

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN
CRISTÓBAL DE HUAMANGA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA DE FORMACIÓN PROFESIONAL DE FARMACIA
Y BIOQUÍMICA**



**Irritación gástrica inducida por naproxeno y
piroxicam en cobayos comparado con
indometacina. Ayacucho-2012.**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICA

Presentado por:

Bach. GALINDO NAJARRO SARITA.

AYACUCHO-PERU

2012

A mis amados padres
Zenobio e Irene por confiar y
apoyarme siempre.

A mis traviosos hermanos
Dina y Marco Antonio.

A mi amor Jack.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, mi Alma Mater, por acogerme y ampliar mi conocimiento.

A la Facultad de Ciencias Biológicas y la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica, por formarme profesionalmente.

Agradecer a mis maestros, Dr. Aldo TINCO JAYO, Dr. Edwin ENCISO ROCA, por asesorarme en el desarrollo de este presente trabajo de investigación.

A Liz por ayudarme en la parte práctica de este presente trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	v
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
2.1 AINE.....	3
2.2. Mecanismo General de Acción de AINE.....	5
2.3. Reacciones adversas comunes de los AINE.....	7
2.4. Indometacina.....	7
2.5. Naproxeno.....	8
2.6. Piroxicam.....	10
2.7. Intoxicación general de los AINE.....	12
2.8. Estómago.....	12
2.9. Irritación Gástrica.....	13
2.10. Úlceras.....	14
II. MATERIALES Y MÉTODOS	16
3.1. Lugar de ejecución.....	16
3.2. Definición de Población de Muestra.....	16
3.3. Diseño metodológico.....	16
3.4. Procedimiento Experimental.....	18
3.5. Diseño experimental.....	18
3.6. Parámetros para determinar la actividad ulcerosa.....	19
3.7. Análisis de datos.....	20
III. RESULTADOS	21
IV. DISCUSIONES	28
V. CONCLUSIONES	35
VI. RECOMENDACIONES	36
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
ANEXOS.	

Irritación gástrica inducida por naproxeno y piroxicam en cobayos comparado con indometacina. Ayacucho-2012.

Autor : Bach. GALINDO NAJARRO, Sarita.

Asesor : Dr. Q.F. TINCO JAYO, Johnny Aldo.

RESUMEN

En el presente trabajo se determinó la actividad ulcerosa de dos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) el naproxeno y piroxicam en cobayos, los cuales fueron comparados con la indometacina fármaco validado para hacer este tipo de trabajos. La inducción, comparación y evaluación del potencial de irritación gástrica se realizó en el Laboratorio de Farmacología de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de Diciembre 2011 al mes de Mayo 2012; se utilizó cobayos machos de 500 a 600 g a las que se administró concentraciones de 100, 120 mg/Kg de naproxeno y piroxicam, al control agua y al patrón indometacina 80 mg/Kg (CYTED, 1995).

Los valores medios considerados blancos no registraron ninguna ulceración. En la prueba con Indometacina a 80 mg/Kg el número de ulceración fue 5.4, con naproxeno y piroxicam a 100 mg/Kg fue de 5.4 y 7.2, a 120 mg/Kg 5.2 y 6.8 respectivamente.

Las alteraciones macroscópicas observadas en los cinco ensayos fueron similares las mismas que consistieron fundamentalmente en petequias, equimosis y erosión esto se debe a que los AINE en estudio producen irritación y también ulceración de diferentes magnitudes.

Los valores medios de pH considerados blancos registraron valores de 2.7. En indometacina 80 mg/Kg fue de 1.7, para naproxeno y piroxicam a 100 mg/Kg 1.8 y 1.5, a 120 mg/Kg 1.8 y 1.5 respectivamente.

Los valores medios de peso del moco gástrico considerados blancos registraron 2.8 g. En indometacina a 80 mg/Kg fue 0.8 g, para naproxeno y piroxicam a 100 mg/Kg 1.0 y 0.9 g, a 120 mg/kg 1.4 y 0.7 respectivamente.

Conclusión: El piroxicam produce mayor irritación gástrica; en comparación a la indometacina, mientras el naproxeno tiene efecto semejante a la indometacina.

Palabras clave: AINES, irritante gástrica y ulcerosa.

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad hay un creciente interés por realizar trabajos de investigación acerca de propiedades antiulcerosas, desde hace más de un siglo la enfermedad úlcera péptica constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Se estima que el aumento de este tipo de enfermedades es un problema de salud pública de creciente importancia debido a los cambios en el estilo de vida (Stephen, 2005).

Los investigadores hacen uso de inductores de úlceras para sus trabajos de investigación una de ellas y la más usada es la indometacina de 80 mg/kg (AINE), este trabajo busca comparar al naproxeno y piroxicam con respecto a la indometacina y así obtener un nuevo inductor que sea igual o mejor que la indometacina.

Los AINE se caracterizan por provocar un elevado número de alteraciones y lesiones gastrointestinales. Son frecuentes (15-25%) los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento. En contraste con la lesión superficial aguda producida por la acción local, el uso crónico de AINE puede ocasionar úlceras

gastroduodenales profundas y crónicas, que pueden sangrar o perforarse (Mendoza, 2008).

La irritación es un inicio para producir gastritis, luego las úlceras y finalmente terminar en un cáncer (Truyols, 2000).

La irritación y la úlcera péptica viene asociada generalmente al consumo de antiinflamatorios no esteroideos, infección por *Helicobacter pylori*, alcoholismo, tabaquismo, etc (Truyols, 2000).

La úlcera péptica es una lesión de interrupción de la continuidad de la mucosa gastrointestinal, con pérdida del epitelio, que puede penetrar hasta la muscularis mucosae, las úlceras ocurren mayormente en el duodeno y en el estómago (Rodrigo, 2007).

De acuerdo a todo lo mencionado se realizó el presente trabajo de irritación gástrica con la finalidad de tener alternativas de inductores diferentes a la indometacina por lo que se plantearon los siguientes objetivos.

Objetivo general.

- Inducción de Irritación gástrica inducida por naproxeno y piroxicam en cobayos comparado con indometacina.

Objetivos específicos.

- Comparar la irritación gástrica producida por naproxeno y piroxicam con la indometacina administrados en cobayos.
- Evaluar el potencial de irritación gástrica del naproxeno y piroxicam en comparación con la indometacina.
- Especificación de un nuevo inductor de irritación y ulcera gástrica para ensayos en cobayos.

II.MARCO TEÓRICO

2.1 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE)

Los AINE inducen casi el 100% de las lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal como petequias, equimosis o erosiones que tienden a desaparecer con el uso continuado de los mismos en un proceso de adaptación.

Sin embargo, la frecuencia de daño severo (úlceras gástricas y duodenales) que potencialmente se pueden complicar con hemorragias y perforaciones, llegan al 30% de los pacientes que toman AINE de manera continuada lo que contrasta con la prevalencia de estas úlceras en la población general que no supera el 1% (Carretero, 2001).

El ácido araquidónico es un ácido graso que contiene 20 átomos de carbono con cuatro dobles enlaces.

Para que la síntesis de eicosanoides se produzca, el araquidonato debe primero ser liberado o movilizado de los fosfolípidos membranales, por una o más lipasas del tipo de la fosfolipasa A2.

Al menos tres fosfolipasas median la liberación del araquidonato de la membrana lipídica:

- La de las células cardíacas.
- La del inositol.
- La de la fosfolipasa secretoria.

La primera no requiere calcio, mientras la segunda y tercera son dependientes de calcio y están más involucrados en la liberación de araquidonato.

Otra característica común de estos fármacos se refiere a sus efectos secundarios la irritación gástrica, consecuencia de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas que constituye el mecanismo de acción determinante de sus propiedades terapéuticas (Tinco, 2012).

El fármaco prototipo es el ácido acetilsalicílico (AAS), aunque en la actualidad se dispone de numerosos fármacos que, aunque pertenezcan a diferentes familias químicas, se agrupan bajo el término AINE. Aunque la mayoría de los componentes de este grupo comparten las tres acciones que lo definen (analgésica, antitérmica y antiinflamatoria).

Por sus acciones farmacológicas características, con frecuencia se autoprescriben sin control médico para aliviar dolores moderados o para bajar la fiebre, bien como fármacos aislados o asociados, a veces sin base científica (Mendoza, 2008).

Clasificación en grupos químicos:

1. Derivados del ácido arilcarboxílico:

- Ácido acetilsalicílico: AAS, diflunisal, tricilicato de magnesio.
- Ácido antranílico: Ácido flufenámico, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, nimesulida.

2. Derivados del ácido arilalcanoico:

- **Ácido arilacético:** diclofenaco, aceclofenaco, fencoflenac.
- **Ácido propiónico:** Ácido tiaprofénico, ibuprofeno, fulbiprofeno, metoxipropiicin, fenbufen, naproxeno, ketoprofeno, indoprofeno.
- **Heteroarilacético:** tolmentin, zomepirac, ketorolaco.
- **Índoles, oxasoles e indenes:** indometacina, glucametacina, sulidac, etodolaco.

3. Derivados del ácido enólico:

- **Pirazolonas:** metamizol, fenilbutasona, oxifenbutazona.
- **Oxicams:** piroxicam, tenoxicam, meloxicam, isoxicam.

4. Agentes no acídicos:

- **Naftilcanonas:** nabumetone.
- **Coxibs:** celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, parecoxib, valdecoxib (Tinco, 2012).

2.2 MECANISMO GENERAL DE ACCIÓN DE LOS AINE

El mecanismo comúnmente aceptado es la inhibición de la actividad de la enzima ciclooxigenasa (COX), que cataliza resultando la disminución de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. La disminución en la síntesis de prostaglandinas y su importancia en la producción de dolor, inflamación y fiebre es responsable de la mayoría de los efectos terapéuticos y efectos adversos de los AINE. Debe tenerse en cuenta que no existe una correlación estricta entre la potencia analgésica o antiinflamatoria y el grado de inhibición de la enzima (Tinco, 2012).

Tenemos dos tipos de efectos: Uno sobre la COX-1 y otro sobre la COX-2. Estas son dos fracciones del ácido araquidónico, que son necesarias para formar las prostaglandinas. La COX-1 tiene características de enzima constitutiva, es decir existe y es la que protege, sobre todo al estómago y resto del tracto digestivo, los

riñones y las plaquetas. La COX-2 en cambio, es inducida por la inflamación, y es la que produce aquellos mecanismos conocidos como la tetra de Celso: tumor, rubor, calor y dolor.

Los AINE son ácidos débiles, lipofílicos al encontrarse en un estado no ionizado en el medio ácido del estómago. Este hecho favorece su capacidad de difusión a través de las membranas hasta alcanzar el citoplasma de las células mucosas, donde el pH se sitúa alrededor de 7. A este pH, los AINE se ionizan y pasan a ser hidrosolubles, quedando atrapados en el interior de las células. Este atrapamiento celular lesiona la célula, originando un aumento de la permeabilidad celular, paso de hidrogeniones y flujo iónico, con el consecuente edema celular y citolisis. Además de este efecto, los AINE afectan a otros mecanismos como la secreción de moco y bicarbonato, reduciendo la hidrofobicidad del moco y permitiendo el paso de ácido y pepsina para lesionar la superficie epitelial (Carretero, 2001).

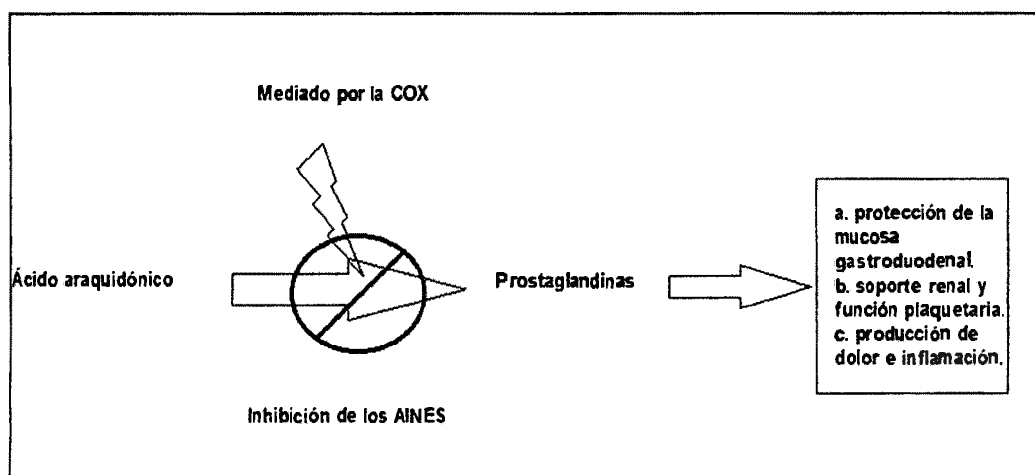


FIGURA N° 01: Mecanismo de acción de los AINE.

