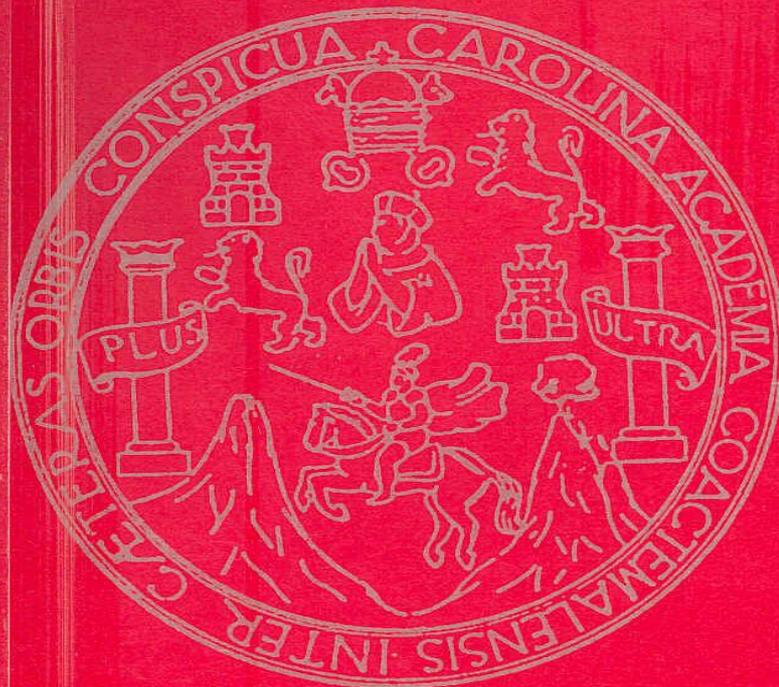


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

PROFILAXIS CONTRA LESIÓN GASTRODUODENAL PROVOCADA CON
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE
RANITIDINA Y OMEPRAZOL.



SERGIO ALEJANDRO CARRILLO MELÉNDEZ

MÉDICO Y CIRUJANO

	Página
1. Introducción.....	1
2. Definición y análisis del problema.....	2
3. Justificación.....	3
4. Objetivos.....	4
5. Revisión bibliográfica.....	5
5.1 Anatomía general.....	5
5.2 Histología.....	7
5.3 Fisiología.....	7
5.4 Farmacología.....	12
5.5 Complicaciones gastrointestinales del uso de los AINE.....	17
6. Materiales y Métodos.....	24
6.1 Metodología.....	24
6.2 Recursos.....	28
7. Presentación y análisis de resultados.....	30
8. Conclusiones.....	43
9. Recomendaciones.....	44
10. Resumen.....	45
11. Referencias bibliográficas.....	46
12. Anexos.....	52

I. INTRODUCCIÓN

El uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es generalizado alrededor del mundo. Existen muchas entidades clínicas para las cuales éstos medicamentos son una opción terapéutica: desde simples resfriados hasta el manejo de pacientes con condiciones reumáticas crónicas. Éstas últimas conllevan un uso prolongado por años y presentan particularmente efectos secundarios como la lesión gastroduodenal, la cual puede iniciar desde el primer día de uso.

Por años se ha tratado de administrar conjuntamente al AINE un protector gástrico, observándose diversos resultados al respecto. Los medicamentos más conocidos son la ranitidina y el omeprazol. En el presente estudio, se comparó la efectividad de los dos medicamentos, administrados por vía parenteral (intraperitoneal), en la prevención de lesiones gastroduodenales luego del uso de diclofenac (AINE). Se tomó como universo de estudio 40 ratas albinas.

El uso de ranitidina como medicamento de protección de la mucosa gastroduodenal fue más efectivo que el omeprazol. La ranitidina evitó la presencia de hemorragia subepitelial, erosión y úlcera, mientras que el omeprazol no lo hizo. Así mismo, la ranitidina evitó la muerte por hemorragia gastrointestinal superior mientras que con el omeprazol murieron todas las ratas tratadas.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se recomienda el uso de ranitidina como medicamento de elección para la protección gastroduodenal cuando se administran AINE en forma parenteral.

II. DEFINICIÓN Y ANÁLISIS DEL PROBLEMA

En la actualidad, el uso médico alrededor del mundo de los AINE en la práctica clínica es amplio. El espectro de uso varía desde simples analgésicos (artritis reumatoide, osteoartritis), antipiréticos y como antiinflamatorios *per se*.^{22,41} En nuestro país la situación es similar, siendo medicamentos fáciles de adquirir, incluso sin receta médica.

Uno de los mayores problemas de su uso indiscriminado es lo frecuente de sus complicaciones, principalmente las gastrointestinales. Epidemiológicamente, los efectos más importantes son la dispepsia, pirosis, náusea, vómitos y úlcera péptica.^{22,41,57,44} De los mismos, ésta última es la de mayor impacto económico y social.⁵⁷

En la literatura mundial publicada en las diferentes revistas internacionales, se mencionan artículos de experimentación en ratas sobre el tema de lesión gastrointestinal *de novo* debida al uso de los AINE, pero son inconclusos y no han sido bien analizados.³⁴ Sin embargo, existen muchos estudios en los se involucran a seres humanos, en los cuales, los pacientes presentan lesión gástrica previa o activa así como historia de uso de los AINE.^{60,23}

En la literatura moderna, se publican varios estudios sobre la frecuencia del problema mencionado, así como varias opciones para la prevención, tratamiento y curación del mismo.⁵⁷ En Guatemala se carece de estudios publicados sobre este tipo de patología tan frecuente, por lo que se hace importante buscar respuestas propias basadas en nuestra población.

El objetivo del estudio fue discernir, entre dos medicamentos protectores de la mucosa gástrica, cual es el más recomendable para evitar la lesión *de novo* causada por el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Se efectuó un estudio experimental con ratas blancas de laboratorio (*ratus albinus*), a las cuales se les causó una lesión sub-aguda a la mucosa gástrica con un medicamento del grupo de los AINE, así como protección a la mucosa gástrica con ranitidina u omeprazol. Se consideró como uso prolongado (sub-agudo) de los AINE el tratamiento con duración mayor de 14 días.³⁴

III. JUSTIFICACIÓN

La realización de éste estudio comparativo fue de importancia para reforzar conocimientos conocidos de lesión gástrica. Se reconoce en la práctica médica la prescripción concomitante de un protector gástrico al planear la utilización de los AINE por largo tiempo o a altas dosis. Al carecer de estudios randomizados para apoyar ésta conducta, sólo se puede mencionar que la misma es empírica, sin bases científicas reales. Por eso, se consideró necesario la realización de un estudio que comparara dos medicamentos de uso amplio en la práctica médica y determinar el más eficaz en su propósito preventivo.

El problema de la lesión gastrointestinal secundaria al uso de los AINE es bien conocido, siendo éstos medicamentos de los más utilizados en la práctica médica. Aproximadamente, se realizan 70 millones de recetas al año y más de 30 millones de tabletas son vendidas por las farmacias en los Estados Unidos de América, en el mismo período.⁵⁷

Su amplio uso conlleva a que la prevalencia de efectos adversos en el tracto gastrointestinal varíe de 21-25%²³ y entre 20-40% cuando se utiliza endoscopia.⁴⁶ A pesar de éstos datos de lesión secundaria al uso de los AINE, ésta puede ser prevenida con el uso de medicamentos que protegen la mucosa gástrica y/o medicamentos AINE especializados, que no conllevan los efectos gastrointestinales tan lesivos como la primera generación de los mismos.

En la actualidad la tendencia del aprendizaje de medicina ya no es enseñanza basada en clases teóricas, sino más bien en medicina basada en evidencias y aprendizaje basado en problemas. Uno de los componentes de la primera es la investigación.³⁵ Por eso mismo, creo que la búsqueda sistemática de respuestas basándose en ella, mejora nuestro criterio clínico.

Aunque ya está establecido desde hace varios años la relación directa entre el uso de los AINE y lesión a la mucosa gástrica, se consideró necesario realizar este tipo de indagación ya que la literatura escrita de nuestro país no menciona ningún estudio similar. Además, estudios de tipo experimental estimulan al estudiante a mayor lectura y conocimiento, aportando el máximo de sus cualidades e ideas y creando desde muy temprano la necesidad de buscar respuestas por sí mismo.

IV. OBJETIVOS

A. General

Conocer la eficacia de los medicamentos protectores de la mucosa gástrica en un escenario de producción de lesión gástrica experimental con un medicamento antiinflamatorio no esteroideo.

B. Especifico

Comparar la eficacia de la ranitidina y omeprazol como medicamentos profilácticos de lesión gastroduodenal.

V. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

A. Anatomía General

El aparato digestivo comprende *el tubo digestivo y los órganos anexos*. El tubo digestivo se extiende desde la boca al ano y posee las siguientes partes: boca, faringe, esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso y ano.³⁸

El **estómago** es la cuarta porción del tubo digestivo, la misma está comprendida entre el esófago y el duodeno, en la fosa subfrénica izquierda y en región celiaca. El mismo, se encuentra sostenido en su posición por su continuidad con el esófago en la parte superior y su continuidad con el duodeno en la inferior. De forma secundaria, es sostenido por los epiplones gastrohepático y gastroesplénico, así como por el ligamento gastrofrénico.^{38,47}

La forma del estómago es similar a una letra *J*, alargada de arriba abajo y de izquierda a derecha. La capacidad del mismo en un adulto es de *1000-1500 ml*. El estómago puede ser dividido en: porción vertical que comprende el cuerpo, gran tuberosidad (fundus) y tuberosidad menor (antro). La porción horizontal comprende el antro pilórico. Estas porciones están limitadas por la curvatura mayor que comienza en el borde inferior izquierdo del esófago al unirse con el estómago, desciende verticalmente por el lado izquierdo del cuerpo hasta unirse a la tuberosidad menor formando el borde cólico. Por el lado derecho, el estómago se encuentra limitado por la curvatura menor que principia en el borde inferior derecho del esófago, se continúa por el lado derecho del cuerpo y finaliza al unirse con el borde superior de la primera porción del duodeno. A la unión de la curvatura menor con el antro se le conoce como *incisura angularis*. Además, éste órgano hueco consta de dos orificios, el cardias u orificio esofágico situado en la parte superior de la curvatura menor, y otro orificio llamado píloro u orificio duodenal en la parte inferior de la curvatura menor.^{38,47}

Se relaciona estrechamente con la pared torácica y abdominal en su cara anterior, pilar izquierdo del diafragma, riñón y cápsula suprarrenal izquierda, cara interna del bazo y cabeza, cuello y cuerpo del páncreas en su cara posterior. El cardias corresponde al disco intervertebral que separa la décima de la undécima dorsal y está en relación con el hígado, pilar izquierdo del diafragma, neumogástrico izquierdo y la aorta. El píloro se encuentra al nivel de la primera vértebra lumbar y en relación con el hígado, la vena porta, arteria hepática y cabeza del páncreas.³⁸

Internamente, el estómago es cubierto por mucosa gástrica de color rojo vivo. Ésta mucosa se encuentra recorrida por pliegues que se entrecruzan entre sí, cuando el mismo está vacío. En el cardias se puede observar un pliegue llamado *válvula cardioesofágica*, la cual no tiene función de una válvula propiamente dicha. En la válvula pilórica se encuentra el esfínter pilórico formado por el

engrosamiento de la capa de fibras circulares que levantan la mucosa, originando el pliegue que constituye dicha válvula.³⁸

El órgano recibe sangre arterial de la arteria gástrica izquierda (*coronaria estomáquica*), de la pilórica, gastroepiploicas derecha e izquierda y de los vasos cortos. Los plexos venosos son idénticos a los arteriales y desembocan en las homónimas de las arterias. Los linfáticos emanan de redes mucosas y musculares, ambas desembocando en el plexo subepitelial y éste a su vez al plexo subglandular. La inervación del estómago es por el *neumogástrico (vago)*. Su rama izquierda inerva la cara anterior del fundus, cuerpo, antro y píloro. La rama derecha inerva la cara posterior.⁴⁷

El intestino delgado es la porción del tubo digestivo comprendido entre la válvula pilórica y la válvula ileocecal. Se distingue de él una porción fija, el duodeno, y otra porción móvil, el yeyunoíleon.³⁸

El **duodeno**, es la porción fija del intestino delgado. El mismo, se extiende desde el píloro hasta el *ángulo duodenoyeyunal (Treitz)*, o sea, el punto donde el intestino delgado penetra al interior del mesenterio. El duodeno está situado en la parte posterior y superior de la cavidad abdominal.⁴⁷

El duodeno se mantiene en posición por el peritoneo, los conductos excretorios del hígado y páncreas y por formaciones musculares lisas que van desde el ángulo duodenoyeyunal al pilar izquierdo del diafragma, constituyendo lo que conocemos como *músculo de Treitz*. Así mismo, el duodeno se divide en cuatro porciones: primera porción entre el píloro y el cuello de la vesícula biliar, la segunda porción del cuello de la vesícula biliar a la parte inferior de la cabeza del páncreas, tercera porción de la parte inferior de la cabeza del páncreas a los vasos mesentéricos superiores y la cuarta porción de los vasos mesentéricos superiores al ángulo duodenoyeyunal. En la parte posterointerna de la segunda porción, se encuentran dos eminencias amelonadas llamadas *carúnculas*, la superior o menor llamada *ampolla de Santorini* y la inferior o mayor llamada *ampolla de Vater*, por donde desembocan el colédoco y el conducto de Wirsung.^{38,47}

El duodeno recibe sangre arterial de las arterias pancreaticoduodenales superior e inferior derechas, ramas de la gastroduodenal y de la pancreaticoduodenal izquierda. De los capilares nacen venas que forman troncos satélites con las arterias. Los linfáticos nacen por redes y se dirigen a los ganglios porta, situados detrás del páncreas. Los nervios de la primera porción derivan de los ramos hepáticos, del plexo duodenopilórico y los de las demás porciones reciben ramas de los ganglios mesentéricos superiores y del plexo solar.³⁸

