

3  
24.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**Trabajo Final Escrito de la Práctica  
Profesional Supervisada**

**GASTRITIS RELACIONADA AL USO DE  
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES**

**En la Modalidad de:  
Medicina, Cirugía y Zootecnia de Perros y Gatos**

**PRESENTADO ANTE LA DIVISION  
DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE:  
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**P O R**

**JOSE NICOLAS ALVAREZ FLORES**

**ASESOR: MVZ. ESP. FAUSTO REYES DELGADO**



**México, D. F.**

**Febrero de 1998**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TRABAJO FINAL ESCRITO DE LA PRACTICA PROFESIONAL SUPERVISADA**

**GASTRITIS RELACIONADA AL USO DE ANTIINFLAMATORIOS  
NO ESTEROIDALES.**

**En la modalidad de:**

**Medicina, Cirugia y Zootecnia de Perros y Gatos  
Presentado ante la División de Estudios Profesionales  
de la  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia  
de la  
Universidad Nacional Autónoma de México  
para la obtención del título de  
Médico Veterinario Zootecnista**

**POR : ALVAREZ FLORES JOSE NICOLAS.**

**ASESOR: MVZ. ESP. FAUSTO REYES DELGADO.**

**México, D.F. Febrero de 1995.**

268277

**DEDICATORIA:**

DEDICO LA PRESENTE, A LA MEMORIA DE MI ABUELITA AMELIA CARRO,  
ASI COMO A TODAS AQUELLAS PERSONAS QUE DIRECTA O  
INDIRECTAMENTE, CONTRIBUYERON AL LOGRO MAS ANHELADO DE MI  
PERSONA; EL LLEGAR A LA CONCLUSION DE ESTA CARRERA  
PROFESIONAL.

A MIS PADRES Y HERMANOS.... GRACIAS.

## AGRADECIMIENTOS

A LA FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA POR HABER BRINDADO LA OPORTUNIDAD DE ESTUDIAR, ASI COMO AL HOSPITAL DE PEQUEÑAS ESPECIES POR HABERME DADO LA OPORTUNIDAD DE REALIZAR LA PRACTICA PROFESIONAL, SUPERVISADA.

A MI ASESOR M.V.Z. FAUSTO REYES D., POR SU PACIENCIA Y AYUDA QUE ME BRINDO DURANTE LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

A TODOS MIS AMIGOS DE LA FMVZ LOS CUALES FORMAN PARTE IMPORTANTE EN MI VIDA Y ESPECIALMENTE A MIS AMIGAS SILVIA REYES Y MALINALLI L. POR LA GRAN AYUDA QUE ME BRINDARON PARA LA REALIZACION DE ESTE TRABAJO.

AL SNIM POR SU GRAN AYUDA Y AMISTAD QUE ME BRINDARON ANTES Y DURANTE EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.

A MI SOBRINO ERICK MONTIEL A., POR HABER LLEGADO, PARA COMPARTIR LA ULTIMA ETAPA DE MI CARRERA.

**GASTRITIS RELACIONADA AL USO DE ANTIINFLAMATORIOS  
NO ESTEROIDALES (AINEs).**

**RESUMEN**

**ALVAREZ FLORES, JOSE NICOLAS.** Gastritis relacionada al uso de antiinflamatorios no esteroidales. Estudio recapitulativo 1988-1994: Práctica profesional supervisada en la modalidad de medicina, cirugía y zootecnia en pequeñas especies (bajo la supervisión de M.V.Z. ESP. **Fausto Reyes Delgado**).

El presente trabajo es la recopilación de la información más actualizada acerca de los antiinflamatorios no esteroidales con la finalidad de proporcionar una guía práctica al M.V.Z.

Se hace énfasis en la fisiología de la secreción ácida y barrera mucosal gástrica, el mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroidales y su daño a la barrera mucosal gástrica, así como a el tratamiento más adecuado.

## INTRODUCCION

En medicina veterinaria es común el uso de antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), debido a sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas, sin embargo es frecuente que ocasione erosión y ulceración gástrica al provocar el rompimiento de la barrera mucosal gástrica. Debido a su uso indiscriminado es común la presentación de gastritis o ulceración gastrointestinal, o a un intervalo de dosis mal planteado o al desconocimiento de su cinética. Estas fallas son frecuentes ya que los dueños o médicos cirujanos recetan a sus animales como si fueran humanos desconociendo que la cinética de estos fármacos es diferente en los perros y gatos. Es común que médicos veterinarios prescriban AINEs sin conocer su dosis, intervalo de administración, vida media, toxicidad, etc. (1,2,3,4,5,6,8,9,12,14,15,16,17,18,19,20,22,23,24,25,26)

Los antiinflamatorios no esteroidales causan ulceración debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas debido a su mecanismo de acción de bloquear a la enzima ciclo-oxigenasa. Generalmente se acepta que los antiinflamatorios no esteroidales pueden causar daño agudo ó crónico a la mucosa gastroduodenal, para esto se han propuesto 2 mecanismos.

1).- Deficiencia en la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa, con esto se altera

un mecanismo común de defensa de la mucosa gástrica dependiente de prostaglandinas, por lo que se afectan la secreción de: moco, bicarbonato, velocidad de regeneración de epitelio gástrico y flujo sanguíneo.

2).- Daño físico - químico directo de estas drogas sobre la mucosa gástrica y duodenal destruyendo la barrera mucosal gástrica provocando la difusión de iones hidrógeno con el subsecuente daño tisular.

La barrera mucosal gástrica esta formada por varios elementos. 1) el moco es secretado por células especializadas, formando un gel insoluble de glicoproteinas que se adhiere a la mucosa. 2) la secreción de bicarbonato es estimulada por el ácido clorhídrico mediada por prostaglandinas I<sub>2</sub> y E<sub>2</sub>, el gel de moco atrapa esta secreción de bicarbonato formando un gradiente que mantiene el pH de la superficie de la mucosa a niveles fisiológicos. 3) la vascularización gástrica provee de oxígeno y nutrientes necesarios para mantener la capa protectora moco-bicarbonato y soportar la conversión rápida de células epiteliales, por lo que la mucosa tiene una gran habilidad para reparar daños de la superficie. 4) las prostaglandinas están dentro de los mecanismos de defensa de la mucosa. (1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 15, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 25)



**OBJETIVOS:**

- 1.- Ofrecer de manera sencilla y rápida la fisiopatología de la gastritis ocasionada por los antiinflamatorios no esteroidales.
  