Las prostaglandinas se encuentran ampliamente distribuidas en el sistema digestivo incrementando el flujo sanguíneo, la secreción de moco y bicarbonato de esta forma incrementa el pH (Atay, 2000; Kontureket, 1987).

2.3 REACCIONES ADVERSAS COMUNES DE LOS AINE

Los AINES se caracterizan por provocar un elevado número de alteraciones y lesiones gastrointestinales. Son frecuentes de 15-25% los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento. Mayor preocupación produce su capacidad para lesionar la mucosa gástrica o duodenal, causando erosiones y úlceras.

Estas lesiones pueden originar complicaciones graves, de carácter hemorrágico, o perforaciones e incrementan el número de ingresos hospitalarios y de muerte.

El uso crónico de AINE puede ocasionar úlceras gastroduodenales profundas y crónicas, que pueden sangrar o perforarse.

Aunque el hecho de que el fármaco entre en contacto con la mucosa es un factor ulcerógeno, los AINE también provocan úlceras gastroduodenales cuando se administran por vía parenteral. No existe relación entre la intensidad de la sintomatología dispéptica y la existencia de erosiones, úlceras o hemorragias ocultas (Mendoza, 2008).

2.4 INDOMETACINA (indoles)

Es un ácido que tienen moléculas de ácido acético, presenta alta selectividad sobre COX-1 (Nuñez, 2005).

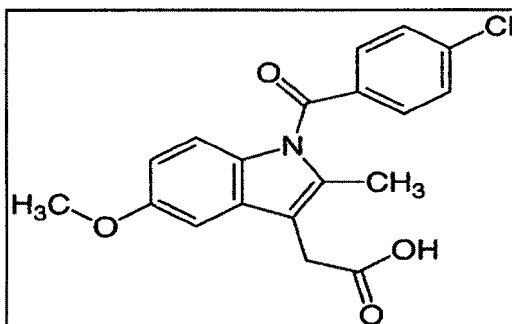


FIGURA N°02: 2-[1-(4-clorobenzoil)- 5-metoxi-2-metilindol-3-il] ácido acético

Aunque su eficacia es muy notable, presenta efectos secundarios intolerables, a veces potencialmente fatales que han limitado su uso (Mendoza, 2008).

2.4.1 Farmacodinamia

La indometacina se usa para el tratamiento de la artritis reumatoidea y procesos inflamatorios, inhibidor de la síntesis de prostaglandinas que le proporciona una eficacia analgésica y antiinflamatoria. Es uno de los más potentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Su acción analgésica, independiente de su acción antiinflamatoria, se ejerce a niveles central y periférico.

2.4.2 Farmacocinética

La indometacina por vía oral, se absorbe de forma rápida su $t_{máx}$ es menor de 2 horas y casi completa a un 90 % en 4 horas, aunque su $C_{máx}$ presenta una gran variabilidad interindividual, lo que explica la sensibilidad de algunas personas a la aparición de cefaleas o aturdimiento. Se distribuye por todo el organismo, incluso al líquido sinovial, donde alcanza concentraciones similares a las plasmáticas en 5 horas. Se une a proteínas plasmáticas y tisulares en un 90%. El 10-20% se elimina sin metabolizar por secreción tubular. La semivida es muy variable de 1-6 horas, posiblemente debido a diferencia en la circulación enterohepática (Feria, 2008).

2.4.3 Reacciones Adversas

Úlceras simples o múltiples, perforación y hemorragia esofágica, gástrica, duodenal o intestinal. En algunos casos se han reportado muertes por estas causas. Ha ocurrido sangrado y perforación gastrointestinal sin formación de úlceras y perforación de lesiones sigmoidales (Bárbara, 1995).

2.5 NAPROXENO (derivados del ácido arilalcanoico - ácido propiónico)

Es un ácido, liposoluble, prácticamente insoluble en agua. Este grupo parece tener menor riesgo de toxicidad digestiva, pero debe tenerse en cuenta que, de todas

maneras, el riesgo de complicaciones digestivas es el doble del que no usa el AINE (Nuñez, 2005).

2.5.1 Farmacodinamia:

Constituyen un grupo de fármacos no selectivos ya que inhiben tanto la COX-1 como la COX-2.

El naproxeno posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Por ser un ácido permite una absorción más rápida en su uso como analgésico.

Las reacciones adversas del naproxeno de localización gastrointestinal y las de origen neurológico, con frecuencia similar a la indometacina aunque menos intensas (Bárbara, 1995).

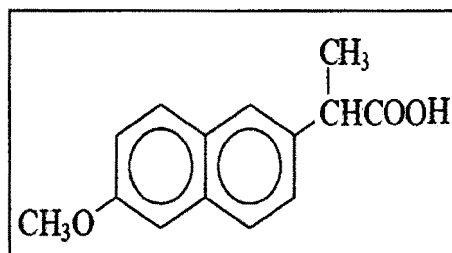


FIGURA N°03: Ácido (S)-2-(6-metoxi-2-naftil) propanóico

2.5.2 Farmacocinética:

Se absorbe completamente por vía oral su biodisponibilidad es de 99%, uniéndose a proteínas plasmáticas en el 99,7 %. Su $t_{máx}$ es de 2-4 horas, se metaboliza en el hígado, eliminándose casi completamente por la orina. Su semivida de eliminación es de 13-14 horas (Feria.2008). La presencia de alimentos prolonga el inicio de la acción del medicamento y el tiempo para alcanzar los niveles máximos en sangre, pero no afectan los niveles pico del naproxeno (Bárbara, 1995).

2.5.3 Reacciones Adversas

Los efectos adversos más frecuentes son flatulencia, perforación, sangramiento intestinal, úlceras gastrointestinales, vómitos, ardor, dolor abdominal, náuseas, constipación, diarrea, dispepsia, estomatitis (Bárbara, 1995).

2.6 PIROXICAM (derivados del ácido enólico – oxicams)

Los oxicams, tal como el piroxicam, son moléculas ácidas, no por el característico ácido carboxílico, sino por razón de su sustituyente enólico, es un sólido cristalino, poco soluble en agua y exhibe un protón ácido y un nitrógeno débilmente básico.

Es un miembro de la familia de oxicams, indicado para el alivio de los síntomas de artritis reumatoide, osteoartritis, dolor menstrual primario y dolor posoperatorio (Mendoza-2008).

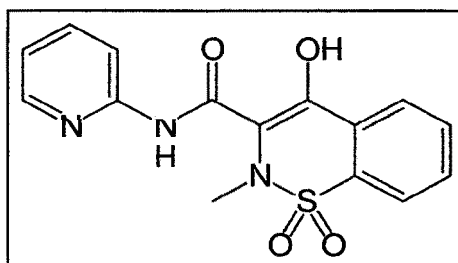


FIGURA N°04: 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-Dioxide

En la nota 2006, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó que iba a iniciar una revisión formal del balance beneficio-riesgo de piroxicam. Dicha evaluación finalizó en el mes de junio de 2007 y la EMEA hace públicas las conclusiones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP); que considera, debido al mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales y de reacciones cutáneas graves que presenta piroxicam respecto a otros

antiinflamatorios no esteroideos, la relación beneficio-riesgo sólo es favorable en condiciones de uso muy restringidas (Orta, 2007).

2.6.1 farmacodinamia

No es un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa, su efecto es prolongado más que los otros inhibidores irreversibles. Se caracteriza por su alta afinidad por la COX-1 (Nuñez, 2005).

Son ácidos enólicos de semivida larga por lo que su administración es más espaciada, su mecanismo de acción no es totalmente conocido (Orta, 2007).

2.6.2 farmacocinética

La administración oral del piroxicam con alimento produce un ligero retraso en la velocidad de absorción, pero no influye sobre la magnitud de su efecto. Con una sola administración cada 24 horas se mantienen concentraciones plasmáticas estables durante todo el día. Se metaboliza bien y menos del 5% de la dosis diaria, se excreta sin modificaciones por orina y heces. Son completamente absorbido tras la administración oral (Orta, 2007).

Se une intensamente a proteínas plasmáticas (99%) y se distribuye al líquido sinovial, donde alcanza aproximadamente el 50 % de la concentración plasmática. Se metaboliza intensamente de tal forma que sólo el 5-10 % de una dosis se elimina por la orina y heces sin metabolizar (Bárbara, 1995).

2.6.2 Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son las de localización gastrointestinal de hasta el 25%, siendo la incidencia de aparición de úlceras, perforaciones o hemorragias gastrointestinales del 1,2 % (Feria, 2008).

Trastornos digestivos habituales: estreñimiento, gases, diarrea, dolor abdominal, indigestión (dispepsia), molestias digestivas, inflamación de la mucosa del estómago

(gastritis), náuseas y vómitos, que en la mayoría de los casos no obligan a la interrupción del tratamiento.

Trastornos digestivos no habituales: hemorragias digestivas incluyendo vómitos con sangre (hematemesis) y heces sanguinolentas (melena) (Bárbara, 1995).

2.7 INTOXICACIÓN GENERAL DE LOS AINES

2.7.1 Intoxicación Aguda (Por ingestión o absorción cutánea)

- a) **Leve:** dolor quemante en boca, faringe o abdomen; hiperpnea (aumento de aire ventilado por unidad de tiempo); letargo; vómitos; tinnitus; pérdida auditiva, y mareo.
- b) **Moderada:** hiperpnea intensa, letargo significativa, excitabilidad, delirio, fiebre, diaforesis, inquietud.
- c) **Grave:** hiperpnea intensa, coma, convulsiones, cianosis, oliguria, uremia, edema pulmonar e insuficiencia respiratoria (Dreisbach, 2005).

2.7.2 Intoxicación Crónica (Por ingestión crónica)

Existe tinnitus, hemorragia (gástrica o retiniana), úlcera gástrica, pérdida de peso, deterioro mental, erupciones cutáneas. Existe daño hepático en pacientes sanos (Dreisbach, 2005).

2.8 ESTÓMAGO

Es una víscera hueca que funciona como reservorio de alimentos, posee dos bordes bien definidos: curvatura menor y curvatura mayor. El estómago tiene cinco regiones 1) cardias; 2) fundus; 3) cuerpo; 4) antro, y 5) píloro. El fundus y el cuerpo albergan glándulas secretoras de ácido, mientras que el antro aloja epitelio superficial secretor de sustancias alcalinas, y células G (secretoras de gastrina) endocrinas (Soybel, 2005).

El estómago está constituido por cuatro capas desde superficial a profundo: serosa, muscular, submucosa y mucosa.

- La serosa corresponde a peritoneo visceral.
- La muscular está formada por tres capas enunciadas de superficie a la profundidad: oblicua, circular y longitudinal.
- La submucosa presenta una red rica vascular y plexo nervioso ganglionar submucoso.
- La mucosa está formada por las células principales (secretan pepsina se localiza en el fundus), las parietales u oxínticas (secretan ácido clorhídrico se localiza en el fundus), y mucosas (secretan moco y se localiza en las cardias) (Navarro, 2009).

2.9 IRRITACIÓN GÁSTRICA

Es la afección, inflamación, enrojecimiento o dolor en la pared interna del estómago por causa de sustancias exógenas.

Existe un grupo de enfermedades, alimentos, medicamentos que se caracterizan por la producción de irritación de la "mucosa" que puede afectar uno o varios de los diferentes segmentos del esófago, estómago, duodeno. Cuando el problema es superficial se habla de inflamación, como el caso de la gastritis o la esofagitis. Pero cuando el problema aumenta en severidad, la lesión puede profundizarse y producir las llamadas "úlceras" (Truyols, 2000).

La gastritis aguda se caracteriza por hemorragias subepiteliales, petequias, erosiones, con mucosa friable y sangrante; estas lesiones son superficiales, y pueden variar en número, tamaño y localización (Torres, 1997).

2.9.1 EROSIÓN

Son lesiones superficiales con destrucción por desgaste de una superficie, como la de una mucosa o la de la epidermis, como consecuencia de un proceso inflamatorio, lesión u otros efectos.

Las erosiones gástricas provocan hemorragias y una de las causas más frecuente es la ingesta de AINE, le sigue la ingesta de alcohol y condiciones de estrés en pacientes graves (Galindo, 2009).

