas en el antro, en el cuerpo gástrico o en ambos. Su evolución es progresiva, por lo cual algunas lesiones inflamatorias superficiales de la mucosa gástrica pueden terminar en atrofia.

Los estudios epidemiológicos sobre gastritis crónica en España son escasos, por lo que se desconocen los datos de incidencia y prevalencia aplicables a la totalidad de la población; se sabe que aumenta con la edad. Desde que se aceptó que el agente etiológico principal es la infección por *H. pylori*, los estudios epidemiológicos de esta infección han sido muy numerosos. Puesto que todos los pacientes infectados por este microorganismo padecen cierto grado de gastritis crónica, se puede inferir la prevalencia de la enfermedad analizando los datos epidemiológicos de infección gástrica por *H. pylori*.(33).

En general se acepta que en los países en vías de desarrollo, con un sistema sanitario deficiente, escasa educación y bajo nivel cultural, así como bajos ingresos económicos, la prevalencia de gastritis crónicas asociadas con infección por *H. pylori* es del 60-80 % en los niños y del 100 % en los adultos y ancianos. En cambio, esta prevalencia disminuye en los países desarrollados, con mejor nivel educacional y cultural, legislación e infraestructura sanitarias adecuadas y generalizadas a todos los grupos sociales y mayor nivel económico; la prevalencia en la población infantil de estos países desarrollados es del 5-10 % y en los adultos sube a un 20-30 %, aunque a partir de los 40 años puede llegar a un 60-70 %. En lo que respecta a España, se realizó un estudio multicéntrico nacional coordinado personalmente sobre 3.580 pacientes dispépticos sometidos a endoscopia y se llegó al diagnóstico de gastritis crónica en el 65 % de los casos mediante examen histopatológico. También se desconocen los datos sobre la prevalencia de las distintas formas de gastritis crónica, si bien parece que para la atrofia gástrica es de alrededor del 5 % (4)

A. Factores etiológicos y patogénicos

Son múltiples y pueden agruparse en: *a)* infecciosos, *b)* irritantes químicos, *c)* inmunológicos y *d)* genéticos. En cuanto a la etiología infecciosa, varios gérmenes pueden causar lesiones inflamatorias del tipo de la gastritis crónica. La mayor prevalencia la alcanza *H. pylori*, como lo demuestran numerosos estudios en los cuales aparece como agente causal en las gastritis crónicas de antro asociadas con úlcera duodenal; también se ha demostrado su presencia en las gastritis focales asociadas a úlcera gástrica y en las gastritis de antro y cuerpo (pangastritis) sin lesión ulcerosa. La colonización comienza en el antro debido a la actividad de su enzima ureasa; los flagelos que posee le permiten movimientos que facilitan su desplazamiento a través del moco hasta llegar a la superficie del epitelio gástrico; otras enzimas, entre las cuales las más importantes son las proteasas, las lipasas, la

fosfatasa y la citocinavacuolizante, le ayudan a penetrar el epitelio; allí se inicia la inflamación con la participación de leucocitos polimorfonucleares y células redondas linfáticas y plasmocitarias que dan lugar a mecanismos inmunológicos con liberación y participación de diversas citocinas, las cuales completan el mecanismo de la lesión inflamatoria al favorecer la producción de diversos mediadores inflamatorios. Otras bacterias de la especie *Helicobacter*, como *Gastrospirillum hominis*, pueden infectar la mucosa gástrica en forma excepcional. El CMV lo hace en los pacientes inmunodeficientes. Entre los irritantes químicos, la elevación del pH intragástrico por la alcalinidad de la secreción duodenal y la acción irritante de la bilis (alcalina y con el factor detergente asociado de las sales biliares) son factores etiopatogénicos de las gastritis crónicas; esta situación se produce especialmente en los estómagos operados con resecciones anastomosis tipo Billroth II. En la década de los sesenta se identificaron factores inmunológicos en las gastritis de cuerpo con atrofia gástrica que cursan con aclorhidria y anemia perniciosa. De este modo se detectaron anticuerpos anticélulas parietales, antifactor intrínseco, del tipo bloqueante en un 70 % y del tipo unión (*binding*) en un 30 %. En algunos estudios recientes se ha comprobado la existencia de un subgrupo de anticuerpos anticélulas parietales específicos para el citoplasma que podría contribuir a la destrucción de la célula parietal por una reacción citotóxica dependiente del anticuerpo. También parece demostrado que el principal antígeno microsómico de la célula parietal es la membrana canalicular ATPasa- H^+ / K^+ , lo que explicaría la aclorhidria que se establece en la atrofia gástrica. Asimismo, se han demostrado alteraciones de la inmunidad celular cuyo mecanismo etiológico exacto no se conoce con certeza. En la actualidad se acepta que la infección por *H. pylori* en individuos con predisposición genética puede originar esta forma de gastritis crónica atrófica. Según los datos experimentales y las observaciones

clínicas, los factores genéticos parecen favorecer la producción de gastritis crónicas atróficas. En efecto, se ha conseguido reproducir gastritis crónicas atróficas semejantes a las gastritis humanas autoinmunes en animales a los que se les practicó timentomía en los primeros días de vida, pero sólo en aquellos con un determinado componente genético. Entre las observaciones clínicas que apoyan esta hipótesis se destaca la asociación de anemia perniciosa, tiroiditis, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes en los pacientes con gastritis crónicas atróficas y autoanticuerpos (3)..

Las lesiones afectan el epitelio superficial y las capas más profundas en relación con la progresión y evolución. Al considerar a *H. pylori* como agente etiológico predominante se han estudiado sus acciones lesivas sobre la mucosa gástrica; sobre el epitelio produce degeneración citoplasmática con necrosis celulares, en las cuales los restos celulares son sustituidos por colonias bacterianas, lo que da origen a pequeñas erosiones; las lesiones son más intensas en los cuellos glandulares y esto contribuye a que la lesión progrese hasta la atrofia, porque las células del cuello son las únicas que poseen capacidad regenerativa; otra respuesta inflamatoria está constituida por los infiltrados con predominio de polimorfonucleares y de linfocitos, en proporción variable según la forma de gastritis (4)..

Las células polimorfonucleares se desplazan desde los capilares de la lámina propia hasta el epitelio superficial, al que atraviesan para depositarse en la luz de las foveolas y en el moco extracelular; en cambio, los linfocitos y las células plasmáticas permanecen en la lámina propia donde si son abundantes, constituyen folículos linfoides, a veces muy prominentes. Otras células presentes son los macrófagos y los eosinófilos, aunque en menor cantidad. La inflamación no está extendida de manera uniforme en el antro y el cuerpo; cuando se localiza en el antro, se denomina gastritis antral

difusa, suele asociarse con úlcera duodenal y no es precursora de carcinoma gástrico. Otras veces la inflamación es multifocal y difusa, con pérdida focal de glándulas y sustitución por epitelio de tipo intestinal; esto da origen a focos de metaplasia intestinal que inicialmente se localizan en la incisura angular, para extenderse después a las porciones antrales distales y corporales proximales de la curvatura menor; por último, se extienden a las caras anterior y posterior de todo el estómago; esta forma es más frecuente en Japón y en grupos sociales de bajo nivel socioeconómico, predispone al carcinoma gástrico y la lesión displásica celular es una lesión preneoplásica. En la gastritis tipo A, de probable mecanismo autoinmune, la atrofia glandular es la lesión predominante y se localiza en el cuerpo.

Hay varias clasificaciones basadas en las lesiones histopatológicas y en la etiología; existen tres tipos: gastritis superficial, gastritis atrófica y atrofia gástrica; estos autores admiten también la posibilidad de lesiones inflamatorias antrales independientes de las del cuerpo gástrico. Entre los factores que condicionan la clasificación se incluyen las lesiones de metaplasia intestinal, las características del infiltrado celular inflamatorio como signo de actividad aguda y la gravedad de la atrofia de la mucosa gástrica (4)

1.2 Úlcera gástrica

La úlcera gástrica es una zona de escoriación de la mucosa causada por la acción digestiva del jugo gástrico, que atraviesa la *muscularis mucosae* y puede llegar hasta las capas más profundas de la pared gástrica. Es un padecimiento debido a un defecto en la resistencia de la mucosa gástrica.(3).

Las úlceras gástricas pueden ser únicas o múltiples, grandes o pequeñas, agudas o crónicas. El diámetro varía de varios milímetros a varios centímetros y la profundidad de 1 a 2 cm ó más. Se localizan preferentemente

a lo largo de la curvatura menor, en o alrededor de la zona límite entre la mucosa del cuerpo y antro, con menor frecuencia en la curvatura mayor.

Macroscópicamente la úlcera gástrica es bien característica. Es una ulceración circular u ovalado, de 0,5 a 4 cm de diámetro, socavada, con paredes bastante perpendiculares y base plana. Los bordes de la úlcera pueden estar algo elevados como resultado del edema inflamatorio, y la base puede ser plana o estar ocupada por restos necróticos irregulares. Microscópicamente el carácter de la reacción inflamatoria depende de la duración del estado patológico.

En la etapa aguda, la exudación serosa y fibrosa puede guardar relación con infiltración polimorfonuclear intensa y dilatación vascular en los bordes del defecto. En etapa crónica, los bordes y la base de la úlcera presentan proliferación fibroblástica y cicatrización notable, con acumulación de linfocitos, histiocitos y células plasmáticas, también pueden presentarse abundantes eosinófilos, sobre todo cuando una proteína extraña entra a la célula desde la cavidad del estómago y sensibiliza el tejido subyacente.

En las úlceras pépticas de larga duración, este infiltrado de tipo mononuclear se extiende hacia las capas profundas de tejido subyacente (4)

1.2.1 Erosiones y úlceraciones gástricas agudas

Las lesiones gástricas focales agudamente desarrolladas pueden aparecer después del estrés severo, cualquiera fuera su naturaleza; de aquí, la designación de úlceras por estrés.

Generalmente hay múltiples lesiones localizadas principalmente en el estómago pero ocasionalmente involucrando al duodeno. Ellas van en profundidad desde meros desprendimientos del epitelio superficial a lesiones más profundas que involucran el grosor mucosal entero. Las erosiones superficiales son luego en esencia, una extensión de gastritis aguda erosiva. Las lesiones más profundas comprenden úlceraciones bien

definidas pero no son precursoras de úlcera péptica crónica teniendo una patología totalmente diferente (5).

Las úlceras por estrés son más comúnmente encontradas en pacientes con shock, quemaduras extensas, sepsis o trauma severo, tumores cerebrales y después de cirugía intracraneal (úlceras de Cushing). Los agentes farmacéuticos, especialmente los AINES, también pueden causar ulceración gástrica aguda.

No se conoce bien la génesis de los defectos agudos de la mucosa. La acidosis sistémica, un hallazgo común en estos procesos clínicos, puede contribuir a la alteración de la mucosa, presumiblemente gracias a la bajada del pH intracelular de las células de la mucosa, ya de por sí hipóxicas por la vasoconstricción esplácnica producida por el estrés

Las úlceras gástricas agudas tienen menos de 1 cm de diámetro, son circulares y raramente penetran más allá de la mucosa. La base presenta una coloración parda oscura, a consecuencia de la digestión ácida de la hemorragia acompañante. Se encuentran en cualquier parte del estómago, puede ser única o más frecuentemente múltiples. Microscópicamente son lesiones abruptas, puede haber cierta infiltración de sangre en la mucosa y submucosa, y cierta reacción inflamatoria. Es destacable la ausencia de cicatrización y engrosamiento de los vasos sanguíneos, como se ve en las úlceras pépticas crónicas. Cuando desaparecen los factores causantes, tiene lugar la curación con reepitelización completa (4)

1.2.2 Factores etiológicos

- a) **Sexo:** La úlcera gástrica es más frecuente en el hombre en una proporción de 3:1.
- b) **Edad:** Es más frecuente entre los 40 a 60 años. La úlcera se puede presentar en cualquier edad. Siendo más frecuente la gastritis crónica a mayor edad, es explicable que la úlcera gástrica también lo sea.

c) **Genéticos:** Se observa una diátesis ulcerosa en muchas familias. Este hecho no es fácil de probar, pero no infrecuente de observar. La enfermedad ulcerosa representa un grupo heterogéneo de trastornos, y se cree que diferentes factores patogénicos operan en diferentes familias cuyos miembros tienen úlceras.

Hay mayor incidencia (de 1-3 veces) en personas del grupo sanguíneo A.

Otros factores genéticos son el número de células epiteliales, la herencia de la masa glandular ácido péptica y la capacidad de segregar ácido y pepsina ligada a ella; el modo de tal herencia todavía no se conoce.

d) **Tabaco:** El consumo de cantidad apreciable de cigarrillos se asocia con un incremento de la úlcera, sobre todo duodenal. Lo que si está claramente establecido es que el retardo de su cicatrización y la recidiva es directamente proporcional a la cantidad de tabaco consumido.

e) **Dieta:** Tampoco existen evidencias que permitan señalar que un tipo especial de dieta, influye en la producción de úlceras.

f) **Geografía:** Es indudable que tenga que ejercer influencia. La acidez basal aumenta en la altura y el "tono vagal" es mayor en esta población. En nuestro medio esta observación es innegable, sobre todo, para la úlcera gástrica.

g) **Situación socio económica:** La úlcera gástrica se daría con más frecuencia en los estratos socioeconómicos mas deprimidos. Se ha postulado que ciertas profesiones son proclives a la úlcera.

h) **Alcohol:** No tiene influencia directa decisiva para explicar que sea una causa importante. La concomitancia con otras enfermedades como la cirrosis en la que podría consumirse más alcohol pueden causar efectos nocivos en la mucosa gástrica citándose una gastropatía hipersecretora

en algunos cirróticos, lo que significa una desvitalización de los epitelios(5).

- i) **Estrés:** No se ha establecido el o los mecanismos por los cuales el estrés emocional contribuye a la formación de úlceras en algunos individuos. Es sabido que los choques emocionales afectan la función gástrica, y que el efecto puede ser tanto inhibidor como excitador, aunque el primero sea más difícil.

Casi todos los médicos piensan que muchos brotes sintomáticos de enfermedad ulcerosa ocurren durante, o poco tiempo después de situaciones estresantes, tanto en sujetos que previamente no tenían úlcera, como en reagudizaciones en personas con úlcera crónica.

Se pretende señalar ciertos rasgos de personalidad características o prevalentes en los ulcerosos.

- j) **Alteraciones fisiopatológicas:** Como el reflujo de bilis con incompetencia del esfínter pilórico, el retardo o alteración del vaciamento gástrico(5).

- k) **AINES y antireumáticos no esteroideos:** El consumo de este tipo de drogas aumenta la incidencia de úlcera, inhibiendo la producción de prostaglandinas.

La Aspirina, prototipo de estas sustancias, se solubiliza y se absorbe rápidamente en el medio ácido del estómago por estar acetilado (ácido acetilsalicílico), en la célula epitelial se diacetila para formar salicilato que causa una lesión directa; por eso se explica que la aspirina con capa entérica y el Sulindac no causan una lesión aguda de la mucosa, pero sí pueden causar úlceras y hemorragia gastroduodenal.

Estos compuestos inhiben la formación de prostaglandinas locales constituyéndose en el factor común probable del efecto general de estos

compuestos que conducen a la formación de las lesiones gástricas de dos tipos:

- Lesiones agudas de la mucosa con erosiones y hemorragias.
- Ulceraciones crónicas(5).

l) Infecciosos: Se ha aislado citomegalovirus (CMV) de úlceras gástricas en algunos sujetos que reciben medicamentos inmunosupresores y en enfermos con mononucleosis por citomegalovirus después de una transfusión. También se ha encontrado *Candida* en úlceras gástricas, de varios pacientes. Se ignora si estos microorganismos ocasionaron las úlceras o se encontraron ahí en forma secundaria.

Se ha relacionado a *Helicobacter pylori* con gastritis y úlcera gastroduodenal. La prevalencia de este microorganismo en los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica es mayor que la de los individuos normales. Este hecho puede indicar una prevalencia incrementada de gastritis crónica en los pacientes con enfermedad ulcerosa (4)

1.2.3 Anatomía patológica

Los bordes de las úlceras son netamente delimitados y sobre elevados (en sacabocado). El lecho ulceroso plano es de color gris e indurado y puede contener sangre coagulada o un vaso sanguíneo erosionado.