- 2.- Aportar un conocimiento sobre el mecanismo de acción de las drogas utilizadas en el tratamiento de gastritis ocasionada por antiinflamatorios no esteroidales.

## PROCEDIMIENTO

Para la realización de este trabajo se utilizó la información mas relevante de 1988-1994; obtenida de las revistas y libros referentes al tema, estos se obtuvieron y consultaron en la biblioteca y hemeroteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, así como de clínicas que participaron en la práctica profesional supervisada.

## ANATOMIA MACROSCOPICA DEL ESTOMAGO

El estómago tiene función de reservorio de alimentos y digestión, esta digestión esta dada en gran parte por el ácido clorhídrico. Y se localiza hacia la izquierda de la linea media, se relaciona con hígado, bazo, duodeno y páncreas y se divide en 5 regiones:

- 1.- Cardias.
- 2.- Fondo.
- 3.- Cuerpo.
- 4.- Antro.
- 5.- Píloro.

El aporte sanguíneo está dado por las ramas hepáticas y esplénicas del tronco celiaco, que dan lugar a su vez a las arterias gastroepiploicas derecha e izquierda; las venas satélites de las arterias drenan en la vena

gastroduodenal a la derecha y la vena esplénica a la izquierda, ambas drenan a la vena porta. El drenaje linfático es a través de los nódulos linfáticos hepáticos derecho e izquierdo. La inervación está dada por ramas del nervio vago y ramas del simpático; la inervación simpática se extiende a partir del plexo celiaco. la inervación parasimpática estimula la motilidad y la secreción de ácido clorhídrico, pepsina y gastrina.

La pared del estómago consta de una capa externa serosa compuesta de peritoneo visceral, una capa media muscular formada de fibras longitudinales y fibras circulares y una capa interna mucosa de epitelio simple columnar. (3,9,23,25)

#### **ANATOMIA MICROSCOPICA DEL ESTOMAGO**

En el estómago se encuentran 3 tipos de regiones glandulares: Cardíaca, Fúndica (gástrica) y pilórica; estas glándulas se abren en la base de las criptas gástricas y se extienden profundamente dentro de la mucosa.

**Región de las glándulas cardiales:** Las glándulas cardiales están en una estrecha zona alrededor del cardias y su función es la producción de moco.

**Región de las glándulas fúndicas :** Esta región incluye al fondo y al cuerpo del estómago; estas glándulas intervienen en la producción de ácido clorhídrico y pepsinógeno. Los tipos celulares que componen las glándulas

fúndicas son las células principales, las parietales, las mucosas y las argentafines. Las células principales se concentran sobre todo en la base de la glándula y actúan en la producción de pepsinógeno. Las células parietales u oxínticas están dispersas a lo largo de la porción media de la glándula y producen ácido clorhídrico. Las células argentafines son de naturaleza endocrina y se encuentran esparcidas a lo largo de las glándulas gástricas. Las células mucosas son relativamente escasas en cantidad y se encuentran en la región del cuello glandular.

**Región de las glándulas pilóricas:** Se encuentran en la región antral del estómago, el principal tipo de célula es la célula mucosa. En la región glandular media hay muchas células que contienen gastrina (Células G) que son piramidales y extienden largos procesos dentro de la luz para detectar la naturaleza y el pH del contenido gástrico, cuando son activadas liberan la hormona gastrina, un potente estimulador de la secreción de ácido clorhídrico (3,7,10,11,23,25).

## **FISIOLOGIA**

El Estómago tiene 3 funciones importantes :

- 1).- Actua como un reservorio de alimento.
- 2).- Mezcla el alimento con las secreciones gástricas e inicia el proceso de digestión.
- 3).- Gradualmente vacia esta mezcla hacia el intestino.

El ácido clorhídrico secretado por las glándulas del estómago ayuda a la digestión de proteínas, proporciona el pH necesario para que la pepsina pueda iniciar la digestión de proteínas y estimula el flujo biliar y pancreático. (3,7,10,11,23,25)

En el perro (y posiblemente en el gato) a diferencia de otras especies, el jugo gástrico no es secretado continuamente (1).

La secreción de ácido clorhídrico se inicia con el transporte de  $H^+$  desde el citoplasma hacia la luz por medio de la ATPasa de  $H^+$  y  $K^+$  de las células parietales; la fuente primaria del  $H^+$  secretado proviene de la disociación del agua en iones hidrógeno e iones hidroxilo en el citoplasma celular, el  $H^+$  formado de esta manera es rápidamente secretado por transporte activo hacia la luz gástrica en intercambio por  $K^+$  mediante la ATPasa de  $H^+$  y  $K^+$ . Además de iones  $Na^+$  son activamente absorbidos por la bomba de  $H^+$  y  $K^+$  (1,7,11).

Por cada  $H^+$  secretado queda un  $OH^-$  en la célula. El  $OH^-$  es neutralizado por un  $H^+$ , resultante de la disociación de ácido carbónico; el  $HCO_3^-$  formado por esta disociación pasa al líquido intersticial, siendo remplazado por el  $Cl^-$  que se difunde del líquido intersticial, hacia la célula parietal. Existe un mecanismo de intercambio de  $HCO_3^- - Cl^-$  en la membrana que queda frente del líquido intersticial, pero el  $Cl^-$  también entra con el  $Na^+$ . El  $Cl^-$  también es

transportado activamente hacia la luz gástrica.  
(1,7,10,11,23)

El abastecimiento de  $H_2CO_3$  es restituido por hidratación del  $CO_2$  que proviene del líquido intersticial o es producido por el metabolismo celular. Las células parietales contienen abundante anhidrasa carbónica, enzima que cataliza la hidratación de  $CO_2$ . La sangre que sale del estómago es alcalina y tiene un alto contenido de  $HCO_3$  (7,10,11) la cantidad de  $HCO_3$  que entra a la sangre durante la secreción es directamente proporcional a la cantidad de ácido secretado y se conoce como la " Ola Alcalina " (1).