2.9.2 PETEQUIAS

Es la extravasación de hematíes a la piel, como consecuencia de trastornos hematológicos, de la coagulación, o de los vasos sanguíneos, puede ocurrir a partir de vasos sanguíneos rotos que forman diminutos puntos rojos. Son las de tamaño menor a 2 mm (Hernández, 2008).

2.9.3 EQUIMOSIS

Es el derrame hemático o linfático en lámina que infiltra los tejidos producidos por ruptura de vasos sanguíneos por una contusión oblicua o tangencial entre los filetes musculares emigrando a las capas superficiales acompañada de dolor por laceración (Castellanos, 2005).

2.10 ÚLCERAS

Es una lesión cutánea en la que las fases del proceso de cicatrización, coagulación, inflamación, crecimiento celular, epitelización y remodelación, se encuentran, de forma parcial o en su totalidad, alteradas o modificadas con respecto al proceso fisiológico normal (Marinel, 2005).

Las úlceras que consisten en áreas delimitadas en las que falta el recubrimiento normal de la mucosa. Las úlceras pueden sangrar y también pueden "malignizarse" (convertirse en cáncer) (Truyols, 2000).

El desarrollo de la úlcera es el resultado de una zona localizada de necrosis y digestión del revestimiento del tubo digestivo. Esto deja una zona sin moco en la mucosa susceptible a la posterior digestión (Sodeman, 1984).

La úlcera surge como resultado del desequilibrio entre factores agresivos (ácido y pepsina) y los defensivos presentes en la mucosa gastroduodenal (moco y bicarbonato) (Bravo, 1995).

Úlcera inducida por AINE Este tipo de lesiones se establecen a consecuencia de su administración, incluso a bajas dosis, a corto, medio y largo plazo, presentando daños de diferente intensidad relacionados con la composición química del fármaco y las condiciones específicas de cada paciente (Ferrer, 2002).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 LUGAR DE EJECUCIÓN.

Este trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Farmacología de la Escuela de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de diciembre 2011 al mayo 2012.

3.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN Y MUESTRA.

Población: Antiinflamatorios no esteroideos dispensados en los establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Ayacucho 2012.

Muestra: 1000 mg (2 tabletas) de naproxeno y 1000 mg (50 tabletas) de piroxicam adquiridos de la Farmacia del Pino Ayacucho – 2012.

Unidad experimental: 25 cobayos machos de 500 y 600 g, proporcionados por el instituto Nacional de Investigación Agraria (INIA), los cuales fueron ambientados en el Bioterio de Farmacia y Bioquímica de la UNSCH, por 24 horas *ad libitum*.

3.3 DISEÑO METODOLÓGICO

3.3.1 Preparación de la solución de indometacina 80 mg/kg (estándar) Se preparó indometacina genérico al 1% usando tabletas de laboratorio "IQFARMA" 25

mg, Nº de lote 11134831, se pesó 500 mg (25 tabletas), se molió y fueron enrasadas en una fiola de 50 mL con agua destilada. Para la administración de la solución se filtró con la finalidad de obtener una muestra homogénea.

3.3.2 Preparación de la solución de naproxeno al 1% Se preparó naproxeno de marca al 1% usando tabletas de “naprosyn” 500 mg, Nº de lote 110302, se pesó 1000 mg (2 tabletas), se molió y fueron enrasadas en una fiola de 100 mL con agua destilada. Para la administración de la solución se filtró con la finalidad de obtener una muestra homogénea.

3.3.3 Preparación de la solución de piroxicam al 1% Se preparó piroxicam genérico al 1% usando tabletas de laboratorio “IQFARMA” 20 mg, Nº de lote 11238191, se pesó 1000 mg (50 tabletas), se molió y fueron enrasadas en una fiola de 100 mL con agua destilada. Para la administración de la solución se filtró con la finalidad de obtener una muestra homogénea; La administración a los cobayos se realizó por vía oral.

3.3.4 Preparación de los cuyes Se pesaron e identificaron los animales con 500 a 600 g que estuvieron sometidos en ayunas por 24 horas, *ad libitum*. Se distribuyeron en 6 lotes, cada lote constituido por cinco cuyes a las que se aplicaron las dosis respectivas de acuerdo a los tratamientos.

3.3.5 Método - agente irritante – ulcerante Se indujo la irritación empleando el método de úlcera aguda gástrica inducida por AINE donde se calculó la irritación gástrica (Lagarto, 2008). Y las úlceras, descrito por el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED, 1995). Los agentes irritantes indometacina 80mg/Kg (estándar) y naproxeno, piroxicam a 100 y 120 mg respectivamente.

3.4 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Los animales fueron sometidos a 24 horas de ayuna, únicamente con agua *ad libitum*.

Las soluciones (agua, indometacina, naproxeno y piroxicam) fueron administrados por vía oral.

Transcurrida 1 hora de haber administrado los AINE. Se sacrificaron a los animales por desnucamiento.

Después se les efectuó laparotomía en el tercio medio de la línea abdominal extrayéndosele el estómago que es abierto por la curvatura mayor.

En seguida se lavó cuidadosamente los estómagos con una corriente suave de agua. Luego se obtuvo el moco gástrico con una fina espátula a través de un suave raspado de la superficie mucosa e inmediatamente se determinó el pH el cual debe ser homogenizado en 4 mL de agua destilada. El volumen del raspado (mi) se obtuvo por diferencia entre el volumen de los 4 mL antes y después de depositar el moco.

Acto seguido se extendió los estómagos sobre una tabla de tecnopor mediante alfileres.

Finalmente se observaron las irritaciones y úlceras formadas, con un Estereoscopio y se procedió a su valoración.

3.5 DISEÑO EXPERIMENTAL

Aleatoriamente se agruparon cinco cobayos por lote con cinco repeticiones cada una de la siguiente forma. Se emplearon dos soluciones de naproxeno y piroxicam con dosis de 100 y 120 mg/Kg, un blanco y un estándar, con cinco repeticiones cada una de ellas.

Lote I (control): tratando únicamente con el vehículo, agua destilada.

Lote II (estándar): tratando con indometacina 80 mg/kg.

Lote III (problema 1): tratando con naproxeno 100 mg/kg de peso.

Lote IV (problema 2): tratando con naproxeno 120 mg/kg de peso.

Lote V (problema 3): tratado con piroxicam 100 mg/kg.

Lote IV (problema 4): tratado con piroxicam 120 mg/kg.

3.6 PARÁMETROS PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD IRRITANTE Y ULCEROSA

Luego de contar con el estómago limpio se extiende sobre una plancha de tecnopor y se fijaron ayudados por alfileres, para la valoración estereoscópica (14,25x) de las erosiones, petequias, equimosis y úlceras formadas.

3.6.1 Determinación de parámetros de la actividad irritante (Lagarto, 2008).

La porción del estómago fue lavado y extendido para su valoración estereoscópica en el que se observó la presencia de:

- Erosiones
- Petequias
- Equimosis (Anexo N°01, tabla N°01) (Lagarto, 2008).

3.6.2 Determinación de parámetros de la actividad ulcerosa (CYTED, 1995)

La ulceración fue evaluada mediante la escala de Marhuenda.

0: sin lesión.

1: úlceras hemorrágicas, líneas dispersas y longitud menor de 2 mm.

2: una úlcera hemorrágica, línea de longitud menor de 2 mm.

3: más de una úlcera de grado dos.

4: una úlcera de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm.

5: de una a tres úlceras de grado cuatro.

6: de cuatro a cinco úlceras de grado cuatro.

7: más de seis úlceras de grado cuatro.

8: lesiones generalizadas de la mucosa con hemorragia.

Se obtuvieron los resultados de %Ulceración, pH (Método pH-metro), Volumen del moco, Peso del contenido gástrico (Anexo N°03, tabla N°03) (CYTED, 1995).

3.7 ANÁLISIS DE DATOS

Se analizó la media, porcentaje y número de ulceración gástrica, se hizo el análisis estadístico a través del análisis de Varianza (ANOVA) y prueba de Tukey, representando en gráficas, considerando significativo un valor $p < 0,05$ y teniendo un 95% de confianza.

IV. RESULTADOS

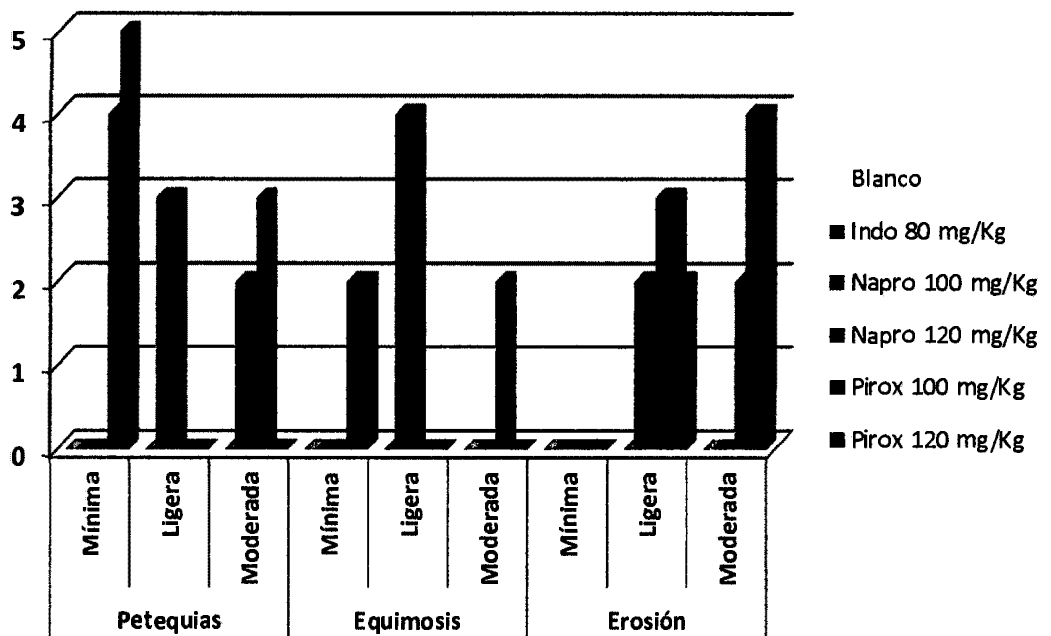


GRÁFICO N°01: Incidencia de alteraciones macroscópicas de estómago por grupo de tratamientos en el ensayo agudo (número de animales afectados/ número de animales expuestos).

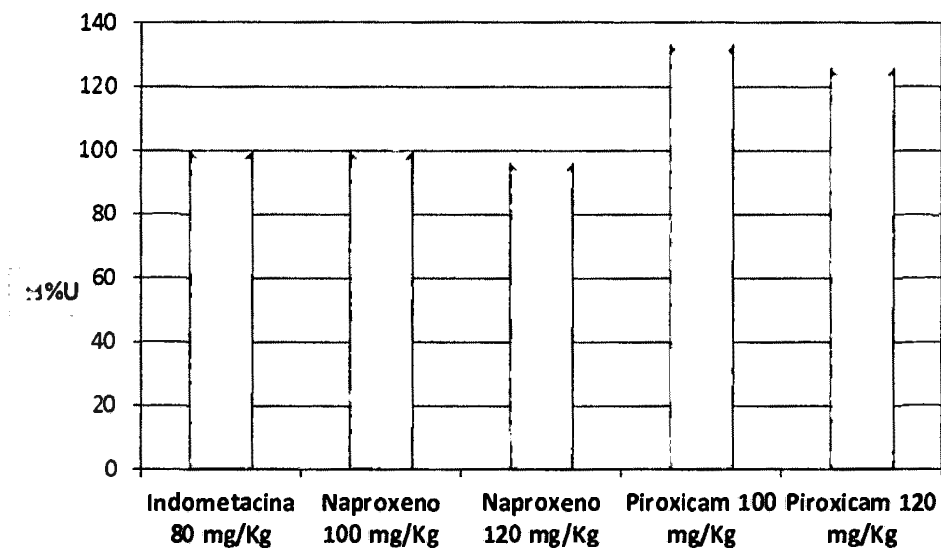


GRÁFICO N°02: Porcentaje de ulceración (%U) obtenida en cobayos de experimentación inducida por naproxeno y piroxicam comparado con el estándar indometacina. Ayacucho-2012.