B. Histología

Histológicamente, el estómago consta de 4 tunicas, que son de externa a interna: ① serosa: formada por el peritoneo que cubre el estómago. Las hojas peritoneales anterior y posterior se adosan en la parte inferior de la curvatura mayor formando el epiplón mayor o gastrocólico; así mismo, éstas hojas se adosan a nivel de la curvatura menor formando el epiplón menor o gastrohepático.^{47,54} ② muscular: formada por fibras de músculo liso dispuesta en tres planos, longitudinales o superficiales, circular o medio y en asa o profundas. ③ submucosa: constituida por tejido conjuntivo laxo y fibras elásticas. ④ mucosa: cubre la superficie interna del estómago, la cual a su vez está formada por dos capas, *capa superficial o epitelial* formada por células cilíndricas y la *capa profunda o corión* constituida por tejido conjuntivo, fibras elásticas y glándulas. Las glándulas de la mucosa se extienden desde el cardias al píloro y éstas son: pilóricas, fúndicas, cardinales e intestinales (Lieberkühn).⁵⁴

Histológicamente, el duodeno consta de 4 capas concéntricas las cuales son: ① mucosa: cubre la superficie interna y es la encargada de la absorción de alimentos; consta de pliegues circulares (*válvulas de Kerckring*), vellosidades intestinales, variedad de células (absorbentes o enterocitos, caliciformes o moco secretoras y las enteroendócrinas), *criptas o glándulas de Lieberkühn* y lámina propia. ② submucosa: formada por tejido conjuntivo rico en fibras elásticas así como por las características *glándulas de Brunner*, exclusivas de la primera y segunda porción del duodeno. ③ muscular: la cual está formada por dos capas, una longitudinal externa y una circular interna; entre las mismas se sitúa el *plexo mientérico simpático de Auerbach*. ④ serosa: es la capa externa y consiste en una cubierta continua de mesotelio, formado por células planas; además el duodeno está suspendido en la pared posterior del abdomen por el mesenterio.⁵⁴

C. Fisiología

El estómago es parte esencial en el procesamiento de los alimentos ingeridos. Las funciones motoras del estómago son tres:⁵⁶

- a.) *Almacenamiento de alimentos* hasta que puedan ser procesados por el duodeno. Normalmente, la penetración de los alimentos al estómago se realiza por relajación del cardias. La misma penetración de los alimentos desencadena un *reflejo vagovagal* que se dirige desde el estómago hacia el tronco encefálico para volver de nuevo al estómago; su función consiste en reducir el tono de la pared muscular del cuerpo gástrico para que ésta pueda distenderse y acomodar alimento.

- b.) *Mezcla y propulsión* de los alimentos en el estómago. Cuando el estómago contiene alimentos, la porción media de su pared inicia débiles ondas peristálticas, llamadas *ondas de mezcla*. Cuando éstas ondas progresan desde el cuerpo hacia el antro, las mismas aumentan de intensidad originando potentes anillos de constricción que fuerzan el contenido gástrico al píloro, pero el músculo pilórico se contrae en forma refleja, dificultando el vaciamiento. La mezcla de los alimentos con las diversas secreciones gástricas tiene como producto una mezcla semilíquida turbia llamada *quimo*, la cual pasa a los segmentos posteriores del intestino.
- c.) *Vaciamiento gástrico*. En el mismo, el factor determinante en la velocidad del vaciamiento es la intensidad del peristaltismo antral. Así mismo, es importante el esfínter pilórico que suele abrirse lo suficiente para permitir el paso de los alimentos únicamente si ya se encuentran en forma líquida, mezclada con secreciones gástricas (quimo).

Así como en el estómago existen movimientos peristálticos, en el intestino delgado también los hay. Estos se dividen en dos tipos:⁵⁶

- a.) *Movimientos de mezcla (contracciones de segmentación)*. Una vez el quimo entra en el duodeno, distiende una porción del mismo provocando contracciones concéntricas localizadas. El recorrido longitudinal de las mismas es de 1 cm, por lo que cada conjunto de contracciones produce una segmentación del duodeno; siendo la frecuencia máxima de contracciones de 12 por minuto. Éstas contracciones a su vez, llegan a fragmentar el quimo dos o tres veces por minuto.
- b.) *Movimientos de propulsión*. El quimo es empujado a lo largo del intestino por ondas peristálticas que se mueven en dirección anal a una velocidad de 0.5-2 cm/seg. Normalmente, son muy débiles y suelen cesar después de 3-5 minutos y es raro que abarquen más de 10 cms. Éstas ondas peristálticas se inician debido a la entrada del quimo al duodeno y por el reflejo gastroentérico, desencadenado por la distensión del estómago y conducido principalmente por el plexo mientérico (Auerbach). Además, hormonas como la gastrina, colecistokinina, insulina y serotonina estimulan la motilidad intestinal.

En la longitud del tracto gastrointestinal existen glándulas exócrinas, las cuales contribuyen en dos funciones fundamentales: la primera en la secreción de enzimas digestivas para la digestión y absorción de los alimentos y la segunda en la secreción de moco para lubricación y protección del tracto gastrointestinal.²⁷

Existen mecanismos que estimulan la secreción de las glándulas digestivas, como por ejemplo, el contacto de los alimentos con el epitelio en forma de estímulos táctiles, irritación química o

distensión de la pared intestinal, lo cual estimula el sistema nervioso entérico y la secreción glandular. Así mismo, una segunda función de las glándulas es la secreción de agua y electrolitos, así como moco y sustancias orgánicas. El *moco* es una secreción espesa compuesta por agua, electrolitos y varias glucoproteínas. Éste es un excelente lubricante y protector de la mucosa gástrica.^{58,54} Entre sus propiedades se mencionan:⁴

- ❶ La calidad de adherencia a los alimentos.
- ❷ Su densidad, que cubre toda la pared gástrica.
- ❸ La resistencia al deslizamiento es escasa lo que ayuda al transporte del alimento.
- ❹ Se une con las heces para formar masas fecales que puedan deslizarse con facilidad.
- ❺ Es resistente a la degradación enzimática, y
- ❻ Posee propiedades anfotéricas por lo que puede amortiguar ácido o álcali.

La secreción gástrica se divide en dos, según el tipo de glándula que la secreta:^{4,27}

➤ Secreción de las *glándulas oxínticas*. También llamadas glándulas gástricas, secretan ácido clorhídrico (células parietales), pepsinógeno (células mucosas del cuello, células principales), factor intrínseco (células parietales) y moco (células mucosas del cuello). Al ser estimuladas las células parietales, éstas secretan una solución ácida casi isotónica con los líquidos corporales, el ácido clorhídrico (HCl). El pH del mismo es de 0.8-1.⁵⁸ La estructura de las células parietales consta de canalículos intracelulares ramificados donde se forma el HCl, producto de la unión de un ión de H⁺ y de un ión de Cl⁻; el que posteriormente es secretado al lumen gástrico. La secreción de pepsinógeno es importante para la digestión. Éste al estar en contacto con HCl y pepsina previamente formada se activa en una enzima proteolítica en medios ácidos (pH óptimo 1.8-3.5).²⁷ La secreción de factor intrínseco (FI) por las células parietales es necesaria para la absorción de la vitamina B₁₂ en el íleon distal. Otras enzimas secretadas incluyen la lipasa gástrica, amilasa gástrica y gelatinasa.

➤ Secreción de *glándulas pilóricas*. En estructura son similares a las glándulas oxínticas, pero carecen de células parietales y principales, únicamente contienen células mucosas del cuello. Éstas secretan grandes cantidades de pepsinógeno y sobre todo moco. Éste es muy viscoso, insoluble, y cubre la mucosa gástrica en toda su extensión, pudiendo llegar la capa hasta 1 mm de grosor.⁵⁸ Así mismo, éste moco es alcalino por lo que la mucosa gástrica subyacente jamás estará expuesta al HCl. Además, las glándulas en cuestión cuentan con *células G* las cuales secretan la gastrina, una hormona promotilica.⁵⁶

El *jugo gástrico* es una mezcla de secreciones de las células epiteliales superficiales y de las glándulas gástricas.⁵⁶ Entre los importantes componentes del jugo gástrico está el HCl, sales, agua,

pepsinas, factor intrínseco, moco y bicarbonato. La composición iónica del ácido gástrico depende de la cantidad de ácido secretada, teniendo ambas una relación directamente proporcional, así entre mayor es el estímulo para la secreción de ácido, mayor será la concentración de iones hidrógeno y menor la de sodio.⁴

La producción normal de ácido gástrico varía de individuo en individuo, teniendo valores basales de *1 a 5 mEq/h*. Durante una estimulación máxima, la producción de HCl es de hasta *6 a 40 mEq/h*.²⁷ Dentro las células parietales, existen cambios estructurales para la producción de ácido, entre los que se mencionan la ramificación de los canaliculos secretores a través del citoplasma de la célula, numerosos túbulos y vesículas que forman el sistema tubulovesicular responsable de contener las proteínas responsables de la secreción de H⁺ y de Cl⁻ en el lumen de la glándula.⁵⁴

Cuando las células parietales secretan HCl a su máxima capacidad, el H⁺ es bombeado contra una corriente que es aproximadamente 1 millón de veces mayor: a un pH 7 del citosol de las células parietales a pH 1 en el lumen de las glándulas gástricas. Energía en forma de ATP es requerida para el transporte de H⁺ y Cl⁻ al lumen gástrico. La membrana apical de la célula parietal, contiene una *H⁺-K⁺ ATPasa* que intercambia H⁺ por K⁺, siendo ambos bombeados en contra de su gradiente.^{4,58} Cuando el H⁺ es bombeado afuera de la célula, un exceso de HCO₃⁻ queda libre en el citosol, el mismo va a ser bombeado fuera de la célula a través de la membrana basolateral por una proteína llamada *Cl-HCO₃⁻ contratransporte*, donde lleva el Cl⁻ dentro de la célula y éste utilizando la misma energía de la reacción anterior, es bombeado hacia el lumen de la glándula para unirse con el H⁺ que ya se encuentra en el mismo sitio.²⁷

La regulación de la secreción gástrica es por mecanismos nerviosos y hormonales. El 50% de las señales nerviosas que llegan al estómago proceden de los núcleos motores dorsales del nervio vago, alcanzando primero el sistema nervioso entérico; el otro 50% de las señales, es generada por reflejos locales. El neurotransmisor liberado es la *acetilcolina*.⁵⁸

Las señales que inician en el estómago pueden ser de dos tipos: a.) reflejo vagovagal largo que se transmite de la mucosa del estómago hasta el tronco encefálico y de regreso; b.) reflejo corto, originado localmente y transportado por el plexo mientérico.⁵⁶

La estimulación hormonal es debida a la *acetilcolina*, *gastrina* e *histamina*. La primera estimula la secreción de todos los tipos de células gástricas. La gastrina es secretada por las células G de las glándulas pilóricas, luego de lo cual pasa a la circulación y llega directamente a las células parietales, a las cuales estimula para aumentar la producción de ácido hasta 8 veces.⁴ La histamina es producida por la mucosa gástrica y está en armonía con la acetilcolina y la gastrina, además aumenta la secreción de HCl, por lo que podemos concluir que la histamina es un cofactor importante

en la producción de HCl. Otras sustancias capaces de estimular la producción de ácido clorhídrico son los aminoácidos circulantes, el alcohol y la cafeína.^{56,58}

Existe un mecanismo de *retroalimentación negativa* de la secreción gástrica y se observa cuando el pH intraluminal llega a ser menor de 2.5-3, entonces se inhibe la producción de HCl mediante un bloqueo a la estimulación causada por la gastrina.⁵⁴ Se cree que este efecto es mediante la inhibición reversible de la producción de gastrina por las células G debido a la gran acidez.⁵⁶

Se describe que la secreción gástrica se divide en fases: ♦ Fase cefálica, la cual inicia antes de la ingesta de alimentos. Se debe a la visión, olor, tacto o el gusto. ♦ Fase gástrica que inicia con el ingreso de los alimentos al estómago, estimulándose los reflejos vagovagales, entérico y gastroentérico.⁴ Ésta fase representa 75% de la secreción de ácido.⁵⁶ ♦ Fase intestinal inicia con la presencia de alimentos en el duodeno.⁴

La secreción de moco y bicarbonato es de suma importancia para proteger la mucosa gástrica de los efectos del HCl y la pepsina. El moco lo componen, en su mayoría, las *mucinas* que son secretadas por las células mucosas del cuello. La mucina gástrica está compuesta aproximadamente de un 80% de carbohidratos. La secreción de moco es estimulada por algunos de los mismos desencadenantes de la secreción de HCl.⁴

Las células epiteliales también secretan un fluido acuoso que contiene concentraciones de Na^+ y Cl^- y concentraciones de K^+ y HCO_3^- mayores que en el plasma.⁵⁶ El bicarbonato es embebido en el viscoso moco gástrico. Las grandes concentraciones de HCO_3^- hace el moco alcalino, lo que conlleva a que la mucosa en reposo esté cubierta por una capa gruesa, viscosa y alcalina. La gel de moco protectora de la superficie luminal del estómago asociada a las secreciones alcalinas constituyen la *barrera mucosa gástrica*, la cual es aproximadamente de 0.2 cm de grueso. Ésta a su vez, separa efectivamente las secreciones ricas en HCO_3^- del contenido ácido del lumen gástrico.^{4,27,58}

La secreción intestinal inicia en la segunda porción del duodeno, en donde se encuentran una cantidad amplia de glándulas de Brunner. Las mismas secretan un moco alcalino como respuesta a estímulos táctiles o irritantes, estimulación vagal y por hormonas, en especial, la *secretina*. La función del moco es proteger la mucosa duodenal frente al ácido gástrico. La estimulación simpática inhibe la actividad de las mismas.^{27,54}