La estimulación para la secreción de  $HCl$  esta asociada a los 3 receptores de las células parietales.

- 1) El receptor  $H_2$  de histamina.
- 2) El receptor muscarínico colinérgico.
- 3) El receptor de gastrina.
  - a) El receptor  $H_2$  es el receptor dominante para la estimulación de la secreción ácida. La histamina deriva de los mastocitos; la histamina obliga a receptores  $H_2$  a la producción de ácido clorhídrico esto es debido a la activación de la adenilatociclasa de la membrana que cataliza la producción de  $AMPc$  intracelular(8,19).
  - b) La acetilcolina proviene de las terminaciones de las neuronas colinérgicas posganglionares que inervan las células parietales(11,20).
  - c) La gastrina es secretada por las células " G " de la mucosa del antro pilorico (1,3,7,8,10,11,19,20,23,25,).

Los receptores colinérgicos y de gastrina median sus efectos en la secreción ácida por el incremento de las concentraciones citosólicas de  $Ca^{+}$  libre (11).

La regulación de la secreción y motilidad gástrica esta dada por mecanismos nerviosos y humorales (7 y 11).

#### **FASES DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA :**

1).- Cefálica: La presencia de alimento en la boca estimula de manera refleja la secreción gástrica. El pH del estómago del perro tiene un rango entre 4 a 6 y solamente disminuye cuando hay secreción de ácidos por estimulación visual, olor, sabor, etc.

2).- Gástrica: Inicia cuando el alimento llega al estómago estimulando reflejos locales y respuesta a la gastrina, que a su vez inicia la secreción de jugo gástrico.

3).- Intestinal: La presencia de alimento en la parte proximal del intestino delgado hace que el estómago secrete pequeñas cantidades de jugo gástrico. (1,7,10,11)

#### **BARRERA MUCOSAL GÁSTRICA.**

La barrera mucosal gástrica brinda una protección estructural y funcional a la mucosa gástrica contra la secreción propia de pepsina y de ácido clorhídrico, siendo la responsable de minimizar los efectos corrosivos del ácido clorhídrico sobre la mucosa; ésta barrera provee al

estómago de una habilidad única de resistir niveles extremadamente bajos de pH que pudiesen causar daño celular. Esta protección está dada por: secreción de moco, secreción de bicarbonato, restitución de células epiteliales, prostaglandinas y el flujo sanguíneo. (1,3,4,7,8,10,11,19,20,22,23,25)

#### **BARRERA MOCO-BICARBONATO.**

El moco es secretado por células epiteliales y este compuesto de glicoproteínas, formando un gel insoluble que se adhiere a la mucosa, la continuidad del gel es esencial para la protección contra el ácido clorhídrico y pepsina. (1,3,4,7,8,10,11,12,17,19,20,22,23,25)

La secreción de bicarbonato es estimulada por el ácido clorhídrico y es mediada por prostaglandinas endógenas (I2 y E2) y factores humorales (8,17). El bicarbonato se incorpora a la capa de gel mucoso para neutralizar los efectos ácidos, la secreción de bicarbonato forma un gradiente que mantiene el pH a niveles fisiológicos en la superficie de la mucosa.

#### **FLUJO SANGUINEO A LA MUCOSA.**

La rica vascularización gástrica e intestinal provee de nutrientes y oxígeno a la mucosa, que son necesarios para mantener la barrera moco-bicarbonato y para soportar



la rápida regeneración de células epiteliales. La circulación sanguínea va correlacionada con los niveles de secreción de bicarbonato, es necesario un aumento del flujo de sangre para la mucosa gastrointestinal para eliminar el ion  $H^+$  que ha salido del lumen gástrico hacia la mucosa por un proceso de retrodifusión (8,17). Los factores que temporalmente afectan el flujo sanguíneo a la mucosa (shock, trombosis microvascular etc.), pueden provocar, erosión y ulceración. (1,3,7,8,10,11,17,19,20,22,23,25)

#### **RESTITUCION DE LAS CELULAS EPITELIALES.**

La mucosa gástrica tiene gran capacidad para reparar daños de su superficie, la restitución del daño epitelial se logran por migración de células epiteliales de áreas adyacentes o inmediatamente abajo de la lesión y por procesos migratorios, en la cual las células viajan desde la cripta hasta la superficie luminal para sustituir a las células que se han eliminado.

El daño y la pérdida de las células de la superficie mucosal es seguido por la restitución de la mucosa, este proceso ocurre en 2 hrs. aproximadamente, (8,19,20,25) pudiendo completarse en alrededor de 30 minutos (23), en la mayoría de los casos el pH luminal de 3.0 o menos inhibe la restitución. La restitución de células epiteliales son el mayor mecanismo de defensa de la mucosa, contra las fuerzas

destructoras del aparato gastrointestinal.  
(1,3,7,11,17,19,20,23,25).