El aspecto histológico de la úlcera varía según la actividad, cronicidad y grado de curación. En el estado de necrosis activa son demostrables clásicamente cuatro zonas :

- a. Zona de restos celulares y tejido necrótico
- b. Zona de fibrina con abundantes polimorfonucleares
- c. Zona de granulación inflamatoria
- d. Zona de tejido fibroso de cicatriz sin tejido elástico que forma la base de la úlcera y se extiende lateralmente más allá de los bordes del defecto (8)

Las úlceras agudas pueden sangrar o perforarse. Las lesiones que penetran muy adentro pueden distinguirse únicamente de la úlcera péptica crónica por la ausencia de fibrosis del fondo de la úlcera y por la falta de induración marginal. Estas diferencias son una simple cuestión de tiempo, y es muy posible que cuales quiera de las lesiones agudas se transformen en úlceras redondas crónicas. La úlcera péptica crónica típica es de forma redonda u ovalada y muestra distintos grados de excavación de la mucosa y de las capas más profundas del estómago o de la pared duodenal. Muchas veces la base está cubierta de moco, debajo de la cual se halla una capa de fibrina o de sustancia necrótica de espesor variable, esta capa descansa sobre una base fibrosa que separa el fondo de la úlcera de la serosa. Los bordes de la úlcera están algo engrosados y presentan con frecuencia varios grados de edema, el cual puede invadir varios centímetros de la mucosa circundante. Si el edema es poco pronunciado, puede ser muy evidente el carácter fibrótico de los bordes (8).

Las características de la curación de la úlcera son conocidas. La retracción del tejido fibroso alrededor de la base de la úlcera contribuye a la curación de la misma a causa de disminuir el tamaño del cráter y aproximar los bordes. Antes de producirse la curación es preciso que disminuya el edema y la inflamación aguda de la pared de la úlcera. De este modo los bordes de la úlcera se aplanan y se aproximan más a la base de la úlcera. A medida que se retira la inflamación de la base de la úlcera desaparece el tejido necrótico.

En cuanto a sus caracteres histológicos en la úlcera reciente y aguda, el epitelio de revestimiento ha sido eliminado en la superficie de la úlcera. Se observan pequeñas zonas hemorrágicas en los espacios conjuntivos marginales de la superficie destruida. La capa muscular está destruida por las alteraciones necróticas y apenas si hay lesiones citolíticas unos minutos alrededor de la úlcera. Los procesos de infiltración inflamatoria son escasos y están diseminados por todas las capas de la pared. El edema es intenso y

se encuentra en relación con el extraordinario aumento en el número y calibre de los vasos (8).

En la úlcera crónica se observan alrededor de la zona destruida, y más o menos profunda, procesos inflamatorios que demuestran la tendencia espontánea a la reparación de la pérdida de sustancia. La superficie desnuda está cubierta por una capa fibrinoleucocitaria que reviste el tejido de granulación extremadamente vascularizado, en el fondo de la pérdida de sustancia se observa fibrosis, son frecuentes las lesiones de artritis y esclerosis vascular, así como la neoformación de capilares sinuosos que llegan a formar una especie de plexo en el fondo granulomatoso de la úlcera y en ocasiones alcanzan la superficie en pequeña formación aneurimática.

El curso espontáneo hacia la cicatrización se manifiesta por la desaparición progresiva de los procesos exudativos de la inflamación; por el desarrollo de un nuevo epitelio monoestratificado que se implanta sobre el tejido de granulación, desde los bordes al centro de la úlcera y por la transformación del tejido de granulación en tejido conjuntivo adulto cicatrizal (17).

1.3 El estrés

Suele llamarse estrés al agente, estímulo, factor que lo provoca o estresor. También a la respuesta biológica al estímulo o para expresar la respuesta psicológica al estresor (12).

El término estrés fue elaborado en 1936, en la Universidad Mc Gill de Montreal, por el médico austrocanadiense Hans Selye. Lo definió como una respuesta biológica inespecífica, estereotipada y siempre igual al estresor, mediante cambios en los sistemas nervioso, endocrino e inmunológico, de significado defensivo, que él denominó síndrome general de adaptación.

Seyle descubrió en los animales de experimentación la tríada de la respuesta biológica al estrés. Esta consiste en hipertrofia de la glándula suprarrenal, atrofia del tejido linfoide y úlceras del estómago (12).

1.4.1 Biología del estrés

La respuesta al estrés resulta tan importante para la supervivencia que la naturaleza ha creado un aparato para su organización, regulación y control. Los componentes básicos del aparato del estrés son la CRF y el locus coeruleus.

El factor liberador de corticotrofina (CRF) se localiza en el hipotálamo, desempeña un papel crucial en la coordinación de los componentes endocrinos, vegetativos, inmunitarios y conductuales del estrés. Los factores que estimulan la secreción del CRF son la adrenalina, la serotonina, la acetilcolina y el neuropéptido. Por el contrario, resultan inhibidores de la liberación de CRF, el cortisol y el sistema GABA/benzodiacepina.. Esta hormona actúa sobre la glándula hipófisis y determina la secreción de ACTH y de betaendorfina. Ultimamente se ha demostrado que es capaz de estimular directamente la glándula adrenal y provocar la secreción de cortisol. Además posee un efecto antirreproductivo ya que deprime el eje sexual al inhibir a la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRF). La CRF determina la liberación de somatostatina (STS), por lo que inhibe la secreción de la hormona liberadora de la hormona de crecimiento (GHRH) tanto como a la hormona tiroideoestimulante (TSH). Hasta aquí se han descrito los efectos endocrinos de la CRF. Sin embargo, existen otros tres efectos: los vegetativos, los inmunitarios, y los conductuales (5).

Para conseguir los primeros, la CRF activa el locus coeruleus, la médula adrenal y los nervios simpáticos, y provoca la secreción de adrenalina y noradrenalina. A través de la secreción del cortisol esta hormona deprime indirectamente los medidores de la inflamación y de

la inmunidad. La CRF actúa en forma directa sobre el sistema nervioso y ocasiona conductas de alerta, ansiedad, agresividad, anorexia y disminución del deseo sexual.

El circuito de la actividad química de la CRF se inicia en el hipotálamo, con el balance de los factores que estimulan o inhiben su secreción. Luego, la CRF provoca la secreción de ACTH por la hipófisis, la ACTH estimula la corteza adrenal determinando la secreción de cortisol y, finalmente, el cortisol actúa sobre los receptores de cortisol de las células que segregan la CRF. El circuito se cierra al inhibirse la liberación de la CRF (5).

El locus coeruleus/norepinefrina (LC/NE) está localizado en la región del puente del tronco cerebral, cerca del cuarto ventrículo, el LC es un núcleo cuyas neuronas contienen norepinefrina. Esta formación y la CRF se estimulan mutuamente. Además también es activado por la serotonina y la acetilcolina. El LC/NE es inhibido por el cortisol, el sistema GABA/benzodiazepina y la dinorfina. La actividad de este núcleo provoca la secreción de noradrenalina en la corteza cerebral, el lóbulo límbico, el hipotálamo, la médula espinal y el sistema simpático periférico, con las manifestaciones conductuales de alertamiento y ansiedad (5).

1.4 Curación de una herida

El proceso curativo comprende el reemplazo de tejido muerto por tejido vivo. En la fase inflamatoria inicial de la curación se forma un exudado rico en fibrina y fibronectina. Para que el tejido muerto se pueda reemplazar, las células muertas y todos los otros detritus causados por la lesión deben eliminarse en un proceso que se denomina disolución de la herida. Las células fagocíticas de la respuesta inflamatoria se ocupan de cumplir esta limpieza. Después de la fase inflamatoria, tres mecanismos retracción, reparación y regeneración completan el proceso de curación (3)

1.4.1 Retracción de la herida

Es la reducción mecánica del tamaño de la herida por acción de los miofibroblastos. Este proceso se destaca más en la piel pero contribuye a la curación de los aparatos gastrointestinal y genitourinario. La disminución del tamaño de la herida se obtiene mediante el movimiento centrípeto de los tejidos circundantes. Así la curación se produce más rápidamente porque sólo hay que reemplazar una tercera parte a la mitad del defecto original. Si se impide la retracción, quedan cicatrices grandes y antiestéticas. En cambio si esta es excesiva puede producir contracturas. Los miofibroblastos presentan uniones intercelulares y en ocasiones, están rodeados por una membrana basal. Aparecen en la herida a los 2 a 3 días de producida la lesión. Migran a la herida y su contracción activa reduce el tamaño (3)

1.4.2 Reparación

Es el reemplazo de tejido muerto por tejido de granulación, que eventualmente habrá de madurar a tejido cicatrizal. En la heridas en que solo es afectado el epitelio de revestimiento hablamos de erosiones. Estas lesiones curan exclusivamente por regeneración; es decir la proliferación de células epiteliales circundantes del defecto. En las heridas que llegan al tejido conectivo, la dermis de la piel o lámina propia la mucosa del tubo digestivo, las células mesenquimáticas se activan y proliferan dando origen a fibroblastos activos. Estas células ovales dotadas de abundante citoplasma e intensa actividad mitótica, se detectan a los 2 a 3 días de producida la lesión. Hacia los 4 o 5 días se tornan bipolares y exhiben un abundante retículo endoplasmático rugoso y prominente complejo de Golgi. Sintetizan y secretan componentes de la matriz extracelular como fibronectina, proteoglucanos y colagenosa tipos I y III. El ipso de proliferación derivado de plaquetas, es mitógeno para los fibroblastos. La fibronectina plasmática extravasada como consecuencia de una lesión,

es quimiotáctica para las células mesenquimáticas. En buena parte la proliferación de los fibroblastos depende de la presencia de macrófagos. También es probable que la actividad sintética de los fibroblastos sea modulada por los linfocitos, en particular los interferones (3).

A las 48 a 72 horas de producida la lesión comienza una proliferación vascular que se extiende varios días. Las células endoteliales próximas a la lesión se dividen y forman unos brotes sólidos que parten de los vasos preexistentes. Se forman vacuolas intracitoplasmáticas, y la fusión de varias vacuolas producen una luz. Los brotes vasculares se anastomosan entre ellos para formar un nuevo lecho vascular (3).

1.4.3 Regeneración

Es la sustitución de tejido y células perdidos por tejidos y células nuevas, este proceso ha sido bien evaluado en la piel. Mientras no esté lesionado el tejido conectivo subyacente, el daño del epitelio de revestimiento superficial se repara con facilidad mediante proliferación de células epiteliales en el borde de la herida. Estas células se desprenden de la membrana basal subyacente y aumentan su superficie aplanándose, pero conservan sus contactos con otras células. Así, las células que están en el borde de la herida, con sólo cambiar de forma migran hacia el área denudada sin dividirse. La división ocurre en las células que están un poco detrás del borde de avance. En heridas experimentales, las células del epitelio secretan colagenasa y es probable que también secreten enzimas que digieren a otros componentes de la matriz extracelular. Una vez que la superficie de la herida se ha cubierto por completo, las células migrantes toman contacto entre ellas, éstas recuperan su forma habitual y se adhieren a la membrana basal. La diferenciación continúa, y el epitelio recupera su espesor normal.

Por lo que se ha indicado, la retracción, reparación y regeneración son procesos que participan conjuntamente en la curación de una herida y el resultado final es la cicatrización de la herida correspondiente (3).

1.5 Agentes Antiulcerosos

1.5.1 Farmacológicos

Se dispone de gran cantidad de sustancias para el tratamiento de esta enfermedad. Estos fármacos tienden a promover la cicatrización por uno o varios mecanismos en combinación como: reducir la secreción del ácido, amortiguar el ácido gástrico secretado, aumentar las defensas intrínsecas de la mucosa o la combinación de algunos de estos factores (14).

a) Antagonistas del receptor de histamina₂ (bloqueadores H₂)

Hay varios antagonistas del receptor de histamina₂ para tratar la enfermedad ulceropéptica, la histamina es un secretagogo directo de ácido clorhídrico y estimula la producción de monofosfato cíclico de adenosina (AMP) dentro de las células parietales. El AMP cíclico estimula la secreción de ácido gástrico. Los antagonistas del receptor H₂ bloquean la secreción del ácido al unirse con el receptor de histamina en la célula parietal y bloquear la producción de ácido estimulada por la histamina. Estas sustancias son farmacológicamente bien absorbidas en el tubo gastrointestinal. Su mecanismo principal de depuración es la excreción renal. Está aprobado el empleo de cimetidina y de ranitidina para el tratamiento de úlceras gástricas. En la actualidad se hacen estudios con la famotidina.

Los antagonistas del receptor H₂ interfieren con el sistema microsómico citocromo P₄₅₀ en el hígado y puede causar alteraciones en el metabolismo de fármacos que se basa en el sistema P₄₅₀ para su degradación. La ranitidina es un bloqueador H₂ más específico que la cimetidina y consecuentemente se ha informado de menos interacciones farmacológicas. También pueden producir otros

efectos secundarios como: neurológicos, hepatitis aguda leve, cardiacos (bradicardia), hematológicos (trombocitopenia), renales (elevación de la creatinina sérica) (14).

b) Bloqueadores de la bomba de protones

Como el Omeprazole que es un benzimidazol sustituido que reduce la secreción de ácido al inhibir la ATPasa de hidrógeno y potasio en la membrana apical de las células parietales. Bloquea la producción de ácido por los tres secretadores directos de ácido (gastrina, histamina y acetilcolina) (14).

c) Drogas protectoras de la mucosa

Como el Sucralfato que es un compuesto de sacarosa sulfatada, contiene hidróxido de aluminio. Sólo el 5% del fármaco se absorbe sistémicamente. Su mecanismo de acción parece ser la formación de una barrera protectora en el sitio de la mucosa lesionada (erosión o ulceración). También hay ciertos datos de que puede aumentar la síntesis de prostaglandinas. Tiene mínima capacidad de neutralización del ácido (14).

d) Antiácidos

Los antiácidos facilitan la cicatrización de la úlcera al amortiguar el ácido clorhídrico secretado. La mayor parte de los antiácidos contienen hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio o carbonato de calcio. Así tenemos: Mylanta II, Maalox, Riopan plus, entre otros. (14).

e) Prostaglandinas

Las prostaglandinas (Misoprostol) aumentan la resistencia de la pared del estómago a los ácidos y a dosis altas bloquean la secreción de ácidos. De eficacia similar a los otros grupos de antiulcerosos pero de más efectos secundarios, ya que suele aparecer diarrea en un

10% de los casos. No se puede utilizar en el embarazo. Si parecen ser más efectivos en la prevención de úlceras producidas por los antiinflamatorios.

a) Pirenzepina

Produce un bloqueo nervioso (colinérgico) de la secreción de ácidos, por ello también produce sequedad de boca (3,9%) y visión borrosa (1,7%).

Para el tratamiento de la úlcera se realiza normalmente un tratamiento en periodo agudo de 1 o 2 meses. Como al suspenderlos hay un porcentaje alto de recaídas, se suele hacer un tratamiento de mantenimiento a mitad de dosis (por la noche) durante largos periodos de tiempo. De este modo las recidivas son del 8,5% al 2,5%. mensuales, algo mayores en la úlcera gástrica que en la duodenal

1.5.2 Alternativo

Se utilizan plantas con acción antiulcerosa por su contenido en saponinas triterpénicas y de mucílagos que actúan protegiendo la mucosa gástrica e impidiendo su irritación por los jugos gástricos.

1.6 ESPIRULINA

El nombre de espirulina proviene del latín, de la palabra "espiral o helix" que hace referencia a su aspecto. Es una microalga perteneciente al grupo Cyanobacterium o algas verdeazules por la presencia de clorofila que les da el color verde y phycocianina que les da el color azulado (36).

Tanto la Spirulina spp. como la no-Spirulina spp. están clasificadas como cianobacterias, e incluyen: Aphanizomenon spp., Microcystis spp., Nostoc spp. , y Spirulina spp. La mayoría de los productos comerciales contienen

Aphanizomenon flos-aquae, *Spirulina maxima*, y/o *Spirulina platensis*. Estas algas podemos encontrarlas en las aguas tibias y alcalinas de todo el mundo, especialmente las de México y África Central. La *Spirulina* spp. se cultiva con mayor frecuencia en condiciones controladas y está menos sujeta a contaminación que las especies no espirulínicas que son cultivadas naturalmente (36).

La espirulina es una fuente muy rica de nutrientes que contiene hasta un 70% de proteínas, vitaminas del complejo B, ficocianina, clorofila, betacaroteno, vitamina E y numerosos minerales. De hecho, la espirulina contiene más betacaroteno que las zanahorias.

Durante los últimos años, innumerables publicaciones comentan sobre un valioso suplemento natural de gran beneficio para nuestra salud, alimento comprobado por científicos y consumidores del mundo entero, estamos hablando de la spirulina; esta microalga crece en condiciones ecológicas sin necesidad de herbicidas y pesticidas, contiene una asombrosa cantidad de nutrientes por lo que es ideal para mantener la salud y la vitalidad, además de tratar varias enfermedades como la Diabetes (36).

La espirulina no es un alimento nuevo, su uso se remonta a las culturas Azteca y Maya de América Central, estos pobladores desde siglos atrás hasta la actualidad continúan consumiendo spirulina porque saben que se trata de un alimento seguro para el consumo y contiene una gran cantidad de nutrientes esenciales.

En el pasado en Perú se encontró a la spirulina en el lago de Huacachina, en Ica; el Lago Orovilca, Lago Ventanillas sobre la costa cerca de Lima y del Lago Titicaca, hoy en día estas algas están en proceso de extinción debido a la contaminación ambiental (36).