Además, el intestino delgado cuenta con las *criptas de Lieberkühn*, las cuales se encuentran entre las vellosidades intestinales así como en las superficies intestinales. Su epitelio contiene células caliciformes secretoras de moco y enterocitos secretores de agua y electrolitos. La secreción que producen es ligeramente alcalina (7.5-8.0), la cual se absorbe con gran rapidez por las vellosidades.⁵⁶ Los enterocitos de la mucosa contienen enzimas digestivas que digieren a los alimentos mientras éstos

son absorbidos a través del epitelio. Las enzimas son peptidasas, disacaridasas (maltasa, isomaltasa, sacarasa y lactasa) y lipasa intestinal. Todas ellas se encuentran en el borde en cepillo de los enterocitos.⁵⁴

La regulación de las secreciones intestinales se debe a estímulos locales como reflejos nerviosos iniciados por estímulos táctiles o irritantes y a regulación hormonal, sobre todo por la secretina y la colecistokinina.⁵⁸

D. Farmacología

1. Anti-inflamatorios no esteroideos (AINE)

Es un grupo de fármacos que no tienen relación química entre ellos pero comparten actividades terapéuticas y los efectos adversos.²² Se conocen por su acción antipirética, antiinflamatoria *per se* y analgésica, por lo que su uso es amplio y hasta cierto punto indiscriminado.⁴¹

El compuesto prototipo del grupo es el *ácido acetilsalicílico (ASA)*, el primer AINE en ser sintetizado y utilizado. El mismo, fue sintetizado por primera vez por el químico alemán Felix Hoffman en 1899 trabajando para la industria Bayer, tomando como base las investigaciones anteriormente realizadas por Gerhardt en 1853. El nombre de aspirina se debe a sugerencia del farmacólogo jefe en ese momento, Hermann Dreser, que lo llamó de esa forma debido a la especie vegetal *spiracea* de la cual se preparaba el ácido acetilsalicílico.^{50,48,12}

El mecanismo de acción de estos medicamentos es la inhibición de la enzima catalizadora *ciclooxigenasa (COX)*, bloqueando la *síntesis de prostaglandinas*, autacoides que se cree son liberadas cuando existe daño celular e inflamación.⁹ (Figura 1)

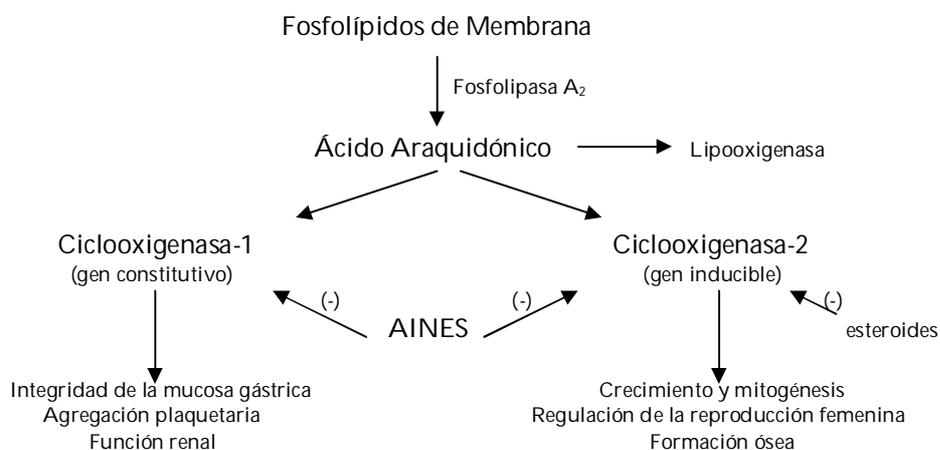


Figura 1. Biosíntesis de las prostaglandinas a través de la vía de la ciclooxigenasa.

*Modificado de Wolfe MM, et al. Gastrointestinal toxicity of NSAID. N Eng J Med 1999;340(24):1888-1899.

Los AINE se dividen en grupos, según la estructura química de la cual derivan, así:^{22,9}

1. Derivados del ácido acetilsalicílico: aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio y colina, salsalato, diflunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, olsalazina.
2. Derivados del para-aminofenol: acetaminofén.
3. Indol y ácidos indenacéticos: indometacina, sulindac, etodolac.
4. Ácidos heteroarilacéticos: tolmetin, diclofenac, ketorolac.
5. Ácidos arilpropiónicos: ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina.
6. Ácidos antranílicos (fenamatos): ácido mefenámico, ácido meclofenámico.
7. Ácidos enólicos: oxicam (piroxicam, tenoxicam), pirozalidindionas (fenilbutazona, oxifenbutazona).
8. Alcanonas: nabumetona.

Entre los efectos terapéuticos compartidos mencionamos la propiedad antiinflamatoria, teniendo al *naproxeno* como medicamento con máximo efecto antiinflamatorio y al *acetaminofén* como medicamento con mínimo efecto antiinflamatorio.⁹

Su uso como antiinflamatorios es su aplicación clínica principal, sobre todo en trastornos músculo-esqueléticos como la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante.²² A su vez, son analgésicos de pequeña a moderada intensidad, pero tienen la ventaja de no causar manifestaciones no deseables en el sistema nervioso central (depresión respiratoria y dependencia) como los opiodes, analgésicos más potentes por naturaleza.^{41,48} Su efecto antipirético es significativo, especialmente en estados febriles causados por infección, lesión tisular, inflamación, rechazo de injerto, entre otros.²² Otros usos menos frecuentes son persistencia del conducto arterioso, dismenorrea, gota y migraña.^{22,41,9}

Los efectos colaterales son numerosos, pero el de mayor impacto epidemiológico es la propensión de éstos a la *inducción de úlceras gastroduodenales* (21-25%).^{22,57,23,9,42,56} El riesgo aumenta de 3 a 10 veces más en pacientes que toman los AINE regularmente en comparación con pacientes que no lo hacen.^{23,16,25} Así mismo, se menciona el bloqueo de la agregación plaquetaria, inhibición de la motilidad uterina y prolongación de la gestación, inhibición de la función renal, reacciones de hipersensibilidad, rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria, etc.^{22,41,9}

El **diclofenac** es uno de los AINE más utilizados. Sus usos más relevantes son en la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, gota, bursitis, mialgias, tendinitis, dismenorrea, cefalea y migrañas. Su absorción es completa en el tracto gastrointestinal, siendo metabolizado en el hígado y excretado en un 70% por la orina. Es secretado por la madre lactando y es considerado tipo B (medicamento que no ha demostrado riesgos para el feto en estudios realizados en animales, pero no existen estudios en humanos) durante las dos primeros semestres del embarazo y en el tercero es considerado tipo C (no existen estudios en animales o en humanos que demuestren riesgo para el feto). Usualmente su uso es por la vía oral (*po = per os*) pero también se usa en preparados parenterales. Entre los efectos adversos característicos mencionamos el tinnitus, rash, prurito, dispepsia, náusea, flatulencia, úlcera péptica, emesis, insuficiencia cardíaca, retención de sodio, hipertensión, asma e hiperglicemia.⁴¹ Sus interacciones son con la ciclosporina, metotrexate, digoxina y litio a los cuales aumenta niveles séricos. Es contraindicado su uso en pacientes embarazadas, madres lactando e historia de hipersensibilidad a los AINE. Algunas observaciones en su uso son: administrarlos conjunto con un vaso de agua para disminuir irritación gástrica al mínimo, evitar el alcohol y depresivos del sistema nervioso central mientras dure tratamiento y no recostarse después de ingestión del medicamento ya que aumenta la irritación esofágica, por un mecanismo de regurgitación.^{22,9}

2. Antagonistas de los receptores H₂ de la histamina

Se sabe que la histamina es secretada por la mucosa del estómago y en conjunto con acetilcolina y gastrina aumentan la producción de ácido clorhídrico.⁵⁶ Por lo que desde la década de los 70's, se inició el uso de medicamentos que bloquean competitivamente a los receptores H₂ de la histamina en la mucosa gástrica para el tratamiento de la enfermedad úlcero-péptica.²²

El medicamento prototipo de este grupo es la *burimamida*. Actualmente, se cuenta con una lista grande entre los que se menciona a la cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, zolentidina.²² El mecanismo de acción es un antagonismo competitivo y reversible de la acción de la histamina en el receptor H₂ en células parietales gástricas. Bloquean la secreción basal diurna y nocturna de ácido clorhídrico simulado por la histamina, así como en respuesta a la ingesta de alimentos, secreción de pentagastrina e insulina. De forma indirecta, reduce la secreción de pepsina y del factor intrínseco.^{41,9} En adición, reducen el volumen de ácido gástrico secretado, así como su concentración de H⁺.²²

La **ranitidina** es el medicamento de este grupo más utilizado y conocido. Su absorción es incompleta en el tracto gastrointestinal, siendo metabolizada en el hígado y excretada casi

exclusivamente por la orina.⁹ Es secretada por la madre lactando y es tipo B en el embarazo. Su uso en la mayor parte de los casos es por boca, habiendo también preparaciones parenterales (IM/IV). Es incompatible con la anfotericina B, clindamicina, clorpromazina, diazepam, hidroxizina, midazolam y fenobarbital, si se administran en la misma preparación. Esta contraindicado su uso en insuficiencia hepática y renal.⁴¹

Su uso más relevante es el tratamiento a corto plazo de úlceras duodenales activas y a largo plazo de úlceras gástricas.^{60,29,14} Se sabe que la ranitidina en úlcera duodenales reducen el dolor y aceleran la cicatrización, así como previene la formación de úlceras *de novo*, pero es menos efectiva en la prevención de cicatrización de úlceras gástricas.^{22,39} Otro de sus usos es en la dispepsia, reflujo gastroesofágico y estados hipersecretorios como el síndrome de Zollinger-Ellison, adenomas endócrinos múltiples y mastocitosis sistémica.^{41,9}

Entre los efectos secundarios se mencionan la cefalea, malestar, mareos, somnolencia, insomnia, vértigo, confusión mental, agitación, depresión, alucinaciones (especialmente en ancianos), constipación, náusea, diarrea, rash, leucopenia reversible y trombocitopenia. Entre las observaciones de su uso intravenoso se menciona que previo al mismo, debe ser diluida en solución salina normal (50mg en 20ml), además, produce elevaciones transitorias de la creatinina, ALT, AST, FA, DHL, BBSS. Su uso prolongado puede causar deficiencia de vitamina B₁₂ y su efecto disminuye en pacientes fumadores.⁴¹

3. Inhibidores de la bomba H⁺-K⁺ ATPasa (bomba de protones)

El mediador final de la secreción de ácido es la *H⁺-K⁺ ATPasa*, situada sobre la *membrana apical de la célula parietal*, siendo una enzima exclusiva de ésta célula.⁵⁶ Entre éstos medicamentos tenemos al omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y esomeprazol, el más nuevo del grupo. Éstos medicamentos pueden inhibir la secreción de ácido hasta cualquier nivel deseado. Son bases débiles que llegan a las células parietales desde la sangre y se difunden hacia los conductillos secretores, en donde quedan protonados y, por lo tanto, atrapados. Este agente protonado se reajusta y forma ácido sulfénico y sulfenamida. La *sulfenamida* es la que interactúa de manera covalente con grupos sulfhidrilo en sitios de dominio en la bomba de protones. Por lo tanto, la ingestión de éstos fármacos causa una inhibición permanente de la bomba de protones, haciéndose necesario la formación *de novo* de moléculas de *H⁺-K⁺ ATPasa*, para su funcionamiento normal.²²

Entre los usos de estos medicamentos podemos mencionar las úlceras gástricas y duodenales, enfermedad de reflujo gastroesofágico, tratamiento prolongado de estados hipersecretorios como Síndrome de Zollinger-Ellison, adenomas endócrinos múltiples y mastocitosis sistémica.⁹ Así mismo, en la

curación de úlceras gástricas, donde se ha observado mejor resultado con omeprazol que con H₂ antagonistas.^{49,36}

La absorción en el tracto gastrointestinal es mala, siendo metabolizados en el hígado y excretados por la orina (80%). La meseta de inhibición de la secreción de ácido gástrico es a los 5 días. Su administración suele ser por boca pero en situaciones de emergencia (hemorragias gastrointestinales) se puede utilizar acceso intravenoso. Éstos interactúan con diazepam, fenitoína y warfarina a los cuales aumenta niveles séricos. Son medicamentos considerados como categoría C en el embarazo y están contraindicados en el mismo y en etapa de lactancia. Los efectos secundarios más importantes son cefalea, mareos, somnolencia, fatiga, diarrea, dolor abdominal y rash. Se considera necesario recalcar, que en su uso por boca se deben ingerir antes de las comidas. Así mismo, se debe de realizar uroanálisis en busca de hematuria o proteinuria y tener en cuenta que impide una adecuada respuesta del cortisol ante estímulos de secreción exógenos (ACTH).^{41,9}

E. Complicaciones gastrointestinales del uso de los AINES

1. Epidemiología

Debido al gran uso de éstos fármacos, se han reportado gran cantidad de afecciones gastrointestinales. Así mismo, debido a diferencia en el uso, las dosis y el período de utilización de los medicamentos, la prevalencia de efectos adversos en el tracto gastrointestinal varía de 21-25%²³ y de 20-40% cuando se utiliza endoscopia.⁴⁶ En general, 10-20% de usuarios de los AINE tienen dispepsia, aunque la prevalencia puede variar de 5-50%.^{57,44}

La población más afectada por éstos resultados son los pacientes que padecen de artritis reumatoide u osteoartritis, ya que es la población que más usa los AINE como terapia por largos períodos de tiempo. Según el ARAMIS[∞], 13 de cada 1 000 pacientes con éstas enfermedades que utilizan los AINE por un año, sufren de serias complicaciones gastrointestinales.⁵⁷ Se ha estimado el riesgo de úlcera péptica y muerte en personas que utilizan los AINE por largos períodos de tiempo (considerando uso sub-agudo de los mismos, una terapia mayor de 14 días) y este es de 3 a 10 veces mayor que la población no usuaria.⁴⁶ Otro problema mundial, es que de los usuarios regulares de los AINE, el 75% desconoce o muestra desinterés en las posibles complicaciones gastrointestinales.⁵⁷

[∞] ARAMIS = Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System.