#### **PROSTAGLANDINAS COMO PROTECCION DE LA MUCOSA.**

Los órganos del aparato gastrointestinal, especialmente el estómago sintetizan una alta concentración de prostaglandinas. La estimulación o el daño de la mucosa gastrointestinal provocan la liberación de fosfolípidos de la membrana celular que son convertidos en ácido araquidónico y a través de la enzima ciclo-oxigenasa se convierte en los siguientes prostanoïdes: prostaglandinas, prostaciclinas y tromboxanos. (1,8,19)

La prostaglandina tipo E particularmente prostaglandinas (PG) E2 está dentro de los mecanismos de defensa de la mucosa; el término citoprotección se refiere a la habilidad de las prostaglandinas de inhibir la secreción ácida, incrementar la secreción de bicarbonato y mantener el flujo sanguíneo en la mucosa por sus propiedades vasodilatadoras. (8,19,20)

La administración oral de análogos sintéticos de PG E (por ejemplo misoprostol) inhibe la secreción ácida, mantiene flujo sanguíneo por vasodilatación, aumenta la producción de bicarbonato y es mediador de la reparación celular. Las prostaglandinas no protegen la superficie del epitelio, su acción primaria es proteger la mucosa de la necrosis, esta protección aparentemente promueve la rápida

restitución de la capa epitelial y previene un daño macroscópico. (8,17,19,20,23,25)

El rol fisiológico de prostaglandinas endógenas está siendo elucidado, ha sido propuesto que las prostaglandinas endógenas modulan la secreción de ácido por las células parietales, este efecto antisecretorio es probablemente menor en condiciones fisiológicas pero debe asumir gran significado en condiciones patológicas. (1,2,3,6,7,8,10,11,12,19,20,22,23,25)

#### **ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES. (AINEs)**

A pesar de las grandes diferencias en su estructura química, la gran mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos tienen un modo similar de acción de acuerdo con sus efectos terapéuticos y tóxicos. (18)

Los AINEs son un grupo de ácidos débiles, estas drogas tienen un pka- 4.5 o menos y se caracterizan por unirse a proteínas plasmáticas (albumina)., algunos AINEs se unen 95-99% a estas. Su efectos terapéuticos son antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos e inhiben agregación plaquetaria, también son benéficos en el tratamiento de shock séptico. La potencia de cada propiedad varía entre los fármacos. (12,18,24)

**RESPUESTA INFLAMATORIA.**

La inflamación es la respuesta ante una lesión o perturbación de un tejido, esta puede ser iniciada por agentes infecciosos y/o agentes físicos o químicos, resultando en daño celular, que provoca que se liberen los fosfolípidos de la membrana celular y por acción de la fosfolipasa A se convierte en ácido araquidónico, que puede tener 2 caminos: El de la ciclo-oxigenasa y el de la lipo-oxigenasa. La enzima ciclo-oxigenasa convierte ácido araquidónico en varios prostanoïdes como: prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos; estos eicosanoides tienen un promedio de vida muy corto y no están presentes en los tejidos. La enzima lipo-oxigenasa convierte el ácido araquidónico en leucotrienos. Los eicosanoides actúan indirectamente a través de sinergismos con otros mediadores de la inflamación como aminas vasoactivas y bradícina. Los metabolitos del ácido araquidónico favorecen la vasodilatación, incrementando la permeabilidad vascular, la quimiotaxis de leucocitos, y mediadores del dolor, etc. (5,7,11,18). La actividad analgésica es debida a la disminución de prostaglandinas. (5,18).

La actividad antipirética se presenta por inhibición de la síntesis de prostaglandinas debido a que los pirógenos endógenos causan la síntesis de prostaglandinas (PGE1, PGE2). en áreas preópticas del hipotálamo, lo cual es responsable de causar fiebre (5,18).

**LOS AINES SE CLASIFICAN DE LA SIGUIENTES FORMA:**

- 1.SALICILATOS: Acido acetil salicílico, salicilato de sodio.
  - 2.ACIDOS ORGANICOS: Ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno.
  - 3.INDOLES: Indometacina.
  - 4.PARAMINOFENOLES: Acetoaminofen, fenacetina.
  - 5.PIRAZOLONAS: Fenilbutazona, oxifenbutazona, dipirona, aminopirina.
  - 6.OXICANOS: Piroxicam, tenoxicam.
  - 7.OTROS: Flumixin, ácido meclofenámico.
- (24)

**SALICILATOS:**

**ACIDO ACETIL SALICILICO.-** Este compuesto es uno de los analgésicos más difundidos en el mundo, este fármaco logra inducir efectos analgésicos, antipiréticos, así como también tiene propiedades antiinflamatorias (24).

El ácido acetil salicílico es usado en forma primaria para disminuir el dolor particularmente de origen musculoesquelético, dolores articulares y diversos procesos inflamatorios no agudos, otro efecto es el incremento del tiempo de coagulación debido a la inhibición de la agregación plaquetaria ya que de forma normal durante la coagulación sanguínea las plaquetas se agregan para permitir depósito fibrina y el proceso de coagulación en general dicha generación depende en parte del tromboxano.

La aspirina interfiere selectivamente con la tromboxano-sintetasa, permitiendo la dominación de la prostaglandina antiagregante de las plaquetas. (24)

En cuanto a su farmacocinética, el ácido acetil salicílico se absorbe rápidamente en el estómago e intestinos de perros y gatos. En un pH ácido la droga se presenta en forma no ionizada (liposoluble) por lo que se favorece su absorción en el estómago.

En la sangre existen esterases que convierten todo el ácido acetil salicílico en salicilato en menos de 90 minutos, con el efecto analgésico ya mencionado. (24)

La aspirina biotransformada sufre inicialmente otro cambio al conjugarse con glucurónidos y por la transformación se convierte en salicilurato. Estas formas de biotransformación (microsomal-hepática) son saturables, por lo que la aspirina tiene una cinética de orden cero; esto significa entre otras cosas que proporcionalmente se requiere más tiempo para eliminar el doble de una dosis dada. (20,24)

El ácido acetil salicílico se metaboliza 5 veces más lentamente en algunos individuos dentro de la misma especie, por lo que la dosis terapéutica variará de paciente a paciente, parece ser que el pH de la orina determina su velocidad de excreción e incluso el grado de biotransformación en perros. Así, en una orina alcalina, la aspirina se eliminará más rápidamente y hasta el 85% como ácido salicílico, mientras que en una orina ácida habrá

mucha reabsorción y en consecuencia, el tiempo para biotransformación hasta 95%, de la dosis. Los gatos son deficientes en ácido glucurónico, por lo que esto aunado al pH ácido de su orina les dificulta la biotransformación y eliminación, acumulándose fácilmente e induciendo cuadros tóxicos. La vida media del ácido acetyl salicílico en el gato es de 37.5 hrs. y en el perro es de 8.6 hrs. La aspirina puede ser usada con extrema precaución en gatos, la dosis oral recomendada para estos es de 10 mg/kg cada 48 hrs. (5,26) aunque puede administrarse cada 3 o 4 días (16) siendo la dosis para perro de 10 mg/kg cada 12 hrs. (5).