1.6.1 DESCRIPCIÓN

La spirulina es una diminuta microalga cuyo nombre científico es cianobacteria *Arthrospira platensis*, vive de la fotosíntesis como las plantas es de color verde azulado y tiene una estructura filamentosa visible solamente bajo el microscopio.

La spirulina es una de las algas más primitivas, no tiene núcleo y sus membranas celulares son suaves y sin la dura celulosa que tienen otras algas y vegetales. Esta característica asegura una fácil asimilación de los nutrientes, mide 0.3 mm de largo y normalmente tiene de 5-9 espiral. (36).

La spirulina es un alga termofílica, cuyos parámetros óptimos de crecimiento se encuentran a:

Temperatura óptima : 25-37 °C

PH óptimo : 8.5-10.5

Esta microalga crece en medios bicarbonatados, altamente alcalinos en aguas con ph 27g/l de sal, siendo su rango óptimo de 20-70g/ (36).

1.6.2 TAXONOMIA

Desde el punto de vista taxonómico, según Duke (10)

Reino : Procarionte

Subreino: Schizophyta

Phylum : Cyanophyta (Cyanochloronta)

Clase : Cyanophyceae (Cianobacteria)

Orden : Oscillatorales (Nostocales)

Familia : Oscillatoriaceae

Género : Spirulina

Especie : S. platensis

S. máxima

1.6.3 VALOR NUTRITIVO

La spirulina es el alimento más poderoso que conoce la humanidad ya que es un concentrado nutritivo completo y de fácil asimilación en comparación con otras plantas, granos o hierbas y con un contenido espectacular del más del 55% de proteínas, además de vitaminas, minerales, enzimas y fitonutrientes. (10)

Por estas razones se han realizado muchas investigaciones científicas tales como: los estudios desarrollados por la Universidad de Baroda – India; y la Sociedad de Comida y Nutrición - Japón, los que demostraron que la Spirulina, posee efectos contra la hiperglicemia, esta propiedad surge debido a la presencia de un raro azúcar natural (ramnosa) que favorece el metabolismo de la glucosa y posee un efecto favorable en la diabetes (25).

La espirulina es un complemento nutricional ideal por su alto contenido en aminoácidos y pocos carbohidratos (17%) que son polisacáridos (25).

1.6.4 COMPOSICIÓN

El valor de la Spirulina, radica en la gran cantidad de nutrientes (macro y micro) que contiene, algunos de los cuales no pueden ser sintetizados por el organismo humano. (25).

Proteínas = 55-70%

Hidratos de Carbono = 15-25%

Grasas (lípidos) = 5%

Minerales = 7%

Agua = 3%

Aminoácidos esenciales g/kilo

- Histidina 13
- Isoleucina 34
- Fenilalanina 27
- Leucina 50
- Lisina 28
- Metionina 14
- Treonina 30
- Triptófano 9
- Valina 39

Aminoácidos no esenciales g/kilo

- Ácido aspártico 67
- Ácido glutámico 88
- Alanina 47
- Arginina 45
- Cistina 5
- Glicina 32
- Prolina 26
- Serina 29
- Tirosina 27

Vitaminas: mg/kilo

- Vitamina A (betacaroteno) 1.900
- Vitamina E (alfa-tocoferol) 100
- Vitamina B1 (tiamina) 40
- Vitamina B2 (riboflavina) 38
- Vitamina B3 (niacina) 155
- Vitamina B5 (ácido pantoténico) 8
- Vitamina B6 (piridoxina) 4
- Vitamina B12 (cobalamina) 2
- Ácido fólico 0.4
- Biotina 0.4

Minerales mg/kilo

- Calcio 5.000.
- Hierro 900
- Zinc 33
- Fósforo 8.000
- Magnesio 4.400
- Cobre 10
- Sodio 6.500
- Potasio 12.000

- Manganeso 4.400
- Cromo 2
- Selenio 1

Ácidos grasos esenciales mg/kilo

Acido linoleico 10.450

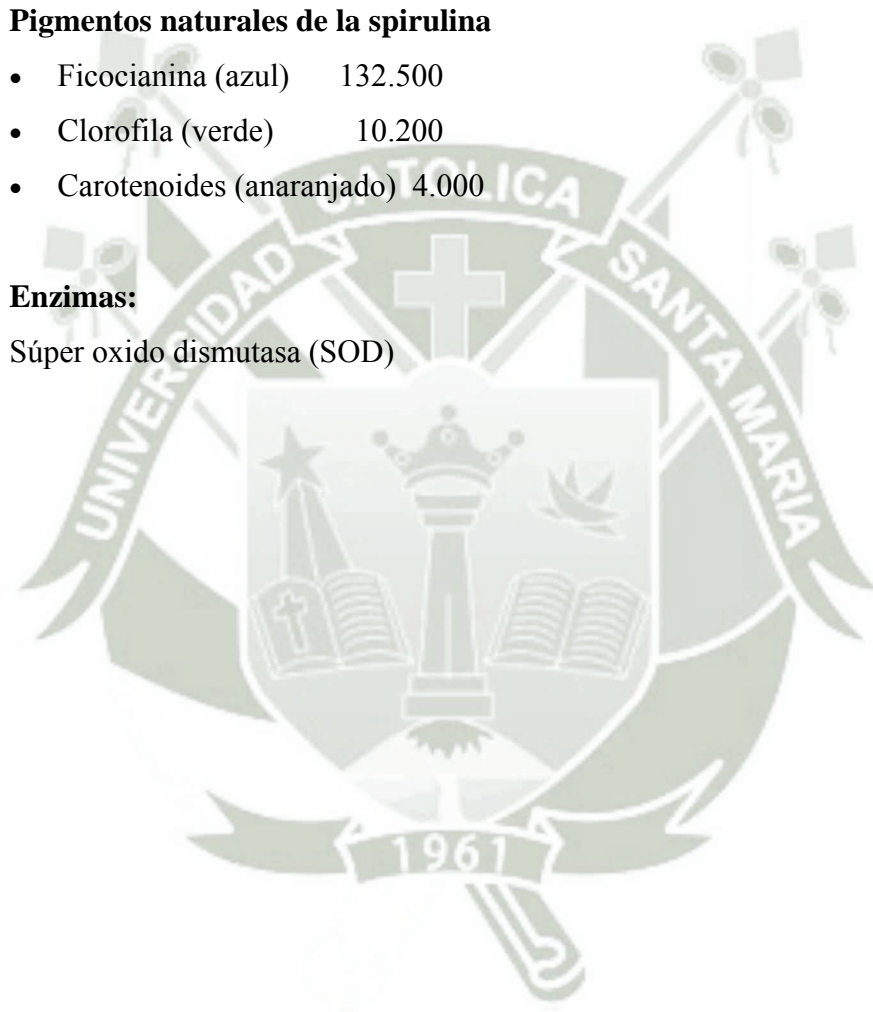
Acido gamma-linoleico 10.633

Pigmentos naturales de la spirulina

- Ficocianina (azul) 132.500
- Clorofila (verde) 10.200
- Carotenoides (anaranjado) 4.000

Enzimas:

Súper oxido dismutasa (SOD)



CAPITULO II: MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en el Bioterio del Laboratorio de Fisiología Animal de la Escuela profesional de Biología de la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa y en el Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital CASE de ESSALUD Noviembre 2012 a Febrero 2013.

2.1 MATERIAL

2.1.1 Material de vidrio

- Beakers
- Probetas
- Pipetas
- Láminas portaobjetos
- Laminillas cubre objetos

2.1.2 Equipos de Laboratorio

- Centrífuga (IEC Centra CL2)
- Balanza Analítica (Modelo A – 160 Pioner)
- Estufa (Memmert 854)
- Microscopio Optico Compuesto (Olimpus)

2.1.3 Material Quirúrgico

- Guantes quirúrgicos
- Equipo de disección

2.1.3 Reactivos

- Alcohol QP (Merck)
- Formol QP (Merck)

- Hematoxilina QP (Merck)
- Eosina QP (Merck)
- Cloroformo QP (Merck)

2.1.4 Animales de experimentación

Se emplearon 24 ratas machos de la especie *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley con pesos que oscilan entre 250 a 300 gramos y con edades de 3 a 4 meses.

Los cuales fueron distribuidos aleatoriamente en cuatro grupos:

- Grupo control: lesión sin tratamiento → 6 ratas
- Grupo tratamiento: lesión + *Spirulina platensis*.. (1 g/kg) → 6 ratas
- Grupo tratamiento: lesión + *Spirulina platensis*.. (2 g/kg) → 6 ratas
- Grupo tratamiento: lesión + ranitidina (15 mg/kg) → 6 ratas

2.1.5 Tipo de estudio

Es una investigación de tipo experimental y prospectiva.

2.2 MÉTODOS

2.2.1 MÉTODO PARA LA OBTENCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE ESPIRULINA

a. Obtención de Espirulina

La espirulina se obtuvo a través del cultivo del alga, realizado en las instalaciones de la empresa “Andex Biotechnology S.R.L”, quienes nos facilitaron las cápsulas de espirulina, cada cápsula contiene 500 mg de espirulina en polvo.

Con las cápsulas liofilizadas de espirulina se preparó las soluciones a dosis de 1.0 y 2.0 gr/kg de peso corporal de las ratas. Las dosis se establecen por las referencias de Duke (10) y Domínguez (9).

Para obtener las soluciones de espirulina, se diluyó 50 gr. de espirulina liofilizada en 100 ml de agua destilada para obtener una concentración de 500 mg/ml a partir de la cual se podrá establecer los volúmenes necesarios para la preparación de las dosis de espirulina anteriormente indicados, luego se almacenarán las soluciones en diferentes frascos de color ámbar, previamente esterilizados, herméticamente cerrados y se pondrán bajo refrigeración. Dichas soluciones se prepararán cada 2 días

Para obtener la solución de ranitidina se diluyó 300 mg de este fármaco en 100 ml de agua destilada y se almacenó la solución en un frasco ámbar debidamente esterilizado, herméticamente cerrado y bajo refrigeración. Esta solución se preparó cada 2 días.

b. Distribución y Administración de los Tratamientos

Se administró espirulina en dosis de 1.0 y 2.0 g/kg/día durante 28 días los cuales fueron distribuidos a los grupos experimentales de la siguiente manera:

- **Grupo Blanco:** conformado por 6 Ratas, quienes se les administró agua vía orofaríngea
- **Grupo Experimental I:** conformado por 6 Ratas, quienes se les administró *Spirulina platensis* en dosis de 1.0 g/kg/día vía orofaríngea.

- **Grupo Experimental II:** conformado por 6 Ratas, quienes se les administró *Spirulina platensis* en dosis de 2.0 g/kg/día vía orofaríngea.
- **Grupo Control:** conformado por 6 Ratas, quienes se les administró ranitidina en dosis de 15 mg/kg/día vía orofaríngea.

2.2.2 PRODUCCIÓN EXPERIMENTAL DE ÚLCERA GÁSTRICA POR INMOVILIZACIÓN (26)

Las ratas fueron privadas de todo alimento durante 24 horas antes de la experiencia (manteniéndolas solo con agua); luego se colocarán en mallas metálicas flexibles, las cuales presentarán cuatro orificios, localizados adecuadamente, para que puedan pasar las patas anteriores y posteriores; y sean aseguradas entre sí con una cinta adhesiva, de tal modo que los individuos queden inmovilizados, luego serán suspendidas horizontalmente en un soporte metálico, sin que sus patas toquen alguna superficie, permaneciendo en esta posición por un periodo de 24 horas y sin alimento alguno. Transcurrido este tiempo se procederá al sacrificio de 2 ratas (grupo pre-tratamiento) y se procederá a sacarle el estómago, abriéndolo por la curvatura mayor, luego el estómago será extendido en un tripley sujetado con alfileres con el fin de observar con ayuda del estereoscopio las lesiones gástricas producidas; luego de la verificación, el estómago será colocado en un frasco con formol al 10 % para luego proceder a realizar los cortes histológicos.

Las 24 ratas restantes fueron descolgadas y colocadas en sus respectivas jaulas, las cuales serán debidamente marcadas en las orejas para diferenciar cada unidad experimental y así formar los respectivos grupos de tratamiento (cada grupo conformado por seis

ratas) y poder administrarles el tratamiento respectivo individualmente durante el desarrollo de la investigación.

2.3 ANÁLISIS HISTOLÓGICO POR MÉTODO DE HARRIS (8)

Para la obtención de los resultados se realizó los siguientes pasos:

a. Obtención de la Muestra.

Inmediatamente después de haber sacrificado el animal, se procedió a extraer de cada uno de ellos, el estómago y luego se seccionará cuidadosamente en forma transversal y longitudinal.

b. Fijación.

La fijación tiene como función preservar los tejidos ya que detiene la autólisis y permite que los tejidos no se dañen y no tengan cambios considerables luego de cada uno de los tratamientos. La fijación se realizó inmediatamente después de haber obtenido los trozos de los órganos, ya que el retraso seca el tejido y acelera la autólisis.

Las muestras se fijaron en Formol al 10% (formol) por 24 horas, luego se realizarán cada uno de los cortes necesarios para la investigación, los cuales deberán tener un grosor de 3 a 5 mm., y se colocaran nuevamente en Formol al 10 % por el lapso de 1 hora, cada uno de los tejidos fueron etiquetados y rotulados para ser colocados en el Autotecnichon

c. La deshidratación y Aclaramiento

Para eliminar el agua de las muestras (tejidos), se realizó el siguiente recorrido:

- Agua corriente, 1 hora
- Alcohol 70%, 1 hora
- Alcohol 80%, 1 hora
- Alcohol 90%, 1 hora
- Alcohol 95%, 1 hora
- Alcohol 100%, 1 hora
- Alcohol 100%, 1 hora

Luego se procedió al **Aclaramiento:**

- En Xilol puro I por 1 hora
- En Xilol puro II por 1 hora

d. Inclusión

Las muestras provenientes del Xilol II se sumergió en recipientes con parafina. Una vez incluidos los tejidos en la parafina I se trasladó la muestra a la estufa previamente calentada a una temperatura de 60 ° C por el lapso de 1 hora, luego se trasladó a parafina II, también a temperatura de 60 ° C por el lapso de 1 hora para luego pasar al bloqueo de las muestras .

e. Cortes de los Tejidos

Ya extraídos los tejidos de la parafina, se inició la orientación e inclusión de tejidos en los moldes previamente preparados (Placas de Leukart) con parafina previamente derretida (caliente), para facilitar la orientación de la muestra se utilizaran las pinzas.

Formados los bloques se refrigeraron por 1 hora, para endurecer la parafina lo cual favorece el corte de las muestras, se realizó el corte mediante el micrótopo deslizante. (Rotatorio. American Optical).

Mediante el corte de las muestras se obtuvieron "cintas" de las mismas. Estas cintas, mediante pinzas se colocaron en un flotador de tejidos (que posee agua caliente: en Baño María a

50°C). El baño María facilito los cortes histológicos (evitando la presencia de arrugas y aire atrapado); una vez extendidos los cortes , se colocaron en las láminas portaobjetos recubiertas con albúmina de Mayer (que favorecerá la adhesión).

f. Coloración con Hematoxilina - Eosina (H/E).

Para teñir los cortes histológicos adheridos en los portaobjetos se realizó los siguientes pasos:

- ❖ Se colocaron las láminas portaobjetos en el Xilol (Xilol I) por el lapso de 15 minutos para eliminar la parafina de los cortes; luego se pasó al otro recipiente con Xilol (Xilol II) para concluir la eliminación de la parafina. Después las láminas se llevaron a los alcoholes de una batería de hidratación previamente preparada.
 - Alcohol 100%, 1 minuto
 - Alcohol 100%, 1 minuto
 - Alcohol 95%, 1 minuto
 - Alcohol 90%, 1 minuto
 - Alcohol 80%, 1 minuto
 - Alcohol 70%, 1 minuto
 - Agua corriente, 1 minuto
- ❖ Luego se realizó la coloración siguiendo cada uno de los siguientes pasos:
 - Hematoxilina de Mayer, 5 minutos
 - Agua corriente, 10 minutos
 - Agua destilada, 1 minuto
 - Eosina, 20 segundos
 - Alcohol 70%, 1 minuto
 - Alcohol 80%, 1 minuto

- Alcohol 90%, 1 minuto
- Alcohol 95%, 1 minuto
- Alcohol 100%, 1 minuto
- Alcohol 100%, 1 minuto
- Xilol I, 1 minuto
- Xilol II, 1 minuto

Finalmente se procedió al montaje (final de los cortes teñidos) usando unas gotas de Bálsamo de Canadá y laminillas cubreobjetos. Se dejó secar el bálsamo para luego realizar las evaluaciones correspondientes y se etiquetaron las láminas.

2.4 DIAGNOSTICO HISTOLÓGICO

a. Evaluación macroscópica.