Se ha estimado alrededor de 16 500 muertes asociadas a complicaciones gastrointestinales de los AINE en pacientes con reumatismo en un año. La mortalidad asociada a pacientes hospitalizados por hemorragia gastrointestinal superior inducida por los AINE es de 5-10%. Éstos problemas, en países desarrollados tienen un costo de millones de dólares. En EEUU, se le ha considerado a éste problema como la *epidemia silenciosa*, ya que es la causa No. 15 en la lista de la mortalidad general.⁴⁵

2. Factores de Riesgo

Para la reducción de las complicaciones gastrointestinales se deben de reconocer ciertos factores de riesgo, para así poder determinar qué individuos los presentan y aplicar métodos para la prevención de la secuencia de hechos. (Tabla 1)

La edad avanzada es considerada como el factor de riesgo más importante. La relación es directamente proporcional.²⁰ Empero, otros autores mencionan que el riesgo según la edad se mantiene constante en un período largo de observación.⁴⁵ Otros factores de riesgo identificados en múltiples estudios son: las dosis altas de los AINE incluyendo el uso de más de un medicamento de la familia de los AINE, una historia positiva para úlcera gastroduodenal o hemorragia gastroduodenal, uso concomitante de esteroides, enfermedades coexistentes de gravedad y el uso concomitante de anticoagulantes.^{30,17,37,43}

=====

TABLA 1 Factores de riesgo para el desarrollo de úlcera péptica asociadas al uso de los AINE.

<i>Factores de riesgo establecidos</i>
Edad avanzada
Historia de úlcera
Uso concomitante de esteroides
Dosis altas de AINE, incluyendo el uso de más de un medicamento
Uso concomitante de anticoagulantes
Enfermedad sistémica grave
<i>Posibles factores de riesgo</i>
Infección concomitante con <i>H. pylori</i>
Tabaquismo
Alcoholismo
Cafeína

* Tomado de Wolfe MM, et al. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Eng J Med* 1999;340(24):1888-99

Actualmente, existe una controversia entre la relación del uso de los AINE y la presencia de infección por *Helicobacter pylori*. Kim & Graham y otros autores encontraron que éstos factores son independientes, mientras otros han encontrado una relación sinérgica.²⁸ El estudio realizado por Bianchi Porro et al., demostró que la erradicación de *H. pylori* no afectó la velocidad de curación de úlceras asociadas a los AINE y además en un seguimiento por seis meses luego de la finalización del tratamiento combinado

(omeprazol+amoxicilina) se observó que 31% de los pacientes que se les había erradicado *H. pylori* presentaba úlcera recurrente, mientras que 46% del grupo que no se trató la infección presentó la recurrencia.⁵

Así mismo, Chan et al., encontraron que con el uso de un régimen que incluía subcitrate de bismuto para la erradicación de *H. pylori* disminuía la velocidad de desarrollo de úlcera péptica en pacientes tomando AINE. Los resultados fueron que 26% de los pacientes con infección activa con *H. pylori* desarrollaron úlcera, mientras que sólo el 7% de los pacientes a los cuales se les erradicó la infección desarrollaron úlceras. Los resultados se pueden explicar ya que el bismuto utilizado en el régimen mencionado, se acumula en la mucosa gástrica y estimula la síntesis de prostaglandinas.⁸ Más recientemente, Hawkey et al., encontraron que la erradicación de *H. pylori* no afectó el apareamiento de recurrencia de úlcera, y además la cicatrización fue disminuida.²⁴

En conclusión, aún sigue en controversia si la infección concomitante de *H. pylori* aumenta el riesgo de lesión de la mucosa gástrica asociada al uso de los AINE, pero si lo hace, el efecto es mínimo.³ Actualmente se están realizando estudios complementarios en ésta controversia.

3. Patogénesis de la lesión a la mucosa gástrica y complicaciones asociadas

La lesión a la mucosa gástrica ocurre cuando los efectos deletéreos del ácido gástrico sobrepasan las propiedades de defensa de la mucosa. Se describe dos formas de lesión:⁴²

- ✓ Lesión local: ésta inicia con las propiedades ácidas de los AINE (ácidos débiles)^{23,6}. Debido a las bajas constantes de disociación que presentan, éstos ácidos se mantienen en su forma lipofílica no ionizada en el lumen gástrico. Éstas condiciones, favorecen la migración de los ácidos a través de la mucosa y membranas plasmáticas hasta la superficie de las células epiteliales, donde son disociados a su forma iónica, resultando en el atrapamiento de iones hidrógeno.⁶ Así mismo, los AINE causan daño local a medida que disminuyen la hidrofobicidad del moco gástrico permitiendo lesión directa por el ácido gástrico y la pepsina.⁵⁸ Adicionalmente, existe un mecanismo de daño local indirecto sugerido por Graham, et al., el cual se relaciona con la excreción biliar de metabolitos de los AINE (recordemos que la excreción por las heces es de 30%) con el subsiguiente reflujo duodenogástrico de los metabolitos. El AINE más estudiado y asociado a éste reflujo es el sulindac y su metabolito activo el sulindac sulfato.¹⁸

- ✓ Lesión sistémica: los efectos sistémicos de los AINE son los que tienen el rol predominante en la lesión a la mucosa gástrica. El mecanismo es debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas.^{22,9} Se han reportado intentos fallidos para minimizar la lesión a la mucosa gástrica mediante el uso de aspirina con cubierta entérica, así como uso parenteral o intrarectal, lo que muestra la importancia del efecto sistémico.³¹ Se ha descrito que dosis tan mínimas como 30 mg de ASA son suficientes para causar inhibición de la síntesis de prostaglandinas en la mucosa gástrica.⁵⁷ Como se muestra en la figura 3, los efectos antiinflamatorios son mediados por la inhibición de la COX-2, mientras que los efectos adversos son debidos a la inhibición de la COX-1.

Wallace et al., en estudios sucesivos encontraron que la lesión gástrica por los AINE ocurría en asociación con el aumento de la adherencia de neutrófilos al endotelio vascular gástrico como resultado del aumento de la expresión de moléculas de adhesión intercelular-1 en el endotelio basal y éste a su vez lleva a lesión debido a la producción de radicales libres de oxígeno y proteasas por los neutrófilos.^{51,53}

En la mayoría de pacientes, la lesión inducida por los AINE es autolimitada y superficial. Así mismo, el uso de los AINE provoca otras complicaciones gastrointestinales menos comunes pero más fatales (e.g. ulceración y estrechez del intestino delgado, estrechez colónica, enfermedad diverticular y exacerbaciones de enfermedad inflamatoria intestinal).⁵⁷

La gastropatía causada por los AINE incluye hemorragia subepitelial, erosión y ulceración. La diferencia entre erosión y ulceración se puede establecer de forma microscópica teniendo en cuenta que la erosión sólo abarca la mucosa y la ulceración abarca hasta la submucosa y de forma endoscópica en la cual las erosiones son pequeñas (menores de 5 mm de diámetro) y superficiales mientras que las úlceras son más grandes y profundas.³¹

Como se mencionó anteriormente, después de la ingestión de los AINE se puede observar lesión ultraestructural en minutos y evidente por endoscopia en horas.³¹ Empero, adaptación al uso crónico de los medicamentos ocurre con frecuencia.⁵⁷ No existe área del estómago resistente al daño con los AINE, siendo el sitio más frecuente de afección el *antro gástrico*.⁵¹ El daño a la mucosa duodenal ocurre con menos frecuencia pero las complicaciones ulcerativas relacionadas al uso de los AINES ocurren con similar frecuencia en ambos sitios, teniendo una prevalencia combinada de 10-25%.^{57,23,49,46}

4. Manejo de las lesiones gástricas producidas por los AINE

El tratamiento óptimo para pacientes con lesión gastroduodenal debe incluir la eliminación de todo factor agravante para la enfermedad. Además, la utilización de AINES menos tóxicos como el acetaminofén se debe tener en cuenta. Existen dos formas de terapia, pacientes a quienes se les suspende el uso de los AINE a los cuales el objetivo será la curación de las úlceras con una variedad de medicamentos, mientras que a pacientes quienes no se les suspende la utilización de los AINE, la curación dependerá del agente específico seleccionado.⁵⁷

Entre los **agentes de protección de la mucosa gástrica** contamos con el *sucralfato*, una sal de aluminio derivada de la sucrosa octasulfato. Éste ha mostrado eficacia en el tratamiento de úlceras gástricas, no así las úlceras duodenales. Las prostaglandinas sintéticas como el *misoprostol* (análogo de la PGE₁) realizan su efecto mediante el aumento de protección de la mucosa gástrica y por inhibición de la producción de ácido. Tienen un rol importante en la prevención de la lesión pero en el tratamiento de la misma aún es cuestionado.⁵⁷ Un estudio demuestra la superioridad del misoprostol sobre el placebo con una mejoría de 56% comparada con 24% del placebo en un tratamiento de 4 semanas.⁵⁵

Otro estudio más reciente, comparó el misoprostol y omeprazol determinando que el omeprazol tuvo mejores resultados en la curación de úlceras gastroduodenales con un 76% comparado con 71% que tuvo el misoprostol en ocho semanas. Así mismo, el misoprostol reportó 87% de curación cuando únicamente se encontraban erosiones en comparación con 77% del omeprazol. 59% de pacientes tratados con misoprostol tuvo efectos adversos, reportando 11% más que el omeprazol.²³

Entre los **agentes antsecretorios** utilizamos a los antagonistas de los receptores H₂ y los inhibidores de la bomba de protones. Se ha demostrado que el tratamiento con H₂ antagonistas por 6 a 12 semanas resulta en una curación del 75% de úlceras gástricas y 87% de úlceras duodenales asociadas a los AINE.¹⁰ Así mismo, se ha demostrado la importancia de su uso para la prevención de recurrencia en comparación con placebo.²⁶ La eficacia de la curación es máxima (hasta 90%) en úlceras menores de 5 mm.⁵⁷

Por otro lado, la curación de úlceras asociadas a los AINE con el uso continuado de los mismos fue más alta en pacientes recibiendo omeprazol que ranitidina.⁴⁹ En otro estudio, se demostró la superioridad del omeprazol sobre la ranitidina con curaciones de 80% comparada con 63% durante ocho semanas.⁶⁰ También Agrawal et al., encontró curación más efectiva con el uso de lanzoprasol sobre ranitidina (73% vrs 57%).²

Lo que sugiere que el uso de inhibidores de la bomba de protones es más efectivo para la curación de úlceras asociadas a terapia con los AINE en comparación a los antagonistas de los receptores H₂, no importando si continúa o no el tratamiento conjunto con los AINE.

5. Prevención de la lesión gastroduodenal causada por los AINE

La mejor manera de prevenir la lesión a la mucosa es evitar el uso de los AINE y sustituir la terapia con un agente menos tóxico para la mucosa gastroduodenal, como lo es el acetaminofén, salsalato o salicilato de magnesio.⁵⁷

Actualmente, se están utilizando dos protocolos que incluyen la continuación del uso de potentes AINE, estos son:

- ✓ Terapia concomitante
 - Sucralfato: no se ha demostrado un beneficio significativo en la prevención de úlceras debidas a uso prolongado de los AINE.¹
 - Antagonistas del receptor H₂: se ha mencionado que la dosis de 150 mg po bid[∞] de ranitidina puede ser suficiente para prevenir úlceras duodenales llegando a 100% de efectividad, mientras la prevención de úlceras gástrica es menor.¹⁴ Incluso, se han hecho estudios con dosis de 300 mg po bid[∞] como profilaxis con resultados alentadores.¹¹
 - Inhibidores de la bomba de protones: se ha demostrado claramente su superioridad sobre la ranitidina en la cicatrización de úlceras, pero en la prevención de las mismas los resultados han sido menos dramáticos. En un estudio reciente, se demostró que 16.3% y 4.2% de pacientes tratados con ranitidina desarrollaron úlcera gástrica y duodenal, respectivamente, mientras que la proporción con omeprazol fue de 5.2% y 0.5%; ambos después de seis meses de terapia con los AINE. También se ha mencionado a estos agentes como efectivos en la prevención de recurrencias de úlceras en terapia continua con los AINE.³²
 - Prostaglandinas: inicialmente Graham et al., habían propuesto la eficacia del misoprostol en la prevención de úlceras gastroduodenales debidas al uso de los AINE, ésto fue confirmado por él, años más tarde, con el único inconveniente de causar efectos adversos de forma más común que los demás medicamentos (dolor abdominal y diarrea).¹⁹ Éste medicamento es el único aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la profilaxis contra la lesión gastroduodenal causada por los AINE.⁵⁷

[∞] bid = bis in die

✓ Desarrollo de AINE más seguros

- Inhibidores selectivos de la COX-2: los más estudiados son el rofecoxib y el celecoxib. Éstos agentes son 100 veces más selectivos por la inhibición de la COX-2. El problema con éstos medicamentos, es que su uso prolongado puede aumentar el riesgo de eventos trombóticos en pacientes con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular.³³ Recientemente, se demostró que la expresión del ARN mensajero del gen que transcribe la COX-2 está aumentado en adenomas colorrectales y adenocarcinomas, por lo que éstos medicamentos podrían disminuir el riesgo de cáncer colorrectal.¹³

- Antiinflamatorios no esteroideos asociados a óxido nítrico: el óxido nítrico (ON) tiene un papel muy importante en la integridad de la mucosa gástrica, similar a los efectos de las prostaglandinas. Incluso, se ha sugerido que éstos dos actúan de forma sinérgica.⁵⁰ También se ha descrito que el ON estimula la enzima ciclooxigenasa, teniendo éstos compuestos efecto antiinflamatorio y antipirético efectivo.⁴⁰ El ON inhibe la agregación plaquetaria, similar a los AINE, pero no altera la función de la COX-1 ni produce lesión en la mucosa gástrica.⁵² Además, se está estudiando la función de éstos medicamentos como profilaxis contra isquemia miocárdica y cerebral.⁵⁷

- Se están desarrollando AINE más seguros, los cuales se encuentran en investigación, entre los que podemos mencionar: AINE asociados con fosfolípidos zwitterionic, factor básico de crecimiento fibroblástico y péptidos trefoil.⁵⁹

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A. Metodología

6.1 Tipo de estudio utilizado

Ensayo clínico controlado (experimental)

6.2 Sujeto de estudio

Ratas blancas de laboratorio (*ratus albinus*), cepa *Wistar*.