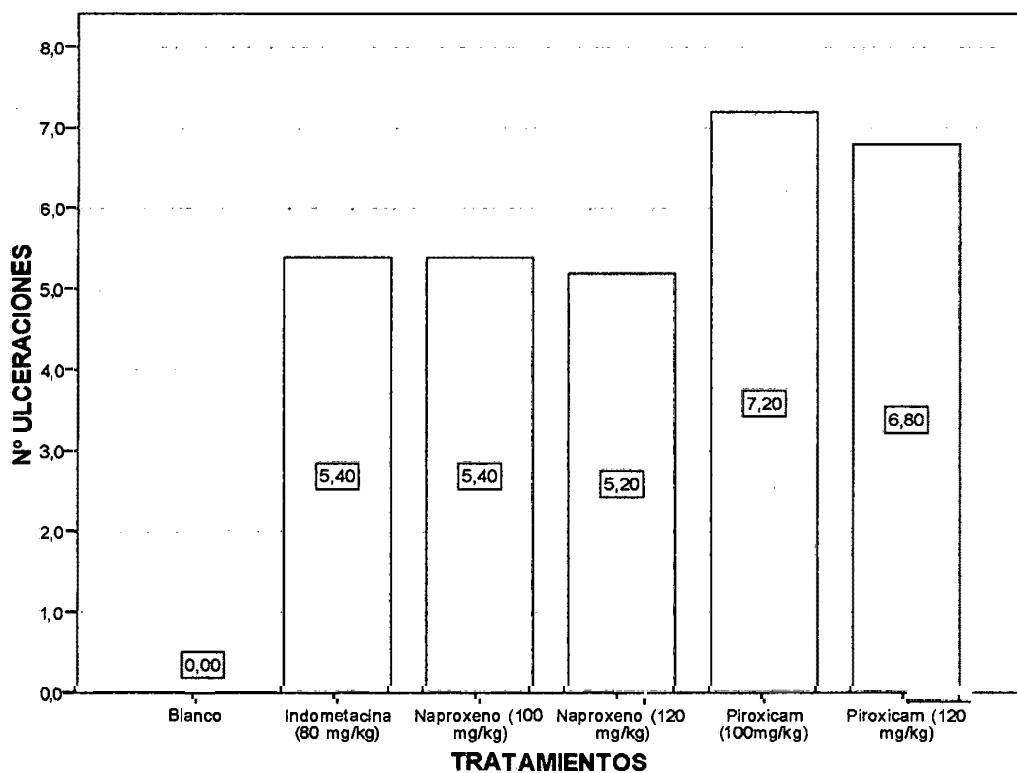


GRÁFICO N°03: Número de ulceraciones obtenidas en cobayos por inducción de naproxeno y piroxicam comparado con el estándar indometacina. Ayacucho-2012.

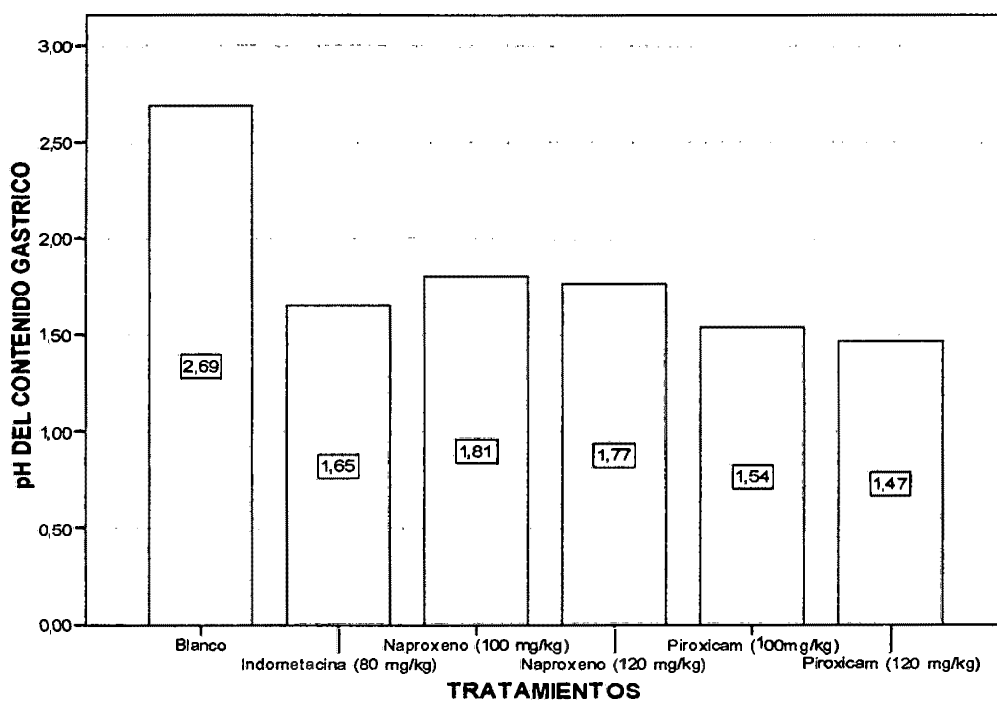


GRÁFICO N°04: pH del contenido gástrico obtenidas en cobayos por inducción de naproxeno y piroxicam comparado con el estándar indometacina. Ayacucho-2012.

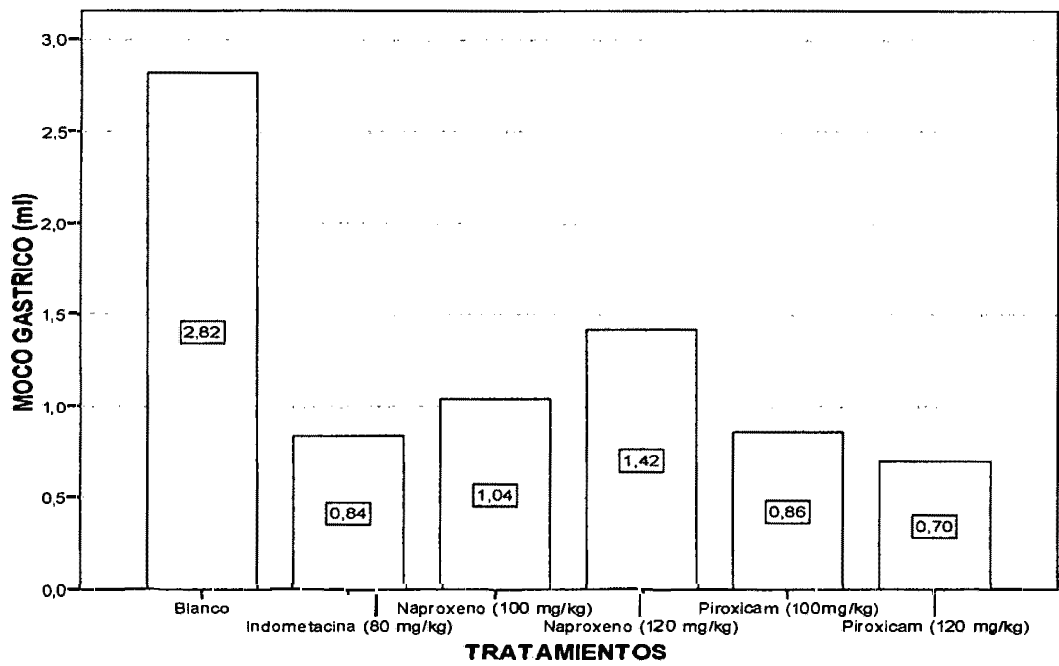


GRÁFICO N°05: volumen de moco gástrico obtenidas en cobayos por inducción de naproxeno y piroxicam comparado con el estándar indometacina. Ayacucho-2012.

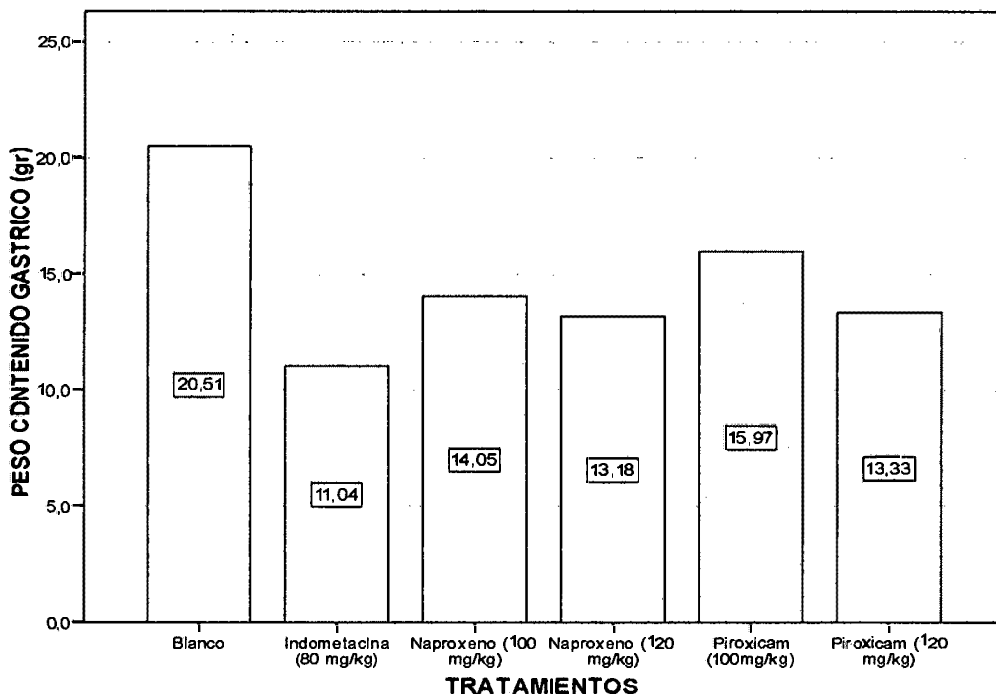


GRÁFICO N°06: El peso del contenido gástrico obtenidas en cobayos por inducción de naproxeno y piroxicam comparado con el estándar indometacina. Ayacucho-2012.

V. DISCUSIÓN

El estudio farmacológico experimental del naproxeno y piroxicam de 100 y 120 mg/Kg respectivamente, producen alteraciones como irritación y úlceras gástrica en diferente magnitud tras la administración realizada con modelo *in vivo* en estómago de cobayos, utilizando agua destilada como control, tratando con indometacina 80 mg/kg (estándar); naproxeno y piroxicam 100 y 120 mg/kg. El diseño experimental aplicado fue aleatoria, con cinco tratamientos y cinco repeticiones, al 95% de confianza y una significancia ($p < 0.05$) y la prueba de Tukey.

Los AINE son un grupo de medicamentos muy usados por la población, gracias a sus acciones farmacológicas con frecuencia se autoprescriben sin control médico para aliviar dolores moderados o para bajar la fiebre, bien como fármacos aislados o asociados, a veces sin base científica (Mendoza, 2008).

La indometacina un AINE usado en muchos trabajos de investigación como un estándar, un inductor de úlcera gástrica para posibles estudios de gastroprotección, se usa en diferentes concentraciones las que producen irritación y ulceración de diferentes magnitudes.

Según (Arroyo, 2009) en su trabajo titulado Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas, usó el control indometacina 80 mg/kg vía intraperitoneal, produciendo así necrosis local, hemorragia, úlceras gástricas.

Según (González, 2007) en su trabajo Efecto del Oleozon frente a lesiones gástricas inducidas por indometacina en ratas, las lesiones gástricas fueron inducidas por el método descrito por Alarcón y colaboradores, donde se hizo uso de indometacina (Imefa, Cuba) en dosis de 20 y 50 mg/Kg de peso corporal.

Según (Castillo, 2006) en su tesis Gastroprotector de los metabolitos activos de *amphipterigium adstringens* y los productos naturales estigmasterol, astragalósidos IV y b- lupeol, se realizó la administración de indometacina 10 mg/Kg que redujo en su totalidad el efecto gastroprotector del b-luperol y estomasterol, que inhibe la degradación de las prostaglandinas.

Según el artículo (Laudanno, 2000) Se concluye que se amplificaron las lesiones preexistentes gastrointestinales inducidas por Indometacina usado a 60 mg/Kg; en contraste, Celecoxib de 150, 100 y 200 mg/Kg, no provoca lesiones gastrointestinales en mucosa sana.

Según (Mendoza, 2008; Carretero, 2001) los AINE se caracterizan por provocar un elevado número de alteraciones y lesiones gastrointestinales. Además de este efecto, los AINE alteran la barrera de la mucosa afectando a otros mecanismos como la secreción de moco y bicarbonato, reduciendo la hidrofobicidad del moco y permitiendo el paso de ácido y pepsina para lesionar la superficie epitelial.