Se evaluó las lesiones macroscópicas aplicando el índice de ulceración propuesto por Coleman. El método consiste en la evaluación de la gravedad y extensión de las lesiones utilizando un sistema de puntuación que oscila entre el grado 0 y 6:

GRADO DE LESIÓN	CARACTERÍSTICAS DE LA MUCOSA GÁSTRICA
Grado 0	Sin daño aparente.
Grado 1	Edema leve y congestión.
Grado 2	Edema congestión y sangrado.
Grado 3	1 – 2 erosiones pequeñas.

Grado 4	1 – 2 erosiones lineales.
Grado 5	3 – 5 erosiones pequeñas.
Grado 6	Erosiones extensas en toda la mucosa.

FUENTE: COLEMAN M., 1981. Peptic Ulcer: A Guide for the Practicing Physician. Year Book Medical Publishers, Chicago.



b. Evaluación microscópica.

Se evaluó las lesiones microscópicas aplicando la escala de daño propuesta por Lacy e Ito, la evaluación se realizó con la ayuda de un patólogo clínico; el método consiste en evaluar la profundidad del daño ocasionado utilizando una escala que oscila entre el grado 0 y 3:

PROFUNDIDAD DE DAÑO	CARACTERÍSTICAS DE LA MUCOSA GÁSTRICA
Grado 0	Ninguno.
Grado 1	Sólo las células del epitelio de superficie.
Grado 2	Células del epitelio de superficie y de la fosita gástrica.
Grado 3	Todas las células desde el epitelio hasta las células de las glándulas gástricas.

FUENTE: LACY E, ITO S. Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin. *Gastroenterology* 83: 619-625 (1982) (22).

c. Diagnóstico Histológico

El Diagnóstico patológico de las muestras obtenidas serán sometidas a evaluación por el Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital CASE ESSALUD. Esta evaluación histopatológica se realizará en cada una de las láminas permanentes de estómago para cada tratamiento.

2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresarán como promedios. Las diferencias estadísticas entre los grupos serán analizados por ANOVA y la prueba de especificidad de Tukey. Las diferencias serán estadísticamente significativas si $p < 0.05$. Se utilizará el paquete estadístico computarizado SPSS versión 17.0 para Windows 7



CAPITULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados de la acción antiulcerosa de extracto de *Spirulina platensis*. en úlceras inducidas por estrés en *Rattus norvegicus* Variedad Sprague Dawley se presentan en Tablas, Gráficos y Figuras.

3.1 EVALUACIÓN MACROSCÓPICA Y MICROSCÓPICA DE ESTÓMAGO

En la evaluación macroscópica se muestra el daño de la mucosa gástrica evaluada por el método de Coleman y la evaluación microscópica por la escala de Lacy e Ito.

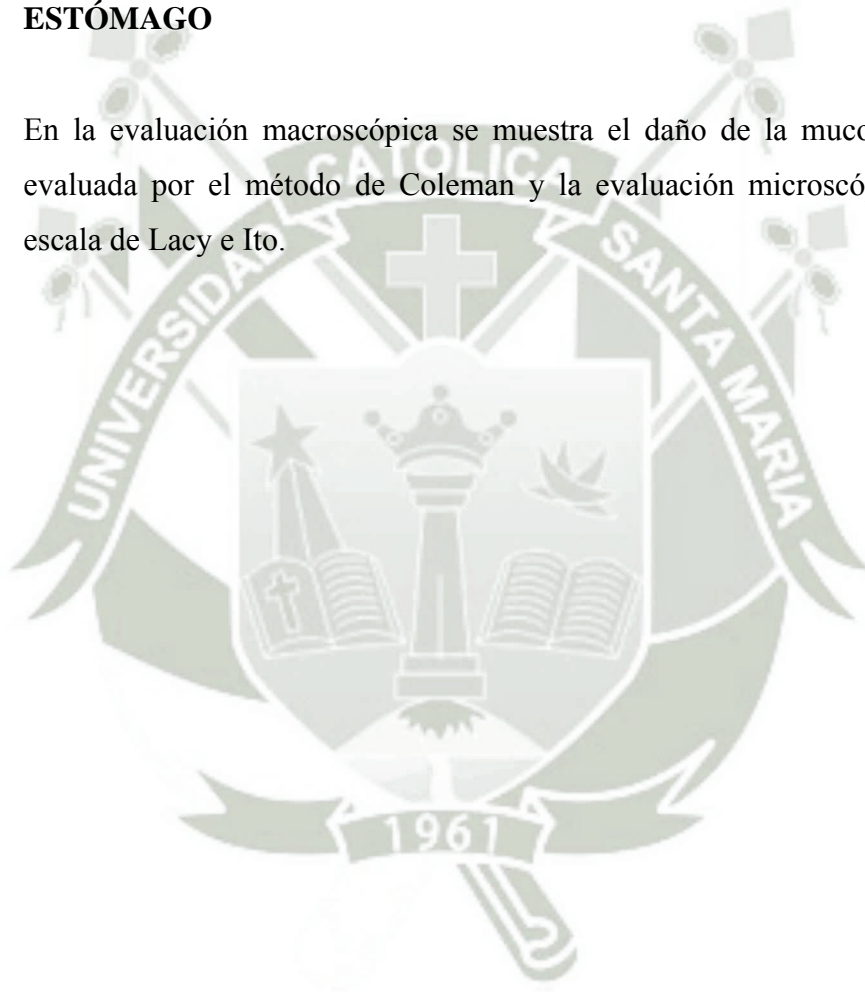


TABLA 1

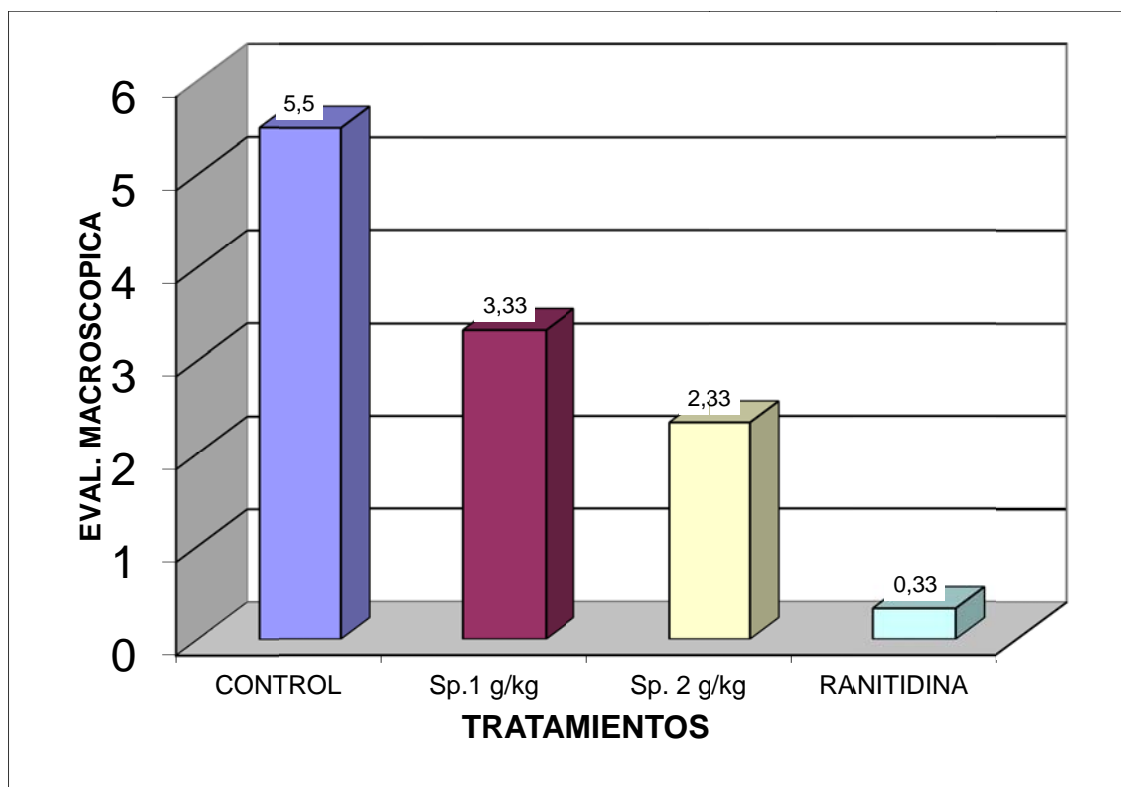
DAÑO MACROSCÓPICO (METODO DE COLEMAN) DE MUCOSA GÁSTRICA INDUCIDO POR ESTRÉS Y TRATADO CON *Spirulina platensis* Y RANITIDINA EN *Rattus norvegicus*

TRATAMIENTOS	Nº	PROMEDIO	TUKEY
CONTROL	6	5.50	d
<i>Spirulina platensis</i> . 1 g/kg	6	3.33	c
<i>Spirulina platensis</i> . 2 g/kg	6	2.33	b
RANITIDINA 15 mg/kg	6	0.33	a
F		100.75	
P		<0.01	
SIGNIFICANCIA		A.S.	

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

GRAFICO 1

DAÑO MACROSCÓPICO (METODO DE COLEMAN) DE MUCOSA GÁSTRICA INDUCIDO POR ESTRÉS Y TRATADO CON *Spirulina platensis* Y RANITIDINA EN *Rattus norvegicus*



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

En la Tabla y Grafico 1 se muestra que existe diferencia significativa en el daño macroscópico según la escala de Coleman en las unidades experimentales según los tratamientos. Al aplicar la prueba de postcomparación de Tukey se observa que en los tratamientos ranitidina, *Spirulina platensis* dosis de 2 g/kg de peso corporal disminuyen significativamente el daño macroscópico. ($p < 0.01$).

TABLA 2

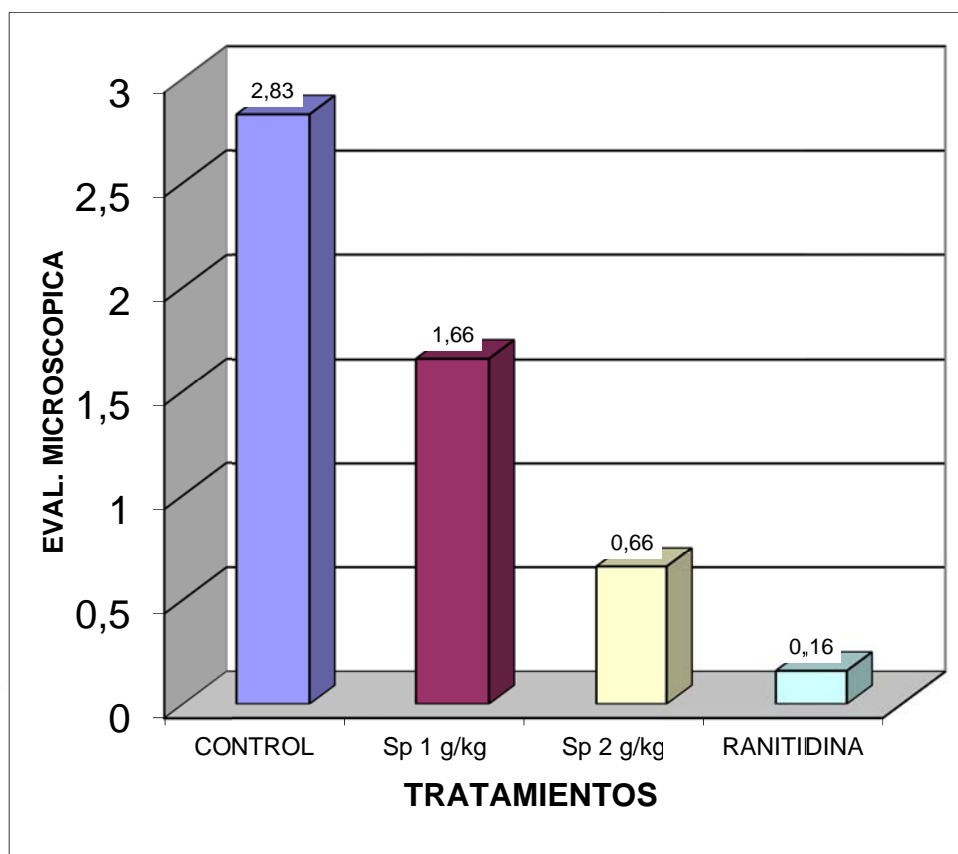
DAÑO MICROSCÓPICO (METODO DE LACY ITO) DE MUCOSA GÁSTRICA INDUCIDO POR ESTRÉS Y TRATADO CON *Spirulina platensis* Y RANITIDINA EN *Rattus norvegicus*

TRATAMIENTOS	N	PROMEDIO	TUKEY
CONTROL	6	2.83	c
<i>Spirulina platensis</i> . 1 g/kg	6	1.66	b
<i>Spirulina platensis</i> . 2 g/kg	6	0.66	a
RANITIDINA 15 mg/kg	6	0.16	a
F		38.46	
P		<0.01	
SIGNIFICANCIA		A.S.	

FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

GRAFICO 2

DAÑO MICROSCÓPICO (METODO DE LACY ITO) DE MUCOSA GÁSTRICA INDUCIDO POR ESTRÉS Y TRATADO CON *Spirulina platensis* Y RANITIDINA EN *Rattus norvegicus*



FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA

En la Tabla y Gráfico 2 se muestra que existe diferencia significativa en el daño microscópico según la escala de Ito en las unidades experimentales según los tratamientos. Al aplicar la prueba de postcomparación de Tukey se observa que en los tratamientos ranitidina, *Spirulina platensis* dosis de 2 g/kg de peso corporal disminuyen significativamente el daño microscópico. ($p < 0.01$).

3.2 EVALUACIÓN HISTOLÓGICA

Se muestra los estómagos y cortes histológicos microscópicos *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley evaluadas.

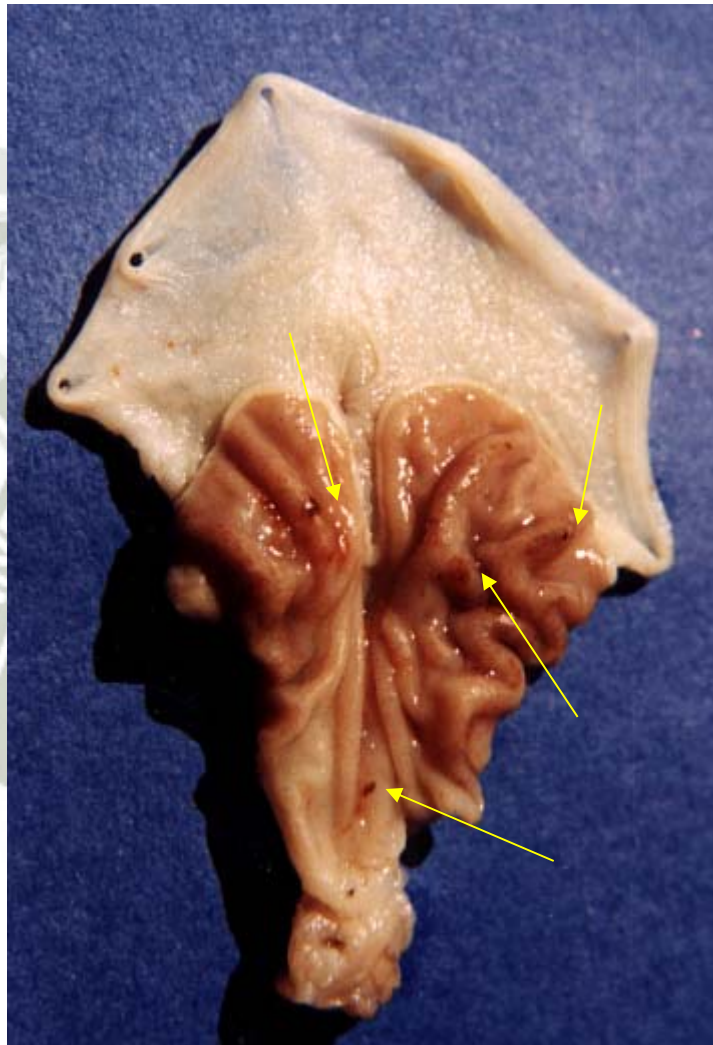
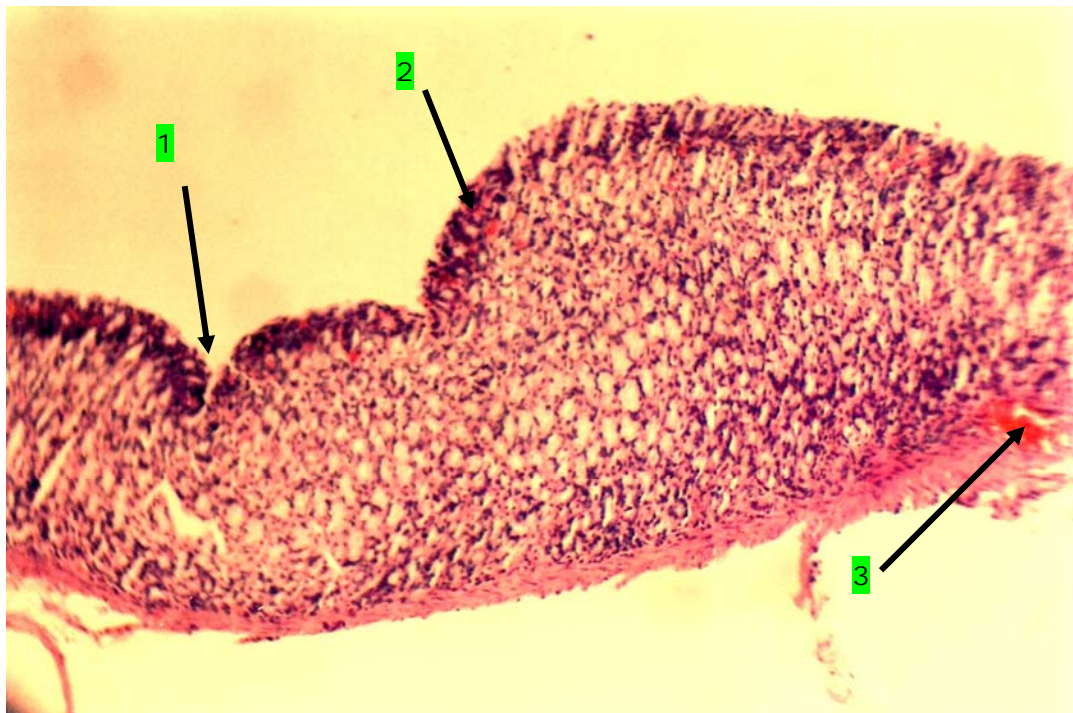


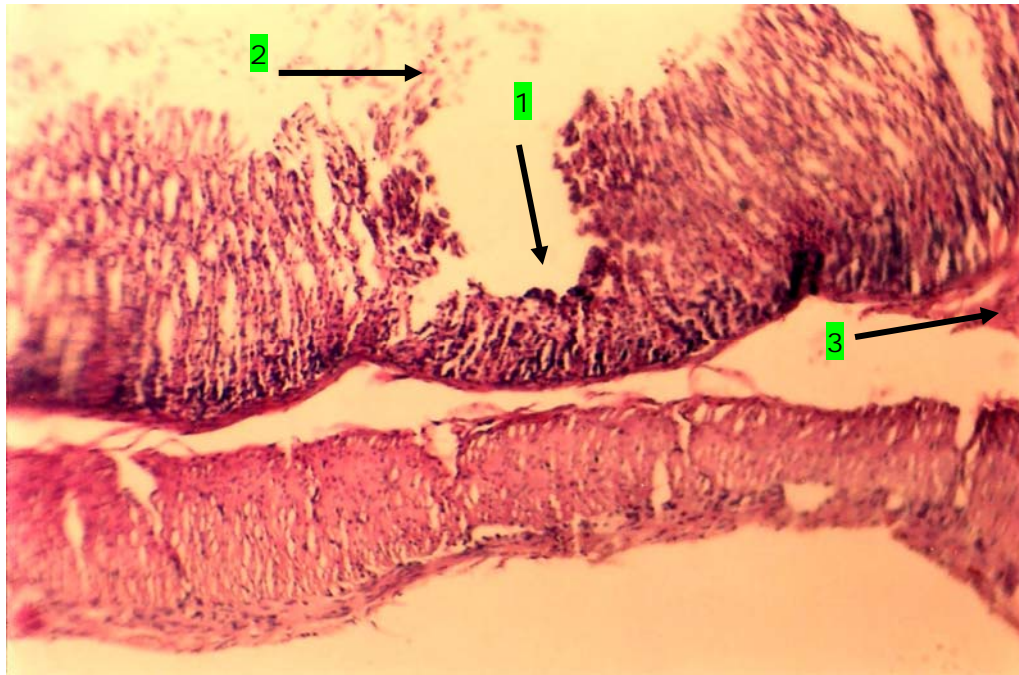
FIGURA 1. Fotografía macroscópica de estómago de *Rattus norvegicus* (conservado en formol al 10%) sometida a estrés por inmovilización durante 24 horas (Control). Se observa múltiples ulceraciones (u) en casi toda la mucosa, edema (e), congestión (c) y sangrado (s).

FIGURA 2. MICROFOTOGRAFÍA DE ESTÓMAGO DE *Rattus norvegicus* SOMETIDA A ESTRÉS POR INMOVILIZACIÓN DURANTE 24 HORAS (CONTROL 28 DÍAS). 100 X



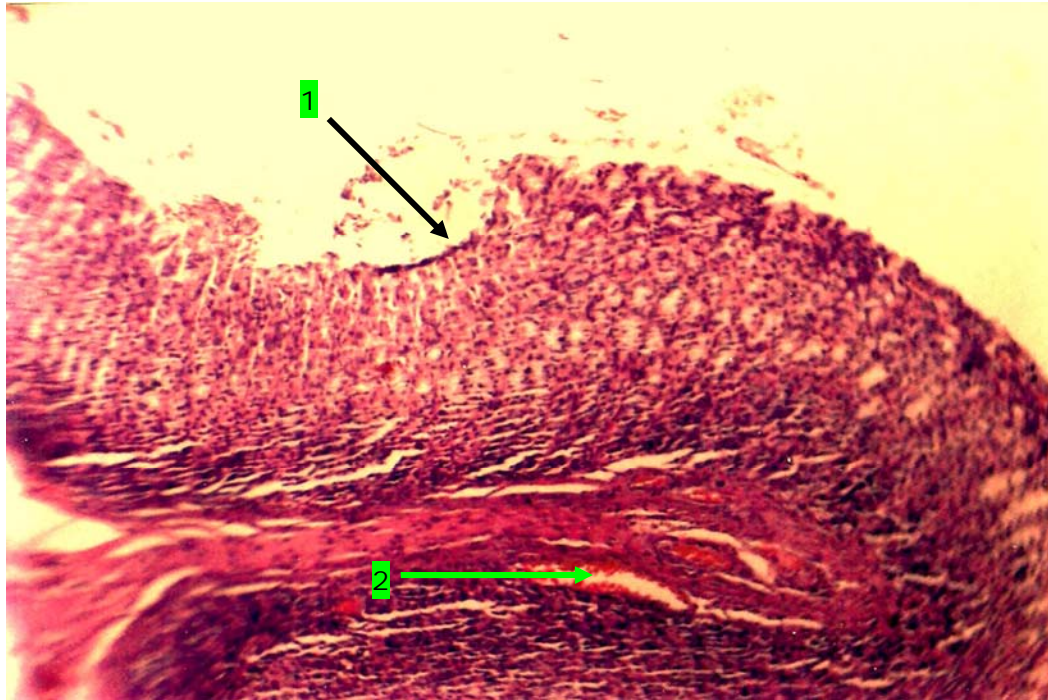
Microfotografía que muestra un corte histológico de estómago de *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley, grupo control sometida a estrés por inmovilización durante 24 horas y sin tratamiento después de 28 días 100X H/E en la que se distingue erosión (1) y sangrado (2) de las células del epitelio de la mucosa de la superficie hasta la fosita gástrica y congestión vascular moderada (3) de la submucosa.

FIGURA 3. MICROFOTOGRAFÍA DE ESTÓMAGO DE *Rattus norvegicus* SOMETIDA A ESTRÉS POR INMOVILIZACIÓN DURANTE 24 HORAS (CONTROL). 400 X



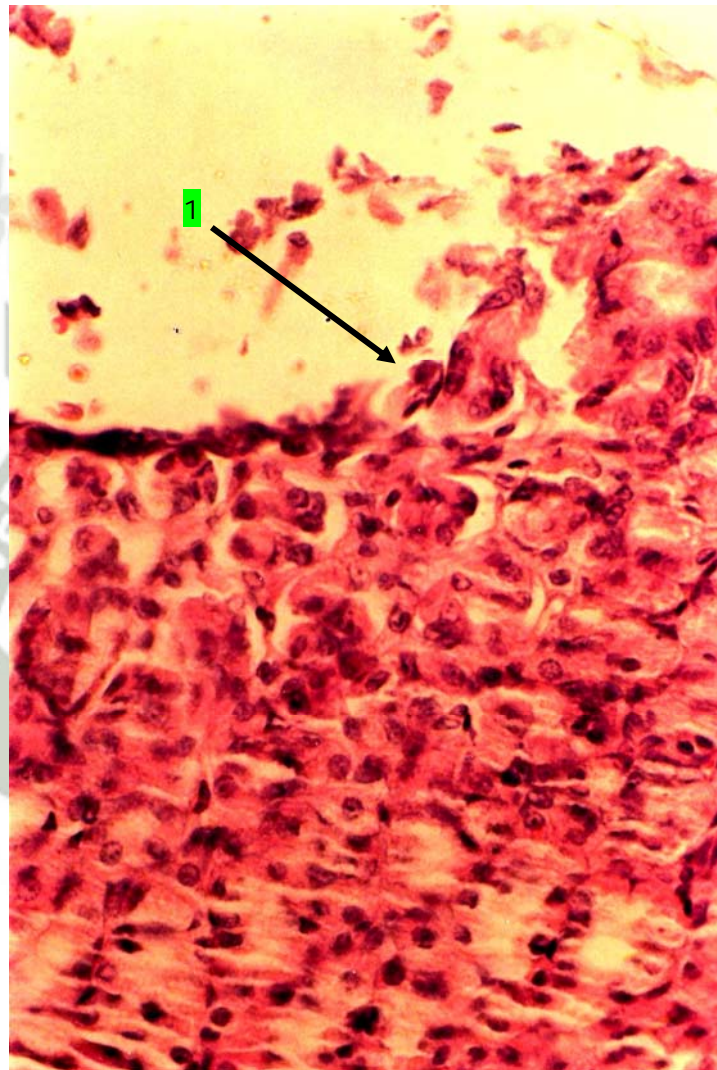
Microfotografía que muestra un corte histológico de estómago de *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley, grupo control sometida a estrés por inmovilización durante 24 horas 100X H/E, en la que se distingue erosión (1) y sangrado (2) de las células del epitelio de la mucosa de Grado 2, de la superficie hasta la fosita gástrica y congestión vascular severa (3) de la submucosa.

FIGURA 4. MICROFOTOGRAFÍA DE ESTÓMAGO DE *Rattus norvegicus* SOMETIDA A TRATAMIENTO CON *Spirulina platensis* “ESPIRULINA” 1 G/KG/DÍA. 100 X



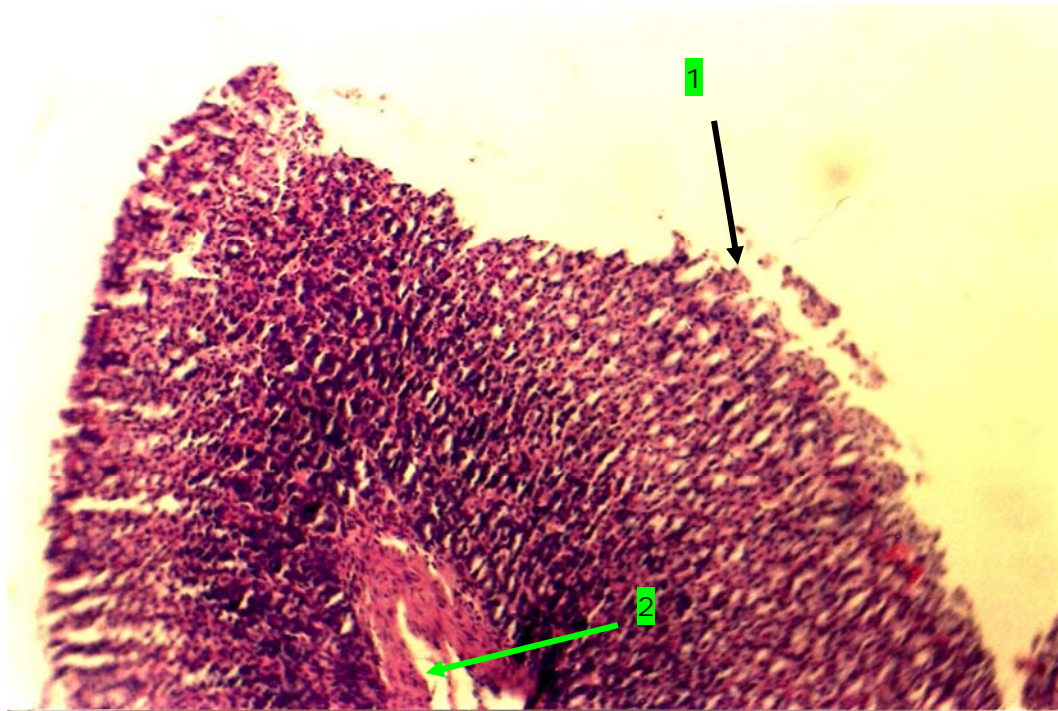
Microfotografía que muestra un corte histológico de estómago de *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley, tratamiento I con 1 g/Kg de extracto acuoso de “espirulina” 100X H/E, en la que se distingue erosión leve (1) de Grado 1 de las células del epitelio de la mucosa y congestión vascular leve (2) de la submucosa.

FIGURA 5. MICROFOTOGRAFÍA DE ESTÓMAGO DE *Rattus norvegicus* SOMETIDA A TRATAMIENTO CON *Spirulina platensis* “ESPIRULINA” 1 G/KG/DÍA. 400 X



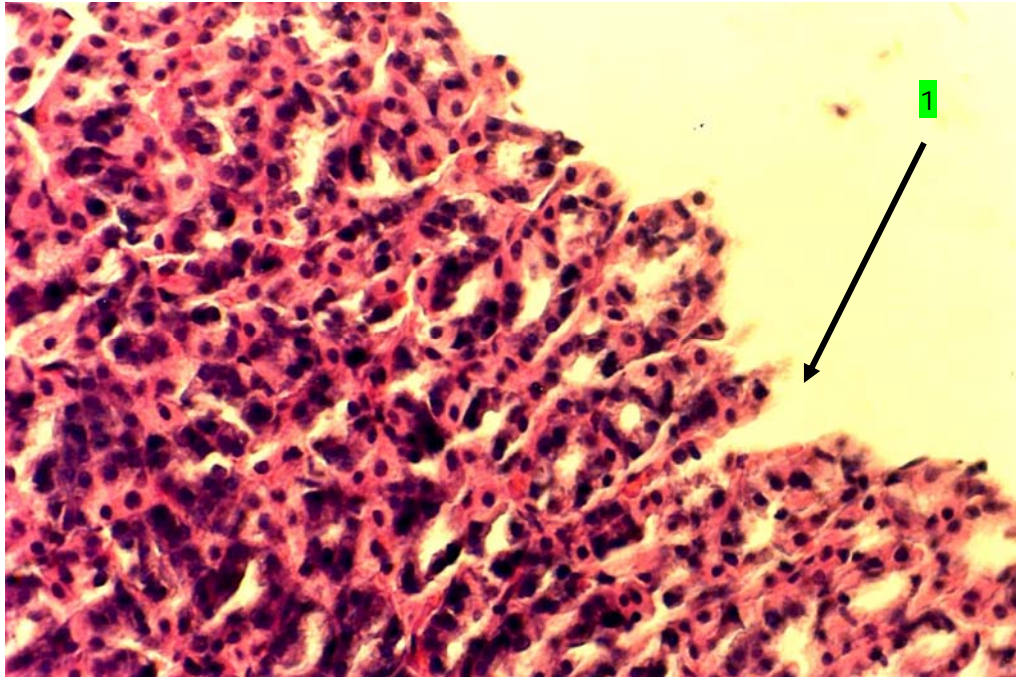
Microfotografía que muestra un corte histológico de estómago de *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley, tratamiento I con 0.5 g/Kg de extracto acuoso de “espirulina” 400X H/E en la que se distingue erosión leve (1) de Grado 1 de las células del epitelio de la mucosa.

FIGURA 6. MICROFOTOGRAFÍA DE ESTÓMAGO DE *Rattus norvegicus* SOMETIDA A TRATAMIENTO CON *Spirulina platensis* “ESPIRULINA” 2.0 G/KG/DÍA. 100 X



Microfotografía que muestra un corte histológico de estómago de *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley, tratamiento II con 1.0 g/Kg de extracto acuoso de “espirulina” 100X H/E en la que se distingue erosión leve (1) de Grado I de las células del epitelio de la mucosa y congestión vascular leve (2) de la submucosa.

FIGURA 7. MICROFOTOGRAFÍA DE ESTÓMAGO DE *Rattus norvegicus* SOMETIDA A TRATAMIENTO CON *Spirulina platensis*“ESPIRULINA” 2.0 G/KG/DÍA. 400 X



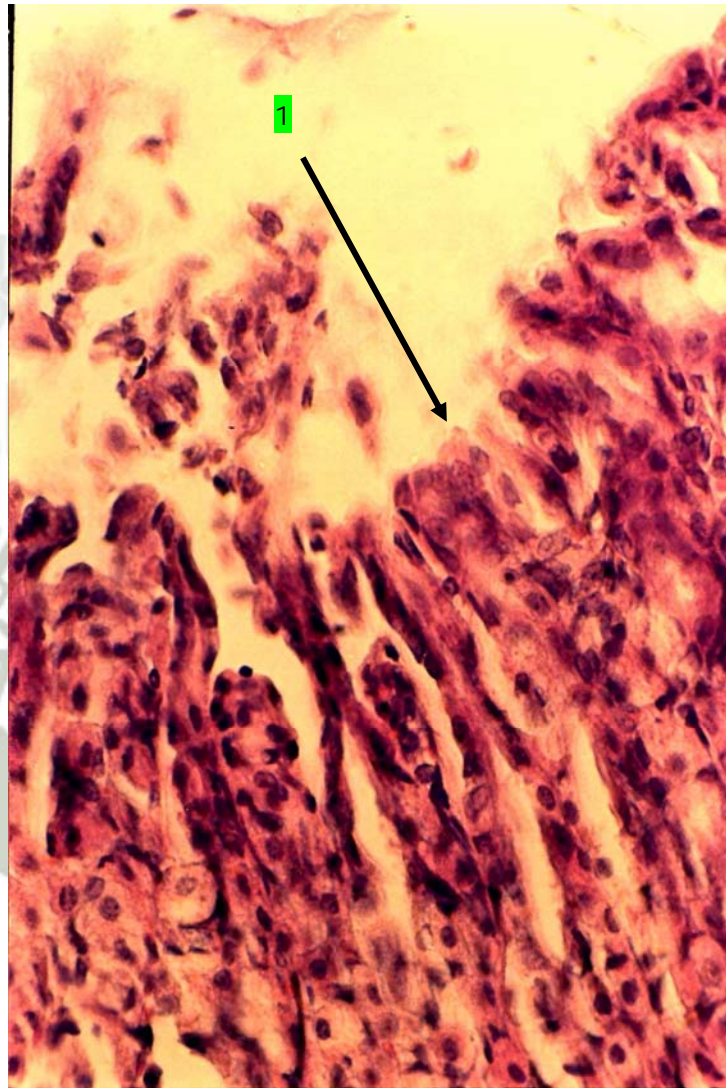
Microfotografía que muestra un corte histológico de estómago de *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley, tratamiento II con 1.0 g/Kg de extracto acuoso de “espirulina” 400X H/E en la que se distingue erosión leve (1) de Grado I de las células del epitelio de la mucosa.

FIGURA 8. MICROFOTOGRAFÍA DE ESTÓMAGO DE *Rattus norvegicus* SOMETIDA A TRATAMIENTO CON RANITIDINA 15 MG/KG/DÍA 100 X



Microfotografía que muestra un corte histológico de estómago de *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley, tratamiento III con 15 mg/Kg de ranitidina 100X H/E en la que se distingue erosión leve (1) de Grado 0 de las células del epitelio de la mucosa y congestión vascular leve (2) de la submucosa.

FIGURA 9. MICROFOTOGRAFÍA DE ESTÓMAGO DE *Rattus norvegicus* SOMETIDA A TRATAMIENTO CON RANITIDINA 15 MG/KG/DÍA 400 X



Microfotografía que muestra un corte histológico de estómago de *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley, tratamiento III con 15 mg/Kg de ranitidina 400X H/E en la que se distingue erosión leve (1) de Grado 0 de las células del epitelio de la mucosa.

Los resultados obtenidos demuestran que existe una disminución significativa ($p < 0.01$) en el grado de ulceración macroscópica, método de Coleman (Gráfico 1) en las ratas que recibieron tratamiento con extracto acuoso de *Spirulina platensis* “espirulina” a una dosis de 2.0 g/Kg peso corporal/día.

Se demostró que “espirulina” presenta acción antiulcerosa en úlcera gástrica experimental; dichos resultados concuerdan con lo reportado por otros autores como :Joventino y col (19); Mamani y Ramos (23); Mostacero (25), Duke (10), Fica y col (11), Quispe (28), Huanca (18), quienes realizaron trabajos de investigación para comprobar la acción antiulcerosa de los principios activos de las especies vegetales que usaron en úlceras experimentales, tales como: *Spirulina platensis* Joventino y col (19), Fica y col (11), *Plantago major* (Mamani y Ramos), *Daucus carota* (Quispe); *Croton lecheri* (Huanca).

En la prueba de comparación observamos que los valores promedio de cada tratamiento tienden hacia una disminución del daño en relación al grupo control, el cual mantiene el mayor daño ulceroso. Al aplicar la prueba de Tukey (Tabla 1) se observó que “espirulina” a dosis 2.0 g/kg de peso corporal/día presenta mayor acción antiulcerosa protegiendo la mucosa de la injuria producida por el estrés, teniendo efecto similar en las lesiones gástricas de los animales tratados con ranitidina a dosis 15 mg/kg de peso corporal/día.

Los resultados obtenidos demuestran que existe una disminución significativa ($p < 0.01$) en el grado de ulceración microscópica, Método de Lacy e Ito (Gráfico 2) en las ratas que recibieron tratamiento con extracto acuoso de *Spirulina platensis* “espirulina” a una dosis de 2.0 g/Kg peso corporal/día.

Se demostró que “espirulina” presenta acción antiulcerosa en úlcera gástrica inducidas por estrés; dichos resultados concuerdan con lo reportado por otros autores como, Joventino y col (19); Mamani y Ramos (23); Mostacero (25), Duke (10), Fica y col (11), Quispe (28), Huanca (18); quienes realizaron trabajos de investigación para comprobar la acción antiulcerosa de los principios activos de las especies vegetales que usaron en úlceras experimentales, tales como: *Spirulina*

platensis Joventino y col (19), Fica y col (11), Plantago mayor Mamani y Ramos, Daucus carota (Quispe) Croton lecheri (Huanca)..

En la prueba de comparación observamos que los valores promedio de cada tratamiento tienden hacia una disminución del daño en relación al grupo control, el cual mantiene el mayor daño ulceroso. Al aplicar la prueba de Tukey (Tabla 2) se observó que “espirulina” a dosis 2.0 g/kg de peso corporal/día presenta mayor acción antiulcerosa protegiendo la mucosa de la injuria producida por el estrés, teniendo efecto similar en las lesiones gástricas de los animales tratados con ranitidina a dosis 15 mg/kg de peso corporal/día.

Los hallazgos histológicos nos muestran que en los tratamientos con “espirulina” a dosis 2.0 g/kg y ranitidina a dosis 15 mg/kg de peso corporal la regeneración de las células ha sido relativamente completa debido a que se observa aún zonas de congestión sanguínea (figuras 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9), concordando con lo reportado por: Joventino y col (19); Mamani y Ramos (23); Mostacero (25), Duke (10), Fica y col (11), Quispe (28), Huanca (18) quienes demostraron la acción antiulcerosa de las especies vegetales con las que trabajaron.

Probablemente el efecto del extracto acuoso de “*espirulina*” se debe a que algunos de sus componentes fitoquímicos actúan a nivel de los procesos de reparación y regeneración de la mucosa gástrica dañada en las úlceras gástricas producidas por estrés por inmovilización

Rubin y Farber (33) reportó que el requerimiento de prostaglandinas para la protección de la mucosa gástrica en ratas sometidas a estrés es relativamente mayor, por lo que establecieron que las prostaglandinas estimulan la secreción del moco y de bicarbonato por la mucosa gástrica y duodenal, participando también en el mantenimiento del flujo sanguíneo, en la integridad de la barrera y en la renovación de las células epiteliales de la mucosa como respuestas a la agresión.

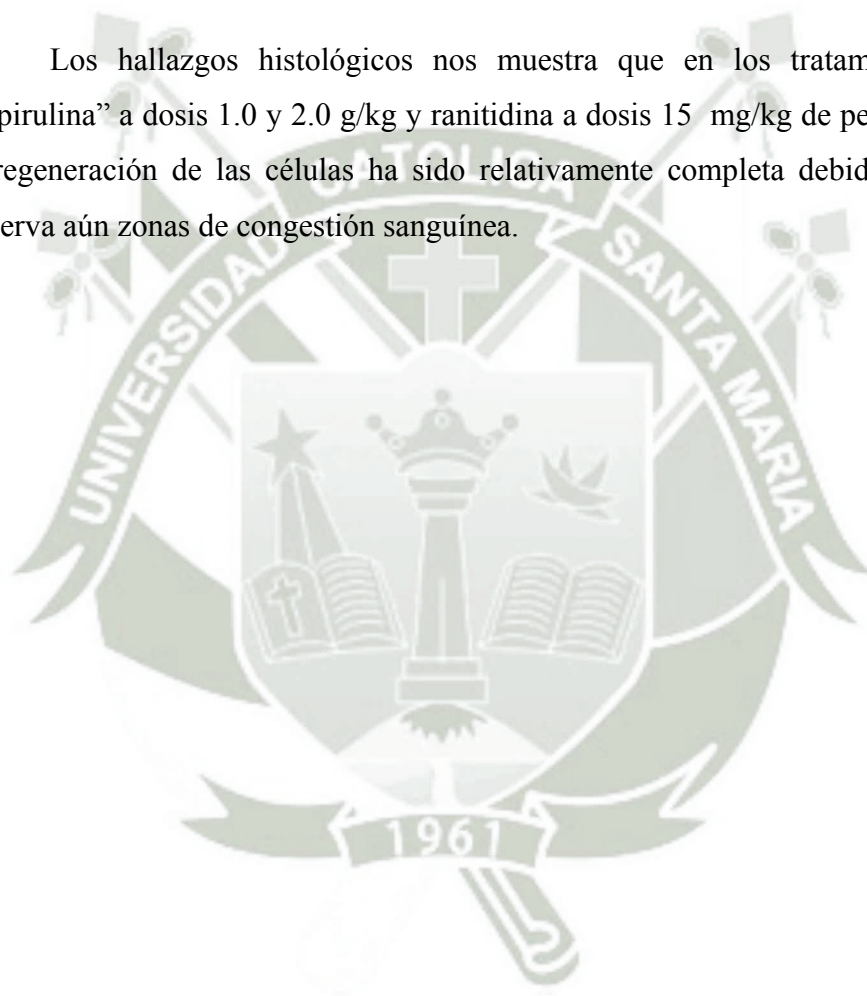
Entre los componentes fitoquímicos de extracto acuoso de *Spirulina platensis* “espirulina” que tienen acción antiulcerosa y que además muestran otra acción terapéutica, se pueden señalar los siguientes: Beta Caroteno, Fibra, Glutamina, Glicina (antiulcerosos); Cariofileno, (antiinflamatorios); Ácido Ascórbico, Ácido Clorogénico (antihistamínicos); Selenio (prostaglandínico)

La presencia de metabolitos secundarios con propiedad antiulcerosa en el extracto actuaría como atrapador de radicales libres además de evitar la peroxidación lipídica y la lesión celular Duke (10), entre ellos tenemos al ácido ascórbico, y el Beta caroteno presentes en la “espirulina”, de los metabolitos con propiedad prostaglandínica actuarían estimulando la actividad de las ciclooxigenasas favoreciendo la producción del moco y bicarbonato por la mucosa gástrica Rubin y Farber (33), entre ellos tenemos al ácido caféico, y con propiedades antiinflamatorias bloqueando los receptores H₂ de la histamina tenemos al ácido ascórbico, ácido clorogénico, podemos suponer que dichas sustancias pueden atenuar el efecto nocivo que acarrea todo proceso inflamatorio sobre el tejido, permitiendo a su vez la reparación del tejido dañado.

De acuerdo con los resultados obtenidos en este trabajo de investigación, los cuales muestran una disminución significativa en los grados de ulceración gástrica en ratas inducidos por estrés y posteriormente tratadas con el extracto acuoso de *Spirulina platensis* “espirulina” se comprueba su acción antiulcerosa cuyo efecto se debería a los principios activos que esta raíz posee antes mencionados, ya que dichos principios poseen propiedades citoprotectora, antiinflamatoria, antiulcerosa. Además según lo señalado por Rubin y Farber (33) y por la composición química de espirulina según Duke (10), se puede señalar que los componentes prostaglandínicos han tenido efecto antiulceroso y también han participado en la regeneración de las células epiteliales en las úlceras gástricas producidas por estrés.

El tratamiento de las lesiones de los animales de experimentación con “espirulina” indica que esta representa una opción terapéutica favorable frente a úlceras gástricas inducidas por estrés, ya que tiene un efecto similar a la ranitidina(bloqueador del receptor de histamina) debido a que en su composición fitoquímica, además de antihistamínicos que bloquean la producción del ácido clorhídrico estimulado por la histamina, contiene antiinflamatorios y prostaglandínicos que cumplen acción antiulcerosa.

Los hallazgos histológicos nos muestra que en los tratamientos con “espirulina” a dosis 1.0 y 2.0 g/kg y ranitidina a dosis 15 mg/kg de peso corporal la regeneración de las células ha sido relativamente completa debido a que se observa aún zonas de congestión sanguínea.



CONCLUSIONES

PRIMERA:

Se observó efecto antiinflamatorio y cicatrizante del extracto acuoso de *Spirulina platensis* en úlceras producidas por inmovilización en *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley

SEGUNDA:

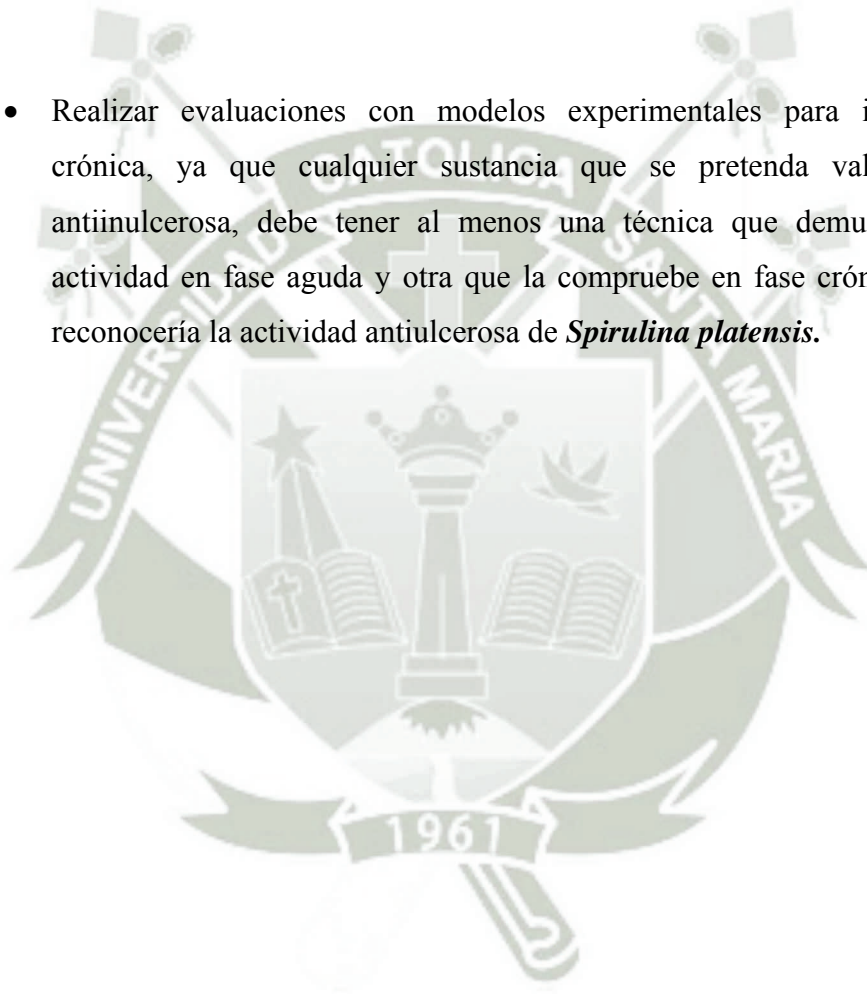
El extracto acuoso de *Spirulina platensis* administrada por vía orogástrica en ratas con úlcera gástrica experimental a dosis de 1.0 y 2.0 g/kg de peso corporal tiene efecto antiulceroso.

TERCERA

Se observó que la ranitidina a una concentración de 15 mg/kg tiene mejor acción antiulcerosa que el extracto acuoso de *Spirulina platensis* en las concentraciones de 1.0 y 2.0 g/kg de peso corporal

RECOMENDACIONES

- Evaluar la acción antiulcerosa de *Spirulina platensis*. en úlceras gástricas inducidas por *Helicobacter pylori* en *Rattus norvegicus*
- Realizar estudios toxicológicos de la *Spirulina platensis*..
- Realizar evaluaciones con modelos experimentales para inflamación crónica, ya que cualquier sustancia que se pretenda validar como antiulcerosa, debe tener al menos una técnica que demuestre dicha actividad en fase aguda y otra que la compruebe en fase crónica. Así se reconocería la actividad antiulcerosa de *Spirulina platensis*.



