



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

GASTROPATÍAS ASOCIADAS AL USO DE AINES

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

NÉSTOR MIGUEL VELASCO ORTA

**DIRECTORA: C.D. LAURA MARGARITA MÉNDEZ GUTIÉRREZ
ASESOR: C.D. RODRIGO GUZMÁN ALVÁREZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Agradezco en primer lugar a mis padres Ana María y Diego Vicente por su infinita paciencia, entrega, interés, motivación, preocupación y apoyo en todos los sentidos para sacar adelante mi carrera, sin ellos esto no hubiera sido posible y a mi hermana Laura por el apoyo que me brindó.

A mis seres queridos que ya no están físicamente a mi lado, pero eternamente en mi corazón, especialmente a Don Miguelito que me inyectaba tanta fuerza con sus ganas de verme graduado y su esfuerzo por ayudarme en lo posible en la escuela.

A mis tíos, que se interesaron en mis estudios, apoyándome amablemente cuando los necesitaba.

A mis amigos, que es imposible nombrarlos a todos, pero que hicieron de la escuela un lugar de aprendizaje mas allá de lo escolar, y a Vero por su compañía y ayuda tan importante, en la escuela y en mi vida

A mis profesores, que siempre llevaré sus enseñanzas y que serán mi ejemplo a seguir, muy especialmente a la Dra, Luz del Carmen por tanto interés en nosotros y esa gran comprensión por sus alumnos, a la Dra Laura Méndez y Dr Rodrigo Guzmán por su orientación y apoyo para realizar esta tesina.

INDICE

	Página
1.- INTRODUCCIÓN.....	7
2.ANTECEDENTES.....	9
2.1.- Historia de los AINEs	
2.2.- Gastropatías y AINEs	
3.- ANATOMIA Y FISILOGÍA DEL ESTÓMAGO.....	12
3.1.- Anatomía	
3.2.- Histología	
3.3.- Circulación	
3.4.- Inervación	
3.5.- Fisiología	
3.6.- Inervación y hormonas del aparato digestivo	
3.7.- Secreción gástrica	
4.- CLASIFICACIÓN DE LOS AINES.....	19
4.1.- Farmacocinética de los AINEs	
4.2.- Principales grupos químicos de AINEs	
5.- MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINES.....	23
5.1.- Características generales	
5.2.- Acciones farmacológicas con proyección terapéutica	
5.3.- Otras acciones terapéuticas	
5.4.- Acciones farmacológicas perjudiciales.	
5.5.- Acción perjudicial a nivel gástrico	
5.6.- Acción perjudicial a nivel renal.	
5.7.- Reacciones alérgicas	

5.8.- Reacciones hematológicas	
5.9.- Otros efectos adversos	
5.10.- Inhibidores de la ciclooxygenasa-2	
6.- FARMACOCINÉTICA GASTROINTESTINAL.....	38
6.1.- Absorción	
6.2.- Movimiento de un fármaco a través de membranas.	
6.3.- Vaciamiento gástrico.	
6.4.- Biodisponibilidad	
6.5.- Reacciones de competencia.	
6.6.- Absorción de un fármaco administrado en forma sólida.	
6.7.- Disolución	
6.8.- Unión a proteínas plasmáticas.	
6.9.- Metabolismo o biotransformación de fármacos.	
6.10.- Depuración	
6.11.-Eliminación	
7.- GASTROPATÍAS CAUSADAS POR USO DE AINES.....	47
7.1.- Clasificación de las lesiones	
7.2.- Prevalencia y tipo de lesión gastroduodenal.	
7.3.- Úlcera péptica; Úlcera duodenal o gástrica	
7.4.- AINEs que causan Gastropatías	
8.- EPIDEMIOLOGÍA.....	53
8.1.- Uso de los AINEs a nivel mundial	
8.2.- Complicaciones asociadas al consumo de AINEs	
9.- FACTORES DE RIESGO.....	57
9.1.-Pacientes propensos a sufrir lesiones gastroduodenales al usar AINEs	

9.2.-Clasificación de los factores de riesgo para desencadenar lesiones gastroduodenales.

10.-FISIOPATOLOGÍA.....61

10.1.- Acción fisiológica de los AINEs

10.2.-Enzima ciclooxigenasa-1

10.3.- Enzima ciclooxigenasa-2

10.4.- Relación de los AINEs con las enzimas COX-1 Y COX-2

10.5.- Daño local

10.6.- Daño sistémico

11.-MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS GASTROPATÍAS CAUSADAS POR AINES.....66

11.1.- Características de los pacientes sintomáticos y asintomáticos

12.-DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES.....68

12.1.-Exámenes diagnósticos

12.2.- Endoscopía

12.3.- Exámen Histológico.

12.4.- Clasificación de la endoscopía.

12.5.- Gastroduodenoscopia

12.6.- Colonoscopia

12.7.- Auxiliares para el diagnostico

13.-TRATAMIENTO DE LAS GASTROPATÍAS CAUSADAS POR AINES.....78

13.1.- Medidas preventivas

13.2.- Tratamiento médico del paciente

13.3.- Tratamiento del paciente asintomático.

13.4.-Tratamiento del paciente sintomático.

14.-CONCLUSIONES.....	84
15.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86

1.- INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos se encuentran entre los fármacos mas recetados a nivel mundial.

Esto se debe a la importante eficacia clínica que tienen, sin embargo como todos los fármacos existentes, estos no están exentos de efectos secundarios adversos.

Estos efectos se presentan en todas las personas que los utilizan, lo que cambia de una persona a otra, es el tipo de respuesta, así como la magnitud de esta, además de que otra variante, serán los factores de riesgo que puede presentar cada persona específicamente.

Hoy en día conocemos algunos de los efectos adversos que se presentan al consumir los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), entre los mas conocidos encontramos reacciones a nivel hepático, plaquetario, aparato cardiovascular y aparato digestivo. Este último es el mas afectado comúnmente, y mas específicamente el estómago y el duodeno.

Dado el gran uso, casi indiscriminado que se le da a los AINEs a nivel médico, odontológico, y demás áreas en que se prescriben estos fármacos, así como las propias automedicaciones que hacen los pacientes con éstos.

Es importante conocer como actúan estos medicamentos al provocar lesiones, y de esta manera poder prevenirlas en lo posible, y utilizarlos de una manera mas personalizada de acuerdo a cada paciente y sus necesidades reales.

Por lo tanto en este trabajo, se explican las características de las gastropatías causadas por AINEs, como surgen, el porque, que relación guardan con los AINEs y se puede hacer para evitar estas lesiones o en caso de estar presentes, como tratarlas.

El propósito de éste trabajo, es conocer el tipo de lesiones que causan los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), cuáles son los mecanismos para que se desarrollen, la fisiopatología y la forma de prevenirlas, diagnosticarlas y darles tratamiento.

Así, como conocer de estos medicamentos, sus efectos adversos mas comunes, en este caso las gastropatías así como el importante valor terapéutico que tienen los medicamentos, y de esta manera elegir el fármaco basado únicamente en la necesidad del paciente.

2. ANTECEDENTES

2.1.- Historia de los AINEs

Desde hace siglos, en varias culturas se conocen los efectos medicinales de la corteza de sauce y otras plantas. En Inglaterra, a mediados del siglo XVIII, el reverendo Edmund Stone en una carta señaló al presidente de la Sociedad Real los buenos resultados obtenidos con la corteza del sauce para curar fiebres.

El sauce crecía en pantanos o en zonas húmedas en que abundaban las fiebres, y por ello Stone pensó que tal vez poseía propiedades curativas contra dicho trastorno.

El ingrediente activo de la corteza del sauce fué un glucósido amargo llamado salicina, aislado en su forma pura en 1829 por Leroux, quien también demostró sus efectos antipiréticos. En la hidrólisis, la salicina genera glucosa y alcohol salicílico, mismo que puede ser transformado en ácido salicílico in vivo o por manipulación química. El salicilato de sodio se utilizó originalmente para combatir la fiebre reumática y como antipirético en 1875, y muy pronto se identificaron sus efectos uricosúricos y su actividad para combatir la gota. Los excelentes resultados de este fármaco hicieron que Hoffman, un químico al servicio de la firma Bayer, preparara el ácido acetilsalicílico con base en las investigaciones anteriores, pero olvidadas, de Gerhardt en 1853. Después de demostrar sus efectos antiinflamatorios, Dreser comenzó a utilizar dicho compuesto en medicina (1899), con el nombre de aspirina, el cual al parecer provino del término Spiraea, especie vegetal de la cual alguna vez se preparó el ácido salicílico.

Los salicilatos sintéticos pronto desplazaron a los compuestos naturales más costosos. En los primeros años del siglo XX, se identificaron los principales beneficios terapéuticos de la aspirina.¹

La década de los 70 se caracteriza por el auge de los AINES y el desarrollo de muchos de estos fármacos. En 1999, la *Farmaceutic drugs of America* (FDA) aprueba los primeros AINES selectivos para inhibir la ciclooxigenasa 2 (COX2) y el 11 de abril del 2000, en los E.U.A. se aprueba la patente No 6.048.850 a la Universidad de Rochester denominada “Métodos para determinar la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en humanos”. Esta patente comprende el desarrollo y la utilización de nuevos inhibidores de la COX2, de novedosas pruebas para su detección como ribozimas, anticuerpos anti-COX2, polipéptidos, pequeñas moléculas inorgánicas y el papel de éstas en el diagnóstico y el tratamiento de distintas enfermedades. Todo lo anterior permite presagiar un desarrollo importante en este campo.²

A finales del siglo pasado, se descubrieron otros fármacos que compartían algunos de sus efectos o todos ellos, y de éstos se utilizan todavía derivados del para-aminofenol (como el acetaminofén). En los últimos 30 años, en diversos países se introdujeron para propósitos terapéuticos en seres humanos otros medicamentos nuevos, comenzando por la indometacina.¹

Los AINES selectivos para inhibir la COX2 tienen un papel demostrado en la prevención y el tratamiento de la poliposis colónica familiar y se postula que juegan un papel crucial en el cáncer de colon y la enfermedad de Alzheimer.²

2.2.- Gastropatías y AINES

En 1987, Roth y Beneth introdujeron por primera vez en la literatura el término “Gastropatía por AINE”, con la finalidad primordial de diferenciar a la úlcera producida por estos agentes de la úlcera péptica clásica. También ha sido útil para distinguirla de otras gastropatías como la hipertensivas que se presenta habitualmente en el cirrótico y desde luego de las alteraciones de las gastritis comunes en donde predomina el componente inflamatorio y no el que caracteriza al producido por los AINES.²⁰

Los antiinflamatorios no esteroideos, representan uno de los grupos de medicamentos de mayor formulación en el mundo entero actualmente.

Sus efectos sobre el tracto gastrointestinal van desde la dispepsia hasta las lesiones ulceradas, incluyendo el sangrado digestivo como una complicación. Se estima que a nivel mundial, unos 30 millones de personas los toman de forma regular, además su uso está en aumento en las personas de la tercera edad.

Ahora se conoce la existencia de al menos dos isoenzimas de ciclooxigenasa; una de las isoformas denominadas COX-1 es constitutiva y responsable de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos no sólo en el tracto gastrointestinal, sino también en las plaquetas y los riñones, entre otros órganos y sistemas. El papel de estas prostaglandinas en el tubo digestivo es el de mantener la integridad de la mucosa gastrointestinal. La otra isoenzima, la COX-2, es inducible y controla la síntesis de prostaglandinas en situaciones de inflamación.³

3. ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DEL ESTÓMAGO

3.1.-Anatomía

El estómago es un segmento dilatado del aparato digestivo ubicado hacia el centro del abdomen superior debajo del diafragma; es un órgano del aparato digestivo que tienen la capacidad de expandirse y acomodar hasta 2 litros de alimento en condiciones normales lo cual es facilitado por su mesenterio libre así como por sus relaciones anatómicas las cuales son: arriba el diafragma, a la derecha el hígado y vías biliares, a la izquierda el bazo, el páncreas y colon transversal posteriormente, mientras que la superficie anterior del estómago se aproxima a la pared abdominal. (fig1)

En el estómago se reconocen las siguientes regiones:

- A) El cardias es un segmento de 1 a 2 cm adyacente al esófago.
- B) Fondo la porción superior del estómago.
- C) Cuerpo la región más grande se dirige inferiormente desde el cardias hasta la incisura angularis por la curvatura menor y desde el fondo hasta donde terminan los pliegues longitudinales por la curvatura mayor.
- D) Antro la región distal del estómago en forma de embudo que termina en el canal pilórico de aproximadamente 1 cm de largo el cual se relaja intermitentemente conectando al estómago con el duodeno.
- E) El duodeno es un segmento tubular en forma de C que se extiende desde el vilo hasta el ligamento de Treitz abrazando la cabeza del páncreas, en

contraste al estómago, no tiene mesenterio, es fijo, y predominantemente retroperitoneal.³

Estomago y partes anatómicas

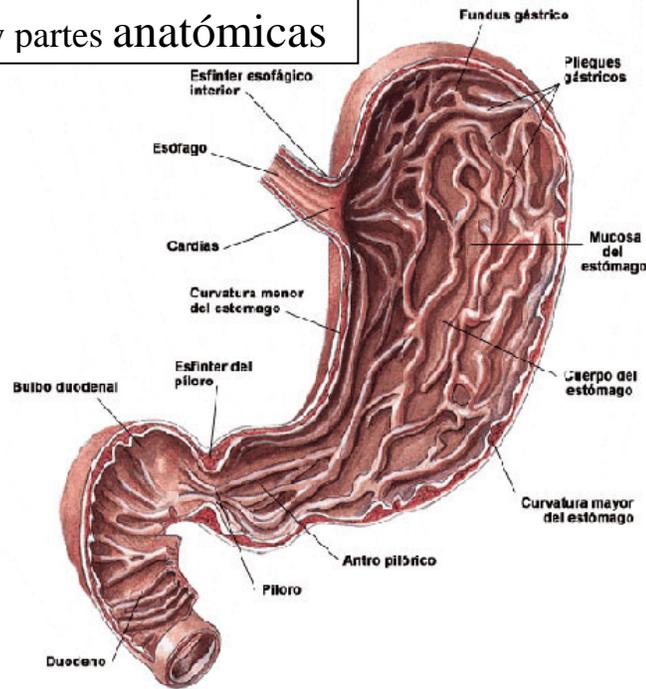


Fig 1. Imagen que muestra el interior del estómago y sus partes mas representativas(12)

3.2.- Histología

Desde el punto de vista histológico, la pared gástrica está constituida por cuatro capas:

Mucosa constituye la capa interna y a su vez está construida por epitelio, lámina propia y musculares mucosas. El epitelio está constituido por diversos tipos de células, es de tipo columnar y forma foveolas, que son como canales que sirven de drenaje a las glándulas gástricas.

Histológicamente se reconocen tres subtipos de mucosa gástrica:

Mucosa cardial presenta foveolas cortas unidas a glándulas tubulares, ramificadas y tortuosas, contiene células mucosas y diferenciadas y algunas células endocrinas, se corresponde con la región cardial.

Mucosa oxíntica: presenta foveolas cortas pero las glándulas son relativamente rectas, largas y bien empacadas contiene células mucosas superficiales, células mucosas del cuello, células regenerativas, células parietales, células principales, células enteroendocrinas y células D productoras de somatostatina. Este tipo de epitelio está presente en el fondo y cuerpo del estómago.

Mucosa antral o antropilórica presenta foveolas largas con glándulas tubulares ramificadas y tortuosas, contiene células mucosas y endócrinas (células G productoras de gastrina y células D productoras de somatostatina) se corresponde con la región antral y el canal pilórico.

Submucosa es una capa de tejido conectivo que contiene vasos sanguíneos, linfáticos, fibras nerviosas y neuronas del plexo de Meissner.

Muscular propia constituida por tres capas de células musculares lisas debajo de la submucosa (oblicua, circular y longitudinal), neuronas del plexo mientérico y células intersticiales de Cajal en las capas circular y rodeadas de fibras colágenas y en estrecho contacto con la células de músculo liso, las cuales funcionan como marcapasos a nivel del tracto gastrointestinal.

Serosa es una delgada capa que cubre la parte externa del estómago compuesto de tejido areolar y cubierta por una monocapa de células escamosas mesoteliales.³ (ver capas mucosas en fig.2)

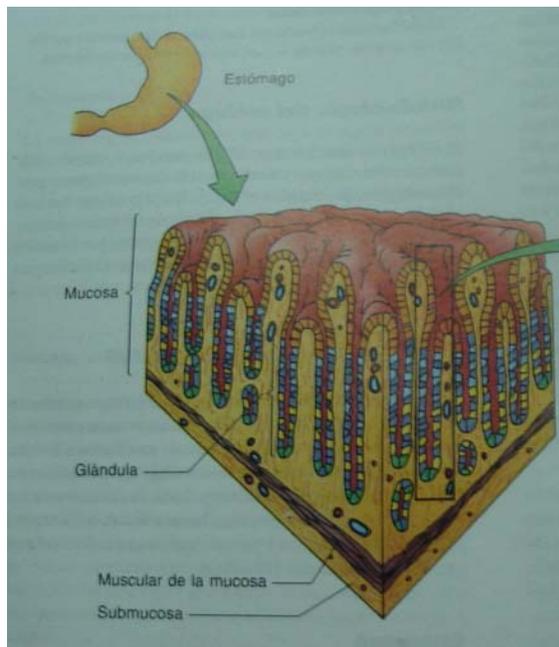


Fig. 2 Esquema de la parte fúndica del estómago(24)

3.3.- Circulación.

La suplenia sanguínea al estómago y duodeno se deriva del tronco celiaco y la arteria mesentérica superior ambos originados en la aorta, el tronco celiaco da origen a las arterias esplénica, gástrica izquierda y hepática común; de ésta se deriva una densa red vascular que irriga el estómago. ³

3.4.- Inervación.

Está dada por el sistema nervioso autónomo y el nervio vago que se origina en el núcleo motor dorsal en el tallo cerebral proporciona inervación parasimpática entrando al abdomen como los troncos vagales anterior y posterior los cuales contienen fibras eferentes pre ganglionares y fibras aferentes viscerales. ³

3.5.- Fisiología.

Función motora.

Desde el punto de vista de motilidad el estómago puede dividirse en tres regiones funcionales: el estómago proximal (cardias, fondo y cuerpo proximal) el estómago distal (cuerpo distal y antro) y el píloro.

La acción coordinada de estas regiones junto con la retroalimentación del intestino delgado regula el vaciamiento del contenido gástrico, la actividad motora gástrica es controlada por propiedades del músculo liso, inervación intrínseca y extrínseca, hormonas circulantes e influencias externas desde el sistema nervioso central.³

3.6.- Inervación y hormonas del aparato digestivo.

Los elementos bajo control neural y hormonal son el músculo liso, los vasos sanguíneos y las glándulas.

Control neuronal

En el tubo digestivo existen dos plexos intramurales principales: el plexo mesentérico y el plexo de Meissner, o plexo submucoso.

Las neuronas de los plexos constituyen el sistema nervioso entérico y secretan no sólo acetilcolina y noradrenalina, sino también 5-hidróxitriptamina, purinas, óxido nítrico y diversos péptidos farmacológicamente activos.

Control hormonal

Las hormonas del aparato digestivo comprenden secreciones tanto endócrinas como paracrinas.

Estas hormonas actúan sobre las células cercanas y en el estómago la más importante de ellas es la histamina.

Algunas de estas secreciones paracrinas también actúan como neurotransmisores.

Las principales funciones del aparato digestivo que son importantes desde el punto de vista farmacológico son:

- secreción gástrica
- vómitos
- motilidad intestinal y expulsión de las heces
- formación y excreción de la bilis. ³

3.7.- Secreción gástrica.

El estómago secreta unos 2.5 litros de jugo gástrico al día. Las principales secreciones exocrinas son pepsinógenos, producidos por las células principales o pépticas y ácido clorhídrico y factor intrínseco sintetizados por las células parietales u oxínticas. El moco es producido por células secretoras de moco situadas de manera dispersa entre las células que revisten la superficie de toda la mucosa gástrica. También se secretan iones bicarbonato, que quedan atrapados en el moco y crean un gradiente de pH desde 1-2 en la luz hasta 6-7 en la superficie de la mucosa. El moco y el bicarbonato forman una capa de tipo gel estática que protege la mucosa del jugo gástrico. El alcohol y la bilis pueden destruir esta capa.

Las prostaglandinas producidas localmente estimulan la secreción de moco y bicarbonato.

Las células parietales responden a tres estímulos principales:

- Gastrina (una hormona)
- Acetilcolina (un neurotransmisor)
- Histamina (una hormona local)

-Gastrina

La gastrina es una hormona peptídica sintetizada por las células endócrinas de la mucosa del antro gástrico y el duodeno; se secreta a la sangre portal. Su principal efecto consiste en la estimulación de la secreción de ácido por las células parietales.

-Acetilcolina

Es liberada por las neuronas y estimula receptores muscarínicos específicos que están presentes en la superficie de las células parietales y las células que contienen histamina.

-Histamina

Las células parietales son estimuladas por la acción de la histamina sobre los receptores H₂, que responden a cantidades situadas por debajo del umbral de concentración que actúa sobre los receptores H₂ en los vasos sanguíneos. Existe una secreción basal constante de histamina que es estimulada por gastrina y acetilcolina.¹¹

4. CLASIFICACIÓN DE LOS AINES

Los AINEs, incluyen muy diversos compuestos, que aunque casi nunca tienen relación química alguna, sí comparten actividades terapéuticas y efectos colaterales.(fig 3)

En este vasto grupo se incluyen los fármacos antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos y en la actualidad dentro de sus acciones farmacológicas debe considerarse su efecto antiagregante plaquetario. ¹⁴

4.1.- Farmacocinética de los AINEs

La mayor porción de los AINEs administrados por vía oral son absorbidos a nivel intestinal. Poseen un ínfimo metabolismo de primer paso, no dependiente del flujo hepático para su depuración. Existe evidencia de que son excretados por la vía biliar lo que produce un ciclo de reutilización. Sin embargo, este ciclo entero-hepático sólo se ha demostrado con el sulindac y la indometacina. En pacientes con insuficiencia renal, el ketoprofeno, el fenoprofeno el naproxeno y el carprofeno, tienen una depuración reducida por lo que sólo son parcialmente hidrolizados pudiéndose reconstruir el producto inicial.¹⁵

4.2.- Principales grupos químicos de AINEs

a) *Salicilatos:*

ASA (ácido acetilsalicílico)

Diflunisal

b) *Derivados pirazolónicos:*

Aminofenazona (dipirona o metamizol)

Fenilbutazona

- Azaprofazona
- c) *Derivados del para-aminofenol:*
Acetaminofen (paracetamol o tylenol)
- d) *Derivados del ácido acético:*
Indometacina
Sulindaco
Glucametacina
- e) *Derivados carboxílicos y pirrolpirrólicos:*
Etodolaco
Ketorolaco
- f) *Derivados del ácido fenilacético:*
Diclofenaco (voltaren)
Aclofenaco
Tolmetina
Fenclofenaco
- g) *Derivados del ácido n-acetilantranílico:*
Ácido mefenámico
Niflumico
Meclofenámico
Clonixinato de lisina
- h) *Derivados del ácido propiónico:*
Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno
Flurbiprofeno, Fenoprofeno, Oxaprozina
- i) *Derivados enólicos*
Piroxican
Meloxican
Tenoxican
- j) *Nimesulida, sulfonanilida*
- k) *Grupo naftilalcanonas:*
Nabumetona ¹⁴

Fig 3. AINES: clasificación, dosis, duración del efecto y acciones.³⁰

Clase Nom. Genérico	Dosis VO (mg)	Duración	Analgesia	Anti. inflamat.	Anti pirético
SALICILATOS					
Aspirina	325-1000	4-6	+++	+++	+++
PARAAMINOFENOLES					
Paracetamol	325-1000	4-6	+++	0	+++
DERIVADOS ÁCIDO INDOLACÉTICO					
Indometacina	25-76	6-8	+++	+++	+++
Sulindaco	150-200	12	+++	+++	+++
Diclofenaco	25-75	6-8	+++	+++	+++
DERIVADOS PIRAZOLÓNICOS					
Fenibutazona	100-200	6-8	++	+++	++
Dipirona	300-600	6-8	?	?	?
FENAMATOS					
Acido mefenámico	500	6-8	++	++	+
DERIVADOS ÁCIDO PIRROLACÉTICO					
Tolmetin	200-400	6-8	++	+++	++
Ketorolaco	15-30	4-6	+++	+	++++
DERIVADOS ÁCIDO PROPIÓNICO					
Ibuprofeno	200-800	8-12	+++	+++	+++
Naproxeno	250-500	8-12	+++	+++	++
Ketoprofeno	50-100	6-8	++	+++	+

DERIVADOS BENZOTIACINICOS					
Piroxicam	10-20	12-24	+++	+++	+
Tenoxicam	20	24	+++	+++	+
SULFONANLIDIA					
Nimesulida	100-200	12	+++	+++	+
+ : Valor terapéutico			?: Varia o poco conocido		
0: Sin valor terapéutico					

Como se muestra en el cuadro se observa que los AINEs a pesar de que actúan básicamente inhibiendo las prostaglandinas, sus efectos entre ellos variaran en diferente grado, en este caso sus efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios y en la fig. 4, se muestran los AINEs disponibles en México y los que están aprobados por la FDA.

Fig 4 Antiinflamatorios no esteroides disponibles en México.

Anotados en orden alfabético, se marcan con un asterisco los aceptados por la FDA (EUA) ²⁰

Acemetacina	Ketoprofeno
Ac. mefenámico*	Ketorolaco
Ac. tiaprofénico	Meloxicam*
Bumadizona	Nabumetona*
Diclofenaco sódico	Naproxeno*
Diclofenaco potásico *	Naproxeno sódico*
Etodolaco*	Nimesulida
Fenilbutazona *	Piroxicam*
Flurbiprofeno	Sulindaco
Glucametacina	Tenoxicam
Ibuprofeno*	Tolmetina*
Indometacina*	

5. MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AINES

El grupo de los fármacos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) está constituido por un conjunto de fármacos, químicamente heterogéneos, que se caracteriza por poseer en grado diverso actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética.

En todos ellos está presente una acción bioquímica que durante dos décadas ha monopolizado la explicación de casi todos los efectos farmacológicos terapéuticos y tóxicos: la inhibición de la *ciclooxigenasa*, un complejo enzimático que transforma el *ácido araquidónico* en *endoperóxidos* cíclicos, a partir de los cuales se han de sintetizar varios *eicosanoides*: las prostaglandinas, la prostaciclina y los tromboxanos. Sin embargo, se han ido acumulando datos en los últimos años que cuestionan esta explicación globalizadora o unitaria. Y aunque la inhibición de los eicosanoides sigue siendo la explicación coherente de varios efectos terapéuticos y tóxicos, otras acciones de profundo calado a nivel celular pueden ser las responsables de otras actividades sustanciales de este grupo de fármacos, entre las que destaca la actividad antiinflamatoria.⁴

5.1.-Características generales.

Como ya se ha indicado, todos los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la actividad de la *ciclooxigenasa*, enzima que convierte el *ácido araquidónico* en *endoperóxidos cíclicos* (PGG₂ y PGH₂), los cuales se transforman en *prostaglandinas* y *tromboxanos* (Fig 5). Para ello, los antiinflamatorios no esteroideos impiden la sustracción del hidrógeno en del *ácido araquidónico*, y por tanto bloquean la *peroxidación*; pero el mecanismo de la inhibición difiere entre ellos. El ácido acetilsalicílico es un inhibidor irreversible que acetila de

manera covalente un residuo de *serina* en el sitio activo de la enzima; la irreversibilidad de esta acetilación es tal, que en las plaquetas, por ejemplo, incapaces de sintetizar nueva enzima, la inhibición de la *ciclooxigenasa* dura toda la vida de la plaqueta. Los demás antiinflamatorios no esteroideos, incluido el salicilato que en este sentido puede ser considerado como metabolito activo del ácido acetilsalicílico, inhiben la enzima de modo distinto y variable; lo hace de manera competitiva y *estereoespecífica*, si bien el grado de reversibilidad difiere de unos a otros.⁴

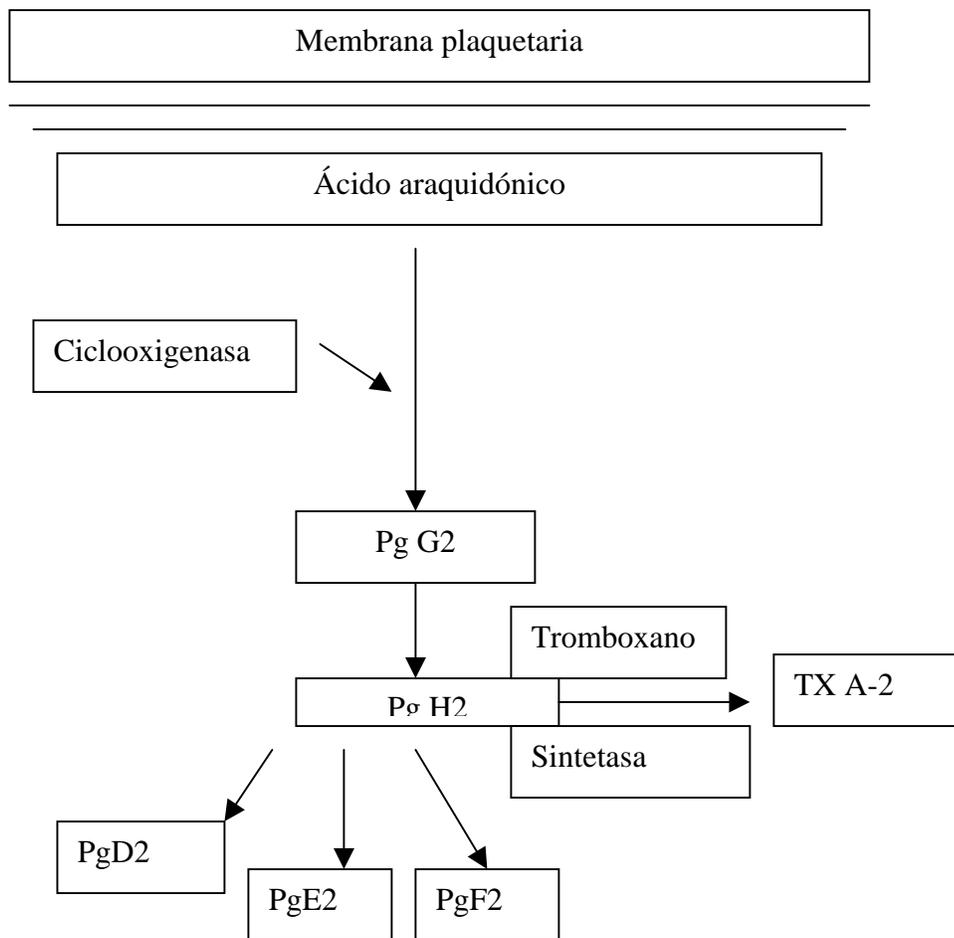


Fig 5 Mecanismo de acción de los AINEs¹⁴

Ciertamente, las concentraciones de antiinflamatorios no esteroideos alcanzadas en los tejidos incluido el sinovial son lo suficientemente altas, como para inhibir la enzima in Vitro; y de hecho reducen la síntesis y concentración de *eicosanoides tisulares*, plasmáticos y urinarios. Sin embargo, existen notables diferencias en la actividad de la *ciclooxigenasa* según el tejido en que se encuentre, así como en la susceptibilidad a la acción inhibitoria de cada antiinflamatorio no esteroideo, de forma que la potencia de cada antiinflamatorio no esteroideo para inhibir la síntesis de *eicosanoides* en tejidos distintos es diferente.

Si a ello se suma la diversidad con que cada antiinflamatorio no esteroideo se distribuye y penetra en un tejido, en función de sus características farmacocinéticas, se comprenderán dos principios que el buen terapeuta deberá tener presente:

a) aún supuesta una misma acción fundamental, existen variaciones cuali y cuantitativas entre los diversos antiinflamatorios no esteroideos.

b) un enfermo concreto puede responder mejor a un antiinflamatorio no esteroideo que otro, y esto incluye tanto el beneficio terapéutico, como la tolerancia frente a una reacción adversa.

5.2.- Acciones farmacológicas con proyección terapéutica

La acción analgésica.

La actividad antiálgica es de intensidad moderada o media. Aunque guarda relación con la dosis, es de advertir que la pendiente de esta relación es pequeña. Esto tiene dos consecuencias de carácter práctico: a) el máximo de eficacia antiálgica de un antiinflamatorio no esteroideo se consigue con

sólo el doble o como mucho el triple de una dosis habitual, y b) el efecto máximo antiálgico alcanzable es claramente inferior al que consigue con dosis óptimas de analgésicos opiáceos.

Son útiles en dolores articulares, musculares y dentales, en cefaleas de diversa etiología incluidas las formas moderadas de migraña. En los dolores en los que participan de manera destacada las prostaglandinas, los antiinflamatorios no esteroideos tienen una particular indicación, como es el caso de las dismenorreas y de la patología que cursa con intensa actividad osteoclástica. Son eficaces también en las primeras fases del dolor crónico del enfermo oncológico. A dosis suficientes elevadas son también útiles en dolores postoperatorios o postraumáticos, si bien sorprende el abuso que se hace del empleo de ciertos antiinflamatorios no esteroideos en dolores postoperatorios que claramente exigen un opiáceo.

Pero la eficacia analgésica difiere entre los distintos antiinflamatorios no esteroideos y no guarda relación con su eficacia antiinflamatoria.

El *ácido acetilsalicílico* tiene mayor poder analgésico que su metabolito el *salicilato* aunque éste mantiene capacidad antiinflamatoria; el *paracetamol* es analgésico y carece de actividad antiinflamatoria; en el caso del *ketorolaco* y el *metamizol* predomina su actividad analgésica sobre la antiinflamatoria.

La acción analgésica de los antiinflamatorios no esteroideos tiene lugar preferentemente a nivel periférico, es decir, a nivel de las propias terminaciones nerviosas sobre las cuales actúan diversos mediadores celulares generados a causa de la acción lesiva. A esta acción analgésica contribuye la actividad *antiprostaglandínica*, dado el papel que desempeñan la prostaglandina E2 (PGE2) y la prostaglandina G12 (PGI2), insensibilizar la terminación nerviosa a la acción irritativa de la *serotonina*, *bradicidina*, etc.

sin embargo no existe una relación precisa entre potencia *anticiclooxigenasa* y potencia antiálgica, por lo que probablemente contribuyen otros factores a la acción antiálgica a nivel periférico. Pero, además, en el efecto analgésico de los antiinflamatorios no esteroideos interviene también, al menos en parte, una acción a nivel del sistema central, ya que varios antiinflamatorios no esteroideos pueden deprimir la actividad talámica evocada por estímulos eléctricos en vías nerviosas periféricas (no en las terminaciones nerviosas), y algunos como el *metamizol* pueden incrementar la actividad inhibidora que la sustancia gris *periacueductal* ejerce sobre los mecanismos del dolor situados en el asta posterior de la médula espinal.

La acción antiinflamatoria.

Es evidente que la actividad *anticiclooxigenasa* de los AINEs contribuyen a su acción antiinflamatoria. La inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas bloquea sus acciones, hiperalgésica, citocinética y varias respuestas que dependen de la interleucina. Pero deben tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

a) la participación de los *eicosanoides* cuya síntesis es inhibida por los AINE en el proceso inflamatorio es variable y limitada; b) las dosis antiinflamatorias de AINE superan las que requieren para inhibir esta síntesis; c) algunos AINE son buenos antiinflamatorios y malos inhibidores de la síntesis *prostaglandínica*, y d) en algunos tipos de inflamación, las prostaglandinas desempeñan un papel moderador y no exclusivamente perjudicial.

De estos datos cabe sacar algunas conclusiones. Por una parte, en la medida en que la inflamación fueron factores no relacionados con las prostaglandinas, la inhibición de la síntesis de estas no bastará para suprimir el proceso inflamatorio, y esto explica la limitación en la eficacia inflamatoria de los AINE. Por otra parte, habrá que analizar otras acciones inducidas por

los AINE que expliquen su actividad antiinflamatoria con independencia de su acción sobre la *ciclooxigenasa*.

Abramson y Weissmann (1989) destacan el hecho de que los AINE con actividad anti inflamatoria reconocida son moléculas *planares aniónicas*, cuya *lipofilicidad* aumenta en un medio con pH ácido como es el de la inflamación. En estas condiciones penetran y se localizan en el ambiente lipídico de la membrana celular. Es ahí, según los citados autores donde los AINEs pueden actuar inhibiendo todo un espectro de procesos asociados a la membrana de determinadas células y muy implicadas en el proceso inflamatorio: neutrófilos, macrófagos, linfocitos. Las diversas señales generadas en la inflamación, actúan sobre receptores situados en la membrana de estas células, en donde generan cascadas de procesos, que van a originar liberación de *ácido araquidónico*, activación del ciclo de *fosfoinosítidos* con producción de *inositol trifosfato* y *diacilglicerol*, movilización del calcio intracelular y penetración del extracelular, activación de *proteincinasa C*, etc. Es decir, las células entran en actividad y, como consecuencia, desencadenan procesos de movilización y agregación celular, así como de secreción de nuevos productos activos presentes en sus gránulos intracelulares.

Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben estos procesos de activación de los neutrófilos, con independencia de su acción sobre la *ciclooxigenasa*. Pero existen diferencias entre ellos; así, por ejemplo, aunque todos inhiben la agregación de los neutrófilos, no todos inhiben la producción de *aniones superóxido* en respuesta a estímulos específicos; lo hacen el *piroxicam* o la *indometacina*, pero no el *ibuprofeno* o el *salicilato*.

Éstos conceptos encuentran su máximo exponente en los procesos inflamatorios crónicos, entre los que resalta la *artritis reumatoide* porque es

una enfermedad clásicamente tratada con AINE en sus etapas iniciales, y porque en su patogenia interviene la respuesta inmune focalizada a nivel articular, con toda su complejidad.

La acción antipirética.

Los analgésicos antipiréticos reducen la temperatura corporal que está previamente aumentada por acción de pirógenos, es decir cuando hay fiebre; pero, salvo en condiciones muy especiales, no producen hipotermia. La respuesta se manifiesta en forma de vasodilatación y sudoración, mecanismos que favorecen la disipación del calor. Puesto que estos efectos sólo ocurren cuando el antipirético actúa en presencia de fiebre, es preciso aceptar que la acción del antipirético está íntimamente relacionada con la del agente tóxico inductor de la fiebre. Los antipiréticos no bloquean ni la producción del pirógeno por parte de los macrófagos, ni la penetración de los pirógenos en el sistema nervioso central.

La administración de salicilatos restringida al área *preóptica-hipotálamo* anterior desciende la temperatura elevada por pirógenos, o por ácido araquidónico, pero no la provoca por aplicación de prostaglandinas E. A nivel neuronal el salicilato recupera la actividad de las células de región *preóptica-hipotálamo*, cuya respuesta al calor había sido previamente deprimida por el pirógeno. Igualmente, la administración de paracetamol y otros antipiréticos en los ventrículos cerebrales ejercen una acción antipirética. La actividad, es pues, central y directamente ejecutada a nivel hipotálmico.

Demostrada la actividad hiper térmica de las *PGEs* aplicadas en la región *pre óptica-hipotálamo* así como su incremento durante el choque febril del pirógeno, y la acción bloque ante de la síntesis de prostaglandinas por parte de los AINE propone que su acción antitérmica sea consecuencia de la

acción inhibidora de la síntesis de prostaglandinas. De hecho, el salicilato, paracetamol e indometacina administrados centralmente suprimen la hipertermia producida por el ácido araquidónico, resulta difícil sustraerse al gran número de argumentos que favorecen la hipótesis de que la acción antifebril es consecuencia de la actividad anticiclooxigenasa.

5.3.- Otras acciones terapéuticas.

La comprobación de la eficacia del ácido acetilsalicílico en la prevención a largo plazo de accidentes trombóticos cerebrales y coronarios, mediante meritorios trabajos que demuestran cómo la cooperación y el buen diseño pueden asegurar la eficacia de un medicamento, aunque sea barato.

La demostración de que la inhibición del tromboxano A₂ (TXA₂) no lo es todo en la agregabilidad de la plaqueta, ya que existen otros mecanismos que, aún estando bloqueada la vía de la ciclooxigenasa, provocan la activación plaquetaria;

La acción anti plaquetaria puede convertirse en una reacción adversa, facilitando la actividad hemorrágica.

La acción *uricosúrica* es el resultado de la inhibición del transporte del ácido úrico desde la luz del túbulo renal al espacio intersticial. Se trata de un proceso de competencia de transporte de ácidos que sólo es apreciable en el caso de algunos antiinflamatorios no esteroideos.

Cabe señalar, sin embargo, a dosis altas son útiles en el tratamiento del ataque agudo de *gota* en virtud de su acción analgésica y antiinflamatoria.⁴

Disminuyen la expresión de moléculas de adhesión celular (L-selectina) entre neutrófilos o células endoteliales.

Reestablecimiento de los ciclos normales de muerte celular programada (apoptosis). Como efecto de esto se ha observado disminución de cáncer y tamaño de pólipos adenomatosos de colon en individuos con uso crónico de AINEs.

Inhibición de la generación de especies reactivas del oxígeno (ERO).

Inhibición de la liberación de enzimas lisosómicas por polimorfonucleares neutrófilos (PMN).

Inhibición de procesos asociados a la membrana celular.

Actividades enzimáticas:

NADPH-oxidasa (neutrófilos).

Fosfolipasa C (macrófagos).

Fosforilación oxidativa.

Transporte iónico.

Metabolismo del cartílago.

Inhibición de la síntesis de glucosaminoglicanos.¹⁴

5.4.- Acciones farmacológicas perjudiciales.

En parte como consecuencia de su acción fundamental inhibidora de la *ciclooxigenasa*, y en parte como consecuencia de las acciones que pueden producirse directamente sobre otros sistemas, los antiinflamatorios no esteroideos se nos presentan como un grupo de fármacos que han despertado constante preocupación por su actividad yatrogénica. A ello contribuye en gran parte el carácter de su propia utilización, ya que por los efectos que consiguen van a ser fármacos de utilización muy frecuente, a menudo muy prolongada, y con tendencia a la auto prescripción. No es de extrañar, por tanto, que la literatura se vaya enriqueciendo con abundantes trabajos en los que predomina tanto el método epidemiológico como la técnica del meta-análisis. Sólo así se puede ir formando un criterio que

permita elegir con visos de racionalidad entre la abundancia de productos que, en principio, parecen tener una eficacia bastante parecida.

5.5.- Acción perjudicial a nivel gástrico

a) incidencia y mecanismos.

Como grupo los antiinflamatorios no esteroideos inducen un número elevado de alteraciones y lesiones a nivel gastrointestinal. Son frecuentes los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico, diarrea, estreñimiento. Pero lo más preocupante es su capacidad para lesionar la mucosa gastrointestinal (preferentemente la gástrica y la duodenal), provocando erosiones y úlceras que pueden ocasionar complicaciones tales como hemorragia (oculta o manifiesta) y perforación. Pueden aparecer también, aunque con menor frecuencia, alteraciones en la mucosa del intestino delgado y grueso, no sólo debidas a formas galénicas de liberación retardada si no a metabolitos conjugados excretados en la bilis que transitan en la circulación entero hepática.

Un reciente estudio de meta-análisis ha estimado que el riesgo de desarrollar graves complicaciones gastrointestinales (se entiende por graves la hemorragia, la perforación o cualquier otra complicación causante de hospitalización o muerte) es tres veces mayor en las personas que utilizan antiinflamatorios no esteroideos que en los que no las utilizan. ⁴

Se calcula que entre el 30 y el 50% de los pacientes que mueren de complicaciones relacionadas con enfermedad úlcero-péptica habían tomado recientemente AINES. ⁵

Este riesgo aumenta cuando la edad supera los 60 años, cuando hay antecedentes de problemas gastrointestinales, o cuando se están utilizando

corticoesteroides. Curiosamente, el riesgo parece mayor en los tres primeros meses de tratamiento.

La frecuencia con que aparece una úlcera gastroduodenal en tratamientos crónicos con antiinflamatorios no esteroideos oscila entre el cinco y el 25% según las diferentes estadísticas, siendo más frecuentes las gástricas y las duodenales; en el estómago predominante la localización en el antro, seguida del cuerpo y el fundus. En ocasiones cursan sin dolor, siendo una complicación el primer síntoma. Aunque la presencia del fármaco sobre la superficie de la mucosa es un factor ulcerógeno, puede provocarla también cuando se administra por vía parenteral, por ejemplo en presentaciones inyectables.

Como ocurre en otras circunstancias, no existe relación entre la intensidad de la sintomatología dispéptica y la presencia de erosiones, úlceras o hemorragias ocultas.

Pero, además contribuyen otros factores en forma e intensidad variable.

a) la acción directa sobre las células de la mucosa: como ácidos débiles que son, pasan con facilidad la membrana celular, pero el pH intracelular se ionizan parcialmente y quedan atrapados dentro de las células ejerciendo su acción tóxica sobre la membrana cuya permeabilidad alteran, provocando pérdidas celulares de sodio y potasio y retro difusión de iones hidrógeno al espacio intracelular que es lo que, en definitiva va a lesionar la célula.

b) diversos antiinflamatorios no esteroideos modifican la secreción mucosa de la pared gástrica: alteran la naturaleza y consistencia del moco y reducen la secreción de bicarbonato.

c) pueden modificar la micro circulación de la pared mucosa.

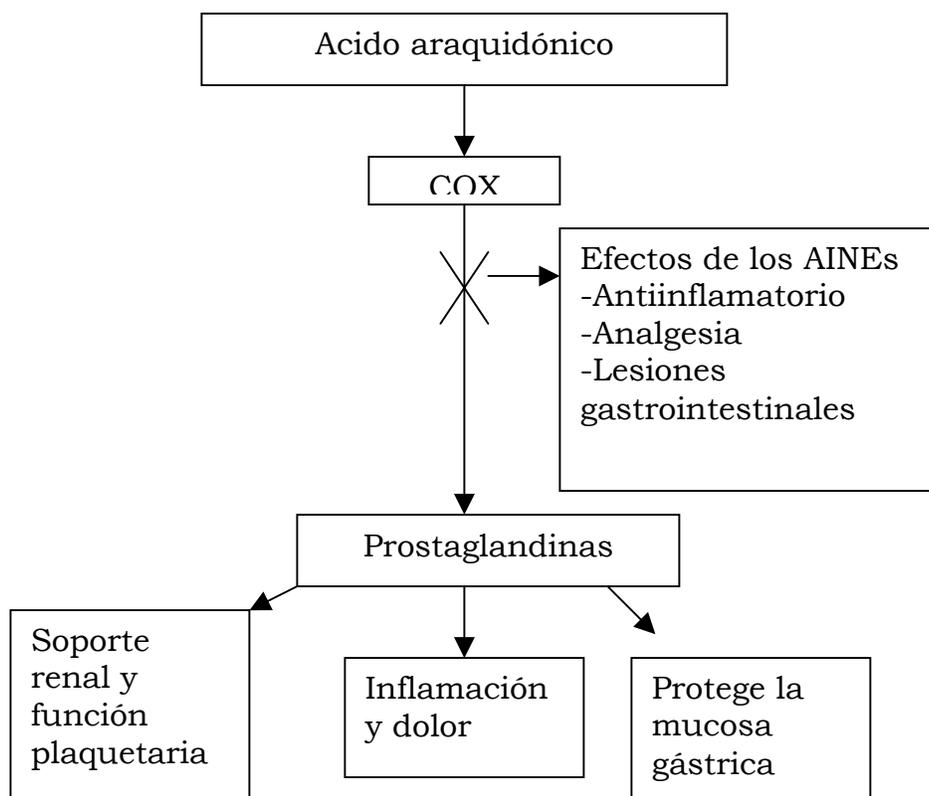


Fig 6. Mecanismo de acción de los AINES.

Al inhibir la formación de prostaglandinas la COX influencia la función plaquetaria y facilita las lesiones gástricas ¹⁵

5.6.- Acción perjudicial a nivel renal.

Las prostaglandinas ejercen efecto vasodilatador a nivel del riñón, la inhibición de éstas produce disminución en el flujo renal y la filtración glomerular. El uso de AINES está asociado a toxicidad renal, los efectos más comunes son moderados y reversibles, sin embargo las complicaciones relativamente raras de nefritis intersticial y necrosis papilar son por lo general irreversibles. Se ha sugerido que *Sulindac* es el AINE con menor toxicidad renal, sin embargo recientes trabajos ponen en duda esta aseveración. Al igual que en las complicaciones gastrointestinales, el uso de misoprostol parece ejercer un efecto protector a nivel renal. La nueva generación de

AINES selectiva hacia la COX-2 como el *Meloxicam*, promete reducir la toxicidad renal asociada a estos medicamentos.

5.7.- Reacciones alérgicas.

Las reacciones alérgicas debidas a AINES son más frecuentes de lo que comúnmente se cree. En una revisión de 266 casos de anafilaxia, . encontraron que el 20% fueron causados por medicamentos, y de este porcentaje más de la mitad correspondió a AINES, superando inclusive a los *beta-lactámicos*. En la mayoría de estos pacientes fue encontrado el antecedente de atopia. Es importante el interrogatorio de antecedentes alérgicos antes de iniciar una terapia con AINES.

5.8.- Reacciones hematológicas.

Todos los AINES inhiben la agregación plaquetaria aumentando el tiempo de sangrado. El uso de éstos debe efectuarse con precaución en pacientes con alteraciones hematológicas y en el caso de la aspirina ser suspendido una semana antes de un procedimiento quirúrgico. Han ocurrido casos de anemia aplásica con el uso de *piroxicam*, y el uso prolongado de *sulindac* y *ácido mefenámico* se ha vinculado con anemia hemolítica.

5.9.- Otros efectos adversos.

El uso de AINES puede elevar transitoriamente las enzimas hepáticas; también se han observado casos de hepatotoxicidad asociados a su uso. En pacientes sensibles se han observado casos severos de asma desencadenados por el uso de AINES. En el área dermatológica ha descrito reacciones como exantema y prurito. Algunos reportes muestran que la presión arterial puede aumentar con el uso de AINES, sin embargo por la

poca magnitud de este aumento (sólo 5 mm Hg) ,no parece estar implicado en mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. ⁵

5.10.- Inhibidores la la ciclooxygenasa-2 (cox-2)

Recientemente se han desarrollado inhibidores altamente selectivos de la COX-2; entre los que han sido comercializados están el Celecoxib en febrero de 1999 y el Rofecoxib, ambos autorizados por la *Food and Drug Administration* de EE.UU. Los Coxibs son un nuevo tipo de fármacos antiinflamatorios capaces de inhibir selectivamente COX-2, sin inhibir COX-1 en todo su espectro terapéutico. Sin embargo, vienen apareciendo reportes cada vez más frecuentes por diversos autores donde proponen que la disminución de PGI₂ con capacidad antiagregante y vasodilatadora secundaria a la inhibición de COX-2, sin inhibir el TXA₂ (agente plaquetario), puede afectar el equilibrio entre prostaglandinas protrombóticas y antitrombóticas, aumentando la actividad protrombótica; la conclusión *a priori* sería que el uso de Coxibs puede aumentar el riesgo cardiovascular, aunque esta hipótesis fisiopatológica precisa ser demostrada.¹⁷ Es evidente que los Coxibs constituyen un medio terapéutico indiscutible que no debe ser devaluado sin una comprobación científica contundente.^{14,18}

La diferencia más importante entre ambas desde el punto de vista farmacológico estriba en que la COX-1 se expresa constitucionalmente, es decir, es una enzima constitutiva en casi todos los tejidos, pero muy especialmente en el riñón y en el tracto gastrointestinal. Su actividad tiene que ver con la participación de las prostaglandinas y los tromboxanos en el control de funciones fisiológicas; así, es responsable de proteger el epitelio gástrico, de proteger el funcionalismo renal y de agregar las plaquetas. La COX-2, por el contrario, parece expresarse en algunas células bajo el efecto inductor de determinados estímulos como algunos mediadores químicos de

la inflamación; por tanto, mantiene los mecanismos inflamatorios y amplifica las señales dolorosas que surgen en las áreas de inflamación.¹⁶

Hoy en día a pesar de los efectos adversos graves que parecen presentar los inhibidores de la COX-2, se han observado efectos terapéuticos de gran relevancia, tales como la actividad anticarcinogénica, en parte a que la COX2 está presente en varios tejidos cancerosos, lo que incrementa la proliferación celular e inhibe la apoptosis, aún se encuentra en investigación estos efectos, pero sin duda son de gran relevancia para el futuro que pudieran tener estos fármacos, ya que actualmente existe controversia en cuanto si se deben usar estos inhibidores de la COX-2 como AINEs, debido a su baja toxicidad gastrointestinal, ya que como se ha mencionado en su contraparte pueden presentar riesgos importantes, tales como los cardiovasculares.^{17,18,19}

6. FARMACOCINÉTICA GASTROINTESTINAL

6.1.-Absorción

Se define como el proceso mediante el cual el fármaco intacto pasa desde el sitio de administración (luz del intestino) al organismo (circulación sistémica). La mayoría de los fármacos se administran a un paciente utilizando una vía extra vascular y con el fin de actuar a nivel sistémico; para cumplir esto, la absorción es un requisito. El retraso o la paridad del fármaco durante el proceso de absorción pueden contribuir a la variabilidad en la respuesta, y ocasionalmente, explicar una falla terapéutica. La absorción modifica el inicio, la intensidad y la duración del efecto.

Existen muchos factores que afectan de manera global la velocidad y la magnitud de la absorción de un fármaco desde el tracto gastrointestinal. En primer lugar, un requisito para que la absorción ocurra es el movimiento del fármaco a través de las membranas, y para hacerlo el fármaco debe estar en solución.

6.2.- Movimiento de un fármaco a través de membranas.

La mayoría de los fármacos atraviesan las membranas por difusión, la tendencia natural de las moléculas a moverse por un gradiente de concentración. El movimiento resulta de la energía cinética de las moléculas, y como el sistema no consume energía, se denomina difusión pasiva.

Absorción de un fármaco a partir de una solución.

Flujo sanguíneo y pH.

La perfusión asegura una absorción continua al arrastrar el fármaco que atraviesa la membrana de absorción, manteniendo un gradiente de concentración a través de la barrera intestinal.

Debido a que el intestino delgado tiene una gran área de superficie de absorción y alta permeabilidad a muchas sustancias, la absorción desde la luz del yeyuno, para compuestos pequeños o con alta liposolubilidad, está limitada por perfusión. Para estos compuestos (altamente permeables), así sean ácidos o bases débiles los cambios de pH en el medio tienen poco efecto en la absorción. Por otra parte, si la permeabilidad a un compuesto es muy baja y la absorción está limitada por permeabilidad entonces el estado de ionización del fármaco pasa a ser un factor relevante cuando el pKa del fármaco y el cambio del pH del medio determinan modificaciones importantes en la concentración de la forma no ionizada. Fisiológicamente los cambios de pH del intestino delgado son pequeños, pues se mantiene cerca de la neutralidad debido a la acción amortiguadora de las secreciones biliar y pancreática.

De acuerdo a lo anterior, la absorción de un fármaco desde el tracto gastrointestinal puede estar limitada por perfusión o por permeabilidad. Los *aminoglucósidos*, cationes altamente polares hidrosolubles, tienen una permeabilidad muy baja, su absorción está limitada por permeabilidad y su biodisponibilidad será muy baja por vía oral, lo cual los hace poco adecuados para producir un efecto sistémico por esta vía. Profundizar en la cinética de absorción permite entender mejor estas situaciones.

La velocidad de absorción aumenta proporcionalmente al aumento de la cantidad de fármaco en la luz del tracto gastrointestinal, que, a su vez, depende de la dosis administrada al paciente.

Esta situación puede ser una aproximación razonable de la cinética de absorción, pero no puede siempre ser aplicada a la absorción del tracto gastrointestinal como un todo. La cinética puede, a veces ser compleja y no se define fácilmente por una simple ecuación.

6.3.- Vaciamiento gástrico.

De acuerdo con la hipótesis de partición por pH, los fármacos ácidos débiles deberían absorberse más rápidamente desde el estómago pH 2 (mayor fracción en forma no ionizado) que del intestino delgado pH 7. Sin embargo, la absorción de estas sustancias es mucho más rápida desde el medio menos ácido del intestino (donde existe una mayor fracción en forma ionizado). Esto se explica porque el intestino supera al estómago en área de superficie, permeabilidad y flujo sanguíneo. Por lo tanto, la absorción de compuestos ácidos, básicos y neutros es más rápida desde el intestino delgado que del estómago.

Entonces, el estómago puede verse como un órgano desde el cual partes del fármaco son expulsados por peristaltismo hacia los sitios de absorción en el intestino delgado. Desde este punto de vista, el vaciamiento gástrico es un proceso que controla la velocidad de absorción. El vaciamiento gástrico de líquidos es aproximadamente un proceso de primer orden con una vida media de 30 minutos. La comida, especialmente rica en grasa, retarda el vaciamiento gástrico, lo cual explica porque se recomienda frecuentemente tomar el fármaco con el estómago vacío cuando se desea un inicio de acción rápida; la comida puede tener un marcado efecto sobre la velocidad de absorción de algunos fármacos. Fármacos que modifican el vaciamiento gástrico pueden afectar la absorción de otros.

Por ejemplo, la *propantelina* disminuyen la velocidad de absorción del *acetaminofén*, y la *metoclopramida* la aumenta.

6.4.- Biodisponibilidad

Se define biodisponibilidad como la fracción inalterada de un fármaco que llega a la circulación sistémica luego de su administración, y que se encuentra disponible para acceder al sitio de acción. Por definición, la máxima biodisponibilidad de un fármaco se puede alcanzar cuando éste es administrado por vía intravenosa.

El fármaco administrado por vía oral debe pasar secuencialmente desde la luz del tracto gastrointestinal, a través de la barrera constituida por los elementos celulares y no celulares hasta el capilar, el sistema porta, y a través del hígado antes de llegar a la circulación general.

El fármaco biodisponible es el que alcanza intacto la circulación general. En este proceso se puede perder fármaco por las siguientes razones:

a) Tiempo insuficiente para la absorción o descomposición en la luz del tracto gastrointestinal, el fármaco que no se pierde en las heces ni se descompone en la luz es realmente la fracción del fármaco que entra al tejido.

b) Pérdida del fármaco en los tejidos de la pared del tracto gastrointestinal, la fracción del fármaco que escapa de la destrucción en estos tejidos es el que llega al hígado.

c) Metabolización del fármaco durante su primer paso a través del hígado (efecto de primer paso hepático), la fracción del fármaco que escapa de la extracción hepática es la que realmente llega a la circulación sistémica y se encuentra disponible para llegar al tejido blanco.

La biodisponibilidad total es entonces la fracción del fármaco intacto administrado que realmente alcanza la circulación general.

Insuficiente tiempo para la absorción:

Los fármacos ingeridos están expuestos a la totalidad de la mucosa gastrointestinal por no más que 1 o 2 días y por solo 2 a 4 horas en el sitio principal de absorción (intestino delgado). Si las membranas de absorción tienen poca permeabilidad al fármaco, pueden no tener tiempo suficiente para la absorción completa. Esto ocurre para fármacos polares y con relativamente alto peso molecular como la neomicina y los amonios cuaternarios. La consecuencia no es solo la baja biodisponibilidad, sino que por caprichos usuales de la motilidad intestinal y tiempo de tránsito, la absorción es errática y la biodisponibilidad variable. Por otra parte el recto tiene una superficie de absorción pequeña y los fármacos administrados por esta vía usualmente no se retienen por el tiempo suficiente para asegurar la absorción completa.

6.5.- Reacciones de competencia.

Una reacción que compite con la absorción puede reducir la biodisponibilidad del fármaco. Enzimas en el epitelio intestinal y en la microflora intestinal metabolizan algunos fármacos.

6.6.- Absorción de un fármaco administrado en forma sólida.

La mayoría de los fármacos se administran por vía oral, en forma sólida, por lo tanto, deben disolverse para poder absorberse, sólo el fármaco que está en solución es susceptible de sufrir el proceso de absorción.

6.7.- Disolución

Dos situaciones deben ser consideradas para la absorción después de la administración. (fig, 7)

1.- La disolución es mucho más rápida que la velocidad de entrada del fármaco al organismo, por lo tanto la mayoría se ha disuelto antes que una apreciable cantidad se haya absorbido.

2.- El proceso de disolución es relativamente lento, y cualquier molécula disuelta de fármaco atraviesa fácilmente el epitelio intestinal.

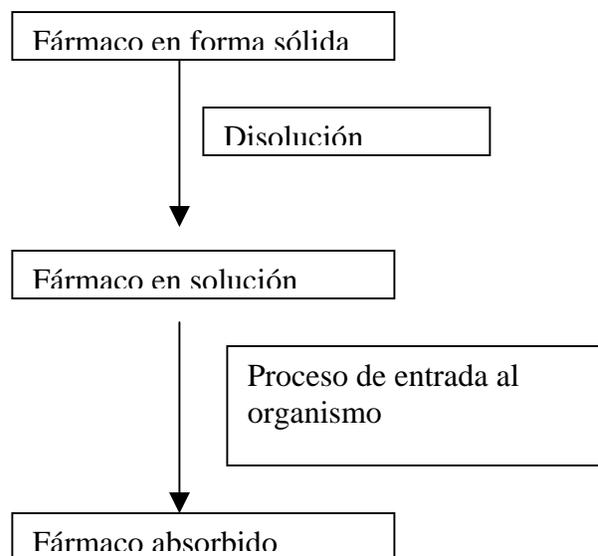


Figura 7 proceso necesario para la absorción cuando el fármaco se administra en forma sólida

Vaciamiento gástrico cuando el fármaco se administra en forma sólida.

Hay una situación común, observada con muchas tabletas y cápsulas, en la cual el fármaco se disuelve rápidamente en el estómago de tal forma que la mayoría se encuentra en solución antes que haya pasado al intestino. En este caso, el vaciamiento gástrico claramente modifica la velocidad de absorción: acelerar el vaciamiento gástrico, acelera la absorción del fármaco.

Hay otra situación, en la cual el fármaco no se disuelve en el estómago pero si lo hace rápidamente en el intestino, y una vez disuelto fácilmente atraviesa

la membrana de absorción. En este caso, el vaciamiento gástrico afecta dramáticamente el inicio y la velocidad de absorción del fármaco.

El tiempo necesario para que una tableta única grande con cubierta entérica pase del estómago al intestino variará de manera impredecible desde 20 minutos a varias horas cuando se toma con estómago vacío y hasta 12 horas o más cuando se toma con estómago lleno. De acuerdo a esto, esta presentación no se debe usar cuando se requiere una rápida y confiable absorción.

También puede suceder que el fármaco sea poco soluble tanto en el fluido gástrico como intestinal, y el tiempo puede ser insuficiente para que la disolución y absorción se completen. Retardar el vaciamiento gástrico, haciendo más lenta la liberación del fármaco al intestino, incrementaría el tiempo total y disminuye la concentración en el intestino, lo cual incrementaría su biodisponibilidad.

Distribución hace referencia a la transferencia reversible de un fármaco entre un compartimiento y otro dentro del organismo. La distribución de un fármaco desde la sangre hacia los tejidos ocurre a diferente magnitud y velocidad y continúa hasta que la concentración de la forma que difunde se equilibra entre los compartimentos. Los principales factores que determinan la velocidad de distribución son el flujo sanguíneo y la permeabilidad de las membranas. La unión a células sanguíneas y proteínas plasmáticas y la unión a componentes tisulares determinan principalmente la extensión o magnitud de la distribución.

Volumen de distribución

La concentración de un fármaco que se alcanza después de completar la distribución es un resultado de la dosis y de la extensión de la distribución del fármaco en los tejidos.

6.8.- Unión a proteínas plasmáticas.

Muchos fármacos se unen a proteínas plasmáticas, los fármacos ácidos a la albúmina plasmática y los fármacos bases a la *alfa 1 glucoproteína ácida*. Generalmente, la unión es reversible y se rige por la ley de acción de masas. Esta ley determina la concentración del fármaco unido a proteínas.

Dado que sólo el fármaco que está libre puede difundir a través de las membranas, en el equilibrio, la distribución de un fármaco en el organismo depende de la unión tanto a proteínas plasmáticas como a componentes tisulares.

De tal forma que, manteniendo la unión a componentes tisulares sin cambio, un aumento de la unión a proteínas plasmáticas, disminuirá la extensión de la distribución hacia los tejidos y el volumen de distribución del fármaco. Por el contrario, una disminución de la unión del fármaco a proteínas plasmáticas, puede aumentar la extensión de la distribución y el volumen de distribución.³

6.9.- Metabolismo o biotransformación de fármacos.

Es un proceso biológico que implica la transformación de una especie química en una diferente. Como principio general, las características de liposolubilidad, aunque facilitan el movimiento del fármaco a través de membranas, van en deterioro de su excreción; entonces, para la eliminación y finalización de la actividad biológica es necesario transformarlos a metabolitos más hidrofílicos.

En general, las reacciones de biotransformación producen metabolitos inactivos polares que son fácilmente excretados del organismo. Sin embargo, en algunos casos los metabolitos resultantes todavía poseen actividad biológica, inclusive pueden tener mayor potencia o propiedades tóxicas.

6.10.- Depuración

La depuración es el parámetro más útil para la evaluación del mecanismo de eliminación, y es uno de los conceptos más importantes porque determina: el tiempo de vida media de eliminación de los fármacos, relacionado con el intervalo de dosificación de un régimen posológico.

6.11.-Eliminación

Se define como la pérdida irreversible de un fármaco de la circulación sanguínea, usualmente plasma o sangre. Cualquier molécula que deja el sitio de medición y no retorna, ha sufrido el proceso de eliminación.

El fármaco que no es reabsorbido ni descompuesto, se excreta en las heces. La presencia de un ciclo entero-hepático es útil en ciertas medidas terapéuticas. La secreción biliar es una verdadera ruta de eliminación sólo a medida que la reabsorción falle.³

7. GASTROPATÍAS CAUSADAS POR USO DE AINES

7.1.- Clasificación de las lesiones.

Desde un punto de vista práctico, y según su importancia clínica, podemos clasificar las lesiones gastroduodenales asociadas a la ingesta de AINE en clínicamente irrelevantes (grados I y II) y clínicamente relevantes (grados III y IV) (Fig 7). Las primeras, que incluyen petequias, equimosis y erosiones, son habitualmente asintomáticas y desaparecen con la utilización continuada del fármaco, en un proceso conocido como adaptación mucosa. A efectos clínicos, estas lesiones no son importantes, y no presuponen el desarrollo ulterior de lesiones más severas como son la aparición de úlceras gástricas o duodenales, que pueden complicarse con hemorragia y perforación.³⁹

Grados de lesión gastroduodenal asociados al consumo de Antiinflamatorios no esteroideos.
Grado I .- Petequias y equimosis
Grado II .- Lesiones aftoides
Grado III.- Úlcera gástrica o duodenal crónicas
Grado IV .- Hemorragia o perforación de úlcera gástrica o duodenal

Fig 7.- Muestra los grados de lesión a nivel gastroduodenal causadas por el consumo de AINEs. ³

7.2.- Prevalencia y tipo de lesión gastroduodenal.

En el contexto de daño gastroduodenal, específicamente la presencia de úlcera péptica inducida por AINEs, en lo general se acepta que el estómago se afecta mas frecuentemente que el duodeno en relación de 3:2, y si bien toda la extensión del mismo puede verse comprometida, el antro gástrico es el sitio que se lesiona con mayor frecuencia y gravedad; la patología observada es la presencia de petequias, erosiones, hemorragias, úlceras

asintomáticas, úlceras sintomáticas y úlceras complicadas con sangrado, obstrucción o perforación.

En estudios publicados se informa que la prevalencia de úlceras gástricas y duodenales en consumidores crónicos de AINEs, el promedio para úlceras gástricas es de 21% de un total de 3,846 pacientes estudiados y de 9.18% de úlcera duodenal.⁸

A continuación se mencionan las características de estas úlceras (gástrica y duodenal) a las que también se les denomina úlcera péptica:

7.3.- Úlcera péptica; Úlcera duodenal o gástrica

Definición.- Las úlceras son erosiones en el revestimiento del estómago o el duodeno (la primera parte del intestino delgado que conecta con el estómago). Una úlcera presente en el estómago se llama úlcera gástrica y en el duodeno úlcera duodenal y ambas se conocen con el nombre de úlceras pépticas.

La mayoría de las úlceras son erosiones de la primera capa del revestimiento interior y, si el orificio lo atraviesa por completo, se llama una perforación del revestimiento intestinal, lo cual puede causar shock y es una emergencia médica.

Causas, incidencia y factores de riesgo.- Normalmente, el revestimiento del estómago y el intestino delgado tiene mecanismos de protección que previenen los daños por los ácidos irritantes producidos en el estómago. Por muchas razones, estos mecanismos protectores se pueden deteriorar, llevando a la destrucción de este revestimiento y ocasionado una inflamación (gastritis) o una úlcera.

La causa más común de este daño es una bacteria llamada *Helicobacter pylori* y la mayoría de las personas con úlceras pépticas tienen este organismo viviendo en el tracto gastrointestinal. Por otro lado, muchas personas tienen esta bacteria viviendo en su tracto gastrointestinal, pero no tienen una úlcera.

Otros factores hacen mucho más probable que una persona desarrolle una úlcera, con o sin la *Helicobacter pylori* y son, entre otros:

- Uso de aspirina y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como ibuprofeno o naproxeno.

- Consumo excesivo de alcohol.

- Consumo de tabaco, como en el caso de fumar cigarrillo

Síntomas.- El dolor abdominal es el principal síntoma que la persona siente y que puede despertarla durante la noche, presentarse 2 a 3 horas después de comer o empeorar si se omite una comida. Este dolor se puede aliviar con antiácidos o comiendo.

Es importante destacar que es posible que no se presenten síntomas en absoluto a causa de una úlcera.

Signos y exámenes

Para diagnosticar una úlcera, el médico ordenará los siguientes exámenes:

- Una esofagogastroduodenoscopia (EGD), un examen especial llevado a cabo por un gastroenterólogo, en el cual se inserta un tubo a través de la boca hasta el tracto gastrointestinal para mirar el estómago y el intestino delgado.

-Una serie GI superior, que consiste en una serie de radiografías que se toman después de ingerir una sustancia llamada bario.

Durante una EGD, el médico puede tomar una biopsia de la pared intestinal para evaluar la presencia de *H. pylori*. Otras formas menos precisas de evaluar la presencia de este organismo incluyen un examen de sangre y una prueba de aliento.

El médico también puede ordenar:

-Tarjetas de guayacol en heces para evaluar sangre oculta en heces

-Examen de hemoglobina para verificar anemia.

Complicaciones

-Sangrado interno

-Perforación del intestino y peritonitis.

-Obstrucción intestinal ⁴⁰

Figura 8.-Úlcera péptica ⁴⁴





Figura 9 Úlcera péptica a nivel duodenal⁴⁴

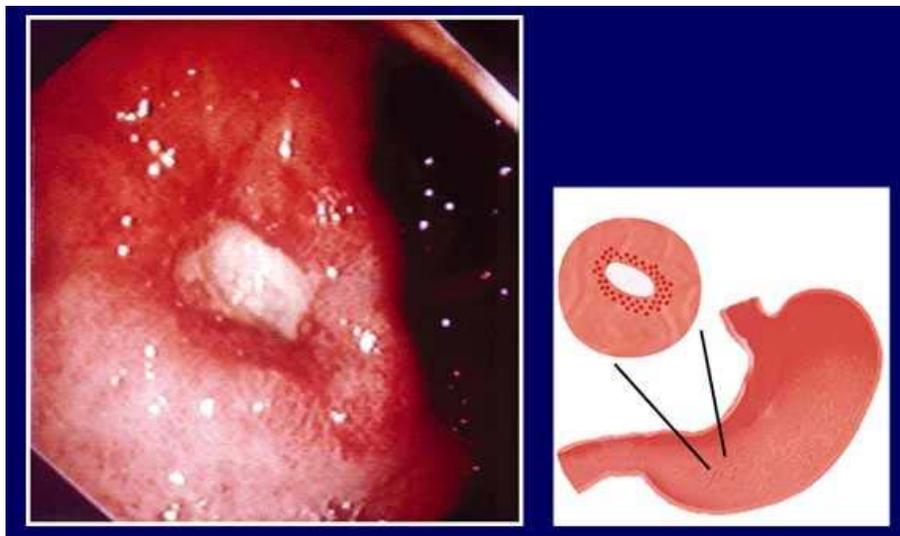


Figura 10.- Úlcera gástrica⁴⁴

7.4.- AINEs que causan Gastropatías

A continuación se muestra en la tabla 2, en una escala del 1 al 5, los efectos gástricos causados por los AINEs.⁴¹

SAL ACTIVA	Efectos Gástricos
Ácido acetilsalicílico	4
Diflunisal	3
Acetaminofén	1
Metamizol	1
Oxifenilbutazona	5

Indometacina	4-5
Sulindaco	3
Acemetazina	2-3
Ac. mefenámico	4
Ac. meclofenámico	4
Etofenamato	2
Clonixinato de lisina	2
Ketorolaco	5
Etodolaco	3-4
Tolmetín	3
Naproxen	4
Ketoprofen	3
Ac. tiaprofénico	4
Loxoprofeno	1
Ibuprofeno	2
Flubiprofen	2
Fenoprofén	3
Fenbufén	3
Piroxicam	4
Tenoxicam	3
Meloxicam	2
Nimesulide	2
Namubetona	4
Celecoxib	1
Etoxecoxib	1
Diclofenaco	3
Aceclofenaco	3

Tabla 11.- Muestra los efectos gástricos causados por los AINEs, en un valor del 1 al 5, siendo 1 el mínimo y 5 el máximo.⁴¹

8. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS GASTROPATÍAS CAUSADAS POR AINES

8.1.- Uso de los AINEs a nivel mundial

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), son los medicamentos mayormente prescritos a nivel mundial por sus efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Se ha reportado que alrededor de 30 millones de personas los utilizan diariamente. Sus usos más comunes son en enfermedades inflamatorias y crónico-degenerativas como la Artritis Reumatoide y la Osteoartritis, así como agentes profilácticos en enfermedades neurológicas y cardiovasculares.

8.2.- Complicaciones a nivel gastroduodenal asociadas al consumo de AINEs

Aproximadamente el 20% de los pacientes que toman AINEs presentan complicaciones a nivel del tubo digestivo, aunque se han reportado hasta en un 40% de pacientes que los utilizan de manera crónica. La complicación más común es la úlcera péptica, pero además el riesgo de complicaciones de la úlcera péptica como la hemorragia, perforación u obstrucción, aumentan considerablemente en este grupo de pacientes. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes con ulceraciones no desarrollan manifestaciones clínicas. En un estudio de cohorte prospectivo que incluyó a 126,000 pacientes observados durante un lapso de 3 años, se demostró un aumento en el riesgo de 3.9 veces para eventos gastrointestinales.

Otro estudio realizado en 235 pacientes que presentaban complicaciones gastrointestinales, 60% tomaban AINEs y que el 80% de las muertes asociadas a úlcera eran en pacientes que tomaban AINEs.

Inclusive los pacientes que toman aspirina a bajas dosis como medida profiláctica tienen potencial para desarrollar eventos gastrointestinales adversos. Un estudio controlado y doble ciego que incluyó 4,524 pacientes, comparó la aspirina con placebo y las hospitalizaciones con relación a enfermedad ulcerosa fueron de 1.4% comparados con 0.2% en grupo placebo.¹⁰

Aunque en algunos estudios se han informado cifras muy bajas de dispepsia por consumo de AINEs, del orden del 5%, y en otras cifras muy altas, hasta del 50%, globalmente se considera que la dispepsia como manifestación de intolerancia a AINEs ocurre en promedio y es motivo de consulta en 10 a 20% de los consumidores de estos fármacos.

En el contexto de daño gastroduodenal orgánico, específicamente la presencia de úlcera péptica inducida por AINEs, en lo general se acepta que el estómago se afecta más frecuentemente que el duodeno en relación 3:2, y si bien toda la extensión del mismo puede verse comprometida, el antro gástrico es el sitio que se lesiona con mayor frecuencia y gravedad.

En las lesiones asintomáticas a corto plazo, en este caso de la aspirina los efectos son dependientes de la dosis y se llegan a observar casi en 100% de los sujetos después de una dosis única de 650-1300 mg. Aunado a lo anterior se ha informado que 60 al 100% de los pacientes en tratamiento con AINEs durante una a dos semanas desarrollan hemorragias submucosas, erosiones superficiales y sangrado silencioso.

En las lesiones a largo plazo se encontró que mediante endoscopia es posible observar lesiones asintomáticas de la mucosa gástrica en la gran mayoría de los consumidores crónicos de AINEs, que en su experiencia ocurrieron en 90% de los individuos que tomaban aspirina y en 74% de los que tomaban otros AINEs.

No obstante, cabe señalar que no todos los pacientes que padecen lesiones secundarias al consumo de aspirina terminan desarrollando úlcera, perforación o sangrado, dado que aparentemente el organismo, al menos en el caso de la aspirina, mas no con otros AINEs, es capaz de desarrollar un estado de adaptación durante su uso crónico.

Respecto a las complicaciones graves del empleo de AINEs a nivel gastroduodenal, como úlcera péptica gástrica o duodenal y sus complicaciones habituales, la literatura es muy amplia y las cifras informadas han sido muy variadas. Por ejemplo, en diversos estudios endoscópicos prospectivos-transversales se ha informado daño gastroduodenal en 50 a 75% de los pacientes reumáticos tratados con AINEs y en los cuales la prevalencia combinada de úlceras gástricas y duodenales ha sido del orden de 10 a 20%, cifra que es 5 a 13 veces mayor a la prevalencia de úlceras esperada para la población normal sana. Por otra parte en otro estudio se informó la prevalencia de úlceras gástricas y duodenales en consumidores crónicos de AINEs, que el promedio de prevalencia de úlcera gástrica en los 3846 pacientes procedentes de todos los estudios fue de 21% (rango de 12 a 30%), en tanto que la prevalencia de úlcera duodenal fue de 9.18% (rango de 5 a 19%).

Respecto a la mortalidad relacionada con el consumo de AINEs, existe un reporte interesante en el cual en los Estados Unidos una investigación de muertes en el año de 1997 arrojó los siguientes resultados

-16,500 muertes por toxicidad gastroduodenal por AINES en pacientes con artritis reumatoide y osteoartritis, cifra semejante a la mortalidad producida por la epidemia del SIDA.

-Esta cifra también es igual al número de muertes que se presentaron en ese país por asma, cáncer de cervix y melanoma maligno combinados.

-Se presentaron mas muertes, comparado con todos los accidentes automovilísticos, accidentes en el hogar, y accidentes aéreos juntos.⁸

9. FACTORES DE RIESGO

Los AINES son tolerados en forma adecuada y no causan efectos adversos graves en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, el riesgo global de que surja una complicación grave en vías gastrointestinales es tres veces mayor en quienes consumen los fármacos, que entre quienes no lo hacen.

9.1.-Pacientes propensos a sufrir lesiones gastroduodenales al usar AINEs

Ningún grupo de enfermos está totalmente exento de la posibilidad de presentar úlceras gastroduodenales por AINEs, pero algunos factores agravan el riesgo de cada persona.⁹

Aunque la posibilidad de padecer una lesión orgánica gastroduodenal grave secundaria al consumo de AINEs en realidad es baja, sus consecuencias pueden ser muy graves y por ello diversos autores han realizado numerosos estudios con el propósito de identificar adecuadamente todas las situaciones que predisponen y/o incrementan la posibilidad de padecer efectos gastroduodenales adversos graves durante la ingestión de AINEs.⁸

Es importante identificar los factores que incrementan el riesgo de complicaciones gastrointestinales serias, así como determinar la conducta a seguir para reducirlos.

9.2.- Clasificación de los factores de riesgo para desencadenar lesiones gastroduodenales.

Varios estudios han permitido determinar, los pacientes que tienen mayor riesgo de presentar efectos adversos al tratamiento con AINEs.(Fig 12)⁷

1.-Factores relacionados con paciente:
<ul style="list-style-type: none"> Mayor predisposición de 60 años en adelante Historia de enfermedad ulcerosa Automedicación de los pacientes
2.-Factores relacionados a drogas:
<ul style="list-style-type: none"> Relativa toxicidad por AINEs La duración del tratamiento del AINEs Altas dosis de AINEs (o combinación de dos o mas AINEs) Concomitante uso de anticoagulantes Concomitante uso de corticoides
3.-Otros factores de riesgo
<ul style="list-style-type: none"> Fumar Consumo de alcohol Tipo de alimentación Género (femenino) Enfermedad reumática Enfermedades cardiovasculares. Infección por H. pylori

Fig. 12.- Factores de riesgo para desarrollar gastropatías por uso de AINES

Probablemente el factor de riesgo más relevante es la historia previa de enfermedad ulcerosa o de sangrado de tubo digestivo ^{9,10,21}

Los reacciones adversas a nivel gastrointestinal, ocurre en prácticamente todos los pacientes, presentándose inclusive a partir de las primeras 2 horas posteriores a la ingesta de AINEs, según se ha comprobado en diversos estudios, sin importar la edad, sexo, género, motivo para su ingesta, etc, sin

embargo, la senectud constituye un riesgo importante entre los consumidores de AINEs, principalmente porque necesitan tratamientos con altas dosis de AINEs, por un lapso breve o que consumen dichos fármacos de manera intermitente, además de que con mayor frecuencia consumen estos fármacos a la par de otros.^{8,9,21}

En un estudio se detectó un incremento del riesgo de complicaciones ulcerosas asociadas con el uso de AINEs, que dependía de la edad, es decir, hubo un incremento de 5.6 tantos en individuos mayores de 70 años de vida. Además, la mortalidad por hemorragia en la porción alta de las vías gastrointestinales que constituye la complicación ulcerosa más frecuente que acompañan al consumo de AINEs, aumenta logarítmicamente con la edad.^{10,38}

La edad avanzada per se es un factor de riesgo para la mayoría de los eventos gastrointestinales.¹⁰

El uso concomitante de anticoagulantes aumenta el riesgo de hospitalización en pacientes mayores de 65 años que toman AINEs hasta 12.7 veces comparado con aquellos que no los toman.¹⁰

La senectud probablemente constituye un riesgo definitivo, pero tal vez no lo sean las diferencias propias de cada sexo, y las sugerencias acumuladas en sentido contrario quizá son debidas al mayor consumo de los AINEs por parte de mujeres.

En un gran número de investigaciones no se ha detectado ningún vínculo definido entre el uso de corticoesteroides y la aparición de úlceras gastroduodenales. Sin embargo, el riesgo de complicaciones en las vías gastrointestinales es 10.6 veces mayor durante el empleo de un corticoesteroide y un AINE.⁹

La presencia de *H Pylori* es un tema controversial ya que, mientras en algunos estudios consideran que la presencia de *H Pylori*, puede conferir protección para el desarrollo de enfermedad ulcerosa en los consumidores de AINEs debido a que la presencia de *H. Pylori* incrementa la producción de prostaglandinas citoprotectoras de la mucosa gástrica, específicamente la *prostaglandina E2*, y que su erradicación no reduce la recurrencia de los riesgos como gastropatías por uso de AINEs ³⁴, por el lado opuesto, otros estudios presentan evidencias de que la erradicación de *H. Pylori* antes de la administración de AINEs reduce significativamente el desarrollo de úlcera péptica producida por estos fármacos, ^{8,21, 25}

Aunque todos los AINEs, tienen la capacidad de inducir lesión de la mucosa gastrointestinal, el riesgo relativo de tal complicación, varía con cada uno de los preparados.

Además el tipo específico de AINE, la dosis y la duración del tratamiento, son los elementos que rigen el peligro de que surjan complicaciones.

Los AINEs, son generalmente bien tolerados, y de venta libre en el mercado farmacológico, lo que aumenta la incidencia de pacientes que se automedican, debido al desconocimiento de los efectos adversos de estos fármacos. En un estudio, se encontró que las personas jóvenes son los que se automedican con mayor frecuencia, sin diferencia significativa entre sexos, en la mayor parte de los casos con *ácido acetil salicílico*, para el dolor de cabeza y osteomuscular principalmente. ¹³

10. FISIOPATOLOGÍA

10.2.- Acción fisiológica de los AINEs.

A principios de la década de 1970 se describió que la aspirina y otros AINEs, como la indometacina, ejercen sus efectos analgésicos y antiinflamatorios mediante el bloqueo de la enzima *ciclooxigenasa*, inhibiendo así la producción de prostaglandinas (PG). Hoy en día se acepta que la mayor parte de los efectos colaterales indeseables de los AINEs a nivel gastroduodenal referidos son consecuencia del mismo mecanismo por el cual los AINEs producen sus efectos terapéuticos beneficiosos, es decir su capacidad de bloquear la síntesis sistémica de prostaglandinas por inhibición de la *ciclooxigenasa-1 (COX-1)* y *ciclooxigenasa-2 (COX-2)*.

10.2.-Enzima ciclooxigenasa-1

La *COX-1* es una enzima fundamentalmente constitutiva que se expresa normalmente en múltiples células y tejidos, como la mucosa gástrica, las plaquetas, el riñón, etc.; donde está disponible para generar la síntesis de prostaglandinas como *PG12*, *PGF2*, *PGE2* y *tromboxanos* y cuya producción en el estómago se ha relacionado con uno de los mecanismos fisiológicos de protección gástrica más importante denominado citoprotección.^{7,8,16,22}

Esta citoprotección gástrica mediada por prostaglandinas 12 y prostaglandinas E2 se manifiesta por:

- A) Vasodilatación e incremento del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica, con neutralización de la retrodifusión de hidrogeniones
- B) Producción disminuida de ácido por las células parietales, incluyendo la determinada por la estimulación de histamina.
- C) Incremento en la producción de moco y bicarbonato por la mucosa.

10.3.- Enzima ciclooxigenasa-2

Por su parte, la enzima COX-2 es una enzima fácilmente inducible y está íntimamente relacionada con la producción de prostaglandinas que participan en el proceso inflamatorio de diversas causas.

10.4.- Relación de los AINEs con las enzimas COX-1 Y COX-2

Los AINEs tradicionales, bloquean simultáneamente la COX-1 y la COX-2, inhibiendo por ende la producción de prostaglandinas que participan en funciones homeostáticas o fisiológicas: esto se traduce a nivel gástrico en inhibición de la citoprotección y desarrollo de úlcera péptica y sus complicaciones.^{8,32} (Fig 13)

La mayoría de los diversos mecanismos protectores que tiene la mucosa gastroduodenal resultan alterados por los AINEs. El daño que producen es ácido-dependiente; esto es, la presencia de ácido en el estómago es una condición para que se produzca la lesión.⁸

En estudios experimentales con ratas se ha demostrado la relación que guardan las prostaglandinas y la secreción ácida en el estómago, teniendo en cuenta que los AINEs, provocan la inhibición de las *ciclooxigenasas*, estos inducirán la acidificación en el estómago, que a su vez provocará las lesiones gástricas.²³

Desde hace tiempo se sabe que los AINEs ocasionan gastroenteropatía a través de dos mecanismos principales: uno local, que produce una alteración físicoquímica tal, que hace que la barrera de la mucosa gástrica se rompa por completo; y otro sistémico, que ocasiona una alteración de los mecanismos protectores de la misma barrera, a través de la inhibición de la actividad de la *ciclooxigenasa-1* de la mucosa gástrica.

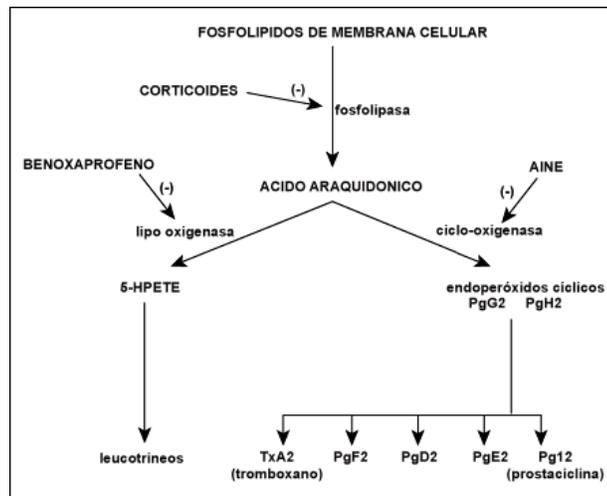


Fig 13 Mecanismo de acción de los AINEs³⁰

10.5.- Daño local

La mucosa gástrica está sometida continuamente a una serie de agresores endógenos y exógenos. Es por esto que ella posee unos mecanismos de defensa interactivos, que le permiten mantener su integridad epitelial y la protegen de las diferentes injurias.

Tales mecanismos incluyen: la resistencia de la superficie epitelial a la retrodifusión del ácido, secreción de factores protectores como el moco y el bicarbonato que crean una superficie protectora, así como también el flujo sanguíneo micro vascular. Esta barrera mucosa permite entonces al estómago mantener una alta concentración de iones hidrógeno en contra de un gradiente de la mucosa.³

Los mecanismos a través de los cuales los AINEs causan daño local incluyen: un efecto detergente, interacción con fosfolípidos, alteraciones a nivel mitocondrial. Todos estos mecanismos presuponen un rompimiento de la barrera mucosa, una penetración de los AINEs a la célula mucosa en donde, debido al pH ácido del estómago y a su valor habitual de pKa de entre 4 y 5, tienen que ser no-ionizados y son atrapados en el citoplasma

produciéndose una serie de cambios que han sustentado la teoría de atropamiento iónico.²⁰

Si bien el efecto local de los AINEs en el tracto digestivo superior participa en la producción del daño gastroduodenal, es importante enfatizar que el bloqueo de la COX-1 y la inhibición de prostaglandinas fisiológicas mediante mecanismos sistémicos son los factores más importantes para la producción de erosiones y úlcera péptica gástrica y duodenal. Por esta razón, contrario a la creencia popular y desafortunadamente a la de muchos médicos, la administración de AINEs por vía parenteral, rectal, o en compuestos con capa entérica no protege a los pacientes del desarrollo de las complicaciones gastroduodenales mencionadas, las cuales ocurren prácticamente con la misma frecuencia y gravedad a pesar de utilizar dichas vías alternas.⁸

10.6.- Daño sistémico

La principal consecuencia de la deficiencia de prostaglandinas que ocasionan los AINEs son la disminución en la síntesis de moco y bicarbonato, del flujo sanguíneo de la mucosa y el aumento de la secreción de ácido. Los AINEs también producen isquemia micro vascular, en parte producida por la adherencia de los neutrófilos al endotelio vascular de la micro circulación gástrica. Esto trae como consecuencia una hipoperfusión a la mucosa y la liberación de mediadores de daño tisular. La adhesión de los neutrófilos al endotelio está mediada por moléculas especiales de glicoproteínas. Éstas han sido detectadas a los pocos minutos de administrarse los AINEs. Las prostaglandinas, particularmente las de las series E e I, protegen a la mucosa de este tipo de alteración causada por los AINEs inhibiendo precisamente la activación y adherencia de los neutrófilos.

Se ha demostrado que tanto las aspirina como la indometacina inducen la adhesión de los neutrófilos a los vasos mesentéricos de la rata y que este

efecto puede ser bloqueado administrando antagonistas de LTB₄ o inhibiendo los leucotrienos. Otro de los efectos adversos de los AINEs parece ser el aumento de la apoptosis de las células de la mucosa gástrica. Se ha demostrado que después de la administración de aspirina, rápidamente se produce un aumento de la apoptosis que parece ser dosis y tiempo dependiente, mediado por una especie de *cistein proteasa* llamada *capsasa*.

Algún papel parece tener también el óxido nítrico en la integridad de la mucosa gástrica y éste parece depender también de prostaglandinas. Finalmente, la integridad del sistema nervioso autónomo parece ser también fundamental en la preservación de los mecanismos de defensa de la mucosa gastroduodenal. La interferencia o alteración de estos tres componentes (síntesis de prostaglandinas, producción de óxido nítrico e integridad del sistema nervioso entérico) puede traer como consecuencia el inicio y perpetuación del daño ocasionado por los AINEs.^{20,9}

11. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

11.1.-Características de los pacientes sintomáticos y asintomáticos

No hay cuadro clínico distintivo. Aunque la gastropatía por AINEs se ha reconocido desde hace relativamente poco, de ésta se ha podido observar que tienen las siguientes características:

a) La mayoría de los pacientes son asintomáticos.

Como se ha señalado en algunos estudios, hasta una tercera parte de los pacientes con lesiones gástricas por AINEs pueden no tener sintomatología alguna. Esto es más notable en ancianos, lo cual predispone a complicaciones como hemorragia y perforación. La ausencia de síntomas, a pesar de existir lesiones mucosas quizá puede explicarse, según algunos autores por el efecto analgésico de los propios AINEs.

b) Las manifestaciones pueden ser desde sangrado silencioso u oculto en heces, hasta cuadros severos de dolor, sangrado masivo del estómago o duodeno o síntomas relacionados con complicaciones como perforación u obstrucción.

El sangrado oculto es una de las manifestaciones más comunes. Se ha reportado que lo presentan hasta el 73% de los pacientes que toman ácido acetilsalicílico aún por poco tiempo. Ya se ha señalado que las manifestaciones más constantes de la gastropatía, cuando las hay, son muy inespecíficas; anorexia, náusea, dolor epigástrico, diarrea y particularmente dispepsia la cual según diversos autores está presente en el 25% de los consumidores crónicos de AINEs. Cuando la úlcera está presente, las manifestaciones clínicas pueden ser las mismas que acompañan a la enfermedad ulcerosa clásica con dolor epigástrico, ardoroso, con ritmo y

periodicidad. De particular importancia resulta el hecho de que en no pocos casos, particularmente en pacientes que toman AINEs por tiempo prolongado, la manifestación inicial de la gastropatía y de una úlcera es la hemorragia. Esto fue demostrado por investigadores que en el 58% de sus casos la hemorragia fue la primera manifestación. En algunos incluso, las complicaciones más graves se presentaron en aquellos que estaban bajo tratamiento profiláctico con antiácidos, sucralfato y particularmente con los inhibidores de los receptores H₂.

c) Las manifestaciones clínicas se correlacionan poco con las lesiones en la mucosa gastroduodenal.

Otro hecho sobresaliente es la pobre correlación entre las alteraciones estructurales observadas habitualmente durante la exploración endoscópica y las manifestaciones clínicas. En efecto, el paciente puede cursar con dispepsia severa y no presentar alteración orgánica alguna cuando es sometido a un estudio endoscópico. El caso contrario cuando aparentemente el paciente tiene una excelente tolerancia gastrointestinal a un AINE determinado, la primera manifestación de intolerancia particularmente en individuos mayores de 60 años puede ser precisamente sangrado masivo de tubo digestivo, obstrucción o perforación de una úlcera gástrica o duodenal. Estas afirmaciones derivan de investigaciones en las cuales se informa que precisamente la primera evidencia de la existencia de una úlcera en pacientes que consumieron AINEs, desde una semana hasta tres años y por periodos mayores de 2.5 años, fue el desarrollo de una complicación grave de la úlcera en 58 y 81% de los casos, respectivamente.^{8, 9, 20}

En conclusión, la presencia de síntomas es un hallazgo de muy escaso valor predictivo para evidenciar la presencia de patología orgánica grave como úlceras, sangrado, perforación u obstrucción asociada con el consumo AINEs.⁸

12. DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES.

12.1.-Exámenes diagnósticos

Como se ha mencionado los síntomas no son buenos predicadores de la presencia de lesiones, por lo tanto, si queremos confirmar su presencia en el tracto digestivo superior, se debe practicar una endoscopía digestiva alta; ante la presencia de hemorragia, ésta se realizará siguiendo los estándares para el control de la hemorragia digestiva. Si se sospecha perforación se deben realizar los estudios radiológicos sin contraste.^{3,6,7}

12.2.- Endoscopía

Cabe mencionar que la endoscopía es superior a los estudios radiológicos convencionales y a los que utilizan doble medio de contraste de hecho, es la endoscopía uno de los elementos que han contribuido enormemente a su conocimiento. Gracias a la observación directa de la mucosa gastroduodenal, a través del tiempo hemos aprendido a reconocer las lesiones de esta entidad clínica que consisten en: eritema, hemorragias submucosas que se aprecian como puntos rojos distribuidos preferentemente en el cuerpo y antro del estómago, erosiones puntiformes o lineales, que la mayoría de las veces tienen un predominio antral semejando "araño de gato". La o las úlceras son predominantemente antrales y las hemorragias provenientes de una lesión ulcerosa o de múltiples erosiones, son muy variables en su magnitud.^{8,20, 26}

12.3.- Exámen Histológico.

El examen histológico de la mucosa permite observar que la úlcera péptica clásica está asociada a gran inflamación, mientras que la úlcera de la gastropatía por AINEs carece de infiltrado inflamatorio y su componente predominante es la hemorragia y las lesiones erosivas.²⁰

Ante la sospecha de lesiones por daños en tracto digestivo inferior se puede realizar una colonoscopia, un estudio radiológico baritado del intestino delgado, un estudio tomográfico de multicorte del intestino delgado por gastroclisis o una cápsula de endoscopia.^{3,4,6,7}

La endoscopia por tanto es el mejor instrumento diagnóstico de las gastropatías.

12.4.- Clasificación de la endoscopia.

Esta endoscopia se clasificará según el orificio por el cual se introduce el endoscopio, como se muestra.²⁸

<ul style="list-style-type: none">• Por boca hasta duodeno: Es endoscopia digestiva alta o panendoscopia oral diagnóstica, que visualiza:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">○ El esófago: esofagoscopia.○ El estómago: gastroscopia.○ El duodeno: duodenoscopia.○ Generalmente se visualizan los tres órganos llamándose la prueba esofagogastroduodenoscopia. |
|---|

<ul style="list-style-type: none">• Por ano hasta ciego: Es una endoscopia digestiva baja, que visualiza:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">○ Recto: Rectoscopia.○ Colon sigmoides: Sigmoidoscopia○ Colon (completo): Colonoscopia |
|--|

Los que para el diagnóstico de gastropatías por AINEs ocuparemos serán la gastroduodenoscopia para determinar lesiones en el tracto digestivo superior y la colonoscopia ante la sospecha de lesiones por daños en tracto digestivo inferior.³

12.5.- Gastroduodenoscopia

Definición

Es un examen del revestimiento del esófago, el estómago y de la porción superior del duodeno, mediante una cámara pequeña (endoscopio flexible) que se inserta a través de la garganta.(fig15)

Forma en que se realiza el examen:

Se le administra al paciente un sedante y un analgésico y se aplica un anestésico local en forma de aerosol en la boca para inhibir la necesidad de toser o las náuseas cuando se introduzca el endoscopio. Para proteger los dientes y el endoscopio, se introduce un protector bucal y se deben retirar las prótesis dentales removibles.

En la mayoría de los casos, se inserta una vía intravenosa en el brazo para administrar medicamentos durante el procedimiento y se le solicita al paciente acostarse sobre el lado izquierdo.

Después de que el reflejo nauseoso ha sido inhibido por el anestésico, se pasa el endoscopio a través del esófago hasta el estómago y el duodeno. Luego, se introduce aire a través del endoscopio para aumentar la visualización; se examina el revestimiento del esófago, el estómago y la parte superior del duodeno y se pueden tomar biopsias (muestras de tejido que son observadas bajo el microscopio) por medio del endoscopio.

Después de haberse completado el examen, se restringen los alimentos sólidos y los líquidos hasta que retorne el reflejo nauseoso, para comprobar que el efecto anestésico ha desaparecido.

El examen dura aproximadamente de 5 a 20 minutos.

Preparación para el examen

El paciente no debe consumir alimento desde la noche anterior (seis a doce horas antes del examen) y debe firmar una autorización. Igualmente, es posible que se le solicite al paciente suspender el uso de aspirina y otros medicamentos anticoagulantes durante varios días antes del examen.

Razones por las que se realiza el examen

Este examen ayuda a determinar:

- La causa de sangrado del tracto GI superior (gastrointestinal)
- La causa de dificultades en la deglución
- La presencia de ulceraciones e inflamación
- La causa de dolor abdominal
- El estado del estómago y el duodeno después de una operación
- La presencia de tumores u otras anomalías del tracto GI superior
- Estrechez o tumores del esófago

Valores normales

El esófago, el estómago y el duodeno deben estar lisos y de color normal. No debe presentarse sangrado, masas, úlceras ni inflamación.

Riesgos

Existe una pequeña posibilidad de perforación (orificios) del estómago, el duodeno o el esófago, al igual que un pequeño riesgo de sangrado en el lugar de la biopsia. Un paciente podría presentar una reacción adversa a la anestesia, al medicamento o al tranquilizante, lo cual podría causar:

- Depresión respiratoria (dificultad para respirar)
- Apnea (falta de respiración)

- Hipotensión (presión sanguínea baja)
- Sudoración excesiva
- Bradicardia
- Laringoespasma (espasmo de la laringe)

El riesgo general es menos de 1 caso por cada 1.000 personas.

Consideraciones especiales

Se debe acudir al médico si se presenta alguna de estas condiciones después del examen:

- Dificultad en la deglución
- Dolor
- Fiebre
- Heces negras
- Sangre en el vómito ²⁹

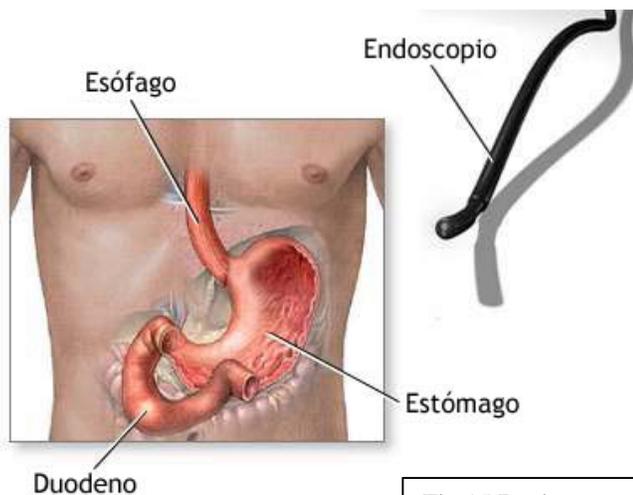


Fig 15 Regiones que abarca la gastroduodenoscopia ²⁹

12.6.- Colonoscopia

Definición

Es un examen interno del colon (intestino grueso), empleando un instrumento llamado colonoscopio, que consiste en una pequeña cámara adherida a un tubo flexible. A diferencia de la sigmoidoscopia, que examina solamente el tercio inferior del colon, la colonoscopia examina el colon en toda su extensión.(fig16)

Forma en que se realiza

La persona se acuesta sobre el costado izquierdo con las rodillas flexionadas hacia el tórax. Luego de administrar un sedante y un analgésico, se inserta el colonoscopio a través del ano y se avanza suavemente hasta la parte más baja del intestino delgado.

Se insufla aire a través del colonoscopio para tener una mejor visualización y se puede utilizar la succión para retirar secreciones.

Dado que durante el retiro del instrumento se obtienen mejores imágenes que durante el proceso de inserción, se debe examinar con más cuidado en el momento de retirarlo. Se pueden tomar muestras de tejido con pinzas pequeñas para biopsia que se introducen a través del colonoscopio. Así mismo, los pólipos se pueden extirpar con un asa metálica para electrocauterización y se pueden tomar fotografías.

Igualmente, se pueden realizar procedimientos especializados tales como una terapia láser.

Preparación para el examen

Para la preparación del examen, es indispensable una limpieza completa del intestino y, para esto, el médico dará las instrucciones adecuadas que comprenden: el uso de enemas, la abstención de todo tipo de comida sólida durante dos o tres días antes del examen y la ingestión de laxantes. Igualmente, es posible que se le solicite a la persona suspender el consumo de aspirina y otros medicamentos anticoagulantes durante varios días antes del examen.

Para prevenir la deshidratación, se sugiere el consumo de abundante cantidad de líquidos claros como jugos y caldos. Se debe continuar con los medicamentos regularmente prescritos, a menos que se indique lo contrario, y unas semanas antes del examen se debe suspender el consumo de preparaciones de hierro, siempre y cuando el médico no indique algo distinto, debido a que los residuos de hierro producen heces negras que impiden la visualización.

Se utilizan enemas y otros purgantes para lograr la evacuación completa del colon antes del examen, cuya administración se debe repetir hasta que no haya remanentes de materia sólida. Se administra una infusión y una inyección intravenosas para aplicar un calmante y un sedante durante el procedimiento.

Los pacientes con enfermedad cardíaca vascular deben recibir antibióticos antes y después del examen para prevenir una infección y los pacientes ambulatorios deben contar con alguien que los lleve a su casa después del examen, ya que se sentirán aturdidos e incapaces de conducir.

Razones por las que se realiza la colonoscopia:

- Con el fin de obtener muestras de tejido para biopsia
- Con el fin de evaluar una anemia inexplicable

-Con el fin de evaluar la presencia inexplicable de sangre en las heces, dolor abdominal, diarrea persistente o anomalías, tales como pólipos hallados en una radiografía de contraste (enema de bario)

-Con el fin de determinar el tipo y la extensión de la enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn)

-Con el fin de hacer un seguimiento de un hallazgo previo de pólipos, cáncer de colon o un antecedente familiar del mismo

Valores normales

Lo normal es que simplemente se presenten tejidos intestinales saludables.

Significado de los resultados anormales.

-Sangrado en el tracto gastrointestinal (GI) inferior

-Pólipos (que se pueden extirpar a través del colonoscopio durante el examen)

-Tumor

-Enfermedad intestinal inflamatoria

-Diverticulosis (bolsas anormales en el revestimiento de los intestinos) particularmente en adultos mayores

Riesgos

-Perforación intestinal, que requiera una intervención quirúrgica (menos de 2 de cada 1.000 exámenes)

-Sangrado profuso o persistente en los sitios de la biopsia o en los sitios de extirpación de los pólipos (1 de cada 1.000 exámenes)

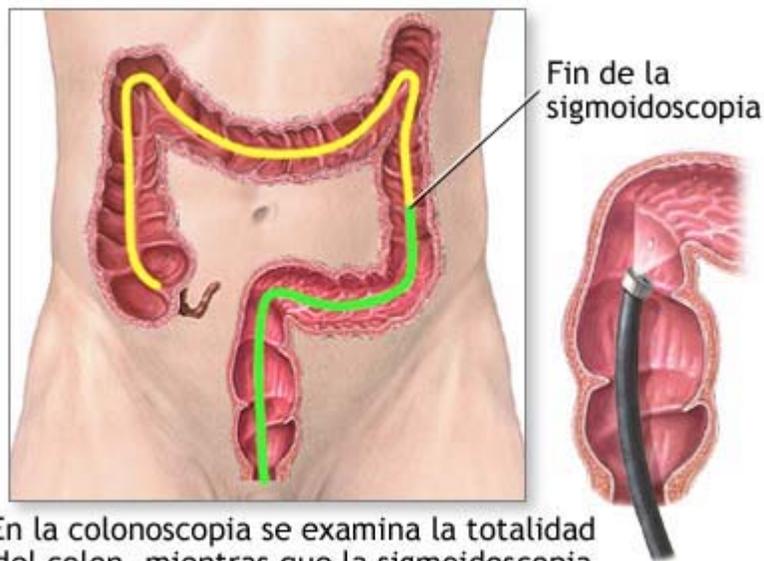
-Reacción adversa a los sedantes, causando problemas respiratorios o presión sanguínea baja (4 de cada 10.000 exámenes)

-Infección que requiere terapia antibiótica (muy rara)

-Náuseas, vómitos, distensión o irritación rectal causada por los medicamentos orales para limpiar los intestinos

Consideraciones especiales

Además, debe permanecer en reposo por varias horas después del examen e ingerir bastantes líquidos para reemplazar los que perdió debido a los laxantes y al ayuno.²⁹



En la colonoscopia se examina la totalidad del colon, mientras que la sigmoidoscopia examina solamente el último tercio

Fig 16.-Regiones que abarca la colonoscopia²⁹

12.7.- Auxiliares para el diagnóstico

Otros datos que pueden sugerirnos presencia de úlceras inducidas por AINEs cuando ya se sospecha de esta patología son: ¹⁰

- Edad avanzada
- Localización antral
- Uso de AINEs
- Anemia

Otro estudio que tiene un gran potencial como método diagnóstico clínico es la ultrasonografía, ya que entre sus aplicaciones para detectar anormalidades en el estómago, también sirve para detectar las características de la dispepsia orgánica y no orgánica en los pacientes que la refieren, y como se ha mencionado antes este dato referido por el paciente no siempre es resultado de lesión gástrica, así, con este estudio, podría evitarse la gastroduodenoscopia y las molestias y riesgos que implica.³¹

13. TRATAMIENTO DE LAS GASTROPATÍAS ASOCIADAS AL USO DE AINES.

El mejor tratamiento de las lesiones de la gastropatía por AINEs es evitar que éstas se produzcan.²⁰

Las medidas preventivas, son las encaminadas a definir el uso óptimo de los AINEs.

13.1.- Medidas preventivas.

1.- Definir en todo paciente sus objetivos terapéuticos e indicar exclusivamente un AINE con mayor especificidad de acuerdo al efecto que se busca por ejemplo: para analgesia, antiinflamatorios, o antipirético.

2.- Tratar de identificar invariablemente aquellos pacientes con uno a más factores de riesgo asociados inequívocamente con incremento de riesgo de toxicidad gastrointestinal.

3.- Advertir invariablemente al paciente sobre los posibles efectos colaterales y sus manifestaciones, particularmente úlcera péptica y sangrado.

4.- Evitar cuantas veces sea posible el uso de AINEs en personas con antecedentes de úlcera o sangrado. Si ello no es posible, considerar seriamente la administración de terapia profiláctica con omeprazol o misoprostol.

5.- No indicar AINEs a dosis mayores de las recomendadas. Las dosis máximas son bien conocidas: aumentarlas no incrementa la mayoría de las

veces la eficacia del fármaco, y si tiene un gran efecto de aumentar los efectos adversos.

6.- Evitar el uso de AINEs en pacientes con antecedentes de alergia a la aspirina y fármacos relacionados. Es muy frecuente la reactividad cruzada entre los mismos. Paralelamente, en el paciente con morbilidad asociada, revisar de manera periódica la administración de fármacos con los cuales los AINEs tienen interacción medicamentosa bien conocida.

7.- Evitar la combinación de AINEs entre sí. La combinación de dos o más antiinflamatorios no incrementa su eficacia, en tanto que se multiplican los efectos gastrointestinales adversos.

8.- Evitar la combinación de AINEs con córticoesteroides. La combinación de AINEs con un derivado de córticoesteroides no incrementa su eficacia, en tanto que si elevan de manera considerable los efectos gastrointestinales adversos.

9.- Evitar o ser muy cuidadoso al administrar simultáneamente AINEs y anticoagulantes, dado que algunos antiinflamatorios (en diverso grado) alargan los tiempos de coagulación y su administración concomitante puede afectar la cascada de la coagulación del paciente y precipitar sangrado.

10.- Una vez controlado el proceso que originó la prescripción del AINE, máxime si el paciente ha estado asintomático, intentar siempre utilizar la dosis mínima eficaz, incluso considerar la suspensión del tratamiento.^{8,37}

En segundo lugar, respecto a la prevención de las complicaciones gastroduodenales de los AINEs mediante intervenciones farmacológicas, específicamente el uso de antiulcerosos, como antiácidos, sucralfato, e

inhibidores H2 (ranitidina, famotidina), los estudios indican que el sucralfato no proporciona protección significativa para prevenir úlcera gástrica o duodenal, por lo que su uso no está indicado. Los antagonistas H2, como la ranitidina, pueden prevenir el desarrollo de la úlcera duodenal, mas no el de la úlcera gástrica, la más frecuentemente observada como consecuencia de la administración de AINEs. La famotidina a dosis de 40 mg diarios, al igual que la ranitidina, es efectiva en la prevención de úlceras duodenales, pero no para las úlceras de localización gástrica; no obstante, si la dosis se incrementa a 80 mg diarios, se observa una reducción de la incidencia acumulativa de úlceras duodenales y gástricas en pacientes que reciben AINEs.⁸

Independientemente de la prevención, hay dos grupos de pacientes que requerirán recursos específicos, los asintomáticos y los sintomáticos.

13.2.- Tratamiento médico del paciente.

13.3.- Pacientes asintomáticos.

Hoy se acepta que los pacientes sin factores de riesgo para gastropatía por AINEs sólo deben tener una observación clínica juiciosa; los pacientes que tienen los factores de riesgo que han sido únicamente aceptados, deben recibir tratamiento profiláctico, de lo que se ha opinado que el omeprazol no sólo permite continuar con el empleo de AINEs sino que también ha demostrado ser superior a todos los antiulcerosos y citoprotectores hasta ahora existentes; queda actualmente la opción de cambiar del AINE convencional por antiinflamatorios inhibidores específicos de COX-2, sin embargo datos de ensayos clínicos demuestran que se pueden asociar a un riesgo cardiovascular por lo que la FDA recomienda su uso limitado, lo que motivó la decisión del laboratorio de retirar del mercado mundial el producto VIOXX.^{7,17,20}

13.4.-Tratamiento del paciente sintomático.

A.- Si hay manifestaciones leves como sangrado microscópico que se identifica en las heces, la mejor opción tal vez sea la utilización de misoprostol que es efectivo para disminuir la pérdida sanguínea que se presenta con alta frecuencia en sujetos con gastritis erosiva crónica. La dosis para lograrlo es de 200 µg tres o cuatro veces al día.

B.- Si hay manifestaciones moderadas como dispepsia o dolor epigástrico pueden utilizarse antiácidos simples, antiinflamatorios específicos COX-2, o cualquier otro medicamento que pueda lograr: disminuir o quitar los síntomas, curar las lesiones erosivas y ulcerosas, mejorar la calidad de vida y evitar las recidivas. Desde hace varios años se ha demostrado que misoprostol, sucralfato, ranitidina y famotidina, han logrado alcanzar algunos de estos objetivos. Existen dos estudios que han demostrado que omeprazol es superior a todos los demás y que permite continuar con el empleo de AINEs. La dosis de 20 mg diarios de omeprazol logró una corrección mayor de los síntomas dispépticos que la ranitidina y que el misoprostol. De igual manera el omeprazol fue superior a los otros dos en la cicatrización de las úlceras tanto duodenal como gástricas, mejor tolerado, y un efecto más rápido sobre las gastropatías y la dispepsia (Fig. 17).^{20,35,36,37,38}

Medicamento	U. gástrica	U. duodenal	Totales
Omeprazol 20 mg	83%	93%	77%
Omeprazol 40 mg	82%	88%	77%
Misoprostol 200 mg	74%	79%	71%
Ranitidina 150 mg	64%	79%	63%

Fig 17 Eficacia comparada (expresada en %) de omeprazol, misoprostol y ranitidina en la cicatrización de úlcera gástrica y duodenal relacionada con AINEs en ocho semanas de tratamiento, en donde el omeprazol se administró a una dosis diaria de 20 y 40 mg, él misoprostol a 200 mg cuatro veces al día, y la ranitidina a 150 mg dos veces al día.²⁰

En cuanto a las lesiones erosivas, los tres medicamentos mostraron resultados satisfactorios muy semejantes. Al cabo de seis meses, el 36. 5% de los que recibieron omeprazol volvieron a tener lesiones gastroduodenales contra un 48. 6% de los que recibieron misoprostol.

C.- si las manifestaciones clínicas son severas, como las que presentan algunos pacientes, como son sangrado masivo, la conducta obligada es la hospitalización y manejo intensivo de los mismos con las medidas que se emplean en todo paciente con este tipo tan grave de problemas. En este caso la suspensión de los AINEs es obligatoria así como la corrección de los trastornos de curación, habitualmente presentes en pacientes que toman AINEs por tiempo prolongado, con administración de plasma fresco y concentrados de plaquetas. Se debe detener la hemorragia utilizando todos los recursos disponibles. Algunos aún utilizan los lavados gástricos de agua helada, no siempre con éxito. La inyección transendoscópica de vasoconstrictores o sustancias esclerosantes ha demostrado ser útil en algunos casos. Los inhibidores de la bomba de protones por vía endovenosa, solos o en combinación con las medidas mencionadas detiene la hemorragia en un porcentaje considerable de pacientes. Las intervenciones quirúrgicas para resección o la ligadura de los vasos sanguíneos deben reservarse para aquellos pacientes que no vean respuesta a las medidas anteriores.

Finalmente, si la manifestación severa está dada por una complicación grave como lo es la obstrucción del piloro o la perforación de una úlcera, el caso debe tratarse quirúrgicamente.²⁰

Cabe mencionar que el uso de los fármacos debe hacerse con el conocimiento pleno de su mecanismo de acción, acciones, y efectos adversos de éstos, ventajas o desventajas sobre otros, etc. Hay estudios, en los que se habla del mal manejo de fármacos en este caso para tratamiento de gastropatías, tal es el caso del uso inapropiado de los antisecretores

(antagonistas H₂), los cuales constituían los fármacos de primera elección para el tratamiento en fase aguda de la úlcera gástrica y duodenal, así como los pacientes en los que estaba indicado un tratamiento de mantenimiento. Ahora con la incorporación al arsenal terapéutico de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), incrementa los beneficios ya obtenidos con los anti-H₂. Se trata de fármacos que tienen también un buen perfil de seguridad con menos de un 5% de efectos secundarios, leves e irreversibles. Los IBP, producen una mayor inhibición de la secreción ácida gástrica, que incluye la secreción ácida estimulada por la comida (la cual los anti-H₂, no frenan adecuadamente). Estudios demostraron que cuanto mayor es el efecto antisecretor, más úlceras pépticas curan y lo hacen mas rápidamente. Por todo lo dicho los antisecretores son fármacos seguros y con una gran utilidad en diversas entidades, en áreas no solo terapéuticas, sino también con fines diagnósticos y profilácticos. Ello puede inducir un uso adecuado, pero también por su bondad un uso indiscriminado y excesivo que mas que beneficio puede traer complicaciones y un gasto no justificado.³³

14. CONCLUSIONES

Desde la aparición del ácido acetil salicílico, se ha revolucionado de manera muy importante la historia de la terapéutica.

Actualmente los AINEs sirven como punto de partida y comparación con fármacos de nueva generación como lo son los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 que se encuentran en investigación por sus ventajas y desventajas.

Queda claro que un fármaco en contacto con el organismo causará de manera invariable un efecto secundario, pero los beneficios relacionados a su uso son muy significativos entre los que destacan sus propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, antiálgicas, antireumáticas y antitrombóticas; por lo tanto es necesario analizar el factor riesgo-beneficio, y en base al conocimiento de la acción de los fármacos, disminuir los riesgos, con acciones específicas, como reducir el tiempo de uso de los fármacos, utilizar los menos dañinos, como por ejemplo el paracetamol, o identificar oportunamente los factores de riesgo que presente el paciente.

Las gastropatías asociadas al uso de AINEs, son el efecto secundario mas común y por tal motivo, su gran importancia; en estudios publicados se menciona que la gastropatía por AINEs está incluida dentro de la categoría de iatrogenia, es por esto que es necesario tener responsabilidad en su uso, en conocerlos y administrarlos correctamente.

Corresponde al cirujano dentista, que al realizar la historia clínica, incluya preguntas relacionadas al sistema digestivo para descartar algún padecimiento digestivo previo, o reconocer anticipadamente a un paciente con predisposición a padecerlo. En el caso de encontrar algún padecimiento

y si es necesario recetar algún AINE, se deberá valorar cual es el mas adecuado para el paciente, dadas las características del paciente y del fármaco, y si es necesario, hacer otras pruebas de laboratorio, tales como la gastroduodenoscopia, para evitar complicaciones mayores como gastritis, úlceras o hemorragia a nivel gastroduodenal, especialmente en pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva o perforación.

De igual manera, acompañar la ingesta de AINEs con antisecretores, antiácidos o inhibidores de la bomba de protones si el paciente presenta lesiones gastroduodenales, así como disminuir el tiempo de consumo en lo posible de los AINEs, ya que el uso concomitante es la razón principal de las lesiones.

Por otra parte valorar a los pacientes que toman medicamentos anticoagulantes y pacientes con padecimientos reumáticos ya que están predispuestos a presentar gastropatías al administrar AINEs.

Las complicaciones graves por uso de antiinflamatorios no esteroides en el consultorio dental son un evento poco frecuente, sin embargo, los pacientes con antecedentes o con varios factores de riesgo, tienen un gran potencial a presentar algún problema si no se toman medidas preventivas tan sencillas como la historia clínica.

16. Referencias bibliográficas

- 1.- Joel G Hardman. *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Novena edición. Edit McGraw-Hill. Interamericana. Vol, 1
2. García F. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroides. Rev. Colombiana de Gastroenterología. Volumen 15 No. 4 Octubre -Diciembre 2000
- 3.-Alvarado J. *Gastroenterología y Hepatología*. Edit. Médica Celsus. 2006
- 4.-Florez J. *Terapéutica farmacológica del dolor* Edit. EUNSA. España 1994
- 5.-Albornoz A JC *Efecto secundario de los AINEs*. Revisión. Revista de la sociedad Médico Quirúrgica del Hospital de Emergencia Pérez de León. 1997;28(1):48-54
- 6.-Ponce J. *Tratamiento de las enfermedades gastrointestinales 2ª Edición* 2006 Asociación Española de Gastroenterología
- 7.- Araoz N. S, *Gastropatías por Antiinflamatorios no esteroides*. Rev. de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N° 145 – Mayo 2005 Pág. 19-22
- 8.-Ramos F. *Gastropatía producida por antiinflamatorios no esteroides. ¿Una epidemia silenciosa?*. Medicina Universitaria Volumen 3, Núm 9, octubre-diciembre, 2000
- 9.-Wolfe M. *Terapéutica de los trastornos digestivos*. 1ª. Ed. Philadelphia EU: Editorial Mc Graw-Hill Interamericana 2001

- 10.-Villalobos J. *Principios de Gastroenterología*. 2ª. Ed. México: Editorial Méndez Editores 2006
- 11.-Rang H.P. *Farmacología* 5ª. Ed. Madrid España: Editorial: Elsevier 2004
- 12.- <http://www.saberweb.com.br/anatomia/estomago.htm> estomago imagen
- 13.- *Automedicación con AINE por los usuarios de dos consultas de atención primaria* Gaceta Médica Bilbao 2006; 103(2): 54-57.
- 14.-Pérez A. *Antiinflamatorios no esteroideos (AINES); Consideraciones para su uso estomatológico*. Rev Cubana Estomatol, Mayo-Ago. 2002, vol39, No. 2, p.119-138.
- 15.- J. Antonio Aldrete. *Tratado de algilogía*. México: Ciencia y Cultura, Edit. Latinoamericana: 1999
- 16.- Micó J.A Moreno-Brea M.R *INHIBIDORES DE LA COX-2: MECANISMO DE ACCIÓN* Presentado en : IV Reunión de la sociedad del Dolor (Badajoz 2000) <http://www.sedolor.es/ponencia.php?id=229>
- 17.- Rahme E, *Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study*. Department of Medicine and Research Institute, McGill University Health Centre, Montreal, Canada. Rheumatology (Oxford). 2007 Jan 25;

- 18.- Botting RM. *Inhibitors of cyclooxygenases: mechanisms, selectivity and uses*. The William Harvey Research Institute J Physiol Pharmacol. 2006 Nov;57 Suppl 5:113-24.
- 19.- Grosch S, *Cyclooxygenase-2 (COX-2)-independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors*. Pharmazentrum Frankfurt, ZAFES, Institut für klinische Pharmakologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe, J Natl Cancer Inst. 2006 Jun 7;98(11):736-47.
- 20.-Santoyo R. *Gastropatía por AINE*. Rev. Médica del Hospital General de México S.S. vol. 64, supl. 1; Jul-Sep 2001 pp 28-34
- 21.-Rodríguez H. *Gastropatías por antiinflamatorios no esteroideos y su asociación con Helicobacter pylori*. Departamento de Gastroenterología y Endoscopía del Hospital General Regional de la SSA. Durango, Dgo. México. Revista de Investigación clínica; vol. 55, No. 3; Mayo-Junio 2003, pp 254-259
- 22.-Lazebnik LB. *Role of prostaglandins in the patogénesis of stomach ulcer and gastropathy caused by non-steroid anti-inflammatory drugs*. Eksp Klin Gastroenterol. 2005; (1): 4-7, 106.
- 23.- Takeuchi K. *Involvement of cyclooxygenase-1, prostaglandin E2 and EP1 receptors in acid-induced HCO₃⁻ secretion in stomach*. Department of Pharmacology and experimental Therapeutics, Kyoto, Japan. J Physiol Pharmacol. 2006 Dec; 57 (4): 661-76
- 24.-Gartner L. *Histología Texto y Atlas*. 1ª Ed. México 1997. Edit. Mc Graw-Hill Interamericana.
- 25.- *Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos y su asociación con H. Pylori*. Rev Invest Clin 2003; 55(3): 254-259

- 26.-Shostak NA. *Gastrointestinal hemorrhages as complications of gastropathies associated with intake of nonsteroidal anti- inflammatory drugs.* Ter Arkh. 2003;75(5):70-3.
- 27.- http://es.wikipedia.org/wiki/Endoscopia_digestiva_alta
- 28.- <http://es.wikipedia.org/wiki/Endoscopia>
- 29.- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003888.htm>
- 30.-Dagnino J. Boletín de la escuela de Medicina. Universidad Católica de Chile. Vol 23 no3 1994
- 31.- Gilja OH. *Ultrasound of the Stomach - The EUROSON Lecture 2006.* Ultraschall Med. 2007 Feb;28(1):32-39.
- 32.- Stenson WF. *Prostaglandins and epithelial response to injury.* Division of Gastroenterology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA. Curr Opin Gastroenterol. 2007 Mar;23(2):107-10
- 33.-*Uso inapropiado de antiseoretos en el medio hospitalario.* An. Med. Interna (Madrid). Vol 19. No. 11 Madrid Nov. 2002
- 34.- Karateev AE. *Efficacy of antihelicobacter therapy in NSAID- induced gastropathies.* Klin Med. (Mosk). 2003; 81(8): 37-41
- 35.-Maev IV. *Comparative efficacy of different therapeutic schemes in gastropathies induced by nonsteroid anti-inflammatory drugs.* Ter Arkh. 2004;76(2): 27-30

- 36.-Karateev AE. *Omeprazole and misoprostol for NSAID-induced gastropathies: comparative efficiency of their short-term treatment.* Klin Med. 2001;79(5): 48-50
- 37.-Fialova P. *The role of anti-ulcerative drugs in treatment and prevention of gastropathies induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs.* Vnitr Lek. 2004 Nov; 50(11): 858-66
- 38.-Braun J. *New aspects of treatment and prophylaxis of gastrointestinal side effects caused by non-steroidal-antiinflammatory drugs.* Z. Rheumatol. 1999 Aug; 58(4): 173-84
- 39.- Pérez L.. *Gastropatía por AINE. Patogenia y profilaxis.* Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. Proyecto de Actualización en Gastroenterología de la SEPD.
www.sepd.org/fcontinuada/fcago99.htm
- 40.- Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU.. Institutos Nacionales de la salud Medline Plