

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



TESIS PARA OPTAR TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

“Efecto antiulcerogénico del pretratamiento con Vitamina E y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en *Mus musculus var. albinus*”

AUTORES:

- ❖ DE LA CRUZ ESPINOZA, Lucía Nayheli
- ❖ DÍAZ ESPINOZA, Dennis Alberto

ASESORA:

Dra. MARÍN TELLO, Carmen Luisa

TRUJILLO – PERÚ
2024

Dedicatoria

*A **Jehová Dios**, porque él fue nuestra guía y soporte en este viaje de crecimiento académico, reconocemos su cuidado constante que nos ha permitido culminar esta etapa universitaria con éxito y bienestar.*

*Con mucho amor dedicamos este trabajo a **nuestros padres**, cuya confianza y apoyo incondicional nos han impulsado a lo largo de este camino. Les dedicamos este logro con mucho aprecio, su felicidad y orgullo han sido una fuente inagotable de inspiración y motivación para perseverar, incluso a pesar de la distancia, nos acompañaron en estos años de estudios.*

*A **nuestros hermanos**, con quienes hemos compartido nuestras vidas, celebramos juntos este logro y la alegría que conlleva.*

*A **nuestra asesora**, Dra. Carmen Marín, cuya motivación y orientación fueron esenciales para el desarrollo y éxito de esta investigación. Su dedicación y conocimiento han sido fundamentales para alcanzar nuestros objetivos.*

Los autores

Agradecimiento

*En primer lugar, **agradecemos infinitamente a Jehová Dios** por darnos la vida, la salud, la sabiduría y la fortaleza necesarias durante el desarrollo de este proyecto ya lo largo de toda nuestra etapa universitaria. Su compañía en los momentos difíciles y su amor infinito han sido nuestro sustento y guía, permitiéndonos superar cada obstáculo y alcanzar este logro significativo.*

*De manera muy profunda, extendemos **nuestro más sincero agradecimiento a nuestros padres**. Su amor incondicional, su apoyo constante y su motivación incansable nos han proporcionado la sabiduría necesaria para tomar decisiones cruciales en este camino. Los valores que nos inculcaron han sido la base para obtener buenos resultados y para persistir en la búsqueda de la excelencia.*

*Con mucho cariño, **agradecemos a nuestros hermanos**, quienes han sido una compañía fundamental en este viaje, expresamos nuestra gratitud. Su cariño, comprensión y palabras de aliento nos han dado la fuerza para enfrentar y superar los momentos de adversidad, permitiéndonos continuar con determinación.*

*A **nuestra asesora, Dra. Carmen Marín**, agradecemos enormemente su comprensión, su valiosa ayuda y sus invaluable enseñanzas. Su orientación y apoyo inquebrantables han sido esenciales para el éxito de esta investigación, guiándonos con sabiduría y dedicación hacia el cumplimiento de nuestros objetivos.*

Los autores

PRESENTACIÓN

Señores Miembros del Jurado:

En la actualidad, la investigación científica es un pilar fundamental para el descubrimiento de nuevos conocimientos y el progreso de nuestra sociedad. Con este propósito en mente, hemos emprendido el desafío de explorar el campo de la Medicina Complementaria.

Nosotros, De la Cruz Espinoza, Lucía Nayheli y Díaz Espinoza, Dennis Alberto, egresados de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, presentamos ante ustedes nuestra tesis titulada:

“Efecto antiulcerogénico del pretratamiento con Vitamina E y Lactobacillus reuteri DSM 17938 en Mus musculus var. albinus”

Este proyecto de investigación nos ha permitido aplicar de manera teórica y práctica los conocimientos adquiridos durante nuestra formación académica, con el objetivo de contribuir al entendimiento y tratamiento de las úlceras gástricas. A través del riguroso análisis y experimentación, buscamos evidenciar los efectos beneficiosos de la Vitamina E y *Lactobacillus reuteri DSM 17938* en la prevención de esta condición.

Deseamos expresar nuestro más profundo y sincero agradecimiento a nuestra alma mater y a los docentes de la Facultad de Farmacia y Bioquímica que han contribuido de manera positiva en nuestra mejora académica, esencial para nuestro desarrollo profesional y para la realización de este trabajo.

Con gran respeto y gratitud, dejamos a vuestra consideración la evaluación de nuestra tesis, esperando que los hallazgos aquí presentados puedan aportar al avance de la ciencia y la mejora de la salud pública.



Br. De la Cruz Espinoza, Lucía Nayheli



Br. Díaz Espinoza, Dennis Alberto

JURADO DICTAMINADOR



DR. JULIO VÍCTOR CAMPOS FLORIÁN
(PRESIDENTE)



MG. MARÍA ELENA BALAREZO GONZÁLEZ
(SECRETARIA)



DR. VÍCTOR EDUARDO VILLARREAL LA TORRE
(MIEMBRO)



DRA. CARMEN LUISA MARÍN TELLO
(MIEMBRO ASESOR)

ANEXO N°30

CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

N°048- 2024/CEIFFYB-UNT

- Investigador: Br. DE LA CRUZ ESPINOZA, Lucía Nayheli

DNI: 70235485 Código: 1051101518
- ASESOR: Dra. MARÍN TELLO, Carmen Luisa
- TIPO DE INVESTIGACIÓN: Experimental
- Título de Trabajo de Investigación: “Efecto antiulcerogénico del pretratamiento con Vitamina E y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en *Mus musculus* var. *albinus*”
- Fecha de evaluación: 18-09-2024
- Software antiplagio: TURNITIN
- Porcentaje de Informe de originalidad: 11% (de coincidencia)

Porcentaje de Originalidad	Resultado de Evaluación
Hasta el 20%	Aprobado
Mayor a 20%	-----



Dra. María Virginia González Blas
Presidenta del Comité de Ética en Investigación
FACULTA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Exp. N°: 5924616E
Reg. N° 12624616

MVGB/InI

ANEXO N°30

CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

N°047- 2024/CEIFFYB-UNT

- Investigador: Br.DÍAZ ESPINOZA, Dennis Alberto

DNI: 74303029 Código: 1511101718
- ASESOR: Dra. MARÍN TELLO, Carmen Luisa
- TIPO DE INVESTIGACIÓN: Experimental
- Título de Trabajo de Investigación: “Efecto antiulcerogénico del pretratamiento con Vitamina E y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en *Mus musculus* var. *albinus*”
- Fecha de evaluación: 18 -09-2024
- Software antiplagio: TURNITIN
- Porcentaje de Informe de originalidad: 11% (de coincidencia)

Porcentaje de Originalidad	Resultado de Evaluación
Hasta el 20%	Aprobado
Mayor a 20%	-----



Dra. María Virginia González Blas
Presidenta del Comité de Ética en Investigación
FACULTA DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Exp. N°: 5924616E
Reg. N° 12524616

MVGB/InI

RESUMEN

Las úlceras pépticas, principalmente localizadas en el estómago y duodeno, afectan al 5-10% de la población, con factores de riesgo como *Helicobacter pylori* y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En Perú, son una causa significativa de mortalidad digestiva. La suplementación con Vitamina E y los probióticos *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, muestran potencial protector contra las úlceras al reducir el estrés oxidativo y mejorar la mucosa gástrica, por lo que pueden mitigar los efectos adversos de los AINEs y promover la curación de la mucosa, siendo una estrategia preventiva prometedora. **Objetivo:** Demostrar el efecto antiulcerogénico del pretratamiento con Vitamina E y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en *Mus musculus var. albinus*. **Método:** Treinta especímenes de *Mus musculus var. albinus* distribuidos en seis grupos recibieron pretratamiento por siete días con Vitamina E 400 mg / kg / día (GV), *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 10⁹ UFC/Kg p.c. (GP) y ambos suplementos (GPV). Otro grupo recibió Omeprazol 20 mg / kg / día (GO). En el octavo, noveno y décimo día se les indujo úlcera gástrica con Naproxeno Sódico 80 mg/Kg p.c., junto al grupo que solo recibió este medicamento (GN), excepto el grupo blanco (GB) que no recibió tratamiento alguno. Las muestras de tejido fueron luego evaluadas microscópicamente para determinar los efectos de los tratamientos. **Resultados:** Los hallazgos histopatológicos mostraron que el grupo GB presentó infiltrado inflamatorio leve, mientras el grupo GN presentó hemorragia, edema, erosión y ulceración. El grupo GO presentó pérdida moderada del epitelio sin ulceración. Los grupos GV, GP y GPV no presentaron úlcera gástrica, ni hemorragia e infiltración leucocitaria leve; GP presentó erosión moderada de la mucosa gástrica, GV y GPV presentaron erosión leve. Además, el grupo GV presentó una leve pérdida de células epiteliales. Estos resultados serían consistentes con una respuesta antiulcerogénica del pretratamiento frente a la lesión gástrica inducida por Naproxeno Sódico en ratones. **Conclusión:** Se demostró el efecto antiulcerogénico del pretratamiento con Vitamina E y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en *Mus musculus var. albinus*.

Palabras clave: Gastritis, Antioxidante, Terapia preventiva, Inflamación gastrointestinal, Suplementación nutricional.

ABSTRACT

Peptic ulcers, mainly located in the stomach and duodenum, affect 5-10% of the population, with risk factors such as *Helicobacter pylori* and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). In Peru, they are a significant cause of digestive mortality. Supplementation with Vitamin E and the probiotics *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 show protective potential against ulcers by reducing oxidative stress and improving the gastric mucosa, so they can mitigate the adverse effects of NSAIDs and promote healing of the mucosa, being a promising preventive strategy. **Objective:** Demonstrate the antiulcerogenic effect of pretreatment with Vitamin E and *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in *Mus musculus* var. *albinus*. **Method:** Thirty specimens of *Mus musculus* var. *albinus* distributed in six groups received pretreatment for seven days with Vitamin E 400 mg/kg/day (GV), *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 10⁹ CFU/Kg B.C. (GP) and both supplements (GPV). Another group received Omeprazole 20 mg/kg/day (GO). On the eighth, ninth and tenth day, gastric ulcer was induced with Naproxen Sodium 80 mg/Kg b.w., along with the group that only received this medication (GN), except the white group (GB) that did not receive any treatment. The tissue samples were then evaluated microscopically to determine the effects of the treatments. **Results:** The histopathological findings showed that the GB group presented mild inflammatory infiltrate, while the GN group presented hemorrhage, edema, erosion and ulceration. The GO group presented moderate loss of epithelium without ulceration. The GV, GP and GPV groups did not present gastric ulcer, hemorrhage or mild leukocyte infiltration; GP presented moderate erosion of the gastric mucosa, GV and GPV presented mild erosion. Furthermore, the GV group presented a slight loss of epithelial cells. These results are consistent with an antiulcerogenic response of the pretreatment against gastric injury induced by Naproxen Sodium in mice. **Conclusion:** The antiulcerogenic effect of pretreatment with Vitamin E and *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 was demonstrated in *Mus musculus* var. *albinus*.

Keywords: *Gastritis, Antioxidant, Preventive therapy, Gastrointestinal inflammation, Nutritional supplementation.*

ÍNDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTO.....	iii
PRESENTACIÓN.....	iv
JURADO DICTAMINADOR.....	v
RESUMEN.....	viii
ABSTRACT	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MÉTODO	9
III. ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	14
IV. RESULTADOS	15
V. DISCUSIÓN.....	23
VI. CONCLUSIONES.....	30
VII. RECOMENDACIONES.....	31
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
ANEXOS.....	40

I. INTRODUCCIÓN

La úlcera péptica es una lesión en la mucosa gastrointestinal superior que se despliega a través de la *muscularis mucosae* alcanzando las capas más profundas de la pared intestinal. Los dos principales factores de riesgo asociados con la enfermedad ulcerosa péptica son la presencia de *Helicobacter pylori* y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Los AINE, incluido el Acido Acetil Salicílico, con primera patente como Aspirina® en dosis bajas, son algunos de los fármacos más comúnmente utilizados. tienen una alta eficacia y una extensa trayectoria en el uso clínico, pero pueden provocar úlceras pépticas con potenciales complicaciones fatales. Debido a la amplia utilización de los AINEs, la toxicidad gastrointestinal asociada tienen implicaciones sustanciales para el sistema de atención médica¹.

Las úlceras en el estómago son un componente integral de la patología ulcerosa péptica, la cual presenta una prevalencia a lo largo de la vida en un 5% a 10% de los pacientes. Es probable que esta cifra subestime la verdadera incidencia de la enfermedad dado que ciertos pacientes pueden no presentar síntomas.²

En el Perú, la tasa de mortalidad por grandes grupos de causas de muerte basada en el análisis del estado de salud evaluado desde el 2014 al 2016 indica que las enfermedades del sistema digestivo se encuentran en el sexto lugar de la lista de causas más frecuentes, tomando en cuenta que dentro de este grupo de patologías se encuentran las úlceras gástricas. Asimismo, esta patología podría desencadenar cáncer de estómago, siendo punto de investigación para los reportes del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en el cual se mencionan las causas y otros factores de riesgo asociados a este frecuente tipo de cáncer^{3,4}.

Estudios previos, demuestran que la prevalencia de úlceras gástricas incrementa con la edad y el uso prolongado de AINEs². Los AINEs, poseen beneficios por sus efectos antiinflamatorios y analgésicos, representan el 8% de las prescripciones en todo el mundo. Sin embargo existe un aumento en el uso de venta libre con un 26% de personas que usan más de la dosis recomendada⁵. Siendo así, que hay más de 30 millones de personas quienes toman medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) todos los días, cifra que sigue aumentando significativamente⁶.

Sin embargo, aunque los AINEs son eficaces para modular la inflamación, dolor y la fiebre, también pueden provocar efectos secundarios graves. Estos pueden dañar la mucosa gastrointestinal, elevar la presión arterial, deteriorar la función renal y causar eventos cardiovasculares adversos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca, particularmente después de un uso prolongado, en ancianos y en sujetos con otras comorbilidades⁷.

El principal efecto terapéutico de los AINEs se basa en la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa (COX), de la prostaglandina-endoperóxido sintasa (PTGS) 1 y 2 y la consecuente supresión de la formación de metabolitos del ácido araquidónico (AA) conocidos como prostanoides⁸.

Los AINE inducen daño de la mucosa celular al alterar los fosfolípidos de la mucosa o las membranas celulares y desacoplar la fosforilación oxidativa mitocondrial. Después de la pérdida de la integridad de la mucosa, las reacciones tisulares se amplifican por el contenido luminal, como el ácido gástrico, la pepsina, los alimentos, la bilis y el *H. pylori*. Por lo tanto, la inhibición de las prostaglandinas derivadas de la COX, el daño vascular y los efectos tópicos son los principales actores en la patogénesis de las úlceras causadas por AINEs⁹. Estos fármacos ocupan el segundo lugar después de la infección por *H. pylori* en cuanto a causar úlceras pépticas en el tracto gastrointestinal superior⁵.