El efecto adverso más importante es el de intolerancia gástrica induciendo fuertes irritaciones y úlceras gástricas, esto se debe a la inhibición de la generación de prostaglandinas. (5, 18, 20, 24)

**SALICILATO DE SODIO.-** Básicamente tiene todas las características de la aspirina, excepto porque este último es de menor potencia analgésica (24).

#### **ACIDOS ORGANICOS:**

**NAPROXEN.-** Tiene propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas. Se considera 20 veces más potente que la aspirina (15,20) aunque algunos autores mencionan que tiene efecto antiinflamatorio menor que la aspirina (24).

En México no existen presentaciones veterinarias, pero puede conseguirse en línea humana y se usa como tratamiento de inflamaciones asociadas a desordenes musculoesqueléticos. (5,15)

Su mecanismo de acción, es a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, su toxicidad se debe al tiempo prolongado de excreción, su vida media en el perro puede variar en un rango que va de 35 a 74 hrs; éste fármaco se une más del 99% a las proteínas plasmáticas, teniendo un bajo volumen de distribución. (15,18,20).

En el perro debido a su ciclo entero-hepático, se altera el cálculo de los parámetros cinéticos, (24) por lo que la eliminación de esta droga es lenta y se lleva a cabo a través de las heces. (20) La dosis de naproxen considerada como tóxica en el perro es de 15 mg/kg cada 24 hrs., algunos reportes indican que dosis de 5mg/kg cada 24 hrs. han causado lesiones gastrointestinales. Para mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas en los perros se requiere de una dosis inicial de 5mg/kg seguida de una dosis diaria de mantenimiento de 1.2 a 2.8 mg/kg. No se recomienda el uso del naproxen en perros y gatos. (15,18,20)

**IBUPROFENO.-** Tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Tiene un estrecho margen de seguridad. Tiene ciclo entero hepático, se une 96% a



proteínas plasmáticas, la vida media del ibuprofeno en perros varia de 3.7 a 5.8 hrs. (5,18,20).

En el perro se usa para reducir inflamación y dolor, la dosis recomendada es de 2.5 mg/kg cada 12hrs. pero después de 2 a 6 días con esta dosis pueden presentar vómito; y a dosis de 8 mg/kg al día puede producir irritación gastrointestinal, hemorragias, úlceras gástricas severas. No se recomienda su uso en perros y gatos (20).

#### **INDOLES:**

**INDOMETACINA.**- Tiene propiedades como antiinflamatorio, analgésico y antipirético su mecanismo acción es a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. (20,25)

La indometacina es un analgésico 10 veces más potente que la aspirina; se absorbe bien en tracto gastrointestinal y tiene ciclo entero-hepático. Los efectos colaterales son irritación gastrointestinal incluyendo úlceras perforadas y pancreatitis. (25)

La dosis es de 5-10 mg/perro cada 12 hrs.. sin embargo, deberá reducirse lo más posible si se detecta buena respuesta analgésica, (24) otros autores mencionan que la indometacina induce úlceras graves en dosis 1 mg/kg por lo que no esta indicado en perros y gatos. (25).

**PARAMINOFENOLAS:**

**ACETOAMINOFENO.-** Es ampliamente usado en humanos tiene efecto analgésico, antipirético y un débil efecto antiinflamatorio. (16,18,20,26)

En animales jóvenes y con insuficiencia hepática se tiende a acumular induciendo toxicidad que se manifiesta como hepatotoxicidad incluso en animales sanos, en el gato causa síndrome agudo de toxicidad caracterizado por hematohemoglobinemia, anemia hemolítica, edema facial, disnea, necrosis hepática y muerte. Por lo que no se debe administrar en gatos. La dosis oral sugerida para perros es de 10 a 15 mg/kg cada 6-8 hrs. (16,18,20,26)

**PIRAZOLONAS:**

**FENILBUTAZONA.-** Tiene propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas, su efecto más evidente es el antiinflamatorio por lo que resulta útil para todas aquellas condiciones inflamatorias músculo-esqueléticas; su mecanismo de acción es inhibiendo la actividad de la enzima ciclo-oxigenasa por lo que disminuye la síntesis de prostaglandinas (18,20,24). Se considera que la fenilbutazona es menos segura que el ácido acético salicílico ya que puede ocasionar discrasias sanguíneas, daño gastrointestinal, hepatitis y nefropatías en perros y gatos (20). Este fármaco se absorbe bien por el tracto gastrointestinal y se une en un 90% a las proteínas plasmáticas (18,20,24). Su vida media en el perro es de 6

hrs., tiene una cinética de orden cero por lo que tiende acumularse, y es biotransformada en el hígado dando lugar al metabolito oxifenbutazona que tiene efectos analgésicos, antipiréticos y sobre todo antiinflamatorios. Este metabolito se detecta en la orina 48 hrs. después de la administración de una sola dosis. Se menciona que esta droga puede producir agranulocitosis (5,12,18,20,24). La dosis en el perro es de 20-22 mg/kg con un máximo de 800 mg diarios. otra dosis recomienda es de 10 mg/kg vía oral cada 12 hrs. No se recomienda su uso en gatos. (5)

Cuando la toxicidad es evidente se observa: hemorragia severa, congestión biliar y falla renal. (20)

**DIPIRONA.-** Tiene propiedades analgésica, antipirética y antiinflamatoria, si es usado por largos períodos de tiempo puede causar alteraciones hematológicas, en especial agranulocitosis, sin embargo, en los animales no se ha demostrado dicho efecto; algunos autores mencionan que la administración crónica de dipirona por un mes a un perro no produjo daños en el sistema hematopoyético, aunque si indujo lesión hepática moderada (24).