Las observaciones macroscópicas del estómago se observan en el (gráfico N°01, anexo N°01) La mucosa del estómago del grupo blanco no presentó ningún tipo de alteración, el grupo de la indometacina presentó petequias ligeras y moderadas,

equimosis ligera, erosión ligera semejante al naproxeno 100 mg/Kg; el grupo de naproxeno 120 mg/Kg presentó Petequias moderadas, equimosis moderada, erosión ligera y moderada; el grupo piroxicam de 100 y 120 son semejantes presentó Petequias mínimas, equimosis mínima y erosión ligera, moderada.

Las alteraciones macroscópicas observadas en los cinco ensayos fueron similares las mismas que consistieron fundamentalmente en Petequias, equimosis y erosión esto se debe a que los AINE en estudio producen irritación y también ulceración de diferentes magnitudes.

El naproxeno y piroxicam a 100 y 120 mg/Kg respectivamente, presentaron Petequias, equimosis y erosión; en forma mínima, ligera y moderada debido a que estos actúan inhibiendo la actividad de la enzima ciclooxigenasa-1 (COX-1) enzima constitutiva, es la que protege sobre todo al estómago y resto del tracto digestivo, los riñones y las plaquetas (Carretero, 2001).

En el (gráfico N°02, anexo N°02) se observan los porcentajes de ulceración donde indometacina estándar de 80 mg/Kg representa el 100% de ulceración. Resultando que el naproxeno de 100 mg/Kg tiene el mismo porcentaje de ulceración. El naproxeno de 120 mg/Kg tiene solo el 96.3 % de ulceración posiblemente se deba a la condición física del cobayo, teniendo en cuenta que a mayor concentración mayor actividad. El piroxicam de 100 mg/Kg presentó 133.3% de ulceración, que es mayor que la indometacina y el naproxeno; probablemente debido a la composición química del piroxicam que es una molécula ácida, no por el característico ácido carboxílico, sino por razón de su sustituyente enólico y presenta un nitrógeno débilmente básico, y también a que aparece en el plasma dentro de 15 a 30 minutos (Bárbara, 1995).

Según la últimas investigaciones de La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) 2007, informó que el piroxicam tiene mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales y de reacciones cutáneas graves comparada a otros AINE (Orta, 2007).

El piroxicam de 120 mg/Kg presentó 125.9% de ulceración, posiblemente se deba a la condición física del cobayo. Y donde claramente se observa que el blanco tratado con agua no presenta ninguna tipo de irritación ni ulceración.

En el gráfico N°03 se observa el número de ulceraciones gástricas promedio inducidas según la escala de marhuenda resaltando que en los cobayos considerados blancos no se registró ninguna ulceración, la Indometacina y el naproxeno de 100 mg/Kg tuvieron un promedio de 5.4 número de ulceraciones, se podría decir que son semejantes, el naproxeno 120 mg/kg resultó con un promedio de 5.2 número de ulceraciones, mientras que el Piroxicam de 100 y de 120 mg/kg, con 7.2 y 6.8 número de ulceraciones respectivamente, obteniendo el mayor promedio de número de ulceraciones gástricas.

Algunos AINE, incluyendo la indometacina, son compuestos polares, los cuales tienen alta afinidad por el área lipofílica de la membrana celular; y estos grupos polares causan destrucción de la membrana, con la pérdida de la estructura de los fosfolípidos y proteínas de la membrana y también reducen la hidrofobicidad de la cubierta adherida a la superficie celular de la mucosa, tal pérdida de la hidrofobicidad facilita la entrada de agentes dañinos solubles en agua, tales como ácido, pepsina y sales biliares, los cuales causan peroxidación lipídica y alteran la fluidez de la membrana (González, 2007).

Por tanto, podemos confirmar que las soluciones de naproxeno y piroxicam de 100 y 120 mg/Kg respectivamente, tienen efecto ulceroso en estómago de cobayos.

En el (gráfico N°03, anexo N°03) se observa los principales estadísticos descriptivos del número de ulceraciones gástricas con valores medios que van desde 0 que corresponde al blanco hasta valores máximos de 7.2, correspondiente al piroxicam 100mg/kg.

Al efectuarse el análisis de varianza (anexo N°12, tabla N°07) se obtuvo significancia estadística lo que quiere decir que por lo menos uno de los tratamientos es diferente en cuanto al número de ulceraciones, por lo mismo se procedió a realizar el test de Tukey (anexo N° 13, tabla N°08) en el que se observa que el blanco es el tratamiento diferente al resto, esto quiere decir que estadísticamente las dos concentraciones de Naproxeno al igual que Piroxicam e indometacina 80 mg/Kg son iguales en cuanto al número de ulceraciones gástrica que pueden generar en el tracto gástrico de los cobayos sometidos a dichas influencias.

En el gráfico N°04 se observan los valores de pH promedio, el blanco resultó mayor con 2.7. Según los resultados se ven una disminución de pH tratados con los AINE, se obtuvo 1.7 con indometacina, 1.8 con naproxeno en sus dos concentraciones y 1.5 con piroxicam también para sus dos concentraciones.

El pH del contenido gástrico de los cobayos tratados con los AINE disminuyó a mayor dosis menor pH, debido a que hay aumento de secreción del ácido clorhídrico por la mucosa gástrica.

Con estos resultados se demuestra experimentalmente que los AINE disminuyen la gradiente de pH a través de la capa mucosa y desestabilizan las membranas lisosomales de las células glandulares, promoviendo su rotura y dando lugar, en consecuencia a la liberación de hidrolasa ácidas que por diversos mecanismos producen la lesión hística (CYTED, 1995).

También se sabe que las prostaglandinas estimulan la secreción de moco y bicarbonato y de esta forma incrementa el pH (Kontureket, 1987) y la administración de AINE evitan esta estimulación.

Al efectuar el análisis de varianza (anexo N°14, tabla N°09) se observa que se obtuvo significancia estadística, lo que se interpreta que por lo menos uno de los 6 tratamientos es diferente, por lo que se efectuó el test de Tukey (anexo N°15, tabla N°10), observándose que el blanco es el tratamiento diferente en cuanto al pH gástrico, con respecto a indometacina, naproxeno y piroxicam.

Con respecto a los resultados de pH quiere decir que naproxeno y piroxicam de 100 y 120 mg/Kg respectivamente, producen disminución de las concentraciones del pH y resultado de eso es la irritación y ulceración gástrica.

En el gráfico N°05 se observa los volúmenes de moco gástrico promedio donde el blanco tiene mayor peso con 2.82 ml tras la ayuna de 24 horas en donde se enlentece la motilidad gástrica, hay aumento de la secreción de moco gástrico y bicarbonato (Mendoza, 2008; Carretero, 2001).

Mientras que resultaron inferiores la indometacina con 0.84 ml, el naproxeno 100 mg/Kg 1.04 ml, el naproxeno 120 mg/Kg 1.42ml, el piroxicam 100 mg/Kg 0.86 ml, el piroxicam 120 mg/Kg 0.7 ml; se demuestra experimentalmente la disminución del volumen del moco gástrico y por lo tanto hay mayor producción de ácido clorhídrico y de lesiones gástricas inducidas por estos AINE.

El desarrollo de la úlcera es el resultado de una zona localizada de necrosis y digestión del revestimiento del tubo digestivo. Esto deja una zona sin moco en la mucosa susceptible a la posterior digestión (Sodeman, 1984).

La protección de mucosa gástrica frente a la secreción de ácido y otros agentes exógenos consiste en distintos mecanismos como secreción de moco, secreción de

bicarbonato, barrera epitelial, flujo sanguíneo de la mucosa y la síntesis de prostaglandinas (Akiba, 2002).

Esto quiere decir que la administración de naproxeno y piroxicam de 100 y 120 mg/Kg produce una disminución de moco gástrico, mayor producción de ácido clorhídrico en diferentes magnitudes.

Al efectuar el análisis de varianza (anexo N°16, tabla N°11) se observa la existencia de significancia estadística, lo que nos indica que por lo menos uno de los 6 tratamientos es diferente. Al efectuarse el test de Tukey (anexo N°17, tabla N°12), se observa que el tratamiento en el que se registró mayor volumen de moco fue en el blanco con un promedio de 2.8 ml, seguido de naproxeno de 120 mg/kg, mientras que el tratamiento con menor volumen de moco fue el piroxicam de 120 mg/kg.

En el gráfico N°06 se observan los valores del peso de contenido gástrico promedio, el blanco resultó mayor con 20.51g, indometacina con 11.04, naproxeno de 100 y 120 mg/Kg con 14.05 y 13.18 g respectivamente y piroxicam de 100 y 120 mg/Kg con 15.97 y 13.13 g respectivamente.

Al efectuarse el análisis de varianza no se registró significancia estadística, lo que se interpreta que los seis tratamientos son estadísticamente iguales (anexo N°18, tabla N°13) (anexo N°19, tabla N°14).

Con respecto a los AINE estudiados presentan lesiones que se establecen a consecuencia de su administración, y según las bibliografías incluso a bajas dosis, a corto, mediano y largo plazo, presentándose éstos, con diferentes intensidades en relación con la composición química del fármaco y las condiciones específicas de cada animal (Ferrer, 2002).

VI. CONCLUSIONES

1. Se indujo irritación gástrica por naproxeno y piroxicam en cobayos comparados con indometacina.
2. Se comparó la irritación gástrica producida por naproxeno y piroxicam de 100 y 120 mg/Kg los que produjeron petequias, equimosis y erosión semejante a la indometacina.
3. Se evaluó el potencial de irritación gástrica de indometacina comparado con naproxeno de 100 mg/Kg los dos produjeron el 100% de ulceración, mientras naproxeno de 120 produjo el 96.3%, piroxicam de 100 y 120 mg/Kg produjeron 133.3 y 125.9% de ulceración respectivamente.
4. Se especificó que el naproxeno 100 mg/kg puede ser usado como un nuevo inductor de úlcera gástrica que produjo 5.4 número de ulceraciones en cobayos igual que la indometacina. También se puede usar el naproxeno de 120 con 5.2, piroxicam 100 y 120 mg/Kg con 7.2 y 6.8 número de ulceraciones.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar el efecto de toxicidad farmacológica de estos AINE.
2. Comparar el efecto irritante de los AINE con otros agentes irritantes que no sean medicamentos.
3. Continuar con los estudios y comparar otros efectos toxicológicos atribuidos por los AINE.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. **Akiba, Y.** Nakamura, M Ngata, 2002. Acid. Sensing pathways in fat gastrintestinal mucosa. *Gastroenterol.*37.
2. **Arroyo, J.** 2009. Efecto citoprotector y antisecretor del aceite de *Copaifera officinalis* en lesiones gástricas inducidas en ratas. *An Fac med.* 2009;70(2):89-96.
3. **Atay, S.** 2000. Eicosanoid and the stomach. Prostaglandins oter, lipid mediat. 61105-124.
4. **Bravo, L.** 2005. Manual de Farmacoterapia. 3ra ed. Editorial Elsevier S.A. España.
5. **Barbara, Mc.**1995. Referencias Farmacéuticas. Ed. 1ra. Editorial el manual moderno. México.
6. **Carretero, M.** 2001. Avances Farmacológicos. Citoprotección Gástrica. Vocal de distribución COF Barcelona. Ed. 17ª Vol. 20. Editorial El manual moderno. Barcelona.
7. **Castellanos, J.** 2005. Medicina Legal Y Forence. Cap. Lisiología. Ed. 1ra. Costa Rica.
8. **Castillo, C.** 2006. Tesis: Gastroprotector de los metabolitos activos de amphipterigium adstringens y los productos naturales estigmasterol, astragalósidos IV y b- lupeol. Instituto Politécnico nacional de México.
9. **Candiotto, J.** 1994. Mad. Al dis. Vol. 3(2): 78-80. Ed. 1ra. Madrid - España.
10. **Cytel.** 1995. Manual de Técnicas de Investigación. Programa Iberoamericana de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo.
11. **Dreisbach, R.** 2005. Manual de Toxicología Clínica de Dreisbach: prevención, diagnóstico y tratamiento. Ed. 7ma. Editorial el manual moderno. México – Bogotá.
12. **Feria, M.** 2008. Fármacos Analgésicos, antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Pág. 355. Ed. 1ra. Editorial Elsevier España, S. L. Barcelona.

13. **Ferrer, I.** 2002. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica. Universidad de Granada. Ed. 1ra. Editorial Responsable del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Granada.
14. **Flores, D.** 2005. Modelos animales de enfermedad. 1ra edición. Editorial Impreso en Perú.
15. **Galindo, F.** 2009. Hemorragia Digestiva. Universidad Católica Argentina, Bs.As. I-126, pág. 1-19. Argentina.
16. **González, R.** 2007. **González, R.** 2007. Efecto del Oleozon frente a lesiones gástricas inducidas por indometacina en ratas. Volumen VIII número 3. Ciudad de Habana Cuba.
17. **Hernández, H.** 2008. Manual Endoscopia Digestiva superior diagnóstica. Rev. esp. enferm. dig. vol.104 número1. Madrid. Cuba.
18. **Konturek, S.** 1987. Gastric mucosal protectioby agentes altiring. Gastric mucosal sulfhydryl. 37:65-71
19. **Lagarto, A.** 2008. Revista de toxicología. "Irritación gástrica producida por diclofenaco de sodio: estudio comparativo de tabletas de tabletas de liberación controlada". Habana-Cuba.
20. **Laudanno, O.** 2000. celecoxib vs indometacina y lesiones gástricas agudas en ratas. Vol. 60. Medicina Buenos Aines. 60: 221-224
21. **Marinel, J.** 2005. Úlceras de la extremidad inferior Editorial Glosa, S.L. Salamanca. Pág. 25. Barcelona.
22. **Martin, H.** 2007. Gastroenterología. Cap. 13, página 42-43. Edición Elsevier. España.
23. **Mendoza, N.** 2008. Farmacología Médica. Editorial Médica Internacional LTDA - México.
24. **Nasson, M.** 2000. Tratado de Medicina Interna. Ed. 2da. Editorial Acriba. Argentina.
25. **Navarro, A.** 2009. Anatomía Quirúrgica del Estómago y Duodeno. Pag. 1 – 22. Universidad de Buenos Aires Facultad de Medicina. www.sacd.org.ar, 11– 200.
26. **Nuñez, M.** 2005. Farmacología I. Eicosanoides Antiinflamatorios no esteroideos. Formato de archivo: PDF/Adobe Acrobat.

27. **Orta, I.** 2007. Fármacos Boletín electrónico latinoamericano para fomentar el uso adecuado de medicamentos. Vol. 11. Editado por Salud y Fármacos. Cuba.
28. **Rodrigo, L.** 2007. Tratamiento de las Enfermedades Digestivas. Ed. 1ra. Editorial Médica Panamericana. España.
29. **Soybel, D.** 2005. Anatomía y fisiología del estómago. Pag. 876-880. Ed. 1ra. Elsevier Saunders.USA.
30. **Sodeman, A.** 1984. Fisiología Clínica.mecanismo de lproducción de los síntomas. Ed.6ta. editorial Interamericana. México. D. F
31. **Stephen, B.** 2005. Gestión y Administración de la úlcera péptica. Ed. 3ra. Editorial Arcosurg S.A. Estados Unidos.
32. **Tinco, A.** 2012. Farmacología volumen II. Primera edición. Impreso en el Perú.
33. **Torres, E.** 1997. Endoscopías digestivas altas y biopsias gástricas en la Clínica Médica Cayetano Heredia. Ed. 1ra. Rev Med Hered. Perú.
34. **Torres, K.** 2003. Estudio comparativo del omeprazol y su asociación con vitamina C en el tratamiento de ulcera gástrica en cobayos. TESIS- UNSCH. Ayacucho- Perú.
35. **Truyols, B.**2000. Úlcera gástrica y duodenal. Guía de actuación clínica en A.P. Pag. 1-29. España.

ANEXOS

ANEXO N° 01

TABLA N°01: Incidencia de alteraciones macroscópicas de estómago por grupo de tratamientos en el ensayo agudo (número de animales afectados/ número de animales expuestos).

	Blanco	Indometacina 80 mg/Kg	Naproxeno 100 mg/Kg	Naproxeno 120 mg/Kg	Piroxicam 100mg/Kg	Piroxicam 120mg/Kg
Petequias						
Mínima					4/5	5/5
Ligera		3/5	3/5			
Moderada		2/5	1/5	3/5		
Equimosis						
Mínima					2/5	2/5
Ligera		4/5	4/5			
Moderada				2/5		
Erosión						
Mínima						
Ligera		2/5	2/5	3/5	3/5	2/5
Moderada				2/5	4/5	4/5

ANEXO N° 02

TABLA N°02: Porcentaje de inducción de la úlcera gástrica por efecto de indometacina, naproxeno y piroxicam (AINE) en cobayos. Ayacucho-2012.

AINE	DOSIS (mg/Kg)	%U
Indometacina	80	100
Naproxeno	100	100
Naproxeno	120	96.3
Piroxicam	100	133.3
Piroxicam	120	125.9

ANEXO Nº 03

TABLA Nº03: Estadísticos descriptivos del número de ulceraciones según la escala de marhuenda inducida por naproxeno y piroxicam en cobayos comparado con indometacina. Ayacucho-2012.

TRATAMIENTOS	N	Media	Desv. típica	Interv. Confianza (media 95%)		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Blanco	5	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
Indometacina (80 mg/kg)	5	5.4000	2.5100	2.2834	8.5166	3.0000	8.0000
Naproxeno (100 mg/kg)	5	5.4000	2.5100	2.2834	8.5166	3.0000	8.0000
Naproxeno (120 mg/kg)	5	5.2000	3.1145	1.3329	9.0671	1.0000	8.0000
Piroxicam (100mg/kg)	5	7.2000	1.0954	5.8398	8.5602	6.0000	8.0000
Piroxicam (120 mg/kg)	5	6.8000	1.0954	5.4398	8.1602	6.0000	8.0000
Total	30	5.0000	3.0286	3.8691	6.1309	0.0000	8.0000

En la tabla Nº03 se observa los principales estadísticos descriptivos del número de ulceraciones gástricas registradas en cobayos, según la escala de marhuenda, luego de administrarles indometacina, naproxeno y piroxicam.

ANEXO N°04

TABLA N°04: Estadísticos descriptivos para el pH del contenido gástrico inducido por naproxeno y piroxicam en cobayos comparado con indometacina. Ayacucho-2012.

TRATAMIENTOS	N	Media	Desv. típica	Interv. Confianza (media 95%)		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Blanco	5	2.6920	0.0890	2.5815	2.8025	2.6000	2.8000
Indometacina (80 mg/kg)	5	1.6540	0.3348	1.2383	2.0697	1.3000	2.2000
Naproxeno (100 mg/kg)	5	1.8060	0.4046	1.3037	2.3083	1.2000	2.3000
Naproxeno (120 mg/kg)	5	1.7660	0.7226	0.8687	2.6633	1.1600	2.7800
Piroxicam (100mg/kg)	5	1.5420	0.3222	1.1419	1.9421	1.0000	1.8000
Piroxicam (120 mg/kg)	5	1.4680	0.1481	1.2842	1.6518	1.3000	1.6000
Total	30	1.8213	0.5473	1.6170	2.0257	1.0000	2.8000

ANEXO Nº 05

TABLA Nº05: Estadísticos descriptivos del volumen de moco gástrico inducido por naproxeno y piroxicam en cobayos comparado con indometacina. Ayacucho-2012.

TRATAMIENTOS	N	Media	Desv. típica	Interv. Confianza (media 95%)		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
Blanco	5	2.8200	0.3493	2.3863	3.2537	2.2000	3.0000
Indometacina (80 mg/kg)	5	0.8400	0.2302	0.5541	1.1259	0.5000	1.1000
Naproxeno (100 mg/kg)	5	1.0400	0.2510	0.7283	1.3517	0.8000	1.4000
Naproxeno (120 mg/kg)	5	1.4200	0.7463	0.4933	2.3467	0.8000	2.5000
Piroxicam (100mg/kg)	5	0.8600	0.0548	0.7920	0.9280	0.8000	0.9000
Piroxicam (120 mg/kg)	5	0.7000	0.0707	0.6122	0.7878	0.6000	0.8000
Total	30	1.2800	0.8092	0.9779	1.5821	0.5000	3.0000

ANEXO Nº 06

TABLA Nº06: Estadísticos descriptivos del peso del contenido gástrico inducido por naproxeno y piroxicam en cobayos comparado con indometacina. Ayacucho-2012.

TRATAMIENTOS	N	Media	Desv. típica	Interv. Confianza (media 95%)		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
				Blanco	5		
Indometacina (80 mg/kg)	5	11.0380	2.7093	7.6740	14.4020	8.5900	15.0000
Naproxeno (100 mg/kg)	5	14.0460	8.1050	3.9823	24.1097	6.8800	27.0000
Naproxeno (120 mg/kg)	5	13.1800	8.0654	3.1655	23.1945	8.0000	27.2900
Piroxicam (100mg/kg)	5	15.9740	4.0731	10.9166	21.0314	11.9000	22.7200
Piroxicam (120 mg/kg)	5	13.3320	2.2416	10.5486	16.1154	10.0200	15.6200
Total	30	14.6800	6.1816	12.3718	16.9882	6.8800	27.2900

En la tabla Nº06 se observa los principales estadísticos descriptivos del peso del contenido gástrico en cobayos luego de administrarles indometacina, naproxeno y piroxicam.

ANEXO N° 07



FOTOGRAFÍA N°01: Tabletas y materiales antes de la ejecución del trabajo experimental. Ayacucho-2012.

ANEXO N° 08



FOTOGRAFÍA N°02: Soluciones de indometacina, naproxeno y piroxicam.

Ayacucho-2012.

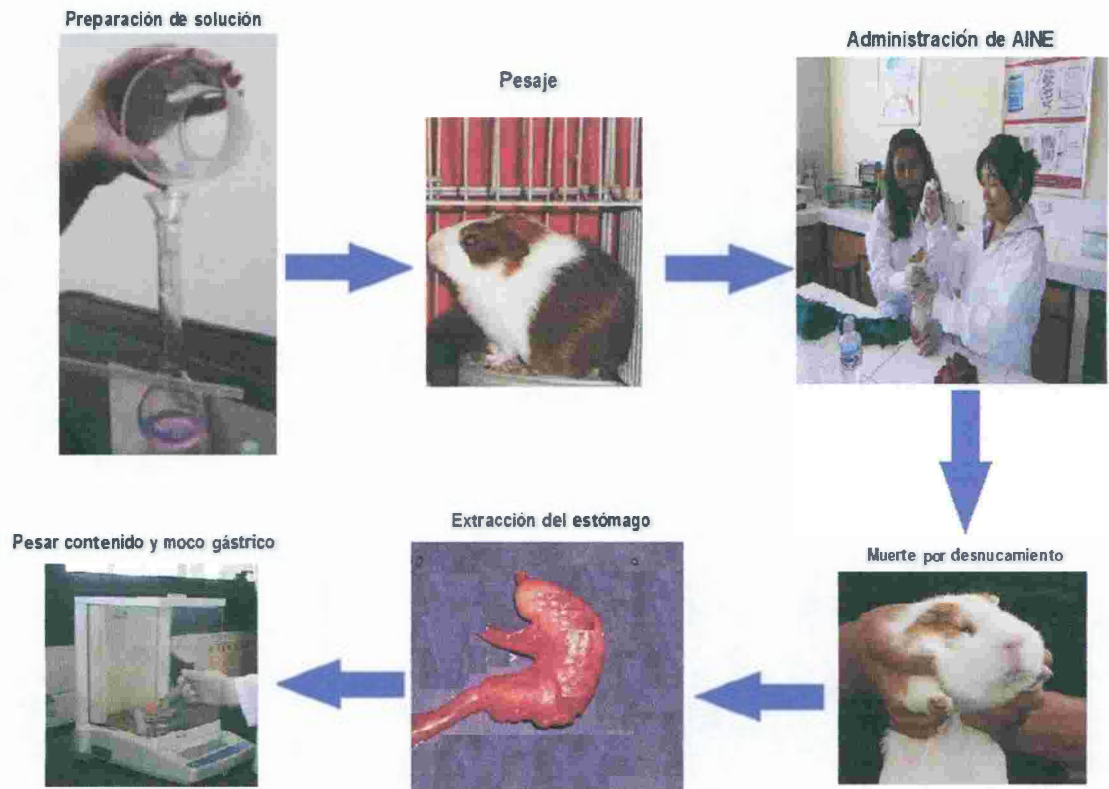
ANEXO N° 09



FOTOGRAFÍA N°03: Contenido gástrico. Ayacucho – 2012

ANEXO Nº 10

FLUJOGRAMA DEL PROCESO. AYACUCHO-2012.



ANEXO Nº 11



FOTOGRAFÍA Nº04: Estómagos extendidos sobre tabla de tecnopor mediante alfileres. Ayacucho-2012

ANEXO N° 12

ANOVA

N° ULCERACIONES

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	167.200	5	33.440	8.123	.000
Intra-grupos	98.800	24	4.117		
Total	266.000	29			

TABLA N°07: Análisis de varianza para el número de ulceraciones por escala de marhuenda inducida por naproxeno y piroxicam en dos concentraciones, indometacina y un blanco, probados en cobayos. Ayacucho-2012

ANEXO N° 13

N° ULCERACIONES

HSD de Tukey

TRATAMIENTOS	N	Subconjunto para alfa =	
		.05	
	1	2	1
Blanco	5	.00	
Naproxeno (120 mg/kg)	5		5.20
Indometacina (80 mg/kg)	5		5.40
Naproxeno (100 mg/kg)	5		5.40
Piroxicam (120 mg/kg)	5		6.80
Piroxicam (100mg/kg)	5		7.20
Sig.		1.000	.632

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5.000.

TABLA N°08: Test de Tukey para el número de ulceraciones según escala de marhuenda inducida por naproxeno y piroxicam en dos concentraciones, indometacina y un blanco, probados en cobayos. Ayacucho-2012

ANEXO N° 14

ANOVA

pH CONTENIDO GASTRICO

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	4.961	5	.992	6.390	.001
Intra-grupos	3.726	24	.155		
Total	8.688	29			

TABLA N°09: Análisis de varianza para el pH del contenido gástrico inducida por naproxeno y piroxicam en dos concentraciones, indometacina y un blanco, probados en cobayos. Ayacucho-2012

ANEXO N° 15

pH CONTENIDO GASTRICO

HSD de Tukey

TRATAMIENTOS	N	Subconjunto para alfa = .05	
		1	2
Piroxicam (120 mg/kg)	5	1.4680	
Piroxicam (100mg/kg)	5	1.5420	
Indometacina (80 mg/kg)	5	1.6540	
Naproxeno (120 mg/kg)	5	1.7660	
Naproxeno (100 mg/kg)	5	1.8060	
Blanco	5		2.6920
Sig.		.751	1.000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5.000.

TABLA N°10: Test de Tukey para los pH del contenido gástrico inducido por naproxeno y piroxicam en dos concentraciones, indometacina y un blanco, probados en cobayos. Ayacucho-2012

ANEXO N° 16

ANOVA

MOCO GASTRICO (ml)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	15.776	5	3.155	23.576	.000
Intra-grupos	3.212	24	.134		
Total	18.988	29			

TABLA N°11: Análisis de varianza para el volumen del moco gástrico inducido por naproxeno y piroxicam en dos concentraciones, indometacina y un blanco, probados en cobayos. Ayacucho-2012

ANEXO N° 17

MOCO GASTRICO (ml)

HSD de Tukey

TRATAMIENTOS	N	Subconjunto para alfa= .05		
		1	2	3
Piroxicam (120 mg/kg)	5	.7000		
Indometacina (80 mg/kg)	5	.8400	.8400	
Piroxicam (100mg/kg)	5	.8600	.8600	
Naproxeno (100 mg/kg)	5	1.0400	1.0400	
Naproxeno (120 mg/kg)	5		1.4200	
Blanco	5			2.8200
Sig.		.686	.162	1.000

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5.000.

TABLA N°12: Test de Tukey para el volumen del moco gástrico inducido por naproxeno y piroxicam en dos concentraciones, indometacina y un blanco, probados en cobayos. Ayacucho-2012

ANEXO N° 18

ANOVA

PESO CONTENIDO GASTRICO (g)

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	266.983	5	53.397	1.523	.220
Intra-grupos	841.170	24	35.049		
Total	1108.153	29			

TABLA N°13: Análisis de varianza para el peso del contenido gástrico inducido por naproxeno y piroxicam en dos concentraciones, indometacina y un blanco, probados en cobayos. Ayacucho-2012

ANEXO N° 19

PESO CONTENIDO GASTRICO (g)

HSD de Tukey

TRATAMIENTOS	N	Subconjunto para alfa = .05
	1	1
Indometacina (80 mg/kg)	5	11.0380
Naproxeno (120 mg/kg)	5	13.1800
Piroxicam (120 mg/kg)	5	13.3320
Naproxeno (100 mg/kg)	5	14.0460
Piroxicam (100mg/kg)	5	15.9740
Blanco	5	20.5100
Sig.		.155

Se muestran las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

Usa el tamaño muestral de la media armónica = 5.000.

TABLA N°14: Test de Tukey para el peso del contenido gástrico inducido por naproxeno y piroxicam en dos concentraciones, indometacina y un blanco, probados en cobayos. Ayacucho-2012

MATRIZ DE CONSISTENCIA

AUTORA: GALINDO NAJARRO, Sarita.

Título	Problema	Objetivos	Marco Teórico	hipótesis	Variables e indicadores	Metodología
Irritación gástrica inducida por naproxeno y piroxicam en cobayos comparado con indometacina. Ayacucho-2012.	¿Las dosis de naproxeno y piroxicam administrados a cobayos producirán irritación gástrica al igual que la indometacina?	<p>Objetivo general: Inducción de irritación gástrica inducida por naproxeno y piroxicam en cobayos comparado con indometacina.</p> <p>Objetivos específicos: -Comparar la irritación gástrica producida por naproxeno y piroxicam administrados con la indometacina en cobayos. -Evaluar el potencial de irritación gástrica del naproxeno y piroxicam en comparación con la indometacina. -Recomendar un nuevo inductor de ulcera gástrica para ensayos en cobayos.</p>	<p>Los AINE inducen casi el 100% de las lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal como petequias, equimosis o erosiones (Carretero, 2001). MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINE Inhiben la actividad de la enzima ciclooxigenasa (COX), que cataliza resultando la disminución de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico (Tinco, 2012). Los AINES provocan un elevado número de alteraciones y lesiones gastrointestinales (las más frecuentes leves, pero algunas muy graves) (Mendoza, 2008). Erosión: Son lesiones superficiales con destrucción por desgaste de una superficie. Petequias: Es la extravasación de hematíes a la piel, como consecuencia de trastornos hematológicos. Equimosis: es el derrame hemático o linfático en lámina que infiltra los tejidos producidos por ruptura de vasos sanguíneos (Castellanos, 2005). Las úlceras que consisten en áreas delimitadas en las que falta el recubrimiento normal de la mucosa (Truyols, 2000).</p>	Las dosis de naproxeno y piroxicam administrados a cobayos producen irritación gástrica al igual que la indometacina.	<p>Variable independiente: naproxeno, Piroxicam de 100 y 120 mg/kg respectivamente.</p> <p>Variable dependiente: irritación gástrica.</p>	<p>Tipo de estudio: Básico Experimental Población: Antiinflamatorios no esteroideos dispensados en los establecimientos farmacéuticos de la ciudad de Ayacucho 2012. Muestra: 1000 mg (2 tabletas) y 1000 mg (50 tabletas) adquiridos de la Farmacia el Pino Ayacucho – 2012. Determinación de parámetros de la actividad irritante. La porción del estómago fue lavado y extendido para su valoración estereoscópica en el que se observó la presencia de: Erosiones, Petequias y Equimosis (Lagarto, 2008) Actividad ulcerosa producido por AINE inducción de irritación gástrica por naproxeno y piroxicam de 100 y 120 mg/kg respectivamente. Se calculó presencia de erosión, petequias y equimosis, el % de ulceración, número de ulceraciones por la escala de Marhuenda. DISEÑO EXPERIMENTAL: al azar considerando 5 cobayos por cada tratamiento. ANÁLISIS DE DATOS: prueba de ANOVA y rangos múltiples de Tukey con significancia del 5%</p>

ASESOR: Dr. Q.F. TINCO JAYO, Johnny Aldo.

Irritación gástrica inducida por naproxeno y piroxicam en cobayos comparado con indometacina. Ayacucho-2012.

Escuela de Formación Profesional de Farmacia y bioquímica. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga. Ayacucho – Perú.

ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Las dosis de naproxeno y piroxicam administradas a cobayos producirán irritación gástrica al igual que la indometacina?

OBJETIVOS

Objetivo general.

Inducción de irritación gástrica inducida por naproxeno y piroxicam en cobayos comparado con indometacina.

Objetivos específicos.

Comparar la irritación gástrica producida por naproxeno y piroxicam con la indometacina administrados en cobayos.

Evaluar el potencial de irritación gástrica del naproxeno y piroxicam en comparación con la indometacina.

Especificación de un nuevo inductor de irritación y úlcera gástrica para ensayos en cobayos.

SUMEN

En el presente trabajo se determinó la actividad erosiva de dos medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) el naproxeno y piroxicam en cobayos, los cuales fueron comparados con la indometacina fármaco validado para hacer este tipo de trabajos. La inducción, comparación y evaluación del potencial de irritación gástrica se realizó en el Laboratorio de Farmacología de la Escuela de Formación Profesional de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga, durante los meses de diciembre 2011 al mes de Mayo 2012; se utilizaron cobayos machos de 500 a 600 g a las que se administró concentraciones de 100, 120 mg/Kg de naproxeno y piroxicam, al control agua y al patrón indometacina 80 mg/Kg (CYTED, 1995).

Los valores medios considerados blancos no registraron ninguna ulceración. En la prueba con indometacina a 80 mg/Kg el número de ulceración fue de 5.4, con naproxeno y piroxicam a 100 mg/Kg fue de 5.4 y 7.2, a 120 mg/Kg 5.2 y 6.8 respectivamente.

Las alteraciones macroscópicas observadas en los diferentes ensayos fueron similares las mismas que consistieron fundamentalmente en petequias, equimosis y erosión esto se debe a que los AINE en este estudio producen irritación y también ulceración en diferentes magnitudes.

Los valores medios de pH considerados blancos registraron valores de 2.7. En indometacina 80

mg/Kg fue de 1.7, para naproxeno y piroxicam a 100 mg/Kg 1.8 y 1.5, a 120 mg/Kg 1.8 y 1.5 respectivamente.

Los valores medios de peso del moco gástrico considerados blancos registraron 2.8 g. En indometacina a 80 mg/Kg fue 0.8 g, para naproxeno y piroxicam a 100 mg/Kg 1.0 y 0.9 g, a 120 mg/Kg 1.4 y 0.7 respectivamente.

Conclusión: El piroxicam produce mayor irritación gástrica; en comparación a la indometacina, mientras el naproxeno tiene efecto semejante a la indometacina.

Palabras clave: AINES, irritante gástrica y ulcerosa.

MARCO TEÓRICO

Los AINE inducen casi el 100% de las lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal como petequias, equimosis o erosiones que tienden a desaparecer con el uso continuado de los mismos en un proceso de adaptación.

Sin embargo, la frecuencia de daño severo (úlceras gástricas y duodenales) que potencialmente se pueden complicar con hemorragias y perforaciones, llegan al 30% de los pacientes que toman AINE de manera continuada lo que contrasta con la prevalencia de estas úlceras en la población general que no supera el 1% (Carretero, 2001).

MECANISMO GENERAL DE ACCIÓN DE LOS AINE

El mecanismo comúnmente aceptado es la inhibición de la actividad de la enzima ciclooxigenasa (COX), que cataliza resultando la disminución de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico. La disminución en la síntesis de prostaglandinas y su importancia en la producción de dolor, inflamación y fiebre es responsable de la mayoría de los efectos terapéuticos y efectos adversos de los AINE. Debe tenerse en cuenta que no existe una correlación estricta entre la potencia analgésica o antiinflamatoria y el grado de inhibición de la enzima (Tinco, 2012).

Reacciones Adversas Comunes de los Aine

Los AINE se caracterizan por provocar un elevado número de alteraciones y lesiones gastrointestinales. Son frecuentes de 15-25% los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea o estreñimiento. Mayor preocupación produce su capacidad para lesionar la mucosa gástrica o duodenal, causando erosiones y úlceras.

Estas lesiones pueden originar complicaciones graves, de carácter hemorrágico, o perforaciones e incrementan el número de ingresos hospitalarios y muerte.

El uso crónico de AINE puede ocasionar úlceras gastroduodenales profundas y crónicas, que pueden sangrar o perforarse.

Aunque el hecho de que el fármaco entre en contacto con la mucosa es un factor ulcerógeno, los AINE también provocan úlceras gastroduodenales cuando se administran por vía parenteral. No existe relación entre la intensidad de la sintomatología péptica y la existencia de erosiones, úlceras o hemorragias ocultas (Mendoza, 2008).

DOMETACINA (indoles)

Es un ácido que tienen moléculas de ácido acético, presenta alta selectividad sobre COX-1 (Nuñez, 2005).