Cabe destacar que COX-1 se expresa constitutivamente en varios tejidos, incluido el estómago, mientras que COX-2 parece expresarse en la mayoría de los tejidos en respuesta a factores de crecimiento y citocinas, esta especificidad tisular de las isoenzimas COX ha llevado a la idea de que la COX-1 es fundamental para las acciones de mantenimiento en la mucosa GI, mientras que la COX-2 funciona en condiciones patológicas como la inflamación¹⁰.

Los AINEs tradicionales no selectivos como Naproxeno se consideran más dañinos para el tracto gastrointestinal, lo cual depende de la dosis y las formulaciones de liberación lenta, los fármacos con una vida media más prolongada también tienen una mayor toxicidad¹¹. El mecanismo antiinflamatorio del naproxeno es reducir la síntesis de prostaglandinas inflamatorias (PG) mediante la inhibición de la COX-1 y la COX-2. Las prostaglandinas (p. ej., PGE2) mantienen la integridad de la mucosa; por lo tanto, la reducción no selectiva de la síntesis da como resultado una protección tisular reducida.

Los estudios demuestran que la COX-1 tiene un efecto más significativo sobre la integridad de la mucosa gástrica, razón por la cual el naproxeno produce úlceras.¹²

A partir de estos problemas gastrointestinales, se conoce que el objetivo del tratamiento convencional y manejo de las úlceras gástricas es primero aumentar el pH gástrico y permitir que la mucosa gástrica sane, lo cual es posible mediante la administración de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP)². Así, la coadministración de IBP con un AINE no selectivo reduce las úlceras pépticas iatrogénicas en el tracto superior y el riesgo de hemorragia gastrointestinal superior⁵. Sin embargo, los IBP pueden tener efectos secundarios a largo plazo como demencia, enfermedad de Alzheimer, osteoporosis, interacción con clopidogrel, infecciones, malabsorción, alergias, y otros¹³.

Actualmente está creciendo el interés público por las aplicaciones de los probióticos y las vitaminas con efecto antioxidante en entornos terapéuticos gastrointestinales. Uno de los probióticos más utilizados, *Lactobacillus*, puede detectarse en el tracto gastrointestinal de los animales en concentraciones variables según la especie, la edad del huésped o su ubicación dentro del intestino. Entre ellos, *Lactobacillus reuteri* es un probiótico ampliamente investigado, proporciona múltiples beneficios para la salud del huésped, incluida la producción de moléculas antimicrobianas y la regulación del sistema inmunológico del huésped^{14,15}.

Las vitaminas representan una amplia gama de moléculas con muchas funciones en el cuerpo y se clasifican en vitaminas liposolubles y solubles en agua. Las vitaminas liposolubles se absorben y transportan en el cuerpo de la misma forma que las grasas y son parte integral de las membranas celulares. La vitamina E posee efectos inmediatos en el microbioma gastrointestinal, reflejados en cambios en el microbioma fecal. Los efectos indirectos incluyen la modificación de la respuesta inmune del huésped o la susceptibilidad a la infección, y efectos protectores por su mecanismo antioxidante¹⁶.

Es un agente redox con propiedades biológicas y antioxidantes, por lo que puede proporcionar protección contra las úlceras, ya que los radicales libres oxidativos y la peroxidación lipídica median la lesión gástrica. Según estudios, este también reduce la acidez total y libre, el volumen de jugo gástrico y la producción de ácido total¹⁷. Está presente en abundantes alimentos de origen vegetal y animal con excelentes propiedades antioxidantes, siendo así el antioxidante liposoluble más importante el cual

protege las membranas de la oxidación al reaccionar con los radicales lipídicos que se desarrollan a partir de la reacción en cadena de la peroxidación lipídica¹⁸.

Así también el uso prolongado de IBP y antagonistas de H₂, así como la gastritis atrófica, afectan la composición de la microbiota gástrica; esto no es sorprendente, considerando que la microbiota gástrica depende de la secreción ácida gástrica, y la inhibición farmacológica de la secreción de ácido gástrico y la atrofia gástrica permiten la supervivencia y proliferación de otros microbios patógenos que normalmente son destruidos por el ácido¹⁹.

Los probióticos son microorganismos vivos, si se administran en dosis adecuadas brindan beneficios para la salud. Estudios experimentales y clínicos demuestran que los probióticos son prometedores para futuras aplicaciones en el tratamiento de las úlceras gástricas²⁰. Las bacterias probióticas que poseen beneficiosos efectos sobre el sistema gastrointestinal incluyen cepas del género *Lactobacillus*, estas bacterias grampositivas son miembros de la microbiota humana normal y son considerados microorganismos GRAS (Generalmente Reconocidos como Seguros), los *Lactobacillus* se utilizan con éxito en tratamientos profilácticos o terapéuticos de varias enfermedades que incluyen trastornos gástricos, síndrome inflamatorio, síndrome del intestino irritable, cáncer gástrico o infección por *H. pylori*²¹.

Estudios demuestran que *Lactobacillus reuteri* tiene el potencial de suprimir la infección por *H. pylori* y puede conducir a una mejora de los síntomas gastrointestinales asociados a úlcera gástrica^{22,23}.

Ayesha Y y col; en el 2021, en su investigación sobre “**Actividad antiulcerogénica de la vitamina E sobre las úlceras gástricas producido por indometacina**” tuvo como objetivo estudiar los efectos morfológicos e histológicos de la vitamina E sobre las lesiones gástricas producidas por la indometacina. Este estudio demostró que la vitamina E posee un efecto antiulcerogénico sobre la mucosa del estómago al reducir el número y la dimensión de las úlceras²⁴.

Tingzhu L y Xiaohui G, en el 2021, estudió como “**El succinato de vitamina E inhibe el crecimiento de las células de cáncer gástrico humano**”, teniendo como objetivo proporcionar una referencia para el diagnóstico clínico y el tratamiento del cáncer gástrico. A partir de las muestras de células de cáncer gástrico humano, se estudió el

efecto del succinato de vitamina E en el crecimiento de las células de cáncer gástrico humano, obteniendo como resultado final que el succinato de vitamina E tiene un efecto inhibitor significativo sobre el crecimiento de las células cancerosas gástricas ($p < 0,05$) y a medida que incrementa la concentración de la dosis y aumenta el tiempo de tratamiento, su efecto inhibitor sobre las células es más significativo²⁵.

Ismet B y col; en el 2019, investigó **“Los efectos de la combinación de antioxidantes en la lesión de la mucosa gástrica inducida por indometacina en ratas”** donde pudo encontrar efectos protectores de la vitamina C (Vit C), vitamina E (Vit E), β -caroteno y combinación de selenato de sodio en la lesión de la mucosa gástrica inducido por indometacina en ratas. Los resultados sugieren que la combinación de Vit C, Vit E, β -caroteno, selenato de sodio y ranitidina poseen un efecto gastroprotector sobre la lesión inducida por indometacina en ratas²⁶.

Yumusak N y col; en el 2019, en su investigación **“Efectos beneficiosos de la vitamina E sobre el daño gastrointestinal inducido por yodo radiactivo: un estudio experimental y patomorfológico”**, examinaron el efecto radioprotector de la vitamina E en la prevención del daño gastrointestinal inducido por yodo radiactivo (IRA). Los resultados mostraron que la vitamina E tiene una propiedad radioprotectora con efectos antiinflamatorios y antifibróticos que protegen contra el daño gastrointestinal causado por el yodo radiactivo¹⁸.

Shobha V. Huilgol y V. Hemanth Kumar, en el 2013, mediante la **“Evaluación del potencial antiulcerogénico del antioxidante α -tocoferol en ratas albinas ligadas al píloro”** reportaron que el α -tocoferol ejerció una actividad antiulcerosa significativa ($p < 0.05$) (el índice de úlcera se redujo a 7.4 ± 1.0 desde el valor de control de 19.8 ± 4.1) y redujo significativamente la acidez total y libre, el volumen de jugo gástrico y la producción de ácido total ($p < 0.01$). El estudio demuestra que el α -tocoferol tiene una actividad antiulcerosa significativa, que puede ser disminuyendo la producción de ácido clorhídrico¹⁷.

Naohito S y col; en el 2008, estudiaron la **“Influencia de la vitamina E en la lesión de la mucosa gástrica inducida por la infección por *H. pylori*”**, donde demostraron que la vitamina E tiene un efecto protector sobre el daño de la mucosa gástrica provocado por la infección por *H. pylori* en jerbos al inhibir el incremento de neutrófilos activados.²⁷

Oliveira A, Souza, L y col; en 2019, reportaron que **“*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 protege contra el daño gástrico inducido por la administración de etanol en ratones: función del eje TRPV1 / sustancia P”** donde estudiaron el efecto de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 sobre la lesión gástrica, y si su posible mecanismo de acción está asociado con la inhibición del potencial receptor transitorio vanilloide tipo 1 (TRPV1). Evaluaron el efecto de suplementar 10^8 UFC/kg de peso corporal/día de DSM, el cual redujo significativamente el área de la úlcera con 3 días de pretratamiento²⁸.

Sun M, Houg P, y col; en el 2018, investigaron si la influencia de **“El pretratamiento con *Lactobacillus reuteri* F-9-35 atenúa la lesión gástrica inducida por etanol en ratas”**, buscaron los efectos preventivos de un *Lactobacillus reuteri* concluyeron que el pretratamiento con este probiótico puede atenuar el daño gástrico generado por alcohol etílico en ratas al inhibir el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria²⁹.

Wang R, Zhou K, y col; en 2020, en su trabajo científico **“El pretratamiento con *Lactobacillus fermentum* XY 18 alivia la lesión gástrica inducida por HCl / etanol en ratones a través de mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios”** encontraron que *Lactobacillus fermentum* XY 18 tiene un papel potencial en la prevención de la lesión gástrica a través de efectos antioxidantes, y una alta concentración (1.0×10^9 UFC / kg pc) de LF-XY 18 tiene un efecto mayor en prevención y alivio contra la lesión gástrica aguda, que una baja. concentración (1.0×10^8 UFC / kg pc)³⁰.

Suo H, Zhao X, y col; en el 2016, presentaron el estudio sobre: **“*Lactobacillus fermentum* Suo atenúa la lesión gástrica inducida por HCl / etanol en ratones a través de sus efectos antioxidantes”** donde demostraron también que una alta concentración (1.0×10^9 UFC / kg de peso corporal) del tratamiento con este probiótico mostró que redujo más el área de lesión gástrica en comparación con una concentración baja de ($0,5 \times 10^9$ UFC / kg de peso corporal)³¹.

Wu Y, Hu J, y col; en 2021, tuvieron como resultado que *Lactobacillus Plantarum* alivió eficazmente la lesión gástrica según las observaciones visuales de tejido gástrico y secciones de tejido patológico, siendo los resultados publicados como **“*Lactobacillus plantarum* ZS62 alivia la lesión gástrica inducida por alcohol en ratones a través de un mecanismo antioxidante”**. Además el probiótico aumentó los niveles de glutatión peroxidasa (GSH-Px), prostaglandina E2 (PGE2) y somatostatina (SS), por otra parte

disminuyó los niveles de citocinas inflamatorias interleucina (IL) -1 β , factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e IL-6, e incrementó el nivel de citoquinas antiinflamatorias IL-10³².

Wu Y, Chen H, y col; en el 2021, en su trabajo “***Lactobacillus plantarum* HFY09 alivia las úlceras gástricas inducidas por el alcohol en ratones a través de un mecanismo antioxidante**” encontraron que LP-HFY 09 redujo el área de daño gástrico y protegió contra la lesión gástrica alcohólica al aumentar los niveles de factor de defensa y la capacidad antioxidante e inhibir la inflamación³³.

Senol A, Isler M, y col; en el 2011, estudiaron el papel anti-ulcerogénico de 4 cepas de *Lactobacillus fermentum*, 3 cepas de *Lactobacillus plantarum*, y 6 cepas de *Enterococcus faecium* en una sola mezcla en: “**Efecto de los probióticos sobre las lesiones de la mucosa gástrica inducidas por el ácido acetilsalicílico**”, demostrando que sí atenúan las lesiones gástricas provocadas por el ácido acetilsalicílico al reducir la peroxidación lipídica, mejorar la producción de IgA en la mucosa y estabilizar la desgranulación de los mastocitos mucosos en la mucosa gástrica³⁴.

Con estas consideraciones, la presente investigación explora la potencialidad de la vitamina E, conocida por sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, y del *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, reconocido por sus beneficios antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas, como alternativas o complementos naturales en la prevención y tratamiento integral de las úlceras gástricas. Es así que se busca no solo confirmar su papel en la protección gástrica, sino también aportar nuevas perspectivas para estrategias terapéuticas más seguras y efectivas, por lo que nos lleva a la interrogante:

¿Presenta efecto antiulcerogénico el pretratamiento con Vitamina E y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en *Mus musculus* var. *albinus*?

Y surge las siguientes **hipótesis**:

HIPÓTESIS GENERAL

El pretratamiento con Vitamina E y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 presenta efecto antiulcerogénico en *Mus musculus* var. *albinus*.

HIPÓTESIS ESPECÍFICA

El pretratamiento con Vitamina E y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 presenta efecto antiulcerogénico en *Mus musculus var. albinus*, debido a las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la Vitamina E, así como las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

OBJETIVO GENERAL

Demostrar el efecto antiulcerogénico del pretratamiento con Vitamina E y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en *Mus musculus var. albinus*.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Demostrar que el pretratamiento con Vitamina E en dosis de 400 mg / kg Pc / día, presenta efecto antiulcerogénico *Mus musculus var. albinus*.
- Demostrar que el pretratamiento con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 a una dosis de 10⁹ UFC /Kg Pc / día, presenta efecto antiulcerogénico en *Mus musculus var. albinus*.
- Demostrar que el pretratamiento conjunto de Vitamina E y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, presenta efecto antiulcerogénico en *Mus musculus var. albinus*.
- Inducir úlceras gástricas en *Mus musculus var. albinus* a través de la administración de Naproxeno sódico en dosis de 80 mg/Kg p.c por vía oral dos veces al día durante 3 días.
- Analizar microscópicamente los daños gástricos ocasionados en *Mus musculus var. albinus*.

II. MÉTODO

a. Selección de especímenes y condiciones de aclimatación.