La vida media de la dipirona en el perro es de 5 hrs., su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de prostaglandinas, tiene cinética de orden cero por lo que tiende acumularse . La dosis en el perro es de 25 mg/kg cada 12 hrs. vía I.V., S.C., I.M. (24).

**OXICANOS:**

**PIROXICAM** .- Tiene ciclo entero-hepático, su vida media es de 45 hrs. La dosis recomendada en perros es de 0.3 mg/kg cada 48 hrs via oral. En gatos no se ha establecido la dosis, su unión a proteínas plasmáticas es del 99%. Su efecto analgésico es mayor en comparación con el ácido acetil salicílico. Se han realizado estudios que indican que el piroxicam puede aumentar la producción de condrocitos y proteoglicanos in vitro por lo que se cree que la droga puede ser condroprotectora en enfermedades degenerativas de articulaciones (20). Su toxicidad es similar a la de los demás antiinflamatorios no esteroidales. Se ha reportado ulceración pilórica en perros que fueron medicados con piroxicam a una dosis 20 mg.cada 2 días durante 17 días (20)

**FLUNIXIN**.- Su principal sal es la meglumina, este compuesto es un analgésico de elevada potencia analgésica de uso oral o parenteral. Tiene efectos antiinflamatorios bien definidos, también es antipirético. Se ha utilizado para problemas musculares y óseos, cólicos y dolores postoperatorios de diversa naturaleza. Se considera mejor analgésico que la fenilbutazona (20,21,24) su mecanismo de acción inhibir la síntesis de prostaglandinas. La vida media es de 3.7 hrs. La dosis recomendada es de 1.1. mg/kg cada 24 hrs.(21).

La flunixin meglumina puede ser usada para prevenir la hipotensión sistémica, hipoxemia e incluso se ha descrito que puede disminuir la concentración bacteriana en los pulmones (20,21). Algunos autores mencionan que puede presentar efectos adversos como gastritis o ulceración gástrica (21).

#### **ROMPIMIENTO BARRERA MUCOSAL POR LOS AINES**

Los AINES, pueden causar ulceración, siendo la región del antro pilórico el sitio más común de sufrir úlceras en el perro (2,3,20,22,23).

Los AINES, al inhibir la enzima ciclo-oxigenasa y la subsecuente inhibición síntesis de prostaglandinas, provocan un desequilibrio en los mecanismos protectores de la mucosa dando como resultado un aumento en la permeabilidad de la mucosa al ion hidrógeno que se localiza en la luz gástrica, además incrementa la pérdida de iones de sodio en los tejidos hacia el lumen, así como una difusión de ácido y pepsina hacia la mucosa; la retrodifusión de ácido estimula los plexos neurales del sistema nervioso intrínseco disminuyendo la motilidad y el flujo sanguíneo de la mucosa. El ácido clorhídrico también daña el tejido conectivo y los capilares de submucosa, causando hemorragias focales y microulceraciones., además que los AINES promueven el sangrado por interferir con la coagulación al disminuir la agregación plaquetaria. Otra

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

consecuencia de la retrodifusión del ácido incluyen la degranulación de células cebadas de la submucosa con liberación de histamina y un consecuente aumento de la secreción de ácido clorhídrico por las células parietales. (1,3,19,20,22,23,25), Además de disminuir la constante renovación y reparación de la mucosa gástrica (19, 23).

El daño celular probablemente resulta de la disminución en la fosforilación oxidativa, decremento en la disponibilidad de adenosintrifosfato (ATP), decremento en el transporte de  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ , la inflamación celular y la necrosis, se agravan con el bloqueo de la ciclo-oxigenasa, disminuyendo la síntesis de prostaglandinas, las cuales forman parte importante de la barrera mucosal gástrica, ya que en condiciones normales los estímulos que perturban la mucosa gastrointestinal estimulan la liberación de ácido araquidónico, y este por medio de la enzima ciclo-oxigenasa la síntesis de prostaglandinas. (18, 20, 23, 25)

## **TRATAMIENTO**

### **DROGAS ANTIACIDAS**

Las más comunes son el magnesio, el aluminio ó el calcio. La presentación es en forma de: hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio y carbonato de calcio. Estos neutralizan secreción ácida y consecuentemente disminuyen la actividad péptica. Los antiácidos también neutralizan las sales biliares y ayudan a los mecanismos de

defensa, al aumentar la síntesis de prostaglandinas endógenas (8).

Las variaciones en la formulación química de los antiácidos estan dadas por su diferencia en la capacidad neutralizante, rapidez de acción y efectos en cada sitio. El hidróxido de magnesio y carbonato de calcio tienen un corto, pero rápido efecto neutralizante; el hidróxido de aluminio tiene una dispersión lenta, pero el efecto de neutralización persiste por más tiempo.

La mayoría de las formulaciones son mezclas de hidróxido magnesio e hidróxido de aluminio, esta combinación optimiza la dispersión y grado de neutralización de los ácidos (20).

Los efectos adversos más comunes con los productos que tienen magnesio es la diarrea, con los que contienen calcio y aluminio es constipación y prolongada hipersecreción de ácido gástrico después de la terapia. (2,3,6,8,17,19,20,22,23,25).

#### **ANTIISTAMINICOS RECEPTORES H2:**

##### **CIMETIDINA - RANITIDINA - FAMOTIDINA**

El mecanismo de acción de estas drogas es bloquear los receptores histaminicos H2, los cuales son dominantes para la estimulación de la secreción ácida gástrica (19, 20).

La cimetidina lleva a cabo su acción farmacológica por medio de un antagonismo competitivo con la histamina por los receptores H2 celulares, impidiendo así ejercer su efecto sobre los receptores de la célula. Tiene efecto

protector adicional en la barrera mucosal ocasionando: aumento en la restitución celular, aumento en la producción de moco, aumento en el flujo sanguíneo mucosal, aumento en la secreción de bicarbonato así como incrementar indirectamente la motilidad gástrica (19).