Acido acético

Aunque su eficacia es muy notable, presenta efectos secundarios intolerables, a veces potencialmente fatales que han limitado su uso (Mendoza, 2008).

APROXENO (derivados del ácido arilalcanoico - ácido propiónico)

Es un ácido, liposoluble, prácticamente insoluble en agua. Este grupo parece tener menor riesgo de toxicidad digestiva, pero debe tenerse en cuenta que, de todas maneras, el riesgo de complicaciones digestivas es el doble del que no usa el AINE (Nuñez, 2005).

Los oxicames, tal como el piroxicam, son moléculas hidrofóbicas, no por el característico ácido carboxílico, sino por razón de su sustituyente enólico, es un sólido cristalino, poco soluble en agua y exhibe un carácter ácido y un nitrógeno débilmente básico.

Es un miembro de la familia de oxicames, indicado para el alivio de los síntomas de artritis reumatoide, osteoartritis, dolor menstrual primario y dolor postoperatorio (Mendoza-2008).

STÓMAGO

Es una víscera hueca que funciona como reservorio de alimentos, posee dos bordes bien definidos: curvatura menor y curvatura mayor. El estómago tiene cinco regiones 1) cardias; 2) fundus; 3) cuerpo; 4) antro, y 5) píloro. El fundus y el cuerpo tienen glándulas secretoras de ácido, mientras que el antro aloja epitelio superficial secretor de sustancias alcalinas, y células G (secretoras de gastrina) endocrinas (Soybel, 2005).

El estómago está constituido por cuatro capas desde superficial a profundo: serosa, muscular, submucosa y mucosa.

La serosa corresponde a peritoneo visceral.

La muscular está formada por tres capas enunciadas de superficie a la profundidad: oblicua, circular y longitudinal.

- La submucosa presenta una red rica vascular y plexo nervioso ganglionar submucoso.
- La mucosa está formada por las células principales (secretan pepsina se localiza en el fundus), las parietales u oxínticas (secretan ácido clorhídrico se localiza en el fundus), y mucosas (secretan moco y se localiza en las cardias) (Navarro, 2009).

IRRITACIÓN GÁSTRICA

Es la afección, inflamación, enrojecimiento o dolor en la pared interna del estómago por causa de sustancias exógenas.

Cuando el problema es superficial se habla de inflamación, como el caso de la gastritis o la esofagitis. Pero cuando el problema aumenta en severidad, la lesión puede profundizarse y producir las llamadas "úlceras" (Truyols, 2000).

La gastritis aguda se caracteriza por hemorragias subepiteliales, petequias, erosiones, con mucosa friable y sangrante; estas lesiones son superficiales, y pueden variar en número, tamaño y localización (Torres, 1997).

EROSIÓN

Son lesiones superficiales con destrucción por desgaste de una superficie, como la de una mucosa o la de la epidermis, como consecuencia de un proceso inflamatorio, lesión u otros efectos.

Las erosiones gástricas provocan hemorragias y (Galindo, 2009).

PETEQUIAS

Es la extravasación de hematíes a la piel, como consecuencia de trastornos hematológicos, de la coagulación, o de los vasos sanguíneos, puede ocurrir a partir de vasos sanguíneos rotos que forman diminutos puntos rojos. Son las de tamaño menor a 2 mm (Hernández, 2008).

EQUIMOSIS

Es el derrame hemático o linfático en lámina que infiltra los tejidos producidos por ruptura de vasos sanguíneos por una contusión oblicua o tangencial entre los filetes musculares emigrando a las capas superficiales acompañada de dolor por laceración (Castellanos, 2005).

ÚLCERAS

Es una lesión cutánea en la que las fases del proceso de cicatrización, coagulación, inflamación, crecimiento celular, epitelización y remodelación, se encuentran, de forma parcial o en su totalidad, alteradas o modificadas con respecto al proceso fisiológico normal (Marinel, 2005).

DISEÑO METODOLÓGICO

Preparación de la solución de indometacina 80 mg/kg (estándar)

Preparación de la solución de piroxicam naproxeno e indometacina al 1% Preparación de los cuyes.

Se pesaron e identificaron los animales con 500 a 600 g que estuvieron sometidos en ayunas por 24 horas, *ad libitum*. Se distribuyeron en 6 lotes, cada

se constituyó por cinco cuyes a las que se aplicaron las dosis respectivas de acuerdo a los protocolos.

Método - agente irritante – ulcerante Se indujo la irritación empleando el método de úlcera aguda gástrica inducida por AINE donde se calculó la actividad gástrica (Lagarto, 2008). Y las úlceras, descrito por el Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED, 1995).

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Los animales fueron sometidos a 24 horas de ayuno, únicamente con agua *ad libitum*.

Las soluciones (agua, indometacina, naproxeno y piroxicam) fueron administrados por vía oral.

Después de haber administrado los fármacos, se sacrificaron a los animales por evisceración.

Después se les efectuó laparotomía en el tercio medio de la línea abdominal extrayéndosele el estómago que es abierto por la curvatura mayor.

Después se lavó cuidadosamente los estómagos en una corriente suave de agua. Luego se obtuvo el contenido gástrico con una fina espátula a través de un suave raspado de la superficie mucosa e inmediatamente se determinó el pH el cual debe ser homogenizado en 4 mL de agua destilada. El volumen del raspado (mi) se obtuvo por diferencia entre el volumen de los 4 mL antes y después de depositar el moco.

Después se extendió los estómagos sobre una placa de tecnopor mediante alfileres.

Normalmente se observaron las irritaciones y úlceras formadas, con un Estereoscopio y se procedió a su clasificación.

PARÁMETROS PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD IRRITANTE Y ULCEROSA

Después de contar con el estómago limpio se extiende sobre una plancha de tecnopor y se fijaron cuidadosamente por alfileres, para la valoración estereoscópica (14,25x) de las erosiones, petequias, equimosis y úlceras formadas.

Determinación de parámetros de la actividad irritante (Lagarto, 2008).

Una porción del estómago fue lavado y extendido para su valoración estereoscópica en el que se observó la presencia de:

- Erosiones
- Petequias
- Equimosis (Lagarto, 2008).

Determinación de parámetros de la actividad ulcerosa (CYTED, 1995)

La ulceración fue evaluada mediante la escala de Arhuda.

sin lesión.

Úlceras hemorrágicas, líneas dispersas y longitud menor de 2 mm.

2: una úlcera hemorrágica, línea de longitud menor de 2 mm.

3: más de una úlcera de grado dos.

4: una úlcera de longitud menor de 5 mm y diámetro menor de 2 mm.

5: de una a tres úlceras de grado cuatro.

6: de cuatro a cinco úlceras de grado cuatro.

7: más de seis úlceras de grado cuatro.

8: lesiones generalizadas de la mucosa con hemorragia.

Se obtuvieron los resultados de %Ulceración, pH (Método pH-metro), Volumen del moco, Peso del contenido gástrico (CYTED, 1995).

ANÁLISIS DE DATOS

Se analizó la media, porcentaje y número de ulceración gástrica, se hizo el análisis estadístico a través del análisis de Varianza (ANOVA) y prueba de Tukey, representando en gráficas, considerando significativo un valor $p < 0,05$ y teniendo un 95% de confianza.

CONCLUSION

1. Se indujo irritación gástrica por naproxeno y piroxicam en cobayos comparados con indometacina.
2. Se comparó la irritación gástrica producida por naproxeno y piroxicam de 100 y 120 mg/Kg los que produjeron petequias, equimosis y erosión semejante a la indometacina.
3. Se evaluó el potencial de irritación gástrica de indometacina comparado con naproxeno de 100 mg/Kg los dos produjeron el 100% de ulceración, mientras naproxeno de 120 produjo el 96.3%, piroxicam de 100 y 120 mg/Kg produjeron 133.3 y 125.9% de ulceración respectivamente.
4. Se especificó que el naproxeno 100 mg/kg puede ser usado como un nuevo inductor de úlcera gástrica que produjo 5.4 número de ulceraciones en cobayos igual que la indometacina. También se puede usar el naproxeno de 120 con 5.2, piroxicam 100 y 120 mg/Kg con 7.2 y 6.8 número de ulceraciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Carretero, M. 2001. Avances Farmacológicos. Citoprotección Gástrica. Vocal de distribución COF Barcelona. Ed. 17ª Vol. 20. Editorial El manual moderno. Barcelona.
2. Castellanos, J. 2005. Medicina Legal Y Forense. Cap. Lisiología. Ed. 1ra. Costa Rica.
3. Cyted. 1995. Manual de Técnicas de Investigación. Programa Iberoamericana de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo.
4. Galindo, F. 2009. Hemorragia Digestiva. Universidad Católica Argentina, Bs. As. I-126, pág. 1-19. Argentina.
5. Hernández, H. 2008. Manual Endoscopia Digestiva superior diagnóstica. Rev. esp. enferm. dig. vol.104 número 1. Madrid. Cuba.

- Lagarto, A.** 2008. Revista de toxicología. "Irritación gástrica producida por diclofenaco de sodio: estudio comparativo de tabletas de tabletas de liberación controlada". Habana-Cuba.
- Marinei, J.** 2005. Úlceras de la extremidad inferior Editorial Glosa, S.L. Salamanca. Pág. 25. Barcelona.
- Mendoza, N.** 2008. Farmacología Médica. Editorial Médica Intemacional LTDA - México.
- Navarro, A.** 2009. Anatomía Quirúrgica del Estómago y Duodeno. Pag. 1 – 22. Universidad de Buenos Aires Facultad de Medicina. www.sacd.org.ar, II – 200.
- Nuñez, M.** 2005. Farmacología I. Eicosanoides Antiinflamatorios no esteroideos. Formato de archivo: PDF/Adobe Acrobat.
- Soybei, D.** 2005. Anatomía y fisiología del estómago. Pag. 876-880. Ed. 1ra Elsevier Saunders.USA.
- Tinco, A.** 2012. Farmacología volumen II. Primera edición. Impreso en el Perú.
- Torres, E.** 1997. Endoscopías digestivas altas y biopsias gástricas en la Clínica Médica Cayetano Heredia. Ed. 1ra. Rev Med Hered. Perú.
- Truyols, B.**2000. Úlcera gástrica y duodenal. Guía de actuación clínica en A.P. Pag. 1-29. España.
-

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

RD. Nº 312-2012-FCB-D

Bach. SARITA GALINDO NAJARRO.

En la ciudad de Ayacucho, siendo las cuatro de la tarde del día jueves veinte y siete de setiembre del año dos mil doce en el auditorio de la facultad de ciencias biológicas bajo la presidencia del Mg. José Diez Macavilca en calidad de presidente encargado y con la asistencia de los miembros Dr. Jhonny Tinco Jayo y Dr. Edwin Enciso Roca, quien actúa también como secretario encargado para decepcionar la tesis titulada: Irritación gástrica inducida por naproxeno y piroxicam en cobayos comparado con indometacina. Ayacucho-2012. Presentado por la Bachiller SARITA GALINDO NAJARRO, quien pretende optar el título profesional de químico farmacéutica.

El presidente encargado de la sustentación inicia el acto de la sustentación verificando el expediente e invitando al secretario (e) a dar lectura de la Resolución Decanal Nº 312-2012-FCB-D, luego instruyo a la sustentante en aspectos relacionados a la sustentación señalando además que el tiempo de exposición no debe ser mayor que los cuarenta y cinco minutos.

La sustentante realiza la exposición de su trabajo de investigación haciendo uso de equipo multimedia.

Luego en la siguiente etapa los miembros del jurado calificador realizan las observaciones, aclaraciones y preguntas que crean conveniente para la evaluación de la sustentante.


Luego el presidente encargado solicita a la sustentante y público en general que abandone el Auditorio para que el jurado calificador pueda deliberar y emitir la calificación como sigue:


JURADO CALIFICADOR	EXPOSICIÓN	RESPUESTA	PROMEDIO
Mg. José Diez Macavilca	17.0	17.0	17.0
Dr. Edwin Enciso Roca	17.0	17.0	17.0
Dr. Jhonny Tinco Jayo	17.0	17.0	17.0

PROMEDIO TOTAL: 17.0

La sustentante obtiene la nota promedio de diecisiete (17.0) de la cual dan fé los miembros del jurado calificador estampando sus firmas al pie de la presente, culmina el acto de sustentación siendo las seis y quince de la noche.


.....
Dr. Aldo TINCO JAYO
Miembro Asesor (e)


.....
Dr. Edwin ENCISO ROCA
Miembro


.....
Mg. José Manuel DIEZ MACAVILCA
Presidente (e)