30 especímenes de *Mus musculus var. albinus*, machos adultos jóvenes de 2 meses y medio de edad, promediando un peso de 25 - 35g, procedentes del Instituto Nacional de Salud (INS) estuvieron en condiciones de un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h con una temperatura ambiente de 25 a 27°C y alimentados ad libitum con dieta estándar y agua durante 15 días antes del inicio del estudio.³⁵

b. Distribución de especímenes

30 *Mus musculus var. albinus machos* de 25 - 35g, fueron distribuidos en seis grupos en forma aleatoria.

Grupo Control / Blanco (GB): 5 *Mus musculus var. albinus machos* de 25 - 35g, se colocaron en una jaula y se observó su comportamiento por un periodo de 15 días. Se les administró un placebo por 10 días para comparar los resultados y evaluar la efectividad de los pretratamientos en estudio.

Grupo Naproxeno (GN): 5 *Mus musculus var. albinus machos* de 25 - 35g, se colocaron en una jaula, posteriormente se les indujo úlcera gástrica al octavo, noveno y décimo día.

Grupo Patrón / Omeprazol (GO): 5 *Mus musculus var. albinus machos* de 25 - 35g, se colocaron en una jaula, y posteriormente se les administró Omeprazol en una dosis de 20 mg / kg / P.c. / día después de 16 - 18h de ayuno con libre acceso de agua, a las 9 a.m por vía oral durante 7 días³⁶. Al octavo, noveno y décimo día se les indujo úlcera gástrica.

Grupo Vitamina E (GV): 5 *Mus musculus var. albinus machos* de 25 - 35g, se colocaron en una jaula, y posteriormente se les administró Vitamina E en una dosis de 400 mg / kg / día después de 16 - 18h de ayuno con libre acceso de agua, a las 9 a.m por vía oral durante 7 días^{24,37}. Al octavo, noveno y décimo día se les indujo úlcera gástrica.

Grupo *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (GP): 5 *Mus musculus* var. *albinus* machos de 25 - 35g, se colocaron en una jaula, posteriormente se les administró el probiótico a dosis de 10^9 UFC/Kg P.c vía oral 1 vez por día, antes de la alimentación (1:00pm) por un periodo de 7 días³¹. Al octavo, noveno y décimo día se les indujo úlcera gástrica.

Grupo *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y Vitamina E (GPV): Conformado por 5 *Mus musculus* var. *Albinus* de 25 - 35g, los cuales se colocaron en una jaula, posteriormente se administró Vitamina E a las 9.00a.m en dosis de 400 mg/kg/día después de 18h de ayuno por vía oral durante 7 días²⁴. A su vez durante los 7 días mencionados se le administró el probiótico a dosis de 10^9 UFC/Kg P.c vía oral de acuerdo a su peso 1 vez por día, antes de la alimentación (1:00pm) por un periodo de 7 días³¹. Al octavo, noveno y décimo día se les indujo úlcera gástrica.

c. Inducción de úlceras gástricas utilizando Naproxeno sódico.

Se pesaron e identificaron los animales de experimentación que estuvieron en ayunas de sólidos con libre acceso de agua por 16-18 horas³⁵.

Se procedió a administrar Naproxeno sódico 80 mg/Kg p.c por vía oral dos veces al día durante 3 días. Luego de administrar Naproxeno sódico se dejó sin alimentos a los animales de experimentación durante 5 horas^{38,39}.

d. Sacrificio de especies *Mus musculus* var. *albinus*

Cinco horas posterior a la administración de Naproxeno sódico, los animales fueron anestesiados y sacrificados con Pentobarbital sódico 50mg/Kg p,c IP^{35,40}.

Se abrió la zona abdominal, luego se localizó y retiró el estómago, lavándolos externamente y se abrió por la zona de la curvatura más pequeña³⁵.

Se descartó el contenido gástrico y se lavó la mucosa interna de forma muy delicada con agua destilada³⁵.

Se mantuvo el estómago con formol neutro al 10% por 24 horas hasta la inspección en el microscopio y posteriormente se realizaron los estudios histopatológicos³⁵.

e. Estudio histopatológico microscópico del estómago

Para la evaluación microscópica se realizó un análisis de los estómagos fijados con formol neutro al 10% por 24 horas. Posteriormente se tomaron las muestras de todas las lesiones gástricas, las cuales fueron evaluadas mediante la presencia o ausencia de daño histológico según método ya mencionado⁴¹.

e.1. Parámetros analizados

- Úlcera gástrica
- Hemorragia
- Pérdida de células epiteliales
- Infiltración leucocitaria
- Erosión

e.2. Evaluación y análisis de los parámetros del grado de lesión gástrica

Las lesiones microscópicas fueron evaluadas empleando la escala de daño propuesta por Lacy e Ito^{42,43}, con la colaboración de un especialista. Este método se basa en la valoración de la profundidad del daño gástrico provocado, utilizando una escala que varía entre grado 0(-) y 3(+++):

- **Ausente (-):** Sin evidencia de gastrolesividad.
- **Leve (+):** Afecta únicamente a las células del epitelio superficial.
- **Moderado (++):** Compromete tanto las células del epitelio superficial como las de la fosita o foveola gástrica.

- **Grave (+++):** Involucra todas las células, desde el epitelio hasta las células de las glándulas gástricas..

2.3.2. Procedimiento de muestreo.

Para este estudio, se utilizó un muestreo intencional o dirigido, se seleccionaron especímenes específicos de *Mus musculus var. albinus*. El procedimiento de muestreo incluyó:

2.3.2.1. Criterios de inclusión:

- Ratones de la variedad *albinus* (*Mus musculus var. albinus*).
- Edad comprendida entre 8 y 12 semanas.
- Peso entre 25 y 35 gramos.
- Buen estado de salud general, sin signos de enfermedades infecciosas o crónicas.

2.3.2.2. Criterios de exclusión:

- Ratones con malformaciones genéticas.
- Especímenes que hayan sido sometidos a tratamiento previo con antibióticos o probióticos en las cuatro semanas últimas.
- Ratones que presenten signos de estrés o condiciones que puedan afectar los resultados del experimento.

2.3.2.3. Selección de la muestra:

- Se seleccionaron al azar 30 *Mus musculus var. albinus machos*
- Los especímenes fueron asignados aleatoriamente a seis grupos experimentales:
 1. Grupo Control / Blanco (sin pretratamiento).
 2. Grupo Naproxeno sódico
 3. Grupo Patrón / Omeprazol
 4. Grupo pretratado con Vitamina E.

5. Grupo pretratado con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.
6. Grupo pretratado con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 y Vitamina E.

2.3.3. Recolección y análisis de la información.

La recolección de datos se ejecutó empleando la observación directa y el registro de los parámetros antiulcerogénicos en los especímenes. Se utilizaron técnicas cualitativas de análisis de los tejidos gástricos para interpretar los resultados obtenidos. El proceso incluyó:

- **Análisis histopatológicos:** Las muestras de tejido se analizaron según los parámetros que indiquen el efecto antiulcerogénico de los tratamientos.

Después de la obtención del material histológico se realizó el proceso de fijación con formol al 10% (formaldehído), se lavó el tejido para quitar el exceso de fijador, luego de la tinción con hematoxilina y eosina (H&E), se observaron microscópicamente para obtener la información de cada muestra.

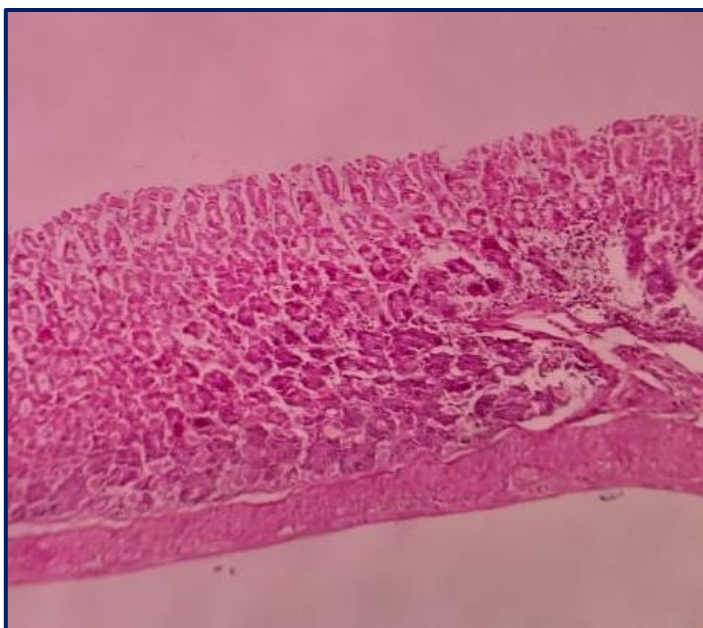
III. ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Se cumplieron rigurosamente los lineamientos establecidos por la guía de manejo y cuidado de animales de laboratorio del INS, la cual ha sido adaptada en concordancia con el comité de ética de investigación de la Universidad Nacional de Trujillo. Esta guía enfatiza que los animales de laboratorio deben ser tratados con el respeto inherente a su condición de seres vivos, reconociendo sus necesidades y su capacidad para experimentar dolor. Es un requisito legal que el personal encargado de su cuidado, mantenimiento y uso, incluido el investigador, garantice en todo momento su bienestar y confort durante el curso de su vida.^{44,45}

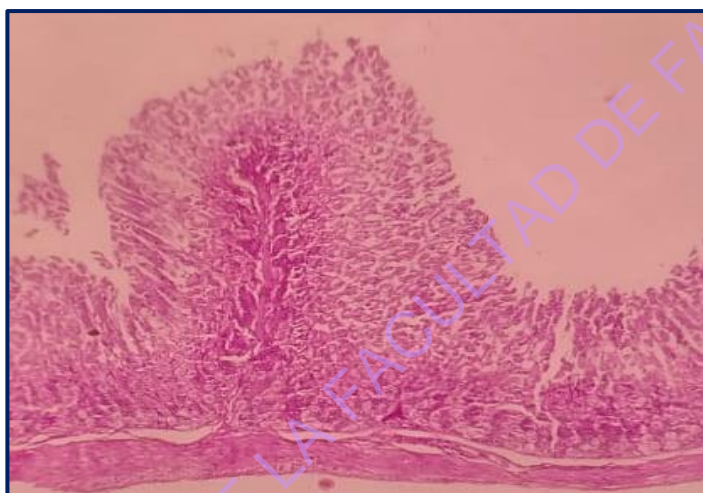
La Asociación Americana de Medicina Veterinaria (AVMA) apoya el uso de animales en investigación únicamente cuando no existen alternativas viables y promueve una manipulación ética y responsable de los mismos. Además, se adoptaron los principios éticos de las "Tres Rs": Reducción del número de animales, Refinamiento de los procedimientos para minimizar el sufrimiento y Reemplazo de animales cuando sea posible⁴⁷.

IV. RESULTADOS

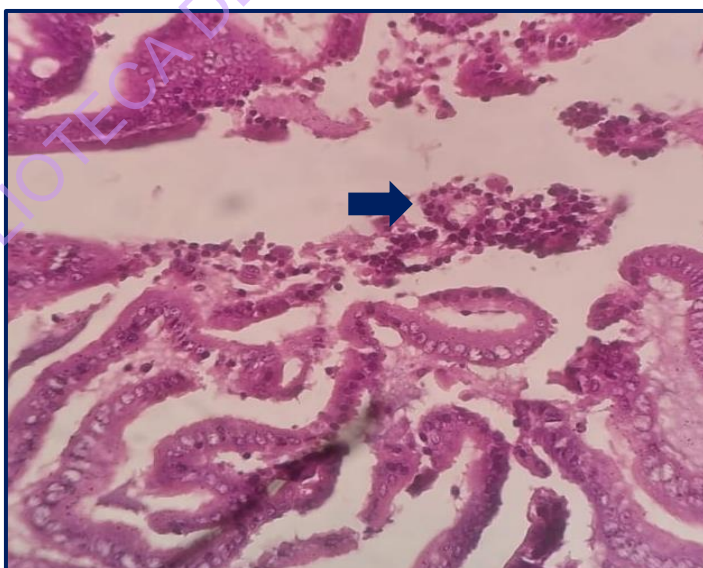
A. Lectura e interpretación histopatológica del GB



FOTOMICROGRAFÍA 1.
Criptas gástricas, glándulas gástricas, aparentemente normal. H&E 100x (Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024)



FOTOMICROGRAFÍA 2.
Criptas gástricas, glándulas gástricas, aparentemente normal. H&E 100x (Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024)

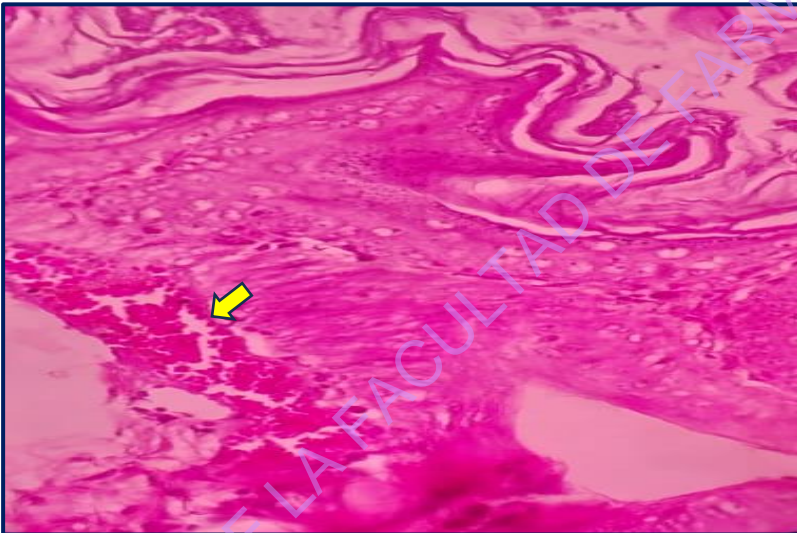


FOTOMICROGRAFÍA 3.
Infiltrado inflamatorio superficie epitelio (flecha azul, mucosa). H&E 400x (Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024)

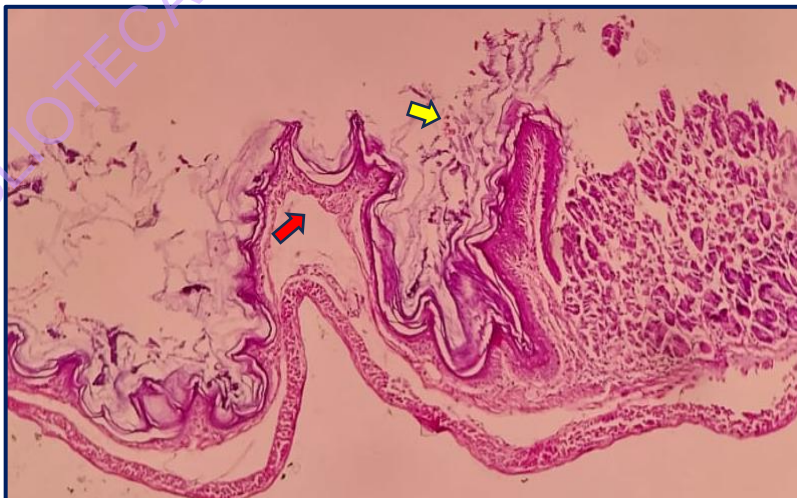
B. Lectura e interpretación histopatológica del GN



FOTOMICROGRAFÍA 4.
Úlcera daño grave (+++) en
región fúndica, mucosa
(flecha amarilla) y
submucosa (flecha roja) y
hemorragia (flecha verde)
H&E 100x (Mg. Mv. Patricia
Guerrero Díaz – Lab.
Histopat. Vet. 2024)

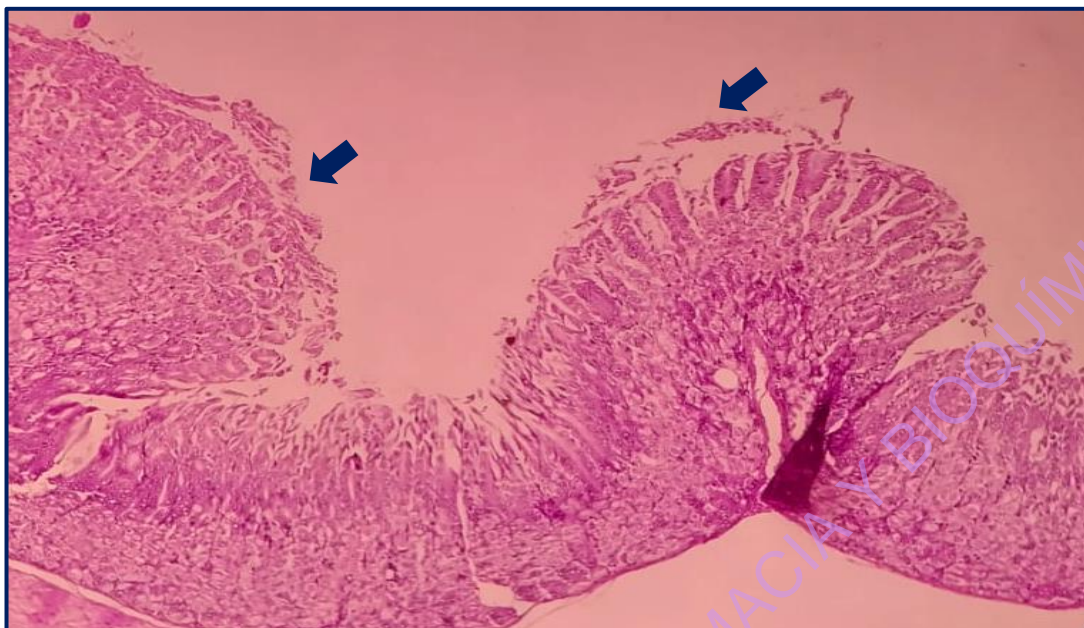


FOTOMICROGRAFÍA 5.
Hemorragia en submucosa
del estómago (flecha
amarilla). H&E 400x (Mg.
Mv. Patricia Guerrero Díaz
– Lab. Histopat. Vet. 2024)

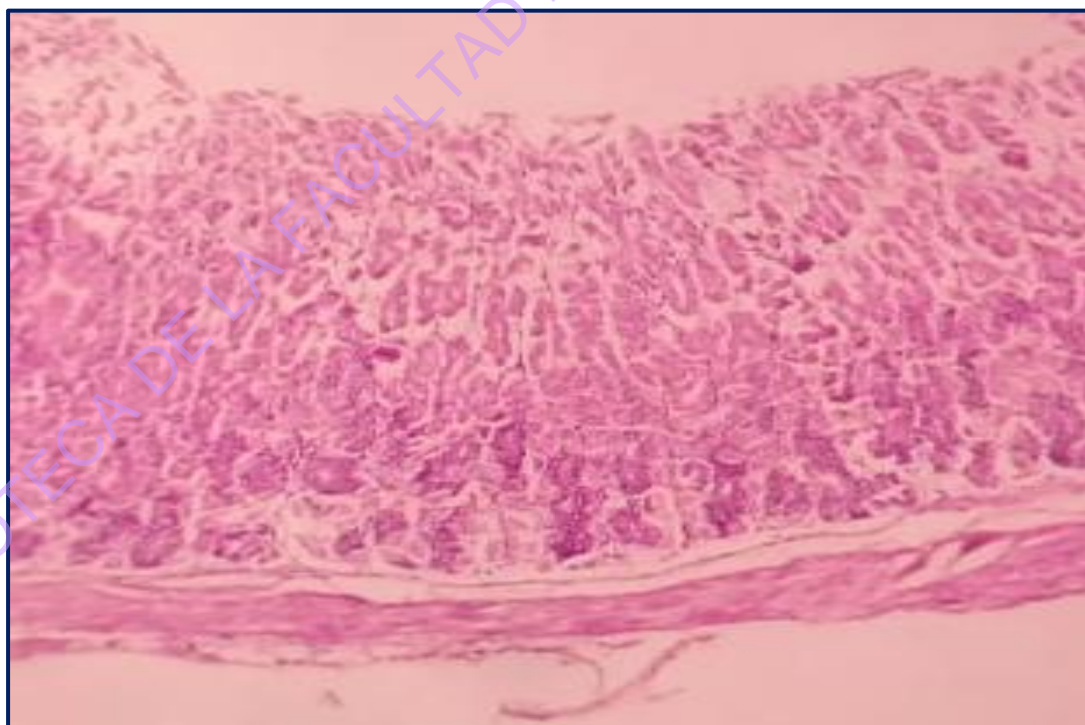


FOTOMICROGRAFÍA 6.
Úlcera grave (+++) capa
mucosa (flecha amarilla) y
submucosa (flecha roja) del
estómago. H&E 100x (Mg.
Mv. Patricia Guerrero Díaz
– Lab. Histopat. Vet. 2024)

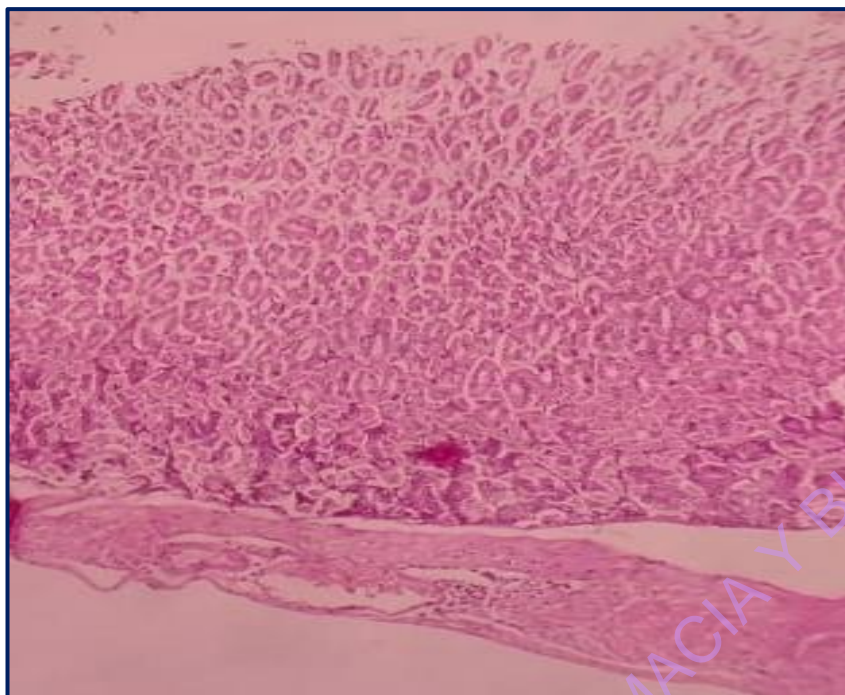
C. Lectura e interpretación histopatológica del **GO**



FOTOMICROGRAFÍA 7. Pérdida de epitelio moderado (++) (flecha azul) de la capa mucosa del estómago. H&E 100x (Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024)

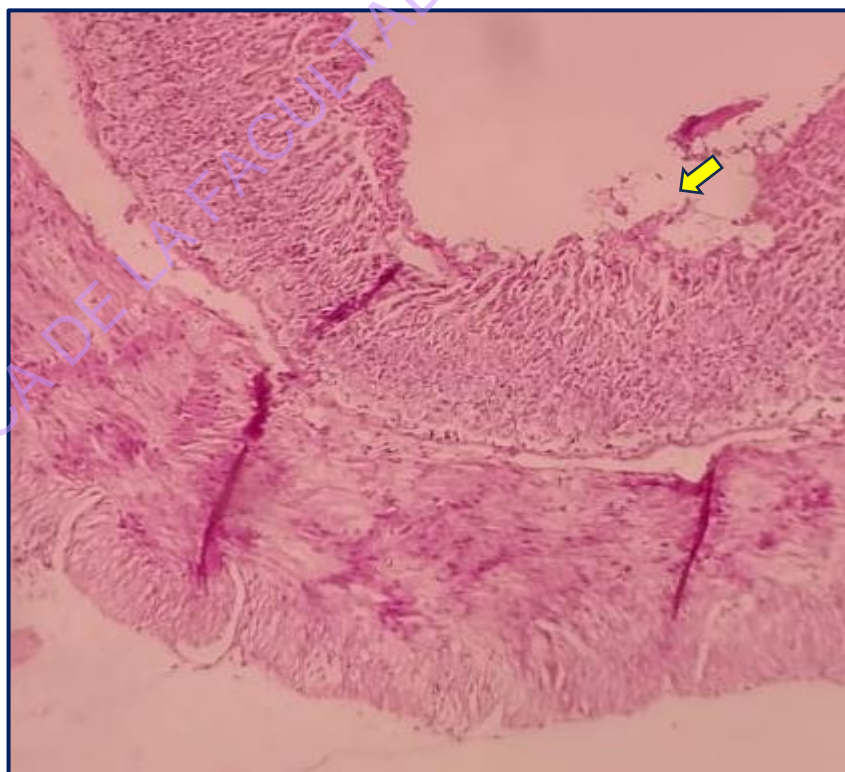


FOTOMICROGRAFÍA 8. Criptas gástricas, glándulas gástricas, aparentemente normal. H&E 400x (Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024)

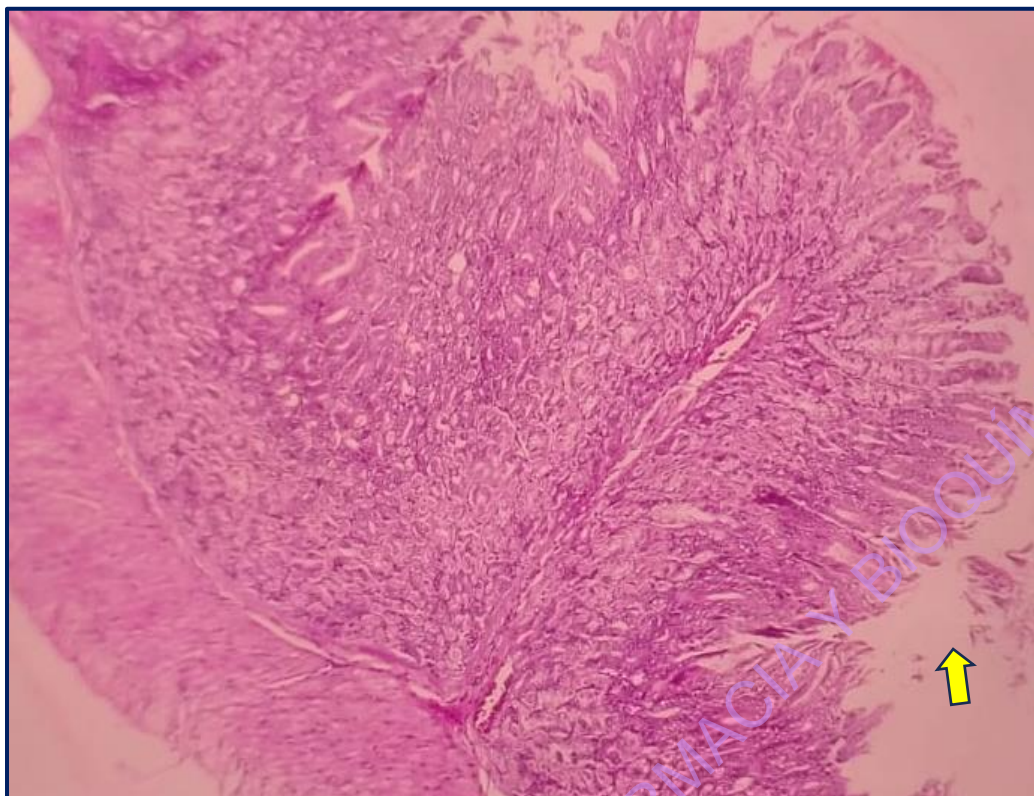


FOTOMICROGRAFÍA 9. Criptas gástricas, glándulas gástricas, aparentemente normal. H&E 100x (*Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024*)

D. Lectura e interpretación histopatológica del **Grupo GV**

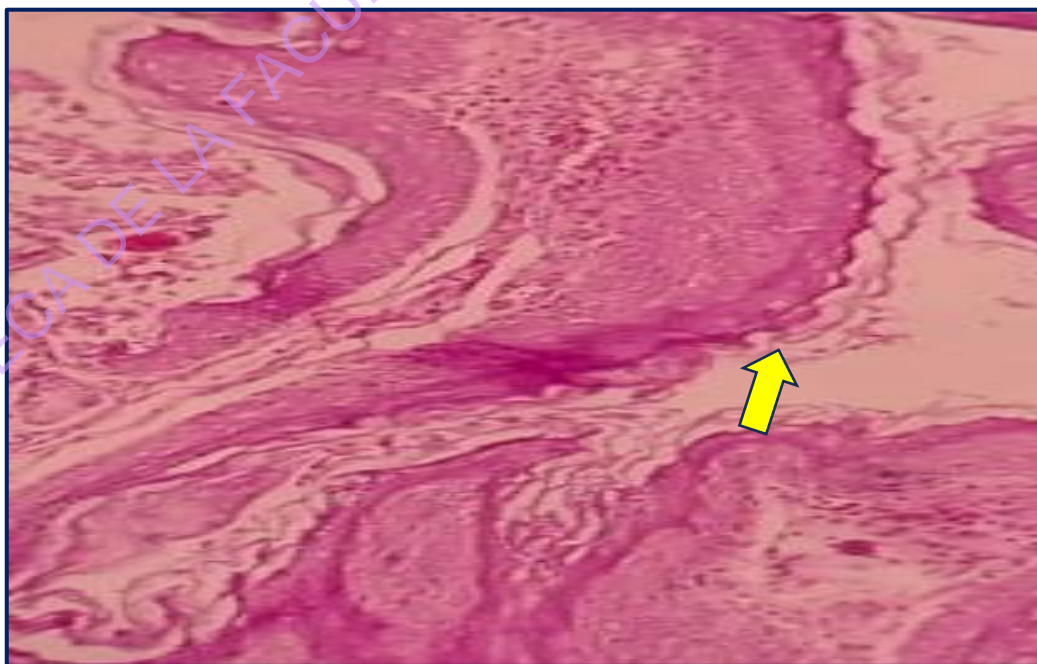


FOTOMICROGRAFÍA 10. Pérdida de epitelio leve (+) (flecha amarilla) de la capa mucosa del estómago. H&E 100x (*Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024*)

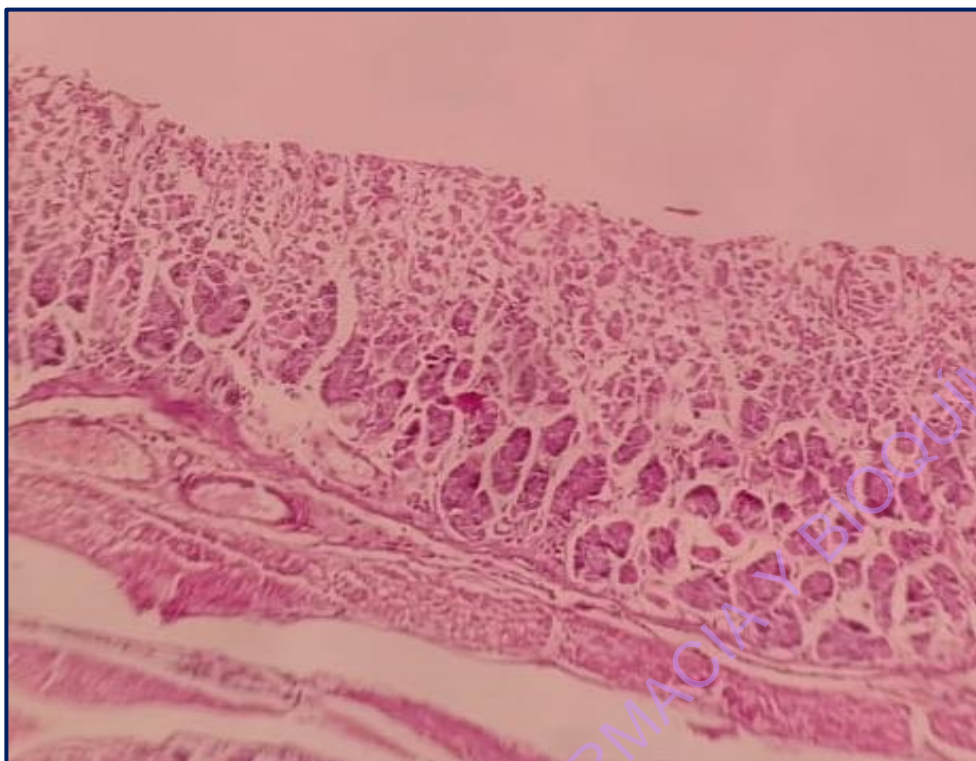


FOTOMICROGRAFÍA 11. Perdida de epitelio leve (+) (flecha amarilla) de la capa mucosa del estómago. H&E 100x (Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024)

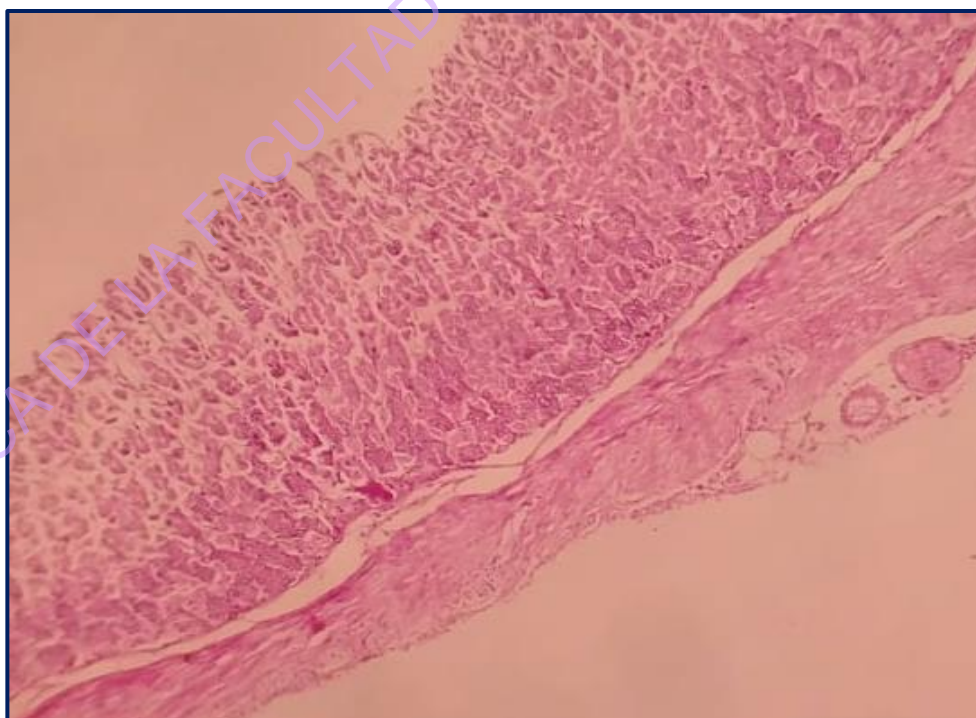
E. Lectura e interpretación histopatológica del GP



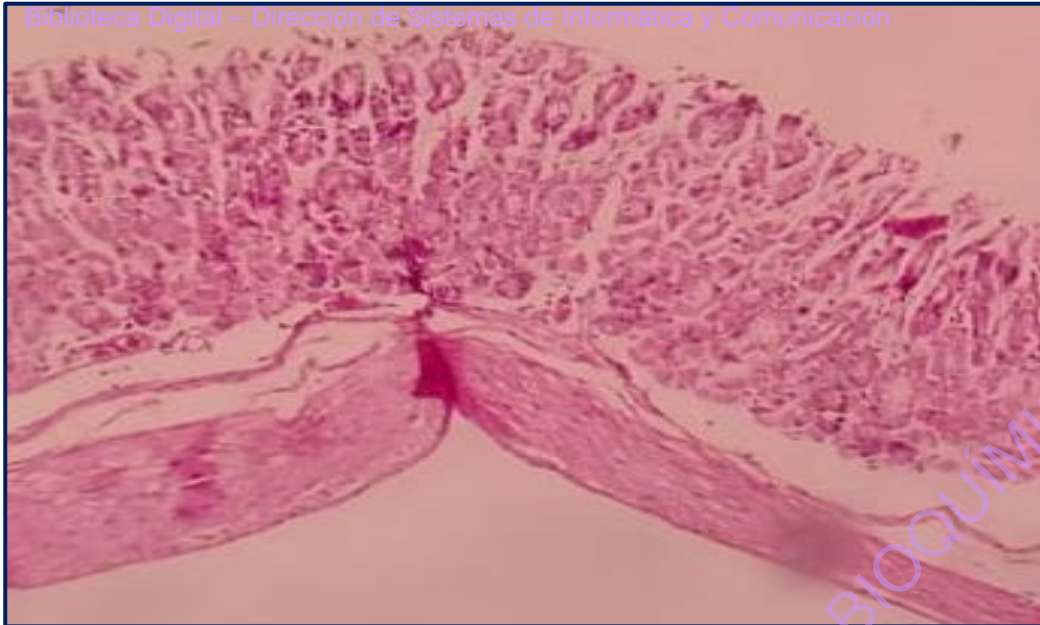
FOTOMICROGRAFÍA 12. Erosión moderada (++) en mucosa gástrica (flecha amarilla). H&E 100x (Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024)



FOTOMICROGRAFÍA 13. Criptas gástricas, células glandulares gástricas, aparentemente normal. H&E 100x (*Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024*)

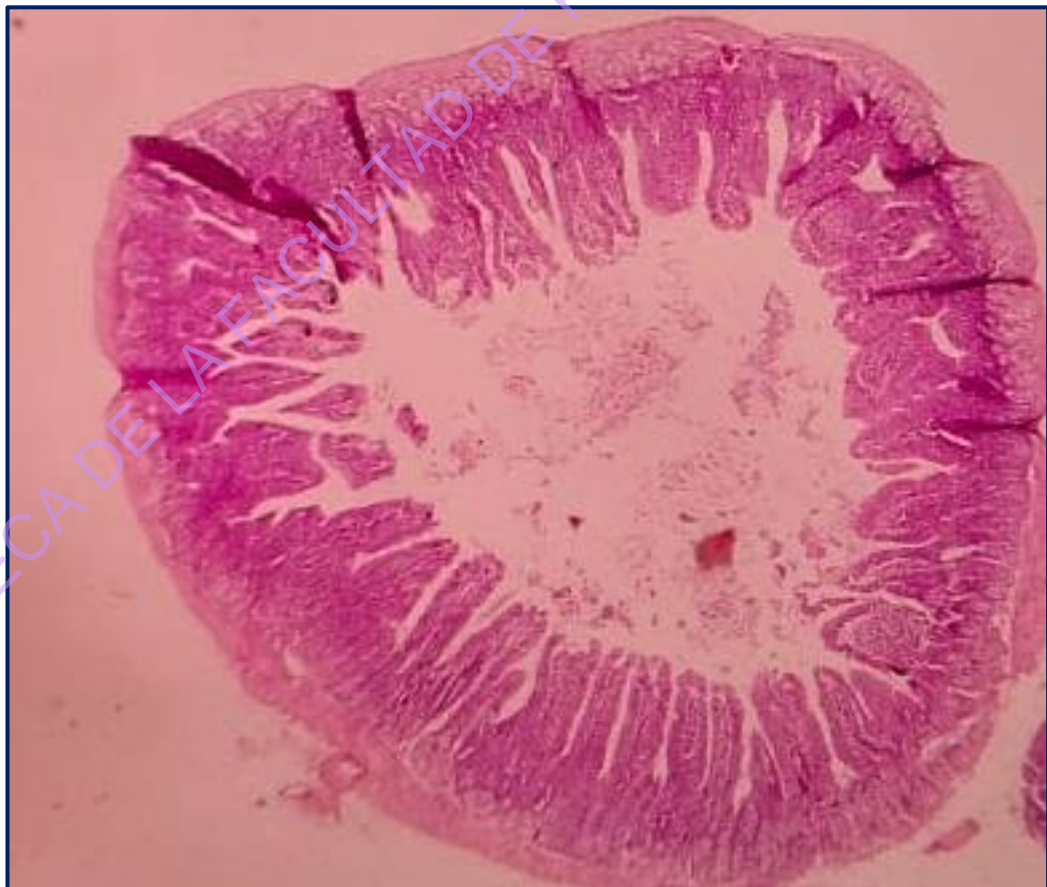


FOTOMICROGRAFÍA 14. Criptas gástricas, células glandulares gástricas, aparentemente normal. H&E 100x (*Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024*)

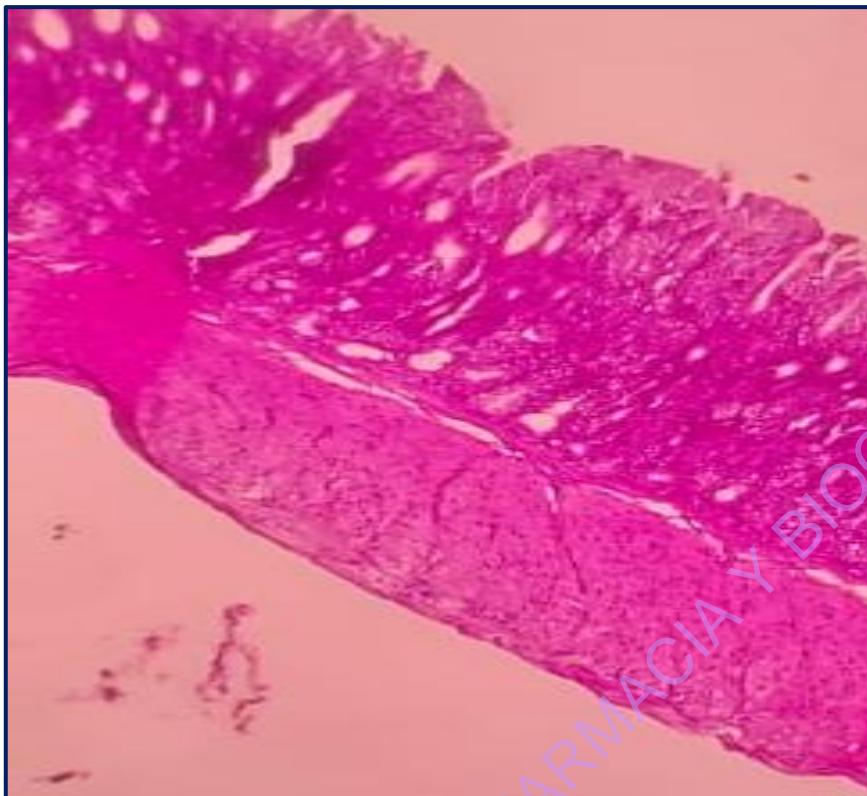


FOTOMICROGRAFÍA 15. Criptas gástricas, células glandulares, aparentemente normal. H&E 100x (Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024)

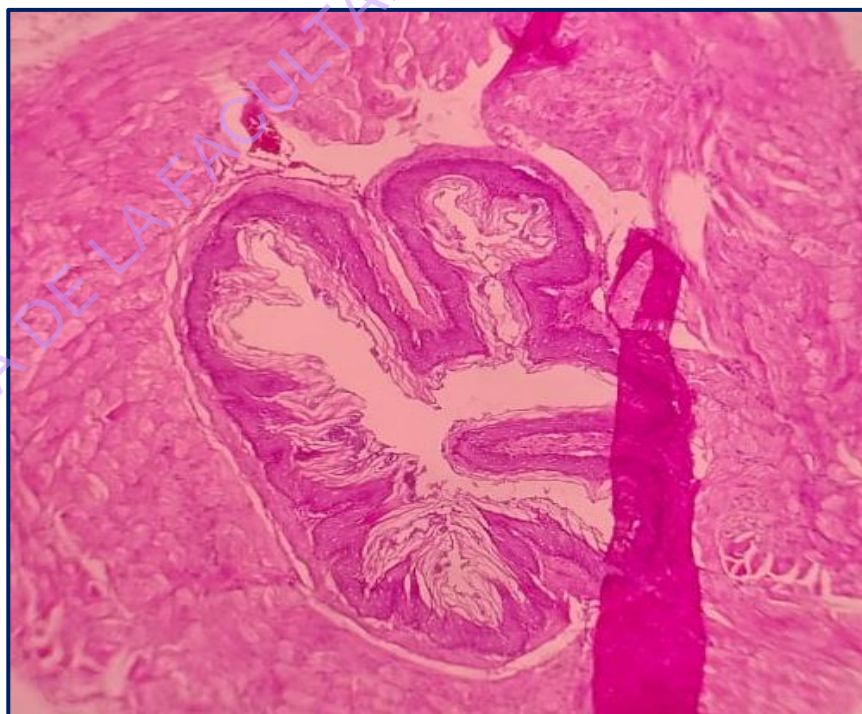
F. Lectura e interpretación histopatológica del **GPV**



FOTOMICROGRAFÍA 16. Criptas gástricas, células glandulares, aparentemente normal. H&E 40x (Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024)



FOTOMICROGRAFÍA 17. Criptas gástricas, células glandulares, aparentemente normal. H&E 100x (*Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Hisiopat. Vet. 2024*)



FOTOMICROGRAFÍA 18. Criptas gástricas, células glandulares, aparentemente normal. H&E 40x (*Mg. Mv. Patricia Guerrero Díaz – Lab. Histopat. Vet. 2024*)

V. DISCUSIÓN

El estudio del efecto antiulcerogénico de la vitamina E y el probiótico *Lactobacillus reuteri DSM 17938* representa una contribución significativa al campo de la fisiología gástrica y la nutrición.