BIBLIOGRAFÍA

1. ANDERSON, A. 2008. Tratado de patología. 3ra. ed. tomo II. Buenos aires, Argentina.
2. CCOA N. 1996. Producción experimental de úlceras y determinación de la actividad antiulcerosa de “ chacco “ en *Rattus norvegicus*. Tesis para optar el Título Profesional de Biólogo Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa.
3. CECIL .C. 2004 . Tratado de medicina interna. 19ava ed. Edit. Interamericana. México.
4. COSTWOOD, G.; STEM y HUTTON. 2010 . Gastritis y otras enfermedades gástricas. Editorial Melo S.A. México. 1:133
5. COTRAN, R.; V. KUMAR; S. ROBBINS. 2005. Patología estructural y funcional. Robbins. Edit. Interamericana. Nueva York.
6. DARTSCH PC. Antioxidant potential of selected *Spirulina platensis* preparations. *Phytother Res*. 2008 May;22(5):627-33.
7. DENG R, CHOW TJ. Hypolipidemic, antioxidant, and antiinflammatory activities of microalgae *Spirulina*. *Cardiovasc Ther*. 2010 Aug;28(4):e33-45.
8. DI FIORE, M. 2009. Atlas de histología normal. Ed. El Ateneo. Argentina.
9. DOMINGUEZ, X. 1992. Métodos de Fitoquímica. Edit. Omega México.
10. DUKE, J. 2000. Phytochemical database USDA-ARS-NGRL, Beltsville Agricultural Research Center. Beltsville, Maryland.
11. FICA V, ANDRONESCU D, OLTEANU D. Comparative study of the efficacy of ranitidine, cimetidine (Asiloc), De-Nol and spirulina in the treatment of gastric and duodenal ulcer]. *Rev Med Interna Neurol Psihiatr Neurochir Dermatovenerol Med Interna*. 1987 Jan-Mar;39(1):21-35.

12. GANONG, G . F. 2006. Fisiología Médica. Editorial el Manual Moderno. México
13. GOMEZ, P. y A. TORRES. 1992. Bases morfológicas de la patogenia de la “úlceras de estrés” (LAMG): vagotomía y adrenalectomía experimental. Rev. Esp. Enf. Dig. 81(3): 159-166.
14. GOODMAN y GILLMAN. 2000. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12a ed. Editorial Mc Graw Hill. México.
15. GORBAN' EM, ORYNCHAK MA, VIRSTIUK NG, KUPRASH LP, PANTELEÏMONOVA TM, SHARABURA LB. [Clinical and experimental study of spirulina efficacy in chronic diffuse liver diseases]. Lik Sprava. 2000 Sep;(6):89-93. Ukrainian.
16. GUPTA S, HRISHIKESHVAN HJ, SEHAJPAL PK. Spirulina protects against rosiglitazone induced osteoporosis in insulin resistance rats. Diabetes Res Clin Pract. 2010 Jan;87(1):38-43.
17. GUYTON, A. 2009. Tratado de Fisiología Médica. Interamericana - Mc Graw Hill. España.
18. HUANCA, B. 1995. Acción cicatrizante de *Croton lechleri* “ sangre de grado” en el tratamiento de úlceras gástricas provocadas en *Rattus norvegicus* variedad Sprague Dawley. Tesis para optar el Título Profesional de Biólogo . Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa
19. JOVENTINO IP, ALVES HG, NEVES LC, PINHEIRO-JOVENTINO F, LEAL LK, NEVES SA, FERREIRA FV, BRITO GA, VIANA GB. The microalga *Spirulina platensis* presents anti-inflammatory action as well as hypoglycemic and hypolipidemic properties in diabetic rats. J Complement Integr Med. 2012 Aug 10;9:Article 17.
20. JUÁREZ-OROPEZA MA, MASCHER D, TORRES-DURÁN PV, FARIAS JM, PAREDES-CARBAJAL MC. Effects of dietary *Spirulina* on vascular reactivity. J Med Food. 2009 Feb;12(1):15-20.
21. KITAJIMA M, HASHIMOTO K, YOKOYA M, TAKAYAMA H, AIMI N, SAKAI SI. 2000. A new gluco indole alkaloid, 3, 4-dehydro-5-carboxystrictosidine, from Peruvian *Una de Gato* (*Uncaria tomentosa*). Chem

- Pharm Bull (Tokyo) Oct;48(10):1410-2 Related Articles, Links .
22. LACY ER, ITO S. Microscopic analysis of ethanol damage to rat gastric mucosa after treatment with a prostaglandin. *Gastroenterology* 83: 619-625 (1982)....
 23. MAMANI, CH.; R. RAMOS.1994. Efectos de *Plantago major L.* y *Plantaago lanceolata L.* Sobre la úlcera gástrica experimental. Tesis. para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico UCSM. Arequipa.
 24. MCCARTY MF. Clinical potential of Spirulina as a source of phycocyanobilin. *J Med Food*. 2007 Dec;10(4):566-70.
 25. MOSTACERO, J.; F. MEJIA y O. GAMARRA. 2002. Taxonomía de las Fanerógamas Útiles del Perú. Vol I. Edit. Normas Legales S.A.C. Trujillo. Perú.
 26. PEREZ, T. 1990. Estudio comparativo de las lesiones gástricas inducidas por estrés y etanol en ratas. Tesis para optar el Titulo Profesional de Médico. Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa.
 27. PISCOYA J, RODRIGUEZ Z, BUSTAMANTE SA, OKUHAMA NN, MILLER MJ, SANDOVAL M. 2001. Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. *Inflamm Res* Sep;50(9):442-8 Related Articles, Links
 28. QUISPE, C. Z.; F. B. ZEGARRA. 1998. Efecto del Extracto de *Daucus carota L.* “zanahoria” sobre las lesiones de la mucosa gástrica inducidas por etanol en Ratas Albinas. Tesis para optar el Título Profesional de Licenciado en Nutrición Humana.Universidad Nacional de San Agustín. Arequipa.
 29. RASOOL M, SABINA EP, LAVANYA B. Anti-inflammatory effect of Spirulina fusiformis on adjuvant-induced arthritis in mice. *Biol Pharm Bull*. 2006 Dec;29(12):2483-7.
 30. RASOOL M, SABINA EP. Appraisal of immunomodulatory potential of Spirulina fusiformis: an in vivo and in vitro study. *J Nat Med*. 2009 Apr;63(2):169-75.
 31. REMIREZ D, GONZÁLEZ R, MERINO N, RODRIGUEZ S, ANCHETA O. Inhibitory effects of Spirulina in zymosan-induced arthritis in mice. *Mediators Inflamm*. 2002 Apr;11(2):75-9.

32. REMIREZ D, LEDÓN N, GONZÁLEZ R. Role of histamine in the inhibitory effects of phycocyanin in experimental models of allergic inflammatory response. *Mediators Inflamm.* 2002 Apr;11(2):81-5.
33. RUBIN, E.; J. FARBER 2008. *Patología: Estructural y funcional.* Ed. Panamericana. Argentina.
34. SELMI C, LEUNG PS, FISCHER L, GERMAN B, YANG CY, KENNY TP, CYSEWSKI GR, GERSHWIN ME. The effects of Spirulina on anemia and immune function in senior citizens. *Cell Mol Immunol.* 2011 May;8(3):248-54.
35. SHIH CM, CHENG SN, WONG CS, KUO YL, CHOU TC. Antiinflammatory and antihyperalgesic activity of C-phycocyanin. *Anesth Analg.* 2009 Apr;108(4):1303-10.
36. SOUKUP, J. 1980. *Vocabulario de los nombres vulgares de la Flora Peruana.* Ed. Salesiana. Lima.

ANEXOS

ANEXO 1

DAÑO MACROSCÓPICO (METODO DE COLEMAN) DE MUCOSA GÁSTRICA INDUCIDO POR ESTRÉS Y TRATADO CON *SPIRULINA PLATENSIS* Y RANITIDINA EN *Rattus norvegicus*

REPETICIONES	TRATAMIENTOS			
	CONTROL	Sp I	Sp II	RANITIDINA
1	5.00	3.00	2.00	0.00
2	6.00	4.00	2.00	1.00

3	6.00	3.00	3.00	0.00
4	5.00	3.00	2.00	0.00
5	6.00	4.00	3.00	0.00
6	5.00	3.00	2.00	1.00

GU = Grado de Ulceración



ANEXO 2

DAÑO MICROSCÓPICO (METODO DE LACY E ITO) DE MUCOSA GÁSTRICA INDUCIDO POR ESTRÉS Y TRATADO CON *Spirulina platensis* Y RANITIDINA EN *Rattus norvegicus*

RATAS	TRATAMIENTOS			
	CONTROL	Sp I	Sp II	RANITIDINA
1	2.00	2.00	1.00	0.00
2	3.00	2.00	0.00	1.00
3	3.00	1.00	1.00	0.00
4	3.00	2.00	0.00	0.00
5	3.00	1.00	1.00	0.00
6	3.00	2.00	1.00	0.00

GU= Grado de Ulceración

ANEXO 3

ANÁLISIS DE VARIANZA PARA EL GRADO DE DAÑO MACROSCÓPICO DE LA MUCOSA GÁSTRICA INDUCIDO POR ESTRÉS Y TRATADO CON "ESPIRULINA" Y RANITIDINA EN *Rattus norvegicus*.

F de V	GL	SC	CM	Fc	Significancia
ENTRE	3	83.125	27.708	100.75	P<0.01
DENTRO	21	5.50	0.275		
TOTAL	24	88.625			

ANEXO 4

ANÁLISIS DE VARIANZA PARA EL GRADO DE DAÑO MICROSCÓPICO DE LA MUCOSA GÁSTRICA INDUCIDO POR ESTRÉS Y TRATADO CON "ESPIRULINA" Y "RANITIDINA EN *Rattus norvegicus*.

F de V	GL	SC	CM	Fc	Significancia
ENTRE	3	25.000	8.33	38.462	p < 0.01
DENTRO	21	4.333	0.217		
TOTAL	24	29.333			

CV: 10.41 %

ANEXO 5

MÉTODO DE ROSSI Y COL INMOVILIZACIÓN DE RATAS



Fotografía que muestra la forma de suspensión de las ratas por 24 horas, para la producción de úlcera gástrica, previo ayuno por 24 horas.

ANEXO 6

ADMINISTRACIÓN OROGÁSTRICA DE EXTRACTO ACUOSO DE ESPIRULINA



Fotografía que muestra la administración de los tratamientos a *Rattus norvegicus* mediante sonda orogástrica

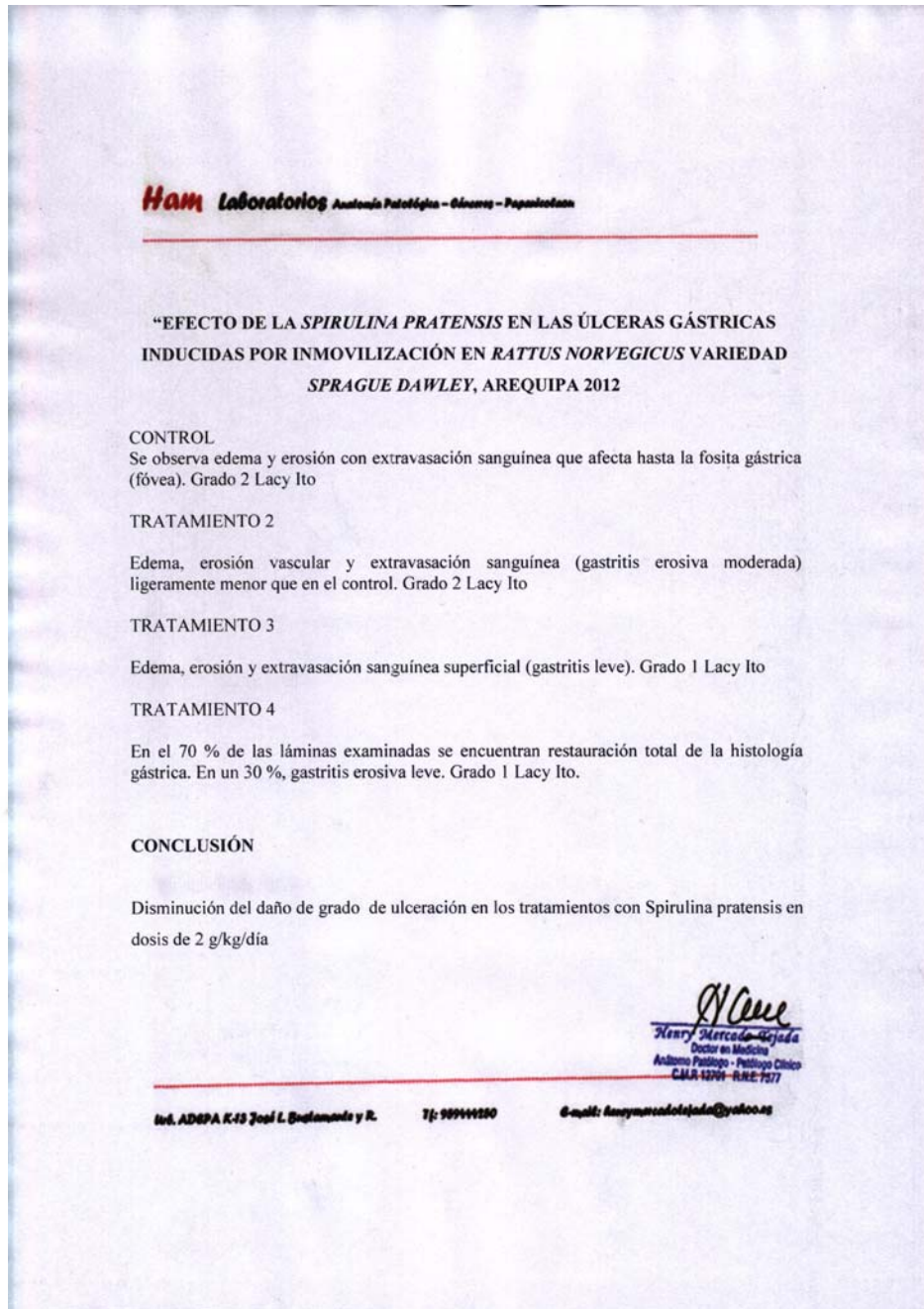
ANEXO 7

EVALUACION MICROSCOPICA DE CORTES HISTOLÓGICOS



ANEXO 8

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLÓGICO



ANEXO 9

COMPOSICION FITOQUIMICA DE SPIRULINA PLATENSIS

Dr. Duke's
Phytochemical and Ethnobotanical Databases

Chemicals and their Biological Activities in: Spirulina platensis() -- Spirulina

Chemicals

ASCORBIC-ACID Plant: DUKE1992A

Acidulant FEMA 6,000 ARC ; Aldose-Reductase-Inhibitor SYN-X ; Analgesic 5-10 g/day; Angiotensin-Receptor-Blocker NP6:1 ; AntiAGE 2,000 mg/day SYN-X ; Antiaggregant SYN-X ; Antiaging 400 mg/day; Antiallergic PIL ; Antialzheimeran 2,000-6,000 mg/day; Antiarthritic 0.2-1 g/day; Antiasthmatic 1,000 mg/day WER ; Antiatherosclerotic; Antibacterial DAS ; Anticataract 1 g 3x/day 350 mg/day WER 400 mg/day SYN-X ; Anticervicaldysplastic 1,000-2,000 mg/day; AntiCFS 500-1,000 mg TE2 ; Anticlimacteric 500-5,000 mg/day WAF ; Anticold 1-2 g/man/day; AntiCrohn's 50-100 mg/day/orl/man M29 ; AntiCTS 1,000 mg 3x/day WAF ; Antidecubitic 500 mg/man/2x/day MAR ; Antidementia MPP ; Antidepressant 2,000 mg/day WER ; Antidiabetic SYN-X ; Antidote (Aluminum) EMP6:189 ; Antidote (Cadmium) DAS ; Antidote (Lead) DAS ; Antidote (Paraquat) MAR ; Antieczemic 3.5-5 g/day WER ; Antiedemic 1 g/man/day DAS ; Antiencephalitic DAS ; Antiendometriotic 2,000 mg/day WAF ; Antifatigue 500-1,000 mg TE2 ; Antifibrotic 1,000-2,000 mg WAF ; Antigallstone 1,000-3,000 mg/day WAF ; Antigastritic PIL ; Antigingivitic; Antiglaucomic 2 g/day WER ; Antihangover 1,000 mg WAF ; Antihemorrhagic 1 g/man/day DAS ; Antihepatitic 2-6 g/man/day DAS ; Antihepatotoxic EMP6:189 ; Antiherpetic 1-5 g/day; Antihistaminic 2 g/day orl man; Antihypertensive NP6:1 ; Antiinfertility 1 g/day WER ; Antiinflammatory PAM ; Antileptic 1.5 g/man/day MAR ; Antilithic 1,000-3,000 mg/day WAF ; AntiLyme 500-2,000 mg KEN ; Antimaculitic; Antimeasles DAS ; Antimenopausal 500-5,000 mg/day WAF ; Antimigraine M29 ; Antimutagenic EMP6:235 ; Antineuramidase X634178 ; Antinitrosic 1 g/man/day MAR ; Antiobesity 1 g 3x/day WER ; Antiorchitic DAS ; Antiosteoarthritic 1 g 2x/day WER ; Antiosteoporotic 500 mg/day; Antioxidant 100 ppm DUKE1992B ; Antiparkinsonian 1 g 2-3x/day; Antiparotitic DAS ; Antiperodontitic 1 g 2x/day WER ; Antipneumonic PAM ; Antipodriac DAS ; Antipoliomyelitic DAS ; Antipyretic EMP6:189 ; Antiradicular SYN-X ; AntiRaynaud's 500 mg 1-2x/day WAF ; Antiretinotic PIL ; Antirheumatic MPP ; Antirhinitic 1,000 mg 3x/day WAF ; Antiscorbutic 10 mg/man/day MAR ; Antiseptic 4-8 g/day SYN-X MIC=3.3-217 mg/ml MAR ; Antishingles DAS ; Antispasmodic 500-5,000 mg/day WAF ; Antistress 500-1,000 mg; Antisyndrome-X 1-4 g/day SYN-X ; Antitumor (Gastric) PIL ; Antitumor (Lung) NR54:S71 ; Antiulcer; Antiviral 1-5 g/day; Apoptotic 1-10 mM BO2 ; Asthma-preventive 1,000 mg/day/orl PAM ; Beta-Adrenergic Receptor Blocker NP6:1 ; Beta-Glucuronidase-Inhibitor 1.5 g/day/man BO2 ; Calcium-Antagonist NP6:1 ; Cancer-Preventive 525 ; Cardioprotective PIL ; Cold-preventive 1-2 g/day DAS ; Collagenic BO2 ; Detoxicant DUKE1992B ; Diuretic 700 mg/man/orl NP6:1 ; Fistula-Preventive PAM ; Hypocholesterolemic 300-1,000 mg/day DAS ; Hypoglycemic SYN-X ; Hypotensive 1,000 mg/man/day; Immunomodulator PIL ; Immunostimulant SYN-X ; Interferonogenic PAM ; Lithogenic DAS ; Mucolytic 1 g/woman/day MAR ; Pesticide DUKE1992B ; Uricosuric 4 g/man/day DAS ; Urinary-Acidulant M29 ; Vasodilator NP6:1 ; Vulnerary PAM