6.3 Población

Por criterio de conveniencia del investigador, el universo fueron cuarenta ratas blancas de laboratorio (*ratus albinus*) y las mismas tomadas como la unidad de observación.

6.4 Área de estudio

Bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Francisco Marroquín (UFM). El mismo, es utilizado prioritariamente para la realización de laboratorios de Fisiología y Cirugía Experimental, por los estudiantes de la Facultad de Medicina de la UFM. Su funcionamiento es por las mañanas y de lunes a viernes. El bioterio se encuentra en la región sur de la Facultad de Ciencias Médicas de la UFM. Éste consta de un área para el almacenamiento de instrumental aledaña al quirófano y, otra donde se encuentran los animales de experimentación, en jaulas individuales. Trabajan en el área un técnico de limpieza con

horario de 0800 a 1600 horas y un médico veterinario, encargado del funcionamiento del complejo.

El laboratorio de patología del Hospital General San Juan de Dios (HGSJD) se encuentra en el sexto nivel del ala norte. Entre las actividades a su cargo cuentan con la morgue, donde realizan las necropsias y cortes de las piezas enviadas para evaluación. Trabajan en el departamento, 8 técnicas de laboratorio y tres residentes, además de dos médicos patólogos. Dentro del mismo, existe un área de citología exfoliativa, en donde se analizan los Papanicolaou. Existe otra área para la preparación de los cortes, tinción y fijación y por último el archivo general con expedientes de los últimos 5 años.

6.5 Criterios de inclusión

- ✓ Peso de 200 a 400 gramos
- ✓ Machos
- ✓ Libres de enfermedades zoonóticas e infectocontagiosas
- ✓ Vacunación antirrábica reciente

6.6 Definición de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE MEDICIÓN
Eficacia de los medicamentos protectores de la mucosa gástrica	Estrechamente vinculado a la calidad de atención. Se aprecia por los resultados finales obtenidos en la salud de las personas, basada en una aplicación médica.	La presencia de hemorragia subepitelial, erosión, ulceración o perforación de la mucosa de estómago y duodeno.	<ul style="list-style-type: none"> - Observación macroscópica <ul style="list-style-type: none"> i. presencia de úlcera ii. presencia de perforación iii. localización - Observación microscópica <ul style="list-style-type: none"> i. área de hemorragia subepitelial ii. área de hiperemia iii. presencia de úlcera iv. presencia de perforación - % de ratas con presencia o ausencia de lesión gastroduodenal 	Cualitativa	Nominal

6.7 Método e instrumento de recolección de datos

Se utilizó una boleta de recolección de los hallazgos macroscópicos y microscópicos según grupo estudiado. (Anexo 1)

6.8 Ejecución

Se dividió el universo en cuatro grupos con la misma cantidad de ratas por grupo, así:

GRUPO	MEDICAMENTOS
No.1 Control. 10 ratas de laboratorio (<i>ratus albinus</i>) a las cuales se les sometió al mismo estrés de encierro que las demás ratas y a similar alimentación.	Solución salina intraperitoneal* qd.
No.2 Diclofenac. 10 ratas de laboratorio a las cuales se les aplicó diclofenac sódico a una dosis de 5 mg/kg de peso.	Diclofenac 1.5 mg intraperitoneal* qd.
No.3 Diclofenac + Ranitidina. 10 ratas de laboratorio a las cuales se les aplicó diclofenac sódico a una dosis de 5 mg/kg de peso; así como ranitidina a una dosis de 6 mg/kg de peso.	Diclofenac 1.5 mg intraperitoneal* qd. Ranitidina 1.8 mg intraperitoneal* qd.
No.4 Diclofenac + Omeprazol. 10 ratas de laboratorio a las cuales se les aplicó diclofenac sódico a una dosis de 5 mg/kg de peso; así como omeprazol a una dosis de 2 mg/kg de peso.	Diclofenac 1.5 mg intraperitoneal* qd. Omeprazol 0.6 mg intraperitoneal* qd.

* La administración intraperitoneal sustituyó a la administración intravenosa, ya que de lo contrario, sería técnicamente difícil de lograrlo.

Se aplicaron las dosis establecidas todos los días de lunes a domingo por las mañanas, durante 14 días. La aplicación del medicamento fue a cargo del investigador con el auxilio del médico veterinario y el técnico de limpieza. La aplicación se realizó colocando a la rata en una posición vertical, suspendida de la cola con la cabeza en la parte inferior. El médico veterinario realizaba una maniobra de abducción de las patas del animal y se inyectaba el medicamento en uno de los lados (intercalando día a día) del abdomen inferior con una angulación de 30 grados sobre la vertical. La jeringa utilizada fue la jeringa de insulina (1 ml) con aguja no desmontable.

Para calcular las dosis se estandarizó el peso de las ratas en 300 gramos (g), ya que todas estaban en el rango de 250-350 g al inicio del estudio. Luego se decidió, basándose en la farmacología clínica y conveniencia del investigador, a utilizar dosis calculadas por miligramos por kilo de peso (mg/kg), así, se utilizó el diclofenac a 5 mg/kg, la ranitidina a 6 mg/kg y el omeprazol 2 mg/kg. Posteriormente, se realizó dilución del medicamento con solución salina normal (SSN) para que la dosis necesaria para la prueba fuera de 0.5 ml para cualquiera de los medicamentos. (*Etapa 1*) (Anexo 2)

Luego de finalizado la etapa de experimentación, se procedió a sacrificar a los animales, mediante anestesia con éter inhalado y luego se les practicó la necropsia, observándose toda la cavidad peritoneal, así como órganos tales como el hígado, riñones, vejiga, aparato genital y todo la extensión del aparato gastrointestinal, así como los sitios de punción y músculos superficiales. En la necropsia, se realizó disección por planos y se identificó la burbuja gástrica en la parte alta del abdomen, luego se localizó el cardias en la parte mediosuperior del estómago y se cortó 1 cm por arriba del mismo. Posteriormente, se

localizó el antro-píloro y se identificó intestino delgado del cual se corto 10 cms de su trayecto. La pieza quirúrgica fue colocada en un frasco de vidrio con formol al 10% y luego enviada a patología. *(Etapa 2)*

Luego, el investigador realizaba junto con el médico patólogo la descripción macroscópica de los hallazgos encontrados de la pieza quirúrgica disecada (estómago y duodeno), teniendo como parámetro el instrumento de recolección de datos elaborado con anticipación. De la observación macroscópica se escogieron las áreas más afectadas para la posterior observación microscópica. *(Etapa 3)*

Para la preparación de los cortes histológicos, las biopsias escogidas de la pieza pasaron a través de un proceso de preparación para ser fijadas en hematoxilina-eosina. Luego, las piezas histológicas se observaron junto con el médico patólogo y los hallazgos anotados en el instrumento de recolección de datos. *(Etapa 4)*

6.9 Plan de tabulación y análisis estadístico

La tabulación de datos se realizó luego de la agrupación de los resultados obtenidos por grupos. Se realizó la tabulación organizando los resultados en dos grandes grupos, el primero de los sujetos que murieron antes de finalizado el estudio y el otro de los sujetos sacrificados al final de la terapia. Además, se cuantificó la presencia de úlceras en la observación macroscópica, úlceras en la observación microscópica y presencia de lesión subepitelial, así como infiltración linfocítica, entre otras.

Se cuantificó la presencia de áreas de hemorragia subepitelial, erosión, úlcera o perforación en los diferentes grupos obtenidos de las observaciones tanto macroscópicas como microscópicas.

El análisis de los resultados se realizó basándose en la presencia o ausencia de la lesión gástrica o duodenal, así como mortalidad y supervivencia, utilizando la prueba estadística de variancia unilateral por rangos de Kruskal-Wallis.

Luego, se analizaron los resultados y se presentaron de forma descriptiva. Así mismo, se utilizó la agrupación de datos, porcentajes y medidas de dispersión para determinar la magnitud de la lesión a la mucosa gástrica encontrada.

6.10 Bioética de la investigación

Este estudio experimental fue regulado por los aspectos bioéticos de la investigación en salud. Los principios y pautas fundamentales han sido descritos en varios documentos de

los cuales, la más reciente revisión del Tratado de Helsinki (1964), fue realizada en la reunión de la World Medical Association (WMA) en Tokio, en el año 1996.

Se define como *bioética*, el estudio sistemático de la conducta humana en el área de las ciencias de la vida y la atención a la salud, cuando ésta conducta se examina a la luz de valores y principios morales. Así mismo, la bioética aporta valores para fortalecer el sentido de deber, honestidad, desinterés y la responsabilidad humana lo que propicia la equidad, igualdad y solidaridad.⁷

Lo importante de la incorporación de la bioética en las investigaciones relacionadas a la salud es que conduce a asumir códigos de conducta universalmente aceptados donde el ser humano tiene un valor supremo, y la investigación aporta mejoramiento a sus condiciones de salud, educación, progreso y libertad.⁷

En éste estudio, se tuvo presente el propósito de la bioética en investigación: evitar la utilización de un ser vivo (sujeto experimental) en beneficio del ser humano con fines no bien definidos. Por lo que en la presente investigación se respetó al ser vivo (en este caso, las ratas); además de haber sido realizada por personas calificadas y bajo supervisión de un profesional médico clínicamente competente.

Se les dio cuidado especial a los animales por parte del médico veterinario, se les mantuvo en jaulas individuales durante todo el estudio, con comida y agua suficiente. Se evitó el maltrato y se sacrificaron a los animales cuando sufrían, entendiéndose éste sufrimiento como hemorragia gastrointestinal, paro cardiorespiratorio o intoxicación medicamentosa.

B. Recursos

1. Materiales físicos

- ✓ Equipo menor de cirugía
- ✓ Jeringas de 20 ml
- ✓ Jeringas 1 ml
- ✓ Medicamentos
 - Omeprazol
 - Ranitidina
 - Diclofenac
- ✓ Guantes quirúrgicos y descartables
- ✓ Jabón quirúrgico

- ✓ Solución salina
- ✓ Bolsas de plástico descartables
- ✓ Viruta
- ✓ Formol
- ✓ Frascos de vidrio pequeños
- ✓ Vacuna antirrábica
- ✓ Concentrado para ratas
- ✓ Una computadora personal con procesador de palabras, hoja electrónica y base de datos
- ✓ Una impresora láser
- ✓ Un ciento de hojas papel bond blanco tamaño carta
- ✓ Material de escritorio

2. Humanos

- ✓ Dr. Edgar Axel Oliva González. Médico y Cirujano. Medicina Interna. Profesor titular VIII del programa Externado de Medicina Interna y Coordinador de programas de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas, USAC. Jefe de Emergencia de Adultos área de Medicina Interna, Hospital General San Juan de Dios.
- ✓ Dr. Carlos Alvarado Dumas. Médico y Cirujano. Cirugía General. Cuidado de Quemaduras. Catedrático titular VIII del programa de Ciencias Clínicas, fase I. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de San Carlos de Guatemala.
- ✓ Dr. Carlos Antonio Mazariegos Bonilla. Médico y Cirujano. Patología. Profesor de Posgrado curso de Patología, Jefe unidad de Patología, Hospital General San Juan de Dios. Universidad de San Carlos de Guatemala.
- ✓ Dr. Marco Antonio Peñalonzo Bendfelt. Médico y Cirujano. Cirugía General. Cirugía Endócrina. Profesor de Pregrado Cirugía Endócrina. Hospital Universitario Esperanza. Jefe de Cirugía experimental. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Francisco Marroquín.
- ✓ Dr. Francisco Xavier Mendizábal De la Riva. Médico Veterinario. Encargado Bioterio Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Francisco Marroquín.
- ✓ Un estudiante de sexto año de la carrera de Médico y Cirujano, USAC.
- ✓ Técnico de limpieza laborante en el Bioterio, Señor Eder Tzoy Soc.

3. Institucionales

- ✓ Bioterio de la Facultad de Medicina UFM.
- ✓ Biblioteca de la Facultad de Medicina USAC.
- ✓ Biblioteca de la Facultad de Medicina UFM.

- ✓ Laboratorio de Patología del HGSJD.

4. Económicos

✓	40 Ratas blancas de laboratorio (<i>ratus albinus</i>)	Q 450.00
✓	Concentrado para ratas	Q 150.00
✓	Servicios Médico Veterinario	Q 1,500.00
✓	Medicamentos	Q 1,375.00
✓	Material y equipo de oficina	Q 200.00
✓	Impresión de tesis	Q 1,000.00
✓	Otros	<u>Q 775.00</u>
	Total	Q 5,450.00

VII. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

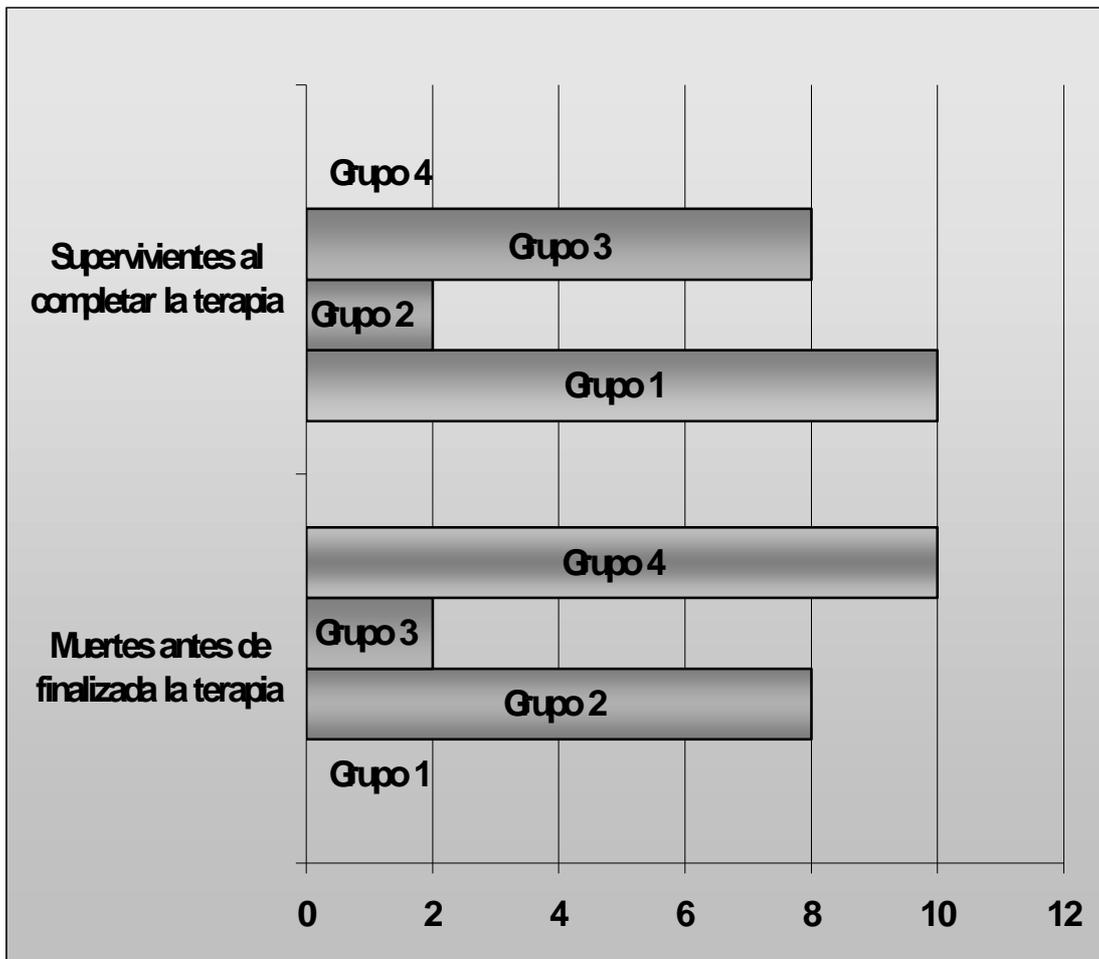
*“PROFILAXIS CONTRA LESIÓN GASTRODUODENAL PROVOCADA CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS:
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE RANITIDINA Y OMEPRAZOL.”*

*Estudio experimental realizado con 40 ratas blancas de laboratorio (*ratus albinus*) en el bioterio de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Francisco Marroquín. Noviembre 2001-Febrero 2002.*

CUADRO NO. 1
MORTALIDAD GENERAL

	MUERTES ANTES DE FINALIZADA LA TERAPIA	SUPERVIVIENTES AL COMPLETAR LA TERAPIA
Grupo 1	-	10
Grupo 2	8	2
Grupo 3	2	8
Grupo 4	10	-

GRÁFICA No. 1
MORTALIDAD GENERAL



El tratamiento completo se planificó en 14 días de administración del medicamento seleccionado por grupo. Al iniciar el estudio, se presentaron casos de muerte antes de completar el período. Así, del grupo con solución salina normal (SSN) el 100% de las ratas sobrevivió, en comparación con una mortalidad de 100% presentada por el grupo con diclofenac & omeprazol. Similar comportamiento tuvo el grupo con diclofenac con una mortalidad de 80%, contrastándose con un 80% de sobrevivida del grupo con diclofenac & ranitidina. Debido a los hallazgos de melena durante el estudio y en la necropsia, se determinó que la causa de muerte fue debido a hemorragia gastrointestinal superior (HGIS).

El estrés de encierro asociado al provocado con la administración del medicamento pudo desencadenar mayor lesión gástrica y sumada a la causada por el AINE, hacen de la HGIS la causa más probable muerte. A pesar de lo antes mencionado, el grupo control presentó una sobrevivida de 100%. Por lo que se debe considerar la labilidad del animal a la administración de medicamentos. En la necropsia no se encontró evidencia de muerte por punción de vísceras sólidas o huecas.

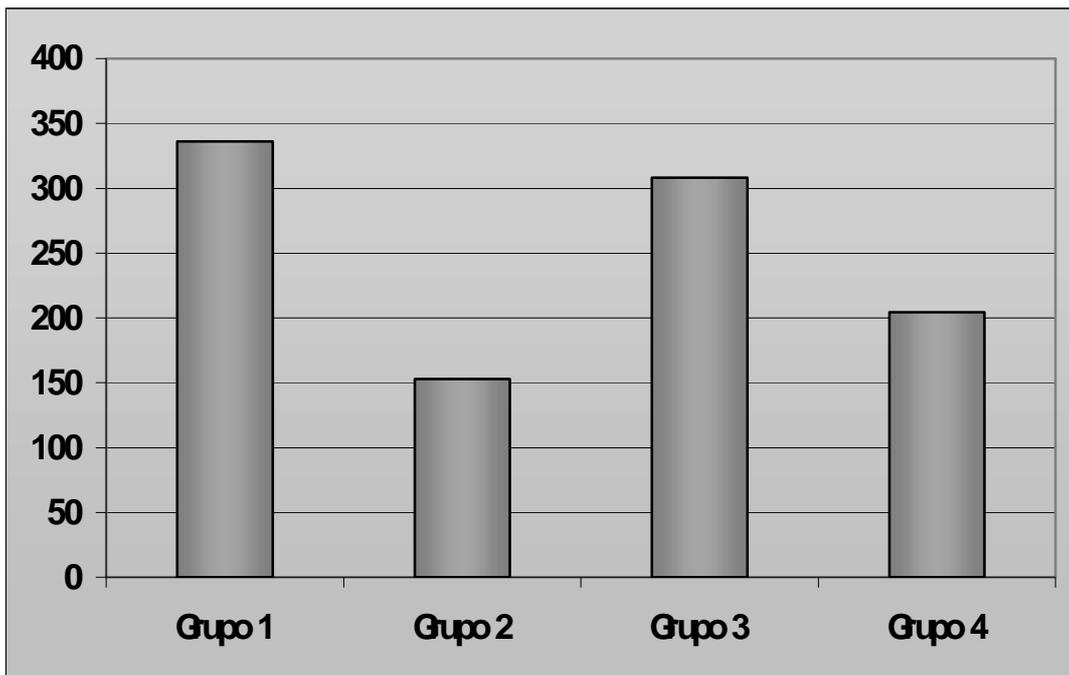
CUADRO No. 2
SOBREVIDA DE LAS RATAS INICIADA LA FASE DE EXPERIMENTACIÓN (EN HORAS)

GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
Rata	Horas*	Rata	Horas*	Rata	Horas*	Rata	Horas*
1	336	1	60	1	155	1	60
2	336	2	60	2	240	2	65
3	336	3	70	3	336	3	72
4	336	4	110	4	336	4	160
5	336	5	110	5	336	5	236
6	336	6	115	6	336	6	236
7	336	7	140	7	336	7	282
8	336	8	192	8	336	8	310
9	336	9	336	9	336	9	310

10	336	10	336	10	336	10	312
Promedio	336	Promedio	152.9	Promedio	308.3	Promedio	204.3

*la duración de la totalidad del estudio en horas fue de 336.

GRÁFICO No. 2
SOBREVIDA DE LAS RATAS INICIADA LA FASE DE EXPERIMENTACIÓN (EN HORAS)*



*Estudio Completo = 336 horas

Se observa que el promedio más bajo de sobrevida fue para el grupo con diclofenac (grupo 2), al cual se le estimó una sobrevida de 152.9 horas luego de iniciado tratamiento. Comparándose con la sobrevida del grupo con SSN que fue de 336 horas (estudio completo), quienes no tenían medicamento más que solución salina intraperitoneal, se evidencia que el uso de AINE aumenta al doble las posibilidades de muerte. Se consideró la muerte debido a la utilización del diclofenac y

comparándolo con los grupos con diclofenac & ranitidina y diclofenac & omeprazol (grupo 3 y 4, respectivamente), la ranitidina fue más efectiva para la prevención de la muerte por el uso del diclofenac. El grupo con diclofenac & omeprazol tuvo un promedio de sobrevida superior al grupo con diclofenac, sugiriendo que el omeprazol no fue capaz de evitar la muerte debido a hemorragia gastrointestinal superior, pero si logró un aumento de la sobrevida en 51.4 horas más que con el uso exclusivo del diclofenac. ($p < 0.005$)

CUADRO No. 3
HALLAZGOS PATOLÓGICOS ENCONTRADOS EN LA NECROPSIA

HALLAZGOS	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	Fallecidas*	Sacrificadas ^a						
Hematomas subcutáneos	-	1	-	-	-	6	3	-
Hematuria ^o	-	-	2	-	-	-	4	-
Líquido libre en cavidad peritoneal	-	-	-	-	-	1	5	-
Necrosis hepática	-	-	6	-	-	-	6	-

*Fallecidas = ratas que murieron durante el estudio, no completaron los 14 días de terapia.

^aSacrificadas = ratas que sobrevivieron durante los 14 días del estudio, completando la terapia.

^oHematuria = se interpretó como tal, al hallazgo de orina rojiza en la vejiga urinaria al realizar la necropsia.

A todas las ratas que fallecieron y a las que se sacrificaron al finalizar el estudio, se les realizó necropsia. Entre los hallazgos de necropsia, adicionales a los gastrointestinales, se presentaron: hematomas subcutáneos en sitios de punción (25% del total), necrosis hepática (30% del total), hematuria (15% del total) y líquido libre en la cavidad peritoneal (15% del total). El grupo con diclofenac & omeprazol fue el más afectado, encontrándose todos los hallazgos descritos en los sujetos que murieron antes de finalizar el estudio. Los hematomas subcutáneos se atribuyen a la constante inyección intraperitoneal, ya que 70% de los mismos aparecieron en el grupo que completó la terapia. Además, se atribuye éste hallazgo a la perforación de algunos vasos musculares superficiales, por la movilización constante del sujeto experimental al aplicar la dosis intraperitoneal.

La necrosis hepática presentada se atribuyó al uso del diclofenac, causando una insuficiencia hepática y/o acumulación de radicales tóxicos, tomando en cuenta que el mismo medicamento es metabolizado en el hígado y excretado en un 30% por la bilis.²² Éste efecto secundario se observó únicamente en las ratas que murieron antes de finalizada la etapa de experimentación, lo que supone que ésa pudo haber sido una de las causas de la muerte. Así mismo, se reporta que la ranitidina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática ya que esa es su vía de metabolismo, causando daño hepático agudo,^{9,41} que en el presente estudio no se evidenció.

La hematuria se considera como efecto adverso secundario al uso de diclofenac y omeprazol, debido a que ellos son excretados por el riñón y éstas mismas ratas pertenecen al grupo de muertes antes de la finalización del estudio, las cuales presuntamente murieron por colapso circulatorio llevándolas a insuficiencia renal aguda y lesión renal. Los hallazgos de líquido inflamatorio en la cavidad peritoneal se consideraron debido al colapso circulatorio, el cual causó una necrosis intestinal siguiéndole la perforación. Además se ha mencionado el metabolito activo del diclofenac, acyl glucoronide, como el responsable de la lesión en intestino delgado.⁵⁰

Los hallazgos antes descritos son de importancia, y para evaluar el grado de afección a órgano blanco se necesita de cortes histológicos de los mismos. Se ha demostrado que la ranitidina causa placas anastomóticas de hepatocitos, pero la tríada portal se mantiene intacta, mientras que con la utilización de diclofenac se evidencia dilatación de los sinusoides.³⁴ En lo referente al riñón, el uso del diclofenac mostró edema leve con atrofia tubular leve en un estudio similar.³⁴ Éstos efectos adversos deben de tenerse en cuenta para la utilización de los medicamentos y sería preciso realizar pruebas de laboratorio en forma de tamizaje. No se pueden asumir éstos efectos en el presente estudio, ya que no se analizó el hígado ni el riñón debido a que no forma parte de los objetivos de la investigación.

CUADRO NO. 4
GRADO DE AFECCIÓN A LA MUCOSA GÁSTRICA BASÁNDOSE EN
HALLAZGOS MACROSCÓPICOS (POR GRUPOS)

GRADO DE AFECCIÓN A MUCOSA GÁSTRICA	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	Fallecidas*	Sacrificadas ^a						

Leve (1 a 5 úlceras)	-	10	1	2	-	8	1	-
Moderado (5 a 15 úlceras)	-	-	3	-	1	-	-	-
Severo (más de 15 úlceras)	-	-	4	-	1	-	9	-

*Fallecidas = ratas que murieron durante el estudio, no completaron los 14 días de terapia.

ªSacrificadas = ratas que sobrevivieron durante los 14 días del estudio, completando la terapia.

El total de las ratas estudiadas presentaron úlceras gástricas a la observación macroscópica. La severidad de la úlcera fue clasificada así: presencia de 1 a 5 úlceras lesión leve, de 5 a 15 úlceras lesión moderada y más de 15 úlceras lesión severa. Del grupo con SSN el 100% presentó lesión gástrica leve, probablemente debido a la presencia del estrés por encierro, y el causado al aplicar la dosis intraperitoneal de solución salina. Del grupo con diclofenac se encontró un 40% con lesión severa en el grupo de terapia incompleta, mientras que los sujetos que cumplieron con los 14 días presentaron lesión leve (20%).

En el grupo con diclofenac & ranitidina, el 80% de las úlceras leve fueron encontradas al finalizar la terapia y las únicas con más de 5 úlceras en la mucosa gástrica murieron antes del período establecido, lo que de nuevo sugiere que la afección gástrica inició desde muy temprano y el rápido desarrollo las llevó a la muerte. Por último, el grupo con diclofenac & omeprazol presentó 90% de las úlceras gástricas de grado severo, todos fallecidos antes de finalizar el estudio. Éstos resultados confirman que los medicamentos llamados de protección gástrica, realmente no son tan eficaces para prevenir lesión en la mucosa gástrica como en la mucosa duodenal (ver más adelante).

Con base a los resultados obtenidos, la ranitidina fue más eficaz en prevenir lesión gástrica, sin embargo, produjo lesión de carácter mínimo. En cambio, el omeprazol fue menos eficaz, ya que no protegió la mucosa gástrica de la formación de úlceras y todos los que las desarrollaron murieron en el curso del tratamiento. Los resultados obtenidos contradicen los encontrados en humanos por Agrawal et al.², y Yeomans et al.⁶⁰, en los que se demuestra que los inhibidores de la bomba de protones son más efectivos que los H₂ antagonistas para la prevención de lesión gástrica.

CUADRO NO. 5
GRADO DE AFECCIÓN A LA MUCOSA GÁSTRICA BASÁNDOSE EN
HALLAZGOS MICROSCÓPICOS (POR GRUPOS)

GRADO DE AFECCIÓN A MUCOSA GÁSTRICA		GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
		Fallecidas*	Sacrificadas ^a						
Hemorragia subepitelial	Leve	-	-	5	-	1	-	3	-
	Moderada	-	-	1	-	-	-	3	-
	Severa	-	-	-	-	-	-	2	-
Erosión		-	-	2	-	-	-	4	-
Úlcera		-	-	1	-	-	-	-	-
Perforación		-	-	-	-	-	-	-	-
Regeneración celular		-	-	1	-	-	-	2	-
Invasión bacteriana		-	-	1	-	-	-	2	-

*Fallecidas = ratas que murieron durante el estudio, no completaron los 14 días de terapia.

^aSacrificadas = ratas que sobrevivieron durante los 14 días del estudio, completando la terapia.

En comparación con la observación macroscópica, en la observación microscópica no se observó tanta lesión gástrica. En las ratas a las cuales se les diagnosticó úlceras gástricas macroscópicamente se descartó lesión ulcerativa microscópicamente (e.g. grupo 1 y grupo 3). En cambio, el 50% del grupo con diclofenac presentó hemorragia subepitelial leve, 20% erosión, 10% úlcera y todos murieron prematuramente. Así mismo, en el grupo diclofenac & omeprazol, el 80% presentó hemorragia subepitelial de cualquier tipo y un 40% erosión. Se consideró que la discrepancia entre los hallazgos descritos por la observación macroscópica y la observación microscópica fue debida a la confusión de restos alimenticios, cuerpos extraños o incluso variaciones anatómicas de la mucosa (pliegues), por úlceras gastroduodenales.

Los mismos resultados conducen a decir que el omeprazol de nuevo falló en la protección de la mucosa gástrica y no sólo eso, sino que no previno la muerte ante el cuadro de hemorragia gastrointestinal superior. Se muestra que la lesión en la mucosa gástrica es la típica causada por los AINE: gastritis superficial (erosión) asociada a hemorragia subepitelial.⁵⁷ Aún así, el grupo con diclofenac & omeprazol presentó peores resultados que las ratas del grupo con diclofenac, tomando en cuenta que éstas últimas no tenían protector gástrico. Debido a esto, se tomó como factor asociado el estrés causado de forma exógena a la rata (administración de medicamento) y la susceptibilidad intrínseca del sujeto.

Otro hallazgo de importancia es la regeneración celular. La misma se observa en casos en los cuales la mucosa gástrica ha estado expuesta a grandes dosis o a terapia prolongada con los AINE, ya que la misma indica que el epitelio comienza a regenerarse luego de la lesión superficial provocada. El grupo con diclofenac y el grupo con diclofenac & omeprazol fueron los que presentaron la regeneración celular, siendo éstos mismos los únicos que presentaron lesión gástrica severa y presencia de erosión de la mucosa gástrica. Similares resultados obtuvieron Manocha y Venkataraman en ratas albinas, donde únicamente el grupo que tenía diclofenac presentó la regeneración celular y fibrosis.

La invasión bacteriana es asociada a falta de la capa epitelial en la mucosa gástrica (que en estos casos estaba ausente debido a la gastritis superficial), lo que conlleva a colonización bacteriana. Es de importancia señalar que comúnmente no se observan las bacterias en una preparación de hematoxilina-eosina a menos que existan colonias muy grandes, siendo necesario recurrir a la tinción de Giemsa.

CUADRO NO. 6
ESTADO Y LOCALIZACIÓN DE LAS ÚLCERAS GÁSTRICAS BASÁNDOSE EN
HALLAZGOS MACROSCÓPICOS (POR GRUPOS)

		LOCALIZACIÓN			ESTADO DE ÚLCERA		
		Antro-píloro	Fondo	Cuerpo	Activa	Crónica	Cicatrizada
Grupo 1	Fallecidas*	-	-	-	-	-	-
	Sacrificadas [‡]	3	8	-	5	-	5
Grupo 2	Fallecidas*	8	3	5	5	6	3
	Sacrificadas [‡]	1	1	-	1	-	1
Grupo 3	Fallecidas*	2	1	2	1	2	1

	Sacrificadas ^a	2	3	3	4	-	4
Grupo 4	Fallecidas [*]	7	5	10	7	8	5
	Sacrificadas ^a	-	-	-	-	-	-

*Fallecidas = ratas que murieron durante el estudio, no completaron los 14 días de terapia.

^aSacrificadas = ratas que sobrevivieron durante los 14 días del estudio, completando la terapia.

La presencia de úlceras gástricas se evidenció en todos los especímenes examinados. La localización de las mismas varió de rata en rata. En el grupo con SSN la tendencia fue el fondo gástrico (80%), mientras que en los demás grupos predominó la presencia de úlcera en el cuerpo y antro-píloro. Éstas úlceras se le atribuyen al uso del diclofenac. Wolfe también encontró una tendencia hacia el antro-píloro para la aparición de las úlceras debidas al uso de los AINE.⁵⁷ Del grupo con diclofenac & ranitidina, la frecuencia de úlceras fue menor que el grupo con diclofenac & omeprazol, siendo el cuerpo gástrico el más afectado de éste último grupo (100%).

Del grupo con SSN, 50% de las úlceras se encontraron activas, lo que se traduce en sangrando activo o de recién inicio, mientras la presencia de ulceración crónica fue nula. En cambio, la presencia de úlcera crónica en los demás grupos fue de importancia, ya que indica que la lesión inició varios días antes y el tejido gástrico reaccionó contra ellas, ya que gran porcentaje también presentó úlceras cicatrizadas. Se refuerza la teoría de que la lesión a la mucosa gástrica inicia minutos a horas más tarde de la dosis inicial con un AINE.⁵⁷

Comparando los resultados de los grupos con diclofenac & ranitidina y con diclofenac & omeprazol, se obtiene que la ranitidina protegió mejor la mucosa gástrica, mostrando 60% menos de ulceración crónica. Los resultados del grupo con diclofenac fueron también superiores que los del grupo con diclofenac & omeprazol en todas las categorías. Una vez más, contrastando éstos resultados con los obtenidos en humanos.^{2,60}

CUADRO NO. 7
PRESENCIA DE ÚLCERAS DUODENALES, ESTADO Y LOCALIZACIÓN
BASÁNDOSE EN HALLAZGOS MACROSCÓPICOS (POR GRUPOS)

	ÚLCERA DUODENAL	AFECCIÓN			ESTADO DE ÚLCERA		
		Leve	Moderada	Severa	Activa	Crónica	Cicatrizada
Grupo 1	Fallecidas [*]	-	-	-	-	-	-

	Sacrificadas ^a	2	2	-	-	2	-	-
Grupo 2	Fallecidas*	6	3	1	2	2	3	3
	Sacrificadas ^a	2	2	-	-	2	-	-
Grupo 3	Fallecidas*	2	1	1	-	1	2	-
	Sacrificadas ^a	6	6	-	-	5	-	1
Grupo 4	Fallecidas*	10	3	6	1	4	6	3
	Sacrificadas ^a	-	-	-	-	-	-	-

*Fallecidas = ratas que murieron durante el estudio, no completaron los 14 días de terapia.

^aSacrificadas = ratas que sobrevivieron durante los 14 días del estudio, completando la terapia.

No todas las ratas con úlcera gástrica presentaron úlcera duodenal. Del grupo con SSN, únicamente en el 20% se encontró úlcera duodenal, siendo activa en ambos casos pero no lo suficientemente grave para causar la muerte. Del grupo con diclofenac, el 80% presentó úlcera duodenal (60% murieron durante el estudio) mientras que del grupo con diclofenac & ranitidina el 80% las presentaron. Recordar que en la observación microscópica fue lo contrario, ningún espécimen presentó úlcera duodenal, apoyando a estudio realizados en humanos que encuentran una mejor protección duodenal que gástrica, al uso de la ranitidina.^{14,29} Del grupo con diclofenac & omeprazol, el 100% presentó úlcera duodenal. Al igual que con la ranitidina, éstos hallazgos no concuerdan con los encontrados mediante observación microscópica, ya que existe discrepancia entre los hallazgos descritos por la observación macroscópica y la observación microscópica, probablemente debida a la confusión de restos alimenticios, cuerpos extraños o incluso variaciones anatómicas de la mucosa (pliegues), por úlceras gastroduodenales. (ver cuadro 5)

El grupo con omeprazol fue a quién más se encontró lesión duodenal, con un 60% de afección moderada (más de 5 y menos de 15 úlceras) y de éstas, todas eran crónicas. Un 40% presentó los tres estados de la úlcera, activa, crónica y cicatrizada. Todos los especímenes murieron durante la terapia. Mientras tanto, en el grupo con ranitidina, el 75% de las úlceras duodenales eran de afección leve (menos de 5 úlceras) y 62.5% eran aún activas, de las ratas que finalizaron el tratamiento. En estudios realizados en humanos, se observa otro comportamiento, siendo el omeprazol superior a la ranitidina para la prevención de úlcera duodenal.^{36,49,60}

El grupo con diclofenac mostró similar tendencia entre la aparición de úlceras duodenales de grado leve en las ratas que murieron antes de finalizar el estudio, así como las supervivientes. Pero la aparición de afecciones más graves (afección moderada-severa) y diferentes estados de las úlceras fueron muy superiores en las ratas que murieron prematuramente en comparación con las que completaron la terapia. Ésto muestra que desde pocas horas luego de iniciado el medicamento, la lesión gastroduodenal puede ser tan severa y múltiple que conlleva a la muerte. Si en cambio no lo

hace, la misma causa regeneración celular y reparación de la mucosa, con posterior cicatrización de las lesiones.

De nuevo, el grupo con diclofenac & omeprazol fue el más afectado, por lo tanto, el omeprazol no es eficaz para la prevención de úlceras duodenales y fue muy inferior a la ranitidina, contradiciendo los resultados obtenidos en otros estudios.⁶⁰ Pero aún con ranitidina, éste grupo no demostró ser mejor que el grupo con diclofenac. Por lo que las propiedades protectoras de la ranitidina en la mucosa duodenal están por encima de su capacidad de protección gástrica.

CUADRO No. 8
PRESENTACIÓN DE MELENA LUEGO DE INICIADO EL TRATAMIENTO

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
No. ratas con melena	-	10	8	9
Porcentaje (%)	0	100	80	90

La presencia de melena durante el tratamiento fue seguida de cerca. Se consideró que con el hallazgo de heces negras en más de tres deposiciones era melena y la misma debido a sangrado gastrointestinal superior. Del grupo con SSN, ningún espécimen presentó melena. Mientras que del grupo con diclofenac, el de diclofenac & ranitidina y el de diclofenac & omeprazol, presentaron melena en el 100%, 80% y 90%, respectivamente. De éstas, la mayoría murieron antes de finalizar el estudio (ver cuadro 1)

CUADRO NO. 9
PRESENCIA DE INFLAMACIÓN Y CÉLULAS PREDOMINANTES
BASÁNDOSE EN HALLAZGOS MICROSCÓPICOS

	INFLAMACIÓN			CÉLULAS PREDOMINANTES		
	Leve	Moderada	Severa	Linfocitos	Neutrófilos	Células Plasmáticas

Grupo 1	Fallecidas*	-	-	-	-	-	-
	Sacrificadas ^a	8	2	-	8	2	1
Grupo 2	Fallecidas*	7	1	-	8	1	-
	Sacrificadas ^a	1	1	-	2	1	-
Grupo 3	Fallecidas*	2	-	-	2	-	-
	Sacrificadas ^a	7	1	-	8	-	-
Grupo 4	Fallecidas*	7	2	1	10	3	1
	Sacrificadas ^a	-	-	-	-	-	-

*Fallecidas = ratas que murieron durante el estudio, no completaron los 14 días de terapia.

^aSacrificadas = ratas que sobrevivieron durante los 14 días del estudio, completando la terapia.

La presencia de inflamación indica una lesión superficial a la mucosa intestinal. En éste caso, los AINE causaron una gastritis superficial. Del grupo con SSN, el 80% presentó inflamación a la observación microscópica con un 100% de predominio linfocitario. Éste es el mismo tipo de célula predominante en el estudio realizado por Manocha en ratas albinas.³⁴ Así mismo, hay que considerar que la presencia de linfocitos en la mucosa gástrica es hasta cierto punto normal.

Del resto de grupos, 100% de las ratas tenían algún grado de inflamación (predomino el grado leve) y la célula predominante fue el linfocito en un 100%. Del grupo con diclofenac, 20% presentaron inflamación moderada (una muerte prematura y otra cumplió la terapia completa) y el resto inflamación leve. Del grupo con diclofenac & ranitidina, el 90% tuvo inflamación leve y del grupo con diclofenac & omeprazol, el 20% con inflamación moderada, 10% con inflamación severa y el resto leve. Todas ellas murieron durante la terapia. Además de linfocitos, también se encontraron neutrófilos en la mucosa y submucosa gástrica y no duodenal, indicando una gastritis superficial aguda, lesión típica de los AINE.