Se elimina principalmente a través de la orina, su vida media es de aproximadamente 2 horas pero su efecto permanece hasta por 8 horas. La cimetidina interfiere con el sistema citocromo P450 en hígado por lo que puede influir en la acción de algunas drogas. La dosis recomendada es de 5 a 10 mg/kg. P.O., SC, IV, IM. cada 8 hrs. (12, 19).

La ranitidina es 6 a 10 veces más potente que la cimetidina, su vida media es más larga con lo que el intervalo de administración es mayor (19). Esta droga no afecta al sistema citocromo P450, la dosis recomendada es de 2 mg/kg, cada 12 horas.

La famotidina es 32 veces más potente que la cimetidina, algunos autores mencionan que su administración es de 1 sola vez al día. La dosis es de 0.5-1.0 mg/kg. Los efectos adversos de antihistamínicos de receptor H2 no son comunes pero incluyen toxicidad al S.N.C., efectos antiandrogénicos y depresión de la médula ósea. (8,12,17, 19,20,22,23,25)



**CITOPROTECTOR:****SUCRALFATO**

Es una molécula compleja, consiste en una combinación de sucrosa octasulfato e hidróxido de aluminio. Los efectos benéficos son atribuidos a su acción local en la mucosa, en el ambiente ácido del estómago el sucralfato se disocia en iones de aluminio y sucrosa octasulfato, se adhiere a la mucosa protegiendola contra la retrodifusión de iones hidrógeno y promueve la cura de la úlcera. Por cargas electrostáticas el sucralfato se adhiere al tejido ulcerado, inactiva la pepsina y absorbe ácidos biliares. (1,2,4,6,8,12,15,16,18). Este medicamento es bien tolerado ya que no se absorbe sistemicamente, los efectos secundarios en los perros son pocos siendo el más común la constipación ocasionada por el hidróxido de aluminio. La dosis recomendada es de 30 mg/kg por via oral 3 ó 4 veces al día, el sucralfato requiere de un medio ácido para su disociación por lo que se recomienda que la administración con antihistaminicos H2 sea con un intervalo de 30 minutos (19).

**INHIBIDOR DE LA BOMBA DE PROTONES:****OMEPRAZOLE**

Sustituto de benzimidazol, inhibe la secreción gástrica por la supresión de la actividad de bomba H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPasa, localizada en la membrana apical y el citosol de las células parietales gástricas, esta enzima causa la

secreción ion  $H^+$  en el lumen gástrico, estos análogos aumentan los mecanismos de defensa y disminuyen la secreción ácido gástrico. La acción antisecretora del omeprazol incrementa con cada dosis hasta alcanzar un estado inhibitorio estable. En el perro la producción de ácido gástrico disminuye un 30% durante las primeras 24 hrs después de 5 dosis la secreción está casi completamente bloqueada. Se sabe que estos efectos se producen con una sola dosis, es el medicamento con mayor potencia antisecretora actualmente disponible en el mercado.

La dosis recomendada en el perro es de 0.7 a 1 mg/kg., las dosis recomendadas son seguras y efectivas aun administradas por largos periodos de tiempo en perros, sin embargo en algunos pacientes se ha observado hipertrofia de la mucosa gástrica reversible. No se cuenta con información amplia disponible en gatos, por lo que actualmente no se recomienda en estos. (2, 3, 8,13,17,19,20,22,23)

#### **PROSTAGLANDINAS SINTETICAS:**

##### **MISOPROSTOL Y ENPROSTIL**

Son derivados sintéticos de PG E1 y E2, se cree que tienen efecto citoprotectivo y antisecretorio. El misoprostol a dosis bajas (de 3 a 5 mcg/kg) es citoprotector y a dosis altas (de 10 mcg/kg) tiene actividad antisecretora (2,8,12,19,20). Su efecto citoprotector se debe al aumento del flujo sanguíneo en la mucosa gástrica, aumento en la secreción de bicarbonato,

aumento en la secreción de moco y disminución en la secreción de ácido gástrico (19,20).

La dosis recomendada en el perro es de 3 a 5 mg/kg p.o, Tid, Qid. Las dosis mayores pueden provocar diarrea, vómito y dolor abdominal. (2,8,19,20,22) No se han publicado dosificación en gatos. Están contraindicado en pacientes gestantes ya que puede causar abortos. (8,19,20,22)

#### **ANTICOLINERGICOS**

Las drogas anticolinérgicas disminuyen la secreción ácida, por el bloqueo de receptores colinérgicos en células parietales. Sus efectos no deseados son: demoran el vaciamiento gástrico; disminuyen la secreción de bicarbonato; inhiben la motilidad intestinal y disminuyen la secreción de moco. (1,2,8,17)

**ANALISIS DE LA INFORMACION.**

Strombeck (1991) y Twet hablan de la importancia de la integridad de la Barrera Mucosal Gástrica, la cual brinda una protección estructural y funcional a la mucosa gástrica contra la secreción propia de pepsinógeno y ácido clorhídrico, por lo que la barrera es la responsable de minimizar los efectos corrosivos del ácido clorhídrico sobre la mucosa, dando a la mucosa una habilidad única de resistir niveles extremadamente bajos de pH que pudiera causar daño celular (1,3,7,11,19,20).

Se han encontrado diversas etiologías que pueden afectar la mucosa gástrica entre las cuales se encuentran el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Strombeck, Twet y Sumano indican que los AINES afectan por su capacidad de inhibir a la enzima ciclo-oxigenasa que actúa sobre el ácido araquidónico para formar prostaglandinas, las cuales juegan un papel importante en la barrera mucosal gástrica, estimulando la producción de moco y bicarbonato, el flujo sanguíneo a la mucosa e intervienen en la restitución de las células epiteliales (1,2,3,4,6,8,10,11,12,13,17,18,19,20).

Papich, Twet y Strombeck señalan que la intensidad del daño en la barrera mucosal gástrica puede ser desde erosión hasta ulceración gástrica y Sumano indica que esto varía con cada fármaco y parece depender de la posología. Además

de variar en algunos individuos dentro de la misma especie, por lo que la dosis variará de paciente a paciente (3,5,12,18,20,22).

Un punto importante a considerar es la gran capacidad que tiene la mucosa gástrica para regenerar, por lo que Strombeck señala que es necesario eliminar la causa primaria de la lesión y ayudar a acelerar la recuperación de la mucosa gástrica (1,3,8,19,20,22). Proponiendo junto con la utilización de fármacos que son útiles en el tratamiento para la erosión hasta la ulceración gástrica, como son fármacos inhibidores de la secreción de HCl y fármacos citoprotectores (1,3,8,19,20,22).

Nolasco (1991) menciona la capacidad que tiene el naproxen para producir ulceración gástrica, por lo que no se recomienda su uso en perros y gatos. Lo cual es importante ya que es uno de los AINEs, más comunmente usado en medicina

## LITERATURA CITADA

1. Bild, C.E.: Conceptos de Enfermedades Gastrointestinales  
6a. Jornada médica. F.M.V.Z. Memorias de gastroenterología en perros y gatos. Departamento de medicina y zootecnia para pequeñas especies, educación continua. Agosto 1991.
- 2.- Birchard, S.: Saunder manual of Small practice. 1ra. ed. Saunders Philadelphia, 1994.
- 3.- Brent, D. J.: Gastroenterología canina y felina. ed. Intermedica. Buenos Aires, Argentina, 1989.
- 4.- Carrera, M.R.M.: "Efectos del Naproxen en perros: Evaluación de signos clinicos de los casos presentados a consulta con diagnostico de intoxicación por naproxen en el hospital veterinario para pequeñas especies UNAM en el periodo comprendido de 1989 a 1990" tesis de licenciatura, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnica UNAM.
- 5.- Carithers, W. R., Potthof, A. : Pain and Analgesia in Dogs and Cats. Cont Ed., Vol 11, No 8, P. 887-897. (1989).
- 6.- Couto, C. G., Nelson, W. R.: Essentials of small animal Internal Medicine. ed. Mosby year book 1991.

7.- Ganong, W.F.: Manual de Fisiología Médica Duodecima ed.  
El manual moderno México D.F, 1990

8.- Geor, J.R., Papich, G.M. : Medical therapy for  
Gastrointestinal ulceration in Foals. Compendium Equine,  
continuing education article N° 8, vol. 12 N° 3 March.  
1990.

9.- Getty, R: Anatomía de los Animales Domésticos, Vol. 2,  
5 ed Salvat, México, 1991.

10.- Guyton, A.C.: Fisiología Humana 6 th ed Interamericana  
México D, F. 1990.

11.- Guyton, A.C.: Tratado de Fisiología Médica 8 ed  
Interamericana México D, F. 1991.

12.- Huebner, A.R : El manual Merk de veterinaria, ed.  
Centrum. Barcelona, España, 1988.

13.- Jenkins, C.C., De Novo, C.R. : terapia Antiulcerosa:  
omeprazole, Selecciones Veterinarias Edit. Intermedicas  
Vol. 1 N° 2 (1993)

14.- Kore, M.A. : Ibuprofen. Current Veterinaruy tehrapy XI  
: Small Animal Practice. Edit by Kirk, R.W. ; W.B. Saunders  
Philadelphia (1992)

- 15.- Nolasco, E.L.R., Ramírez, O.L.E., Carrera, M.R.M. Intoxicación por Naproxen en el perro: Analisis Retrospectivo de Enero 1989 a 1991. XXII Congreso Nacional, I Congreso Panamericano, AMMVEPE Acapulco, Gro. 1991 58-66 Purina S.A de C.V 1991.
- 16.- Norsworthy, D.G. : Drug peculiarities Feline practice ed. J.B. Lippincott company Philadelphia (1993).
- 17.- Papich, M.G. : Medical therapy for Gastrointestinal Ulcers. Current Veterinay therapy X: Small Animal Practice, Edit by Kirk, R.W. ; W.B. Saunders Philadelphia (1989).
- 18.- Papich, M.G., Rubin, S.I. : Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Current Veterinary therapy X: Small Animal practice Editd by Kirk, R.W.; W.B. Saunders Philadelphia (1989).
- 19.- Rojo, L. J., Soberanes, F.F y Tapia, M.H. : Barrera Mucosal Gastrica: Implicaciones clinicas. XXIII Congreso nacional AMMVEPE Acapulco Gro. 1992. 1-8 Purina,S.A de C.V 1992.
- 20.- Romano, G. C.: Efecto de los antiinflamatorios no esteroidales sobre la barrera mucosal gástrica del perro. Estudio recapitulativo. Tesis de Licenciatura 1993, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia UNAM.



- 21.- Schering- P.: Uso de Flunixin Meglumine (Finadyne) para controlar el dolor y la inflamación postoperatoria en el perro. Revista Veterinaria AMMVEPE; Medicina y cirugía en pequeñas especies. Segunda época año 2 núm. 6 Nov-Dic. (1991).
- 22.- Stanton, E.M.: Ulceration in Dogs. Journal of Veterinary Internal Medicine. Vol. 3 N° 4, P. 238-244 (1989).
- 23.- Strombeck, D, R.: Small animal gastroenterology, ed Stanegate Publishing, Sacramento, Ca, 1991.
- 24.- Sumano, H. L y Ocampo C.L.: Farmacología Veterinaria Mc Graw- H.LL, México D.F, 1988.
- 25.- Twet C.D., Magne, L.M.: Enfermedades del estómago. in Ettinger texbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat vol. 2, 3ª edición W.B. Saunders Company. Philadelphia. USA., (1989).
- 26.- Wilche, R.J. : Principles of drug tehrapy. the cat Diseases and clinical management. Edit by Robert G. Sherding 2ª ed. vol 1 ed. Churchill Livingstone. New York (1994).