Con respecto al **GRUPO CONTROL/BLANCO** el cuál no recibió ningún tratamiento farmacológico, tratamiento preventivo o inhibidor del efecto gastrolesivo del fármaco en mención, en las **Fotomicrografías 1 y 2** se observa una mucosa gástrica de aspecto normal en todas las capas. La mucosa está compuesta por la capa superficial del epitelio gástrico, la lámina propia y la capa muscular de la mucosa. Las glándulas gástricas se disponen de manera regular y muestran una arquitectura bien conservada. No se observaron signos de inflamación, ulceración o erosión, es decir no se evidencian signos de infiltración celular en la lámina propia de la mucosa gástrica⁴⁸.

Ahora bien no hay cambios celulares en la anatomía microscópica de la mucosa, submucosa y túnica muscular del estómago de los ratones del grupo control blanco; sin embargo, en la **Fotomicrografía 3** se observa un infiltrado inflamatorio leve, debido posiblemente a factores de estrés de los ratones mantenidos en las jaulas de experimentación donde hay restricción e inmovilización parcial^{49,50}.

El estrés activaría el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y los sistemas simpático-suprarrenal-medular en el sistema nervioso central, lo que genera la liberación de la hormona adrenocorticotropina (ACTH), corticosterona, noradrenalina y adrenalina. Estas hormonas regulan la liberación de noradrenalina y adrenalina. El incremento de los niveles de adrenalina y noradrenalina a nivel sérico promovería la vasoconstricción en la mucosa gástrica. Esto conduciría a un daño por isquemia-reperusión tras la conversión de la xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa durante la fase isquémica con una explosión de formación de oxirradicales y luego aumento de la formación de la lesión gástrica. Por lo tanto, los niveles elevados de ACTH, corticosterona, adrenalina y noradrenalina estarían asociados con el incremento de la incidencia de lesiones gástricas⁵¹.

Existe una comunicación bidireccional entre el cerebro y el sistema digestivo mediada en parte por el nervio vago. A través de fibras sensoriales, el nervio vago transfiere información sobre el estado del sistema digestivo al cerebro, las células inmunitarias,

incluidas las células dendríticas, los macrófagos, los neutrófilos y las células T, participan en la respuesta inflamatoria al estrés psicológico, estas células pueden producir citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-1 β , la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral- α , que se liberan en respuesta a la inflamación asociada al estrés en el estómago provocando daño al epitelio gástrico⁵².

Con respecto al **GRUPO NAPROXENO (AINE)** se observa en las **Fotomicrografías 4, 5 y 6** una disrupción de la arquitectura glandular al apreciarse una alteración en la arquitectura glandular, con pérdida de la disposición regular de las glándulas gástricas. Las glándulas muestran signos de distorsión y pérdida de la integridad celular, con vacuolización citoplasmática. Una marcada erosión y ulceración de la mucosa gástrica distribuidas en casi todo el estómago, con una mayor concentración en la región glandular con restos celulares necróticos. También se observa hemorragia y edema de la lámina propia y la submucosa de la mucosa gástrica contribuyendo al adelgazamiento de la mucosa y al aumento del espacio entre las glándulas gástricas.

Esto se debería a que la interacción entre los AINE y los fosfolípidos y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa que lesionan las células gastrointestinales y aumentan la permeabilidad gastrointestinal. Evidenciando que la inhibición de la COX no pareciera ser el único mecanismo de daño gastrointestinal inducido por los AINE sino que las acciones bioquímicas “tóxicas” específicas de los AINE (es decir, los efectos que se producen por el contacto directo entre los AINE en la luz y el epitelio de la mucosa después de la ingestión oral o la excreción biliar de los fármacos) y el consiguiente aumento de la permeabilidad intestinal y de la inflamación intestinal inician el daño y la inhibición de la COX1 y la COX2 lo agravan, junto con los agresores luminales, lo que lleva al desarrollo de erosiones y úlceras^{6,9,42}.

Las mitocondrias son la principal fuente de trifosfato de adenosina (ATP) en las células. La síntesis de ATP mitocondrial se lleva a cabo mediante procesos bioquímicos, fisiológicos y físicos integrados. Cualquiera que sea la causa del desacoplamiento, existe una cascada de efectos perjudiciales posteriores: el agua fluye hacia la matriz, lo que provoca una hinchazón característica y patognomónica de las mitocondrias. Se produce una liberación de Ca²⁺ intramitocondrial hacia el citoplasma con agotamiento del glutatión reducido, agotamiento de NAD(P)H₂, generación de anión superóxido (O²⁻)

y liberación de proteínas proapoptógenas. Los radicales libres se acumulan dentro de las mitocondrias, creando un círculo vicioso, ya que esto activa proteínas desacopladoras en la membrana mitocondrial interna. El desacoplamiento finalmente conduce al agotamiento de los niveles de ATP celular, con pérdida de integridad de las uniones intercelulares en el tracto gastrointestinal (generando un incremento de la permeabilidad de la mucosa) y, en última instancia, la apoptosis y la muerte celular⁶.

A nivel sistémico, los AINEs inhiben la prostaglandina-endoperóxido sintasa 1 (PTGS1 o [COX] 1) y la COX2, que se cree que median el daño gastrointestinal. Las disminuciones inducidas por AINE en los niveles de prostaglandinas en la mucosa (impulsadas por la inhibición de COX1) se correlacionan con daño gástrico. Debido a que la COX2 no se expresa de forma constitutiva en el tracto gastrointestinal, los inhibidores selectivos de la COX2 se perciben como más seguros que los AINE convencionales. Los mecanismos propuestos de daño al estómago también incluyen un incremento en la secreción de ácido gástrico mediada por prostaglandinas, una reducción en la producción de moco y bicarbonato, una disminución en la proliferación celular, y una reducción en el flujo sanguíneo hacia la mucosa lo que conduciría a una hipoxia tisular. Todas estas son acciones perjudiciales para la defensa y la curación de la mucosa. La consecuencia más perjudicial de la disminución de la generación de prostaglandinas con la inhibición de la COX podrían ser los efectos sobre la microcirculación⁶.

Con respecto al **GRUPO OMEPRAZOL/PATRÓN** se observa en la **Fotomicrografía 7** presentan pérdida moderada del epitelio, mucosa gástrica con signos moderados de daño debido al efecto gastrolesivo superior de naproxeno sódico, sin embargo, no habría evidencia de úlcera en la imagen⁵³.

En la **Fotomicrografía 8 y 9** presenta una mucosa gástrica con arquitectura glandular preservada, epitelio superficial intacto. Esto se debería a que el Omeprazol reduce la secreción de ácido en el estómago. Estos fármacos son absorbidos en el intestino delgado proximal y, una vez en el torrente sanguíneo, actúan sobre las células parietales del estómago. Las células parietales contienen la enzima H⁺/K⁺ ATPasa, conocida como la bomba de protones, que es inhibida por los IBP. Esta enzima es crucial en la etapa final del proceso de secreción ácida en el estómago.^{54,55}

También se debería a las propiedades antioxidantes del omeprazol que está además de su actividad como IBP. Dado que, la sulfenamida de omeprazol, además de ser antisecretora

de ácido, tiene actividad antioxidante al reaccionar con el ácido hipocloroso (HOCl), el oxidante más tóxico y abundante generado por los fagocitos, el omeprazol protonado inactiva los efectos prooxidantes tanto del hierro libre como del cobre e inhibe la actividad de los neutrófilos en la inflamación⁵⁶. Por lo tanto, previene el daño oxidativo y las lesiones gástricas. Al bloquear el daño oxidativo a través de la peroxidación lipídica y la oxidación de proteínas, el omeprazol previene la pérdida de permeabilidad de la membrana y la disfunción de las proteínas celulares, conduciendo a la supervivencia de las células funcionalmente activas. Pero, es muy importante tener en cuenta que el omeprazol elimina eficazmente los radicales hidroxilo pero no el radical superóxido^{57,58}.

Con respecto al **GRUPO VITAMINA E** se observa en la **Fotomicrografía 10 y 11** se puede observar una leve pérdida de las células epiteliales de la mucosa gástrica sin visualización de ulceración consistentes con una respuesta protectora parcial. Esto debido a que la vitamina E tendría un papel clave en la preservación de la integridad de la mucosa gástrica mediante la inhibición de la peroxidación de lípidos y la acumulación de neutrófilos activados. De esta manera, protege de los daños a la mucosa gástrica a través de sus efectos antioxidantes y antiinflamatorios. Por lo que, la suplementación con vitamina E fortalecería la mucosa gástrica y reduciría la gravedad y previene las lesiones de la mucosa gástrica, siendo así un agente antiulcerogénico natural como medida profiláctica antes del uso de AINEs²⁴.

A su vez es un agente altamente antioxidante, por lo que puede proporcionar protección contra las úlceras, ya que los radicales libres oxidativos y la peroxidación lipídica median la lesión gástrica. Reduce significativamente la acidez total y libre, el volumen de jugo gástrico y la producción de ácido total proporcionando gastroprotección por su propiedad antioxidante de actividad rompecadenas mediante la eliminación de los radicales peroxilo y alcoxilo generados durante el estrés oxidativo, evitando así la lesión gástrica mediada por peroxidación, la actividad antiulcerosa de vitamina E se puede explicar sobre la base de su solubilidad en lípidos y su propiedad de captación de radicales libres¹⁷.

Un flujo sanguíneo comprometido en el microambiente gástrico después de una exposición a inductores también contribuye a la formación de lesiones gástricas. Esto conduce a una lesión similar a la isquemia-reperfusión en la que se genera el cambio de xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa. La xantina oxidasa es una de las principales fuentes de oxirradicales, especialmente en el tracto gastrointestinal, lugar donde se

encuentra en concentraciones elevadas en los órganos. Existe predominantemente como xantina deshidrogenasa, pero se convierte en la forma oxidada en condiciones patológicas como isquemia-reperfusión, produciendo anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo. Se cree que la vitamina E mejora la microcirculación de la mucosa gástrica, retardando así la conversión enzimática y, por lo tanto, la formación de lesiones gástricas. Otra fuente de oxiradicales es la enzima mieloperoxidasa, una enzima marcadora de la infiltración de neutrófilos. Produce ácido hipocloroso a partir de peróxido de hidrógeno e iones de cloruro. El ácido es citotóxico y cumple un rol importante en la eliminación de patógenos. Se informó que la actividad de la mieloperoxidasa estaba elevada en modelos de lesión gástrica inducida por AINEs. El α -tocoferol o vitamina E reduciría la gravedad de la lesión gástrica a través de la inhibición de la infiltración de neutrófilos. Podría retardar los eventos oxidativos anteriores que llevaron a la infiltración de neutrófilos⁵¹.

Por tales razones la vitamina brindaría protección frente a factores / agentes ulcerogénicos principalmente a través de sus mecanismos antioxidantes y antiinflamatorios, por lo que investigaciones concluyen que podría recomendarse su toma como complemento para evitar lesiones gástricas precipitadas por agentes agresivos como AINE⁵¹.

Con respecto al **GRUPO PROBIÓTICO *Lactobacillus reuteri* DSM 17938** se observa en la **Fotomicrografía 12** una erosión moderada de la mucosa gástrica debido a la lesividad gastrointestinal de naproxeno sódico, sin embargo no habría evidencia microscópica de ulceración del tejido⁵⁹.

En la **Fotomicrografía 13, 14 y 15** que los cortes histológicos muestran criptas gástricas y glándulas gástricas compatibles con una arquitectura y morfología celular de una mucosa gástrica en condiciones normales. Esto se debería a que *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 protege la mucosa gástrica de la lesión gástrica inducida en ratones, reduciendo el estrés oxidativo y manteniendo la actividad antioxidante²⁸. Reduciría la inflamación celular, estrés oxidativo y aumentarían las actividades de factores antioxidantes, como SOD (superóxido dismutasa) y GSH-Px (glutación peroxidasa)⁵⁹.

La alteración de la barrera moco-bicarbonato, reduce las defensas antioxidantes, modula el sistema de óxido nítrico y reduce el flujo sanguíneo en la mucosa gástrica. Un mecanismo de daño importante es a través de la activación del TRPV1, que está presente en los nervios sensoriales del estómago. La activación de este receptor provoca la

liberación de la sustancia P (SP), que es capaz de activar el receptor de neuroquinina tipo 1 (NK1) en las células epiteliales gástricas y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), el principal agente citotóxico de la mucosa gástrica. Las ROS causan peroxidación de los componentes lipídicos en la membrana celular, y con mayores cantidades de estos radicales libres, junto con la inhibición de las enzimas antioxidantes y el agotamiento del glutatión. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 prevendría el daño gástrico descrito²⁸.

Se atribuiría parte del efecto antulcerogénico al **lactato**, el principal metabolito de los *Lactobacillus*. Dado que la lesión de la mucosa gástrica se encuentra vinculada con una inflamación local elevada, con citocinas inflamatorias como *IL-1 β* , *TNF- α* e *IL-6* sobreexpresadas daría lugar a la apoptosis, la cual es un mecanismo clave que impulsa la patogénesis de la lesión de la mucosa gástrica. *Bcl-2-associated X (Bax)* es una proteína citosólica que permeabilizaría la membrana externa mitocondrial y ha sido considerada como uno de los reguladores centrales de la vía intrínseca de apoptosis. La *caspara 3* es la proteína ejecutora clave para la reacción en cascada de caspasas de la apoptosis, interactuando con la *caspara-8* y la *caspara-9*. El lactato mitigaría las citocinas inflamatorias y se asociaría con una menor producción de *Bax* y *Caspasa 3*⁶⁰.

Las proteínas de unión estrecha, incluidas la *occludina*, las *claudinas* y la *zonula occludens*, son cruciales para el mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial gástrica, las cuáles son dañadas en la exposición a naproxeno sódico. El lactato modularía la integridad de la unión estrecha, estimulando la expresión de genes que codifican proteínas de unión estrecha en los tejidos gástricos, incluidas la *occludina*, la *claudina-1*, la *claudina-5*⁶⁰.

Dado que los receptores de *lactato GPR81* son importantes para la función biológica del lactato, una mayor expresión de *GPR81* jugaría un papel beneficioso. El efecto antiulcerogénico del lactato es posiblemente multifacético, incluida su actividad antiinflamatoria, su potencial antiapoptosis y su contribución a la integridad de la barrera de la mucosa gástrica.

Con respecto al **GRUPO PROBIÓTICO *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 + VITAMINA E** se observa en la **Fotomicrografía 16, 17 y 18** se observa presencia de criptas gástricas y glándulas gástricas compatibles con una arquitectura y morfología celular normal.

Esto se debería a que la vitamina E tiene una potente acción protectora frente a complicaciones de diversas enfermedades debido a su papel antioxidante y antiinflamatorio^{51,61}. Así también *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 mostraría un alto efecto antioxidante modulando la sobreexpresión de biomarcadores apoptóticos, inflamatorios^{28,60}. Esto generaría un efecto sinérgico en su administración conjunta con vitamina E los cuáles han desempeñado efectos beneficiosos en conjunto no solo a nivel gastrointestinal sino en estudios de neurotoxicidad con metales pesados reduciendo el estrés oxidativo y previniendo la sobreexpresión de biomarcadores apoptóticos e inflamatorios^{62,63}.

BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

VI. CONCLUSIONES

- El pretratamiento individual y combinado de Vitamina E y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en *Mus musculus* var. *albinus* demostró efecto antiulcerogénico, atribuible a las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la Vitamina E, así como a las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.
- El pretratamiento con *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 a una dosis de 109 UFC/kg p.c./día en *Mus musculus* var. *albinus* demostró un efecto antiulcerogénico, por a sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antiapoptóticos.
- El pretratamiento con Vitamina E en dosis de 400 mg/kg p.c./día en *Mus musculus* var. *albinus* exhibió un efecto antiulcerogénico como consecuencia de sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias.
- La administración de Naproxeno sódico indujo con éxito úlceras gástricas en el modelo animal del grupo naproxeno, mientras que los grupos pretratados con Omeprazol, vitamina y probiótico demostraron una resistencia a la formación de úlceras, debido a sus propiedades protectoras.
- El análisis microscópico de los daños gástricos en *Mus musculus* var. *albinus* reveló la presencia o ausencia de los cambios tisulares inducidos, confirmando la eficacia del protocolo experimental para evaluar el efecto antiulcerogénico en este modelo.

VII. RECOMENDACIONES

- **Aumento del número de especímenes por grupo experimental:** Para lograr resultados más sólidos y confiables, se recomienda incrementar la cantidad de especímenes en cada grupo experimental. Esto permitirá una mejor representación de la población y disminuirá el margen de error en los resultados obtenidos.
- **Realización de experimentos en condiciones climáticas favorables:** Para lograr resultados más sólidos y confiables, se recomienda incrementar la cantidad de especímenes en cada grupo experimental. Esto permitirá una mejor representación de la población y disminuirá el margen de error en los resultados obtenidos.
- **Expansión de la investigación sobre el impacto de probióticos y vitaminas**
Es fundamental llevar a cabo estudios adicionales que profundicen en la comprensión de los efectos de los probióticos y las vitaminas a nivel gastrointestinal.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drini M. Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr* [Internet]. el 1 de junio de 2017 [citado el 18 de agosto de 2024];40(3):91–3. Disponible en: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.037>
2. Woolf A, Rose R. Gastric Ulcer. *StatPearls* [Internet]. el 3 de noviembre de 2023 [citado el 1 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537128/>
3. MINSA. Análisis de la Situación de Salud del Perú [Internet]. Lima, 2023 mar [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/6279.pdf>
4. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Artículos Científicos INEM [Internet]. 2023 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/articulos-especializados/>
5. Tai FWD, McAlindon ME. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the gastrointestinal tract. *Clin Med (Northfield Il)* [Internet]. el 1 de marzo de 2021 [citado el 2 de mayo de 2024];21(2):131–4. Disponible en: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0039>
6. Bjarnason I, Scarpignato C, Holmgren E, Olszewski M, Rainsford KD, Lanas A. Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Gastroenterology* [Internet]. el 1 de febrero de 2018 [citado el 2 de mayo de 2024];154(3):500–14. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.049>
7. Ricciotti E, Laudanski K, FitzGerald GA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and glucocorticoids in COVID-19. *Adv Biol Regul* [Internet]. el 1 de agosto de 2021 [citado el 2 de mayo de 2024];81:100818. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2021.100818>
8. Brunton LL, Knollmann BrC H-DR. *Goodman & Gilman: Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 13a ed. McGraw-Hill Education LLC, editor. Nueva York; 2018. 964–973 p.
9. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet* [Internet]. el 5 de agosto de 2017 [citado el 2 de mayo de 2024];390(10094):613–24. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)

10. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J Gastroenterol* [Internet]. el 14 de mayo de 2012 [citado el 2 de mayo de 2024];18(18):2147–60. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i18.2147>
11. Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* [Internet]. el 24 de julio de 2013 [citado el 2 de mayo de 2024];15(SUPPL 3):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/AR4175>
12. Hall D, Bolinske T, Sinatra E. Naproxen. *Essence Analg Analg* [Internet]. el 4 de agosto de 2023 [citado el 2 de mayo de 2024];221–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525965/>
13. Frieling T. Gastroesophageal Reflux Disease: Long-term Side Effects of Proton Pump Inhibitors. *J fur Gastroenterol und Hepatol Erkrankungen* [Internet]. el 1 de junio de 2019 [citado el 2 de mayo de 2024];17(2):28–37. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/S41971-019-0047-0>
14. Peng Y, Ma Y, Luo Z, Jiang Y, Xu Z, Yu R. *Lactobacillus reuteri* in digestive system diseases: focus on clinical trials and mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. el 18 de agosto de 2023 [citado el 11 de junio de 2024];13:1254198. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1254198>
15. Casas IA, Dobrogosz WJ. Validation of the Probiotic Concept: *Lactobacillus reuteri* Confers Broad-spectrum Protection against Disease in Humans and Animals. *Microb Ecol Health Dis* [Internet]. 2000 [citado el 12 de junio de 2024];12(4):247–85. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/08910600050216246-1>
16. Pham VT, Dold S, Rehman A, Bird JK, Steinert RE. Vitamins, the gut microbiome and gastrointestinal health in humans. *Nutr Res* [Internet]. el 1 de noviembre de 2021 [citado el 11 de junio de 2024];95:35–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.09.001>
17. Huilgol S V., Kumar VH. Evaluation of antiulcerogenic potential of antioxidant α -tocopherol in pylorus-ligated *albino rats*. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* [Internet]. el 1 de febrero de 2014 [citado el 2 de mayo de 2024];25(1):81–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2013-0035>
18. Yumusak N, Sadic M, Akbulut A, Aydinbelge FN, Koca G, Korkmaz M. Beneficial effects of vitamin E on radioiodine induced gastrointestinal damage: An

- experimental and pathomorphological study. Bratislava Med J [Internet]. 2019 [citado el 2 de mayo de 2024];120(4):263–9. Disponible en: https://doi.org/10.4149/BLL_2019_048
19. Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? UEG J [Internet]. el 1 de junio de 2015 [citado el 2 de mayo de 2024];3(3):255–60. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2050640614566846>
 20. Ghalia Khoder, Asma A. Al-Menhali, Farah Al-Yassir, Sherif Karam. Potential role of probiotics in the management of gastric ulcer (Review) [Internet]. Experimental and Therapeutic Medicine. 2016 [citado el 2 de mayo de 2024]. p. 3–17. Disponible en: <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3293>
 21. García A, Navarro K, Sanhueza E, Pineda S, Pastene E, Quezada M, et al. Characterization of *Lactobacillus fermentum* UCO-979C, a probiotic strain with a potent anti-*Helicobacter pylori* activity. Electron J Biotechnol [Internet]. el 1 de enero de 2017 [citado el 2 de mayo de 2024];25:75–83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2016.11.008>
 22. Buckley M, Lacey S, Doolan A, Goodbody E, Seamans K. The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in *Helicobacter pylori* infection: A placebo-controlled, single-blind study. BMC Nutr [Internet]. el 27 de diciembre de 2018 [citado el 2 de mayo de 2024];4(1):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/S40795-018-0257-4>
 23. Dargenio C, Dargenio VN, Bizzoco F, Indrio F, Francavilla R, Cristofori F. *Limosilactobacillus reuteri* Strains as Adjuvants in the Management of *Helicobacter pylori* Infection. Med 2021, Vol 57, Page 733 [Internet]. el 20 de julio de 2021 [citado el 2 de mayo de 2024];57(7):733. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/medicina57070733>
 24. Yousaf A, Saeed I, Hassan TU, Intisar RF, Shiekh MA. Antiulcerogenic Activity of Vitamin E on Gastric Ulcers produced by Indomethacin. J Rawalpindi Med Coll [Internet]. el 30 de marzo de 2021 [citado el 2 de mayo de 2024];25(1):122–7. Disponible en: <https://doi.org/10.37939/jrmc.v25i1.1574>
 25. Lan T, Guan X. Vitamin E Succinate Inhibits the Growth of Human Gastric Cancer Cells. Indian J Pharm Sci [Internet]. el 13 de abril de 2021 [citado el 2 de mayo de 2024];83(2):346–53. Disponible en: <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.780>

26. Turkeyilmaz IB, Coskun ZM, Bolkent S, Yanardag R. The effects of antioxidant combination on indomethacin-induced gastric mucosal injury in rats. *Cell Mol Biol* [Internet]. el 31 de marzo de 2019 [citado el 2 de mayo de 2024];65(3):76–83. Disponible en: <https://doi.org/10.14715/cmb/2019.65.3.11>
27. Sugimoto N, Yoshida N, Nakamura Y, Ichikawa H, Naito Y, Okanoue T, et al. Influence of vitamin E on gastric mucosal injury induced by *Helicobacter pylori* infection. *BioFactors* [Internet]. el 1 de enero de 2008 [citado el 2 de mayo de 2024];28(1):9–19. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/biof.5520280102>
28. Oliveira AP, Souza LKM, Araújo TSL, de Araújo S, Nogueira KM, Sousa FBM, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 Protects against Gastric Damage Induced by Ethanol Administration in Mice: Role of TRPV1/Substance P Axis. *Nutr* 2019, Vol 11, Page 208 [Internet]. el 21 de enero de 2019 [citado el 2 de mayo de 2024];11(1):208. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu11010208>
29. Sun MC, Hou PP, Wang XY, Zhao CH, Cheng BJ, Wang YL, et al. Pretreatment with *Lactobacillus reuteri* F-9-35 attenuates ethanol-induced gastric injury in rats. *Food Nutr Res* [Internet]. el 29 de octubre de 2018 [citado el 2 de mayo de 2024];62. Disponible en: <https://doi.org/10.29219/fnr.v62.1469>
30. Wang R, Zhou K, Xiong R, Yang Y, Yi R, Hu J, et al. Pretreatment with *Lactobacillus fermentum* XY18 Relieves Gastric Injury Induced by HCl/Ethanol in Mice via Antioxidant and Anti-Inflammatory Mechanisms. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. el 30 de diciembre de 2020 [citado el 2 de mayo de 2024];14:5721–34. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S280429>
31. Suo H, Zhao X, Qian Y, Sun P, Zhu K, Li J, et al. *Lactobacillus fermentum* Suo Attenuates HCl/Ethanol Induced Gastric Injury in Mice through Its Antioxidant Effects. *Nutr* 2016, Vol 8, Page 155 [Internet]. el 10 de marzo de 2016 [citado el 2 de mayo de 2024];8(3):155. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu8030155>
32. Wu Y, Hu J, Long X, Pan Y, Mu J, Park KY, et al. *Lactobacillus plantarum* ZS62 Alleviates Alcohol-Induced Gastric Injury in Mice via an Anti-Oxidative Mechanism. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. el 22 de abril de 2021 [citado el 2 de mayo de 2024];15:1667–76. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S292243>
33. Wu Y, Chen H, Zou Y, Yi R, Mu J, Zhao X. *Lactobacillus plantarum* HFY09 alleviates alcohol-induced gastric ulcers in mice via an anti-oxidative mechanism. *J Food Biochem* [Internet]. el 1 de mayo de 2021 [citado el 2 de mayo de 2024];47(5):1000–1010. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07391737.2021.1911111>

- 2024];45(5):e13726. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13726>
34. Şenol A, Işler M, Karahan AG, Kiliç GB, Kuleaşan H, Gören I, et al. Effect of probiotics on aspirin-induced gastric mucosal lesions. *Turkish J Gastroenterol* [Internet]. febrero de 2011 [citado el 2 de mayo de 2024];22(1):18–26. Disponible en: <https://doi.org/10.4318/TJG.2011.0151>
35. Instituto Nacional de Salud. GUÍA DE MANEJO Y CUIDADO DE ANIMALES DE LABORATORIO: RATÓN [Internet]. Lima; 2008 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: https://bvs.minsa.gob.pe/local/INS/962_INS68.pdf
36. Raeesi M, Eskandari-Roozbahani N, Shomali T. Gastro-protective effect of *Biebersteinia multifida* root hydro-methanolic extract in rats with ethanol-induced peptic ulcer. *Avicenna J Phytomedicine* [Internet]. 2019 [citado el 2 de mayo de 2024];9(5):410. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6727432/>
37. National Institutes of Health. Vitamina E [Internet]. 2020 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-DatosEnEspanol/>
38. Khattab HAH, Aljehany BM. *Costus afer* (*Costaceae, Zingiberales*) leaf extract ameliorates naproxen-induced gastric ulcer in rats. *Trop J Pharm Res* [Internet]. el 1 de diciembre de 2020 [citado el 2 de mayo de 2024];19(12):2615–22. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/204691>
39. Kim JH, Kim YS, Song GG, Park JJ, Chang HI. Protective effect of astaxanthin on naproxen-induced gastric antral ulceration in rats. *Eur J Pharmacol* [Internet]. el 2 de mayo de 2005 [citado el 2 de mayo de 2024];514(1):53–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.03.034>
40. University of Montana. Anesthetic, Analgesic, and Euthanasia Agent Dosages for Laboratory Animals [Internet]. 2022 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.umt.edu/laboratory-animal-resources/sops/sop-anesthetic-dosage-table.php>
41. Gutiérrez Muñoz SY. Efecto del gel de aloe vera comparado con una solución de omeprazol en el tratamiento de úlcera péptica inducida en *rattus rattus var. albinus* [Internet]. Universidad Nacional de Trujillo; 2012 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/items/63fdbb69-74bf-4ffe-88d3-d61dc4fa608e>
42. Lacy ER, Ito S. Microscopic Analysis of Ethanol Damage to Rat Gastric Mucosa