ASH Plant 182,000 ppm; DUKE1992A

No activity reported.

BETA-CAROTENE Plant 478 ppm; DUKE1992A

Allergenic M&R610 ; Androgenic? PAM ; Antiacne PAM ; Antiaging DUKE1992B ; Antiarthritic MPP ; Antiasthmatic PAM ; Anticancer JNU ; Anticarcinomic PAM ; Anticervicaldysplasic MPP ; Anticoronary 50 mg/man/2 days CMR3/4/91:16 ; Antihyperkeratotic; Antiichthyotic PAM ; Antileukoplakic; Antilipoperoxidant IC71=50 ug/ml X16277432 ; Antilupus 150 mg/man/day/2 mos MAR ; Antimaculitic; Antimastitic PAM ; Antimutagenic EMP6:235 ; Antioxidant PAM ; Antiozenic DUKE1992B ; Antipapillomic MPP ; Antiphotophobic 30-300 mg/man/day M29 ; Antipityriasis PAM ; AntiPMS JAF34:409 ; Antiporphyrin MAR ; Antiproliferant JNU ; Antipsoriasis PAM ; Antiradicular PAM ; Antirheumatic MPP ; Antistress DAS ; Antitumor HSC25:1495 ; Antitumor (Breast) IC45=60 ug/ml X16277432 ; Antitumor (CNS) IC43=45 ug/ml X16277432 ; Antitumor (Colon) X16277432 ; Antitumor (Lung) IC30=60 ug/ml X16277432 ; Antitumor (Prostate) MES ; Antitumor (Stomach) IC26=45 ug/ml X16277432 ; Antiulcer 12 mg 3x/day/man/orl PAM 15,000-25,000 IU/day WAF ; Antixerophthalmic DAS ; Cancer-Preventive 22 ppm 505 ; Chemopreventive MES ; Colorant JBH ; COX-1-Inhibitor IC78=50 ug/ml X16277432 ; COX-2-Inhibitor IC82=50 ug/ml X16277432 ; Gastroprotective X6654625 ; Immunostimulant 180 mg/man/day/orl PAM ; Interferon-Synergist PJB1(2):264 ; Mucogenic PAM ; Phagocytotic PAM ; Prooxidant 20 ug/g JAF44:2096 ; Thymoprotective PAM ; Ubiquitin JBH

CALCIUM Plant 280 ppm; DUKE1992A

Antiallergic 500 mg/day; Anti anxiety DAS ; Antiarrhythmic 500-1,500 mg RAF ; Antiarthritic 1,000 mg/day WAF ; Antiatherosclerotic 500 mg/day WER ; Anticlimacteric 1,000-1,500 mg/day WAF ; Antidepressant DAS ; Antidote (Aluminum) DAS ; Antidote (Lead) DAS ; Antihyperkinetic DAS ; Antihypertensive; Antiinsomniac DAS ; Antimenopausal; Antiobesity PIL ; Antiosteoporotic 500-2,000 mg/day; Antiperiodontic 750 mg/day WER ; AntiPMS 1 g/day; Antirheumatic 1,000 mg/day WAF ; Antistress 500-1,500 mg/day WAF ; Antitic DAS ; Anxiolytic; Calcium-Channel-Blocker NP6:1 ; Diuretic NP6:1 ; Hypocholesterolemic 500 mg/day WER ; Hypotensive 1 g/day WER ; Laxative 1,000-1,200 mg WAF ; Tranquilizer 500-1,500 mg/day WAF ; Vasodilator NP6:1

CARBOHYDRATES Plant 245,000 ppm; DUKE1992A

No activity reported.

FAT Plant 21,000 ppm; DUKE1992A

No activity reported.

FIBER Plant 2,000 ppm; DUKE1992A

Angiotensin-Receptor-Blocker NP6:1 ; Antidiabetic DUKE1992B ; Antihypertensive NP6:1 ; Antiobesity DUKE1992B ; Antitumor PAM ; Antiulcer PAM ; Beta-Blocker NP6:1 ; Cancer-Preventive 525 ; Cardioprotective DUKE1992B ; Diuretic NP6:1 ; Hypocholesterolemic DUKE1992B ; Hypotensive 10 g/man/day/orl PAM ; Hypouricemic X12350076 ; Laxative DUKE1992B ; Vasodilator NP6:1

IRON Plant 713 ppm; DUKE1992A

Antiakathic M29 ; Antianemic M29 ; Anticancer; Anticellulitic DAS ; Antimenorrhagic 100 mg/day/wmn/orl PAM ; Prooxidant PIL

KILOCALORIES Plant 3,800 /kg; DUKE1992A

No activity reported.

MAGNESIUM Plant 2,550 ppm; DUKE1992A

Antiaggregant 400 mg/day; Antialcoholic PIL ; Antianginal WER ; Antianorectic DAS ; Antianxiety WER ; Antiarrhythmic; Antiarthritic DAS ; Antiasthmatic PAM ; Antiatherosclerotic; Anticephalagic PIL ; AntiCFS PIL ; Anticlimacteric 500-750 mg/day; Anticonvulsant FAC ; Anticoronary 400 mg/day SYN-X ; Antidepressant DAS ; Antidiabetic 400-800 mg/man/day; Antidysmenorrheic 100 mg 4 x/day WER ; Antiendometriotic 500 mg/day WAF ; Antienterotic KEN ; Antiepileptic 450 mg/day; Antifatigue KEN ; Antifibromyalgic 200-300 mg 3x/day; Antigastrotic KEN ; Antiglaucomic ABEL1999 ; Antihyperkinetic DAS ; Antihypertensive NP6:1 ; Antihypoglycemic DAS ; Antiinflammatory 100 mg 4 x/day WER ; Antiinsomniac DAS ; Antilithic PAM ; AntiLyme 400-1,000 mg; Antimastalgic PAM ; Antimenopausal 500-750 mg/day; Antimigraine 200 mg/day/man WER ; Antimitral-valve-prolapse PIL ; AntiMS; Antinephrolytic; Antineurotic DAS ; Antiosteoporotic 500-1,000 mg/day/wmn/orl; Antiplaque 500-1,000 mg/day WAF ; AntiPMS 400-800 mg/day/wmn orl 400-800 mg/day/wmn/orl; AntiRaynaud's 280-350 mg/day WAF ; Antiretinopathic 400 mg/day SYN-X ; Antispasmodic PIL ; Antispasmophilic 500 mg/day WER ; Antistress 500-750 mg/day WAF ; Antistroke 400 mg/day SYN-X ; Antisyndrome-X 400 mg/man/day SYN-X ; Anxiolytic 500-750 mg/day; Calcium-Antagonist; Cardioprotective PIL ; CNS-Depressant FAC ; Diuretic NP6:1 ; Hypocholesterolemic 400 mg/day WER ; Hypotensive 260-500 mg/day; Immunomodulator KEN ; Insulinogenic 400 mg/day SYN-X ; Laxative 300-500 mg/day; Litholytic PIL ; Myorelaxant 100 mg 4 x/day WER ; Neurotransmitter; Tranquilizer 500-750 mg/day WAF ; Uterorelaxant 100 mg 4 x/day WER ; Vasodilator

NIACIN Plant: DUKE1992A

Allergenic WER ; Antiacrodynic DUKE1992B ; Antiallergic 50 mg/2x/day WER ; Antialzheimeran PIL ; Antiamblyopic DUKE1992B ; Antianginal DUKE1992B ; Anticataract DUKE1992B ; Antichilblain JBH ; Anticonvulsant 3 g/day WER ; Antidementia PIL ; Antidermatitic DAS ; Antidiabetic DUKE1992B ; Antidysphagic DUKE1992B ; Antiepileptic WER ; Antihangover 50 mg WAF ; Antihistaminic 50 mg 2x/day WER ; Antihyperactivity 1.5-6 g/day WER ; Antiinsomnic 1 g/day WER ; AntiLyme 50 mg/day; AntiMeniere's JAD ; Antineuralgic DUKE1992B ; Antiparkinsonian 100 mg/day WER ; Antipellagic DAS ; AntiRaynaud's 1,500-4,000 mg/day WAF ; Antiscotomic DUKE1992B ; Antispasmodic 100 mg 2x/day WER ; Antivertigo DUKE1992B ; Cancer-Preventive 525 ; Cardioprotective PIL ; Circulotonic PIL ; Fibrinolytic MPP ; Hepatoprotective DUKE1992B ; Hepatotoxic PIL ; Hypocholesterolemic 50-100 mg 3x/day; Hypoglycemic DUKE1992B ; Hypolipidemic RWG:17 ; Sedative PAM ; Serotonergic PAM ; Vasodilator M29

PHOSPHORUS Plant 3,190 ppm; DUKE1992A

Antiosteoporotic DAS ; Anxiolytic WAF ; Immunostimulant DAS ; Osteogenic DAS

POTASSIUM Plant 1,600 ppm; DUKE1992A

Angiotensin-Receptor-Blocker NP6:1 ; Antiarrhythmic DAS ; Antidepressant DAS ; Antifatigue DAS ; Antihypertensive; Antispasmodic DAS ; Antistroke; Anxiolytic WAF ; Beta-Blocker NP6:1 ; Cardioprotective 3,000-5,000 mg PIL ; Cardiotoxic 18,000 mg/man/day DUKE1992B ; Diuretic NP6:1 ; Hypotensive; Vasodilator NP6:1

PROTEIN Plant 713,000 ppm; DUKE1992A

No activity reported.

RIBOFLAVIN Plant 46 ppm; DUKE1992A

Antiarabiflavinotic 2-10 mg/day orl MAR ; Anticarpal-Tunnel 50 mg/day WER ; Anticataract 15 mg/day WER ; Anticephalagic PIL ; Anticervicaldysplasic 1.6-10 mg/day WAF ; Anticheilitic DUKE1992B ; Antidecubitic DUKE1992B ; Antiglossitic DAS ; Antikeratitic DUKE1992B ; AntiLyme 50 mg/day KEn ; Antimigraine DUKE1992B ; Antioxidant PIL ; Antipellagric DUKE1992B ; Antiphotophobic DAS ; Cancer-Preventive 525

SODIUM Plant 128 ppm; DUKE1992A

Hypertensive DAS

THIAMIN Plant 51 ppm; DUKE1992A

Analgesic 1-4 g/day WER ; Antialcoholic 50-100 mg/day; Antialzheimeran 100-3,000 mg/day WER ; Antianorectic JBH ; Antibackache 1-4 g/day WER ; Antiberiberi DUKE1992B ; Anticancer MPP ; Anticardiospasmic DUKE1992B ; Anticataract PIL ; Anticolitic DUKE1992B ; Antidecubitic DUKE1992B ; Antideliriant DUKE1992B ; Antidementia PIL ; Antidyspeptic PIL ; Antiencephalopathic M29 ; Antifatigue JBH ; Antigastritic JBH ; Antihangover 50 mg WAF ; Antiheartburn DUKE1992B ; Antiherpetic DUKE1992B ; AntiLyme; Antimigraine DUKE1992B ; Antimyocarditic DUKE1992B ; Antineuralgic 1-4 g/day WER ; Antineurasthenic DUKE1992B ; Antineuritic DUKE1992B ; Antineuropathic 50 mg WER ; Antipoliomyelitic DUKE1992B ; Insectifuge 75-150 mg/man/day MAR ; Neuroprotective PIL ; Pesticide DUKE1992B

References

- 505: Jim Duke's personal files.
525: Stitt, P. A. Why George Should Eat Broccoli. Dougherty Co, Milwaukee, WI, 1990, 399 pp.
ABEL1999: Jim Duke's personal files
ARC: Aloe Research Council - Duke writeup of non-peer reviewed book by Coats and draft by Henry Note: Most ARC numerical data were in mg/dl. I know of no other plant where zinc is more prevalent than other minerals and protein. These data should be viewed as suspect.
BO2: Jim Duke's personal files
CMR3/4/91:16: Jim Duke's personal files
DAS: Davies, S., and Stewart, A. 1990. Nutritional Medicine. Avon Books, New York. 509pp.
DUKE1992A: Duke, James A. 1992. Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants. Boca Raton, FL. CRC Press.
DUKE1992B: Duke, James A. 1992. Handbook of biologically active phytochemicals and their activities. Boca Raton, FL. CRC Press.
EMP6:189: Economic & Medicinal Plant Research, 6: 189.
EMP6:235: Economic & Medicinal Plant Research, 6: 235.
FAC: Facciola, S. 1998. Cornucopia - A Source Book of Edible Plants. Kampong Publications, Vista CA. 713 pp.
HSC25:1495: Simon, P.W. Carrots and Other Horticultural Crops as a Source of Provitamin A Carotenes. HortScience, 25(12): 1495, 1990.
JAD: Duke, J. A. Writeups or information summaries on approximately 2,000 economic plants, USDA, ARS, Beltsville, MD 20705.
JAF44:2096: Jim Duke's personal files
J AFC34:409: Jim Duke's personal files
JBH: Jeffery B. Harborne and H. Baxter, eds. 1983. Phytochemical Dictionary. A

Handbook of Bioactive Compounds from Plants. Taylor & Frost, London. 791 pp.
JNU: Joseph, J., Nadeau, D. and Underwood, A. 2001. The Color Code. Hyperion, NY.
KEN: Jim Duke's personal files
KEn: Jim Duke's personal files
M&R610: Jim Duke's personal files
M29: Martindale's 29th
MAR: Martindale's 28th
MES: Jim Duke's personal files
MPP: Jim Duke's personal files
NP6:1: Jim Duke's personal files
NR54:S71: Jim Duke's personal files
PAM: Pizzorno, J.E. and Murray, M.T. 1985. A Textbook of Natural Medicine. John Bastyr College Publications, Seattle, Washington (Looseleaf).
PIL: Jim Duke's personal files
PJB1(2):264: Jim Duke's personal files
RAF: Jim Duke's personal files
RWG:17: Jim Duke's personal files
SYN-X: Challem, J., Berkson, Burt, and Smith, Melissa Dianne. 2000. Syndrome X - The complete nutritional program to prevent and reserve insulin resistance. John Wiley & Sons, New York. 272 pp. \$24.95
TE2: Jim Duke's personal files
WAF: Jim Duke's personal files
WER: Werbach, M. 1993. Healing with Food. Harper Collins, New York, 443 pp.
X12350076: Jim Duke's personal files
X16277432: Jim Duke's personal files
X634178: Jim Duke's personal files
X6654625: Jim Duke's personal files

ppm = parts per million
tr = trace