VIII. CONCLUSIONES

- 1.** En los casos que se sospecha lesión gastroduodenal a la observación macroscópica, es necesario confirmar el diagnóstico con la toma de biopsia y observación microscópica.
- 2.** La ranitidina fue superior al omeprazol en la prevención de hemorragia subepitelial, erosión, úlcera gástrica y úlcera duodenal.
- 3.** El estrés exógeno produce inflamación en la mucosa gástrica, así como erosión y úlcera, aunque en menor grado que con el insulto del uso de los AINE.

4. La ranitidina es el medicamento de elección en la prevención de enfermedad gastroduodenal, luego de la administración de AINE parenteral.

IX. RECOMENDACIONES

1. Al iniciar tratamiento con un medicamento de los AINE, se recomienda el uso simultáneo de un protector gástrico, principalmente la ranitidina.
2. El uso de endoscopia gástrica con la toma de biopsia para estudio microscópico como método de diagnóstico definitivo para la enfermedad gastroduodenal.

3. Utilizar medicamentos analgésicos de las nuevas generaciones de AINE, que producen menos enfermedad gastroduodenal.

X. RESUMEN

En el presente estudio (de tipo experimental), se presentan los resultados del uso de Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en un escenario de terapia sub-aguda (14 días), para provocar complicaciones gastroduodenales con el uso de diclofenac y su prevención con protectores gástricos del tipo de ranitidina y omeprazol. Se realizó el trabajo con 40 ratas albinas de la cepa Wistar, a las cuales se les dividió en cuatro grupos, así:

- a.) grupo 1 (control). solución salina normal.
- b.) grupo 2 (diclofenac). Diclofenac sódico a 5 mg/kg de peso.
- c.) grupo 3 (diclofenac & ranitidina). Diclofenac sódico a 5 mg/kg de peso y ranitidina a 6 mg/kg de peso.
- d.) grupo 4 (diclofenac & omeprazol). Diclofenac sódico a 5 mg/kg de peso y omeprazol a 2 mg/kg de peso.

Obteniéndose los siguientes resultados: el grupo con mayor daño al tracto gastroduodenal fue el grupo con diclofenac & omeprazol, ya que 80% presentó hemorragia subepitelial y 40% erosión. Se encontró mejor protección gástrica en el grupo con diclofenac & ranitidina quienes no presentaron ningún tipo de complicación gastroduodenal. Se concluye que la ranitidina fue superior al omeprazol para la prevención de lesión gastroduodenal de cualquier tipo.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agrawal N, Roth S, Graham DY, et al. Misoprostol compared with sucralfate in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 1991;115:195-200.
2. Agrawal N, Safdi M, Wruble L, et al. Effectiveness of lansoprazole in the healing of NSAID-induced gastric ulcer in patients continuing to take NSAID's. Gastroenterology 1998;114:A52-A53.
3. Barkin J. The relationship between helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998;105:22S-27S.
4. Berne RM, Levy MN. Physiology. Fourth Edition. USA. Mosby. 1998. 1131 p.
5. Bianchi Porro G, Parente F, Imbesi V, Montrone F, Caruso I. Role of helicobacter pylori in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcer in long term NSAID users: response to omeprazol dual therapy. Gut 1996;39:22-6.
6. Brooks PM, Day RO. Non-steroidal anti-inflammatory drugs – differences and similarities. N Eng J Med 1991;324:1716-25.

7. Castañeda S, Charnaud LM, Mazariegos CE, Palacios A, et al. Boletín informativo sobre bioética. Edición 01-2001. Guatemala. Editorial Universitaria. 2001. 6 p.
8. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al. Randomized trial of eradication of helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 1997;350:975-9.
9. Craig CR, Stitzel RE. Modern Pharmacology. Fourth Edition. USA. Little, Brown and Company. 1994. 907 p.
10. Davies J, Collins AJ, Dixon SAJ. The influence of cimetidine on peptic ulcer in patients with arthritis taking anti-inflammatory drugs. Br J Reumathol 1986;24:54-8.
11. Delgado M, Zambrana JL, Díez F. Upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen. N Eng J Med 2001;344(18):corres-1398.
12. Dreser H. Pharmacologisches über aspirin (acetylsalicyl-säure). Pflugers Arch 1899;76:306-18
13. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. Gastroenterology 1994;107:1183-8.
14. Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, Wood JR. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a controlled trial of ranitidine. BMJ 1988;297:1017-21.
15. Fawcett DW. Histología. Duodécima Edición. España. Interamericana McGraw-Hill. 1995. 1044 p.
16. Gabriel SE, Jaakkimaiten L, Bombardier C. Risk of serious gastrointestinal complications related to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. Ann Inter Med 1991;115:787-96.
17. García-Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994;343:769-72.

18. Graham DY, Smith JL, Holmes DI, Davis RO. Non-steroidal anti-inflammatory effect of sulindac sulfoxide and sulfide on gastric mucosa. Clin Pharmacol Ther 1985;38:65-70.
19. Graham DY, White RH, Moreland LW, et al. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritic patients taking NSAID's. Ann Intern Med 1993;119:257-62.
20. Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and increase risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med 1991;114:257-63.
21. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. Novena Edición. México. Interamericana McGraw-Hill. 1997. 1177 p.
22. Hardman JG, Limbird LE, et al. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. México. McGraw-Hill Interamericana, 1997. 1907 p.
23. Hawkey CJ, Karrasch JA, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. N Eng J Med 1998;338(11):727-34.
24. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomized controlled trial of helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drug: HELP NSAID study. Lancet 1998;352:1016-21.
25. Henry D, Lim LL-Y, García Rodríguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. BMJ 1996;312:1563-6.
26. Jensen DM, Cheng S, et al. A controlled study of ranitidine for the prevention of recurrent hemorrhage from duodenal ulcer. N Eng J Med 1994;330(6):382-6.
27. Johnson LR, et al. Physiology of the Gastrointestinal Tract. Second Edition. New York. Raven Press. 1987. 487 p.
28. Kim JG, Graham DY. Helicobacter pylori infection and development of gastric or duodenal

- ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. Am J Gastroenterol 1994;89:203-7.
29. Lancaster-Smith MJ, Jaderberg ME, Jackson DA. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drugs associated gastric and duodenal ulcer. Gut 1991;32:252-5.
30. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, et al. Risk of bleeding peptic ulcer associated with Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet 1994;343:1075-8.
31. Lanza FL, Royer GL Jr, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. N Eng J Med 1980;303:136-8.
32. Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Am J Gastroenterology 1998;93:2037-46.
33. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini JA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:272-7.
34. Manocha S, Venkataraman S. Pharmacological and histopathological evaluation of ulcer formation and end organ toxicity by NSAID's with concurrent ranitidine treatment in aged rats. 6th Internet World Congress for Biomedical Sciences, poster #130. www.uclm.es/inabis200
35. Morales JC. Nuevas alternativas metodológicas para la modernización de la enseñanza en medicina: aprendizaje basado en problemas (ABP), medicina basada en evidencias (MBE). Rev Guatem Cir 2000; 9(3):81-2.
36. Oddsson E, Gudjonsson H, Thjodleifsson B. Comparison between ranitine and omeprazol for protection against gastroduodenal damage caused by naproxen. Scand J Gastroenterol 1992;27:1045-8.
37. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Ann Intern Med 1991;114:735-40.
38. Quiroz F. Tratado de Anatomía Humana. Octava Edición. México. Porrúa, S.A. 1971 3 t.

39. Robinson MG, Griffin JW Jr, Bowers J, et al. Effect on ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Dig Dis Sci 1989;34:424-8.
40. Salvemini D, Misko TP, et al. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. Proc Natl Acad Sci USA 1993;90:7240-4.
41. Shannon MT, Wilson BA, Stang, CL. Appleton & Lange's 2001 Drug Guide. USA. Appleton & Lange, 2001. 1512 p.
42. Schoen RT, Vender RJ. Mechanism of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. Am J Med 1989;86:449-58.
43. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. Arch Intern Med 1993;153:1665-70.
44. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, Shi H, Hatonm HT, Fries JE. Gastrointestinal tract complications of non steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. Arch Intern Med 1996;156:1530-6.
45. Singh G, Triadafilopoulus G. Epidemiology of NSAID-induced GI complications. J Rheumatol 1999;26:Suppl 26:18-24.
46. Taha AS, Hudson N, et al. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. N Eng J Med 1996;334(22):1435-39.
47. Testut L, Latarjet A. Compendio de Anatomía Descriptiva. Vigésimosegunda Edición. Salvat. 1972. 780 p.
48. Vane JR, Flower RJ, Botting RM. History of aspirin and its mechanism of action. Stroke 1990;21:Suppl:IV-12—IV-23.
49. Walan A, Badder JP, et al. Effect of omeprazol and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. N Eng J Med 1989;320(2):69-75.

50. Wallace J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastropathy: the second hundred years. Gastroenterology 1997;112:1000-16.
51. Wallace JL, Kennan CM, Granger DN. Gastric ulceration induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. Am J Physiol 1990;259:G462-G467.
52. Wallace JL, McKinght W, et al. Anti-thrombotic effects of a nitric oxide-releasing gastric-sparing aspirin derivative. J Clin Invest 1995;96:2711-8.
53. Wallace JL, McKinght W, Miyasika M, et al. Role of endothelial adhesion molecules in NSAID-induced gastric mucosal injury. Am J Physiol 1993;265:G993-G998.
54. Walsh JH, Dockray GJ. Gut Peptides: biochemistry and physiology. New York. Raven Press. 1994. 221 p.
55. Walt RP. Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal ulceration. N Eng J Med 1992;327(22):1575-1580.
56. Whittle BJR. Mechanism underlying gastric mucosal damage induced by indomethacin and bile salts, and the action of prostaglandins. Br J Pharmacol 1977;60:455-60.
57. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. N Eng J Med 1999;340(24):1888-1899.
58. Wolfe MM, Soll AH. The physiology of gastric acid secretion. N Eng J Med 1988;319(7):1707-15.
59. Wolfe MM. Future trends in the development of safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998;105:Suppl 5A:44S-52S.
60. Yeomans ND, Tulassay Z, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. N Eng J Med 1998;338(11):719-26.

XII. ANEXOS

I.

Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Sexto año. Fase III
Unidad de Tesis

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Profilaxis contra lesión gastroduodenal provocada con antiinflamatorios no esteroideos: estudio comparativo entre ranitidina y omeprazol.”

Responsable: Sergio Alejandro Carrillo M.

A. Observación Macroscópica

Grupo No. _____ Rata No. _____

1. Contenido Gástrico? hemorrágico alimenticio
 ausente
2. Presencia de úlceras en mucosa gástrica?
 Sí No
3. Cuántas existen? 1 a 5 (leve) 5 a 15 (moderado)
 más de 15 (severo)
4. Localización. antro-píloro fondo cuerpo
5. Estado de la úlcera. activa (roja) crónica (negra)
 cicatrizada (blanca)
6. Presencia de úlceras en mucosa duodenal?
 Sí No
7. Cuántas existen? 1 a 5 (leve) 5 a 15 (moderado)
 más de 15 (severo)
8. Estado de la úlcera. activa (roja) crónica (negra)
 cicatrizada (blanca)
9. Otros hallazgos: _____

B. Observación Microscópica

Grupo No. _____ Rata No. _____

1. Presencia de inflamación?

Sí

No

2. Qué clases de células predominan en el área de inflamación?

Neutrófilos

Linfocitos

Macrófagos-monocitos

Células plasmáticas

Eosinófilos

Mixto

3. Presencia de áreas con hemorragia subepitelial?

Sí

No

4. Presencia de áreas con erosión?

Sí

No

5. Presencia de áreas con úlceras?

Sí

No

6. Presencia de áreas con perforación?

Sí

No

7. Presencia de regeneración celular? (tejido de granulación).

Sí

No

8. Presencia de invasión bacteriana?

Sí

No

9. Otros hallazgos: _____

II.

CÁLCULO DE LAS DOSIS NECESARIAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.

Diclofenac 5 mg/kg (1 ampolla de 3 ml equivale a 75 mg de diclofenac)

1 rata = 300 g = 1.5 mg = 0.06 ml + 0.44 ml solución salina normal = 0.5 ml dosis total

Ranitidina 6 mg/kg (1 ampolla de 5 ml equivale a 50 mg de ranitidina)

1 rata = 300 g = 1.8 mg = 0.18 ml + 0.44 ml solución salina normal = 0.5 ml dosis total

Omeprazol 2 mg/kg (1 ampolla de 10 ml equivale a 40 mg de omeprazol)

1 rata = 300 g = 0.6 mg = 0.15 ml + 0.44 ml solución salina normal = 0.5 ml dosis total

*“PROFILAXIS CONTRA LESIÓN GASTRODUODENAL PROVOCADA CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS:
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE RANITIDINA Y OMEPRAZOL.”*

Sergio Alejandro Carrillo Meléndez
Carné 9617795
Guatemala de la Asunción, Febrero 2002

Asesor:
Dr. Edgar Axel Oliva González

Revisor:
Dr. Carlos Alvarado Dumas

TÍTULO

**PROFILAXIS CONTRA LESIÓN GASTRODUODENAL PROVOCADA CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS:
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE RANITIDINA Y OMEPRAZOL.**

SUBTÍTULO

Estudio experimental realizado con 40 ratas blancas de laboratorio (*ratus albinus*) en el bioterio de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Francisco Marroquín. Noviembre 2001-Febrero 2002.

ÍNDICE

	Página
1. Introducción.....	1
2. Definición y análisis del problema.....	2
3. Justificación.....	3
4. Objetivos.....	4
5. Revisión bibliográfica.....	5
5.1 Anatomía general.....	5
5.2 Histología.....	7
5.3 Fisiología.....	7
5.4 Farmacología.....	12
5.5 Complicaciones gastrointestinales del uso de los AINE.....	17
6. Materiales y Métodos.....	24
6.1 Metodología.....	24
6.2 Recursos.....	28
7. Presentación y análisis de resultados.....	30
8. Conclusiones.....	43
9. Recomendaciones.....	44
10. Resumen.....	45
11. Referencias bibliográficas.....	46
12. Anexos.....	52