- After Treatment With a Prostaglandin. *Gastroenterology* [Internet]. el 1 de septiembre de 1982 [citado el 4 de julio de 2024];83(3):619–25. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(82\)80198-4](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(82)80198-4)
43. Pinto G. Efecto de la *Spirulina Platensis* en las Úlceras Gástricas Inducidas por Inmovilización en *Rattus Norvegicus Variedad Sprague Dawley* [Internet]. [Arequipa]: Universidad Católica de Santa María; 2013 [citado el 4 de julio de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.ucsm.edu.pe/server/api/core/bitstreams/ad88b78b-f916-4f95-9988-5b01711328d4/content>
44. Cáceres Bernal JN, Esquivel Sánchez MC. Efecto del látex de *croton alnifolius lam.* (cabra- cabra) en las úlceras gástricas inducidas en *rattus norvegicus var. albinus*” [Internet]. Universidad Nacional de Trujillo; 2012 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://dspace.unitru.edu.pe/items/662f102e-872d-407b-b781-4d7f721834ec>
45. Ministerio de Salud, INS. Compendio de Normativa Ética para uso por los Comités de Ética en Investigación. Ins. 2011.
46. American Veterinary Medical Association. ¿La medicina veterinaria es adecuada para usted? [Internet]. 2019 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: https://ebusiness.avma.org/files/productdownloads/Veterinarians_sp.pdf
47. Organizado por Comité Asesor Bioética Fondecyt-Conicyt. “Aspectos Bioéticos de la Experimentación Animal” 4 to Taller de Bioética: “Aspectos Bioéticos de la Experimentación Animal” [Internet]. 2009 [citado el 2 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.conicyt.cl/fondecyt/files/2012/10/Libro-4-Aspectos-Bioéticos-de-la-Experimentación-Animal.pdf>
48. Scudamore CL. Gastrointestinal system. A Pract Guid to Histol Mouse [Internet]. el 24 de enero de 2014 [citado el 24 de mayo de 2024];43–61. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/9781118789568.ch3>
49. Yisireyili M, Alimujiang A, Aili A, Li Y, Yisireyili S, Abudureyimu K. <p>Chronic Restraint Stress Induces Gastric Mucosal Inflammation with Enhanced Oxidative Stress in a Murine Model</p>. *Psychol Res Behav Manag* [Internet]. el 4 de mayo de 2020 [citado el 22 de agosto de 2024];13:383–93. Disponible en: <https://doi.org/10.2147%2FPRBM.S250945>
50. Munalisa R, Lien TS, Tsai PY, Sun DS, Cheng CF, Wu WS, et al. Restraint Stress-Induced Neutrophil Inflammation Contributes to Concurrent Gastrointestinal

- Injury in Mice. *Int J Mol Sci* 2024, Vol 25, Page 5261 [Internet]. el 11 de mayo de 2024 [citado el 24 de mayo de 2024];25(10):5261. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms25105261>
51. Kamisah Y, Qodriyah HMS, Chua KH, Nur Azlina MF. Vitamin E: A potential therapy for gastric mucosal injury. *Pharm Biol* [Internet]. el 1 de diciembre de 2014 [citado el 2 de mayo de 2024];52(12):1591–7. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.902082>
 52. Sun DS, Lien TS, Chang HH. Restraint stress-associated gastrointestinal injury and implications from the Evans blue-fed restraint stress mouse model. *Tzu Chi Med J* [Internet]. 2024 [citado el 24 de mayo de 2024];36(1). Disponible en: https://doi.org/10.4103%2Ftcmj.tcmj_101_23
 53. Kyaw MH, Chan FKL. Proton Pump Inhibitors in Gastroprotection: Prevention and Healing of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-, Aspirin-, and Cyclooxygenase-2 Inhibitor-Induced Gastroduodenal Lesions. *Front Gastrointest Res* [Internet]. 2013 [citado el 24 de mayo de 2024];32(1):47–58. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000350629>
 54. Ahmed A, Clarke JO. Proton Pump Inhibitors (PPI). el 1 de mayo de 2023 [citado el 24 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>
 55. Tanus-Santos JE, Pinheiro LC. Proton pump inhibitors: New mechanisms of action. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. el 1 de agosto de 2019 [citado el 24 de mayo de 2024];125(2):87–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/bcpt.13237>
 56. Abdul-Aziz KK, Abdul-Aziz KK. Comparative Evaluation of the Anti-ulcer Activity of Curcumin and Omeprazole during the Acute Phase of Gastric Ulcer—Efficacy of Curcumin in Gastric Ulcer Prevention against Omeprazole. *Food Nutr Sci* [Internet]. el 4 de agosto de 2011 [citado el 22 de agosto de 2024];2(6):628–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4236/fns.2011.26088>
 57. Biswas K, Bandyopadhyay U, Chattopadhyay I, Varadaraj A, Ali E, Banerjee RK. A Novel Antioxidant and Antiapoptotic Role of Omeprazole to Block Gastric Ulcer through Scavenging of Hydroxyl Radical. *J Biol Chem* [Internet]. el 28 de marzo de 2003 [citado el 24 de mayo de 2024];278(13):10993–1001. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.M210328200>
 58. Becker JC, Grosser N, Waltke C, Schulz S, Erdmann K, Domschke W, et al.

- Beyond gastric acid reduction: Proton pump inhibitors induce heme oxygenase-1 in gastric and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. el 7 de julio de 2006 [citado el 22 de agosto de 2024];345(3):1014–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.04.170>
59. Yang R, Zhao X, Wu W, Shi J. Potential of probiotics for use as functional foods in patients with non-infectious gastric ulcer. *Trends Food Sci Technol* [Internet]. el 1 de mayo de 2021 [citado el 2 de mayo de 2024];111:463–74. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.02.070>
60. Huang Y, Zhang J, Dong R, Ji X, Jiang Y, Cen J, et al. Lactate as a metabolite from probiotic *Lactobacilli* mitigates ethanol-induced gastric mucosal injury: an in vivo study. *BMC Complement Med Ther* [Internet]. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 2 de mayo de 2024];21(1):1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/S12906-020-03198-7>
61. Böhm V. Vitamin E. *Antioxidants* 2018, Vol 7, Page 44 [Internet]. el 20 de marzo de 2018 [citado el 24 de mayo de 2024];7(3):44. Disponible en: <https://doi.org/10.3390%2Fantiox7030044>
62. Alhusaini A, Alghilani S, Alhuqbani W, Hasan IH. Vitamin E and *Lactobacillus* Provide Protective Effects Against Liver Injury Induced by HgCl₂: Role of CHOP, GPR87, and mTOR Proteins. *Dose-Response* [Internet]. el 26 de abril de 2021 [citado el 24 de mayo de 2024];19(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1177/15593258211011360>
63. Fadda LM, Alhusaini AM, Hasan IH, Ali HM, Al-Qahtani QH, Zakaria EA, et al. Combination of vitamin E and *Lactobacillus plantarum* reverses mercuric chloride-induced neurotoxicity: Implication of BDNF, CREB and MAPK proteins expressions. *J King Saud Univ - Sci* [Internet]. el 1 de julio de 2020 [citado el 24 de mayo de 2024];32(5):2590–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.04.017>

ANEXOS



Anexo 1. Grupos experimentales de *Mus musculus var. albinus*.



Anexo 2. Pesaje de animales de experimentación de cada grupo.



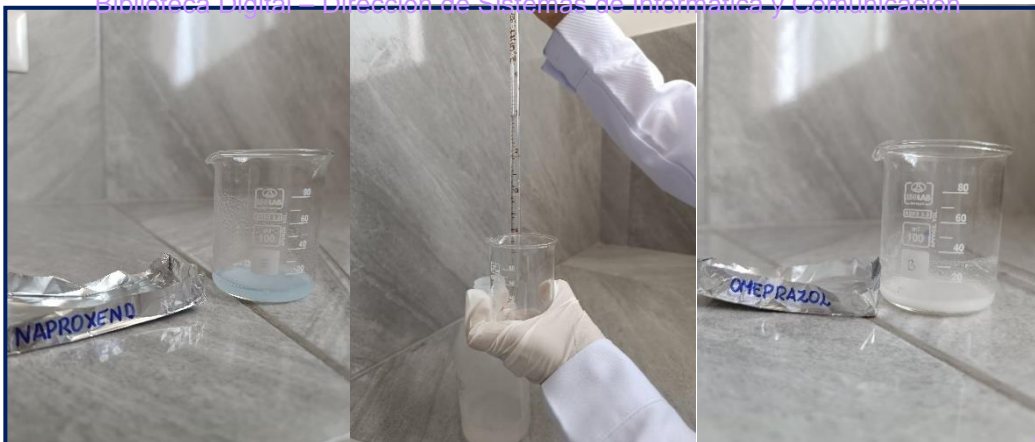
Anexo 3. Alimentación y cuidado de los especímenes.



Anexo 4. Peso y trituración de tabletas de Naproxeno para el cálculo de dosis.



Anexo 5. Peso y trituración de tabletas de Ometab (Omeprazol) para el cálculo de dosis.



Anexo 6. Dilución de tabletas de Naproxeno Sódico y Omeprazol.



Anexo 7. Administración de Omeprazol.



Anexo 8. Preparación de la mezcla oleosa de aceite de maíz y Vitamina E.



Anexo 9. Administración de Vitamina E.



Anexo 10. Administración de probiótico BioGaia (*Lactobacillus Reuteri* DSM 17938).



Anexo 11. Inducción de úlcera gástrica con Naproxeno Sódico 550mg.



Anexo 12. Sacrificio de los animales de experimentación con solución de Pentobarbital 50mg/Kg p,c IP.



Anexo 13. Extracción de estómago de los animales de experimentación.



Anexo 14. Muestras extraídas y agrupadas en solución de formol al 10% para próxima evaluación microscópica.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO
UNT

RECTORADO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

DECLARACIÓN JURADA

Los AUTORES suscritos en el presente documento DECLARAMOS BAJO JURAMENTO que somos los responsables legales de la calidad y originalidad del contenido del Proyecto de Investigación Científica, así como, del Informe de la Investigación Científica realizado.

TITULO: "Efecto antiulcerogénico del pretratamiento con vitamina E y *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 en *Rus musculus* var. *albinus*."

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN CIENTIFICA		INFORME FINAL DE INVESTIGACION CIENTIFICA	
PROY DE TRABAJO DE INVESTIGACION (PREGRADO)	()	TRABAJO DE INVESTIGACIÓN (PREGRADO)	()
PROYECTO DE TESIS PREGRADO	()	TESIS PREGRADO	(X)
PROYECTO DE TESIS MAESTRIA	()	TESIS MAESTRIA	()
PROYECTO DE TESIS DOCTORADO	()	TESIS DOCTORADO	()

Equipo Investigador Integrado por:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES	FACULTAD	DEP. ACADÉMICO	CATEGORIA DOCENTE ASESOR	CÓDIGO Docente asesor Numero Matricula del estudiante	Autor Coautor asesor
1	De La Cruz Espinoza Lucia	Farmacia y Bioquímica			1051101518	Autor
2	Díaz Espinoza Dennis A.	Farmacia y Bioquímica			1511101718	Autor
3	Marín Tallo Carmen L.	Farmacia y Bioquímica	Farmacología	Asociado	5716	Asisora

Trujillo, 18 de Septiembre de 2024

70235485

DNI

74303029

DNI

18221129

DNI

DNI

FIRMA

FIRMA

FIRMA

FIRMA

Este formato debe ser llenado, firmado, adjuntado al final del documento del PIC, del Informe de Tesis, Trabajo de Investigación respectivamente





UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

UNT

RECTORADO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO

CARTA DE AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN REPOSITORIO DIGITAL RENATI-SUNEDU

Trujillo, 18 de Septiembre de 2024

Los autores suscritos del INFORME FINAL DE INVESTIGACIÓN CIENTIFICA

Titulado: "Efecto antiulcerogénico del pretratamiento con vitamina E y Lactobacillus reuteri DSM 17938 en Mus musculus var. albinus."

AUTORIZAMOS SU PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL, REPOSITORIO RENATI-SUNEDU, ALICIA-CONCYTEC, CON EL SIGUIENTE TIPO DE ACCESO:

- A. Acceso Abierto:
 B. Acceso Restringido (datos del autor y resumen del trabajo)
 C. No autorizo su Publicación

Si eligió la opción restringido o NO autoriza su publicación sírvase justificar _____

ESTUDIANTES DE PREGRADO: TRABAJO DE INVESTIGACIÓN TESIS
 ESTUDIANTES DE POSTGRADO: TESIS MAESTRIA TESIS DOCTORADO
 DOCENTES: INFORME DE INVESTIGACIÓN OTROS
 El equipo investigador Integrado por:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES	FACULTAD	CONDICIÓN (NOMBRADO, CONTRATADO, EMÉRITO, estudiante, OTROS)	CÓDIGO Docente Numero Matricula del estudiante	Autor Coautor asesor
1	De La Cruz Espinoza Lucía Nayheli	Farmacia y Bioquímica	Estudiante	1051101518	Autor
2	Díaz Espinoza Dennis A.	Farmacia y Bioquímica	Estudiante	1511101718	Autor
3	Marín Tollo Carmen L.	Farmacia y Bioquímica	Nombrada	5716	Asesora

FIRMA

DNI

FIRMA

DNI

FIRMA

DNI

FIRMA

DNI

¹ Este formato debe ser llenado, firmado y adjuntado en el Informe de Tesis y/o Trabajo de Investigación respectivamente

² Este formato en el caso de Informe de Investigación científica docente debe ser llenado, firmado, scaneado y adjuntado en el sistema de www.picfedu.unitru.edu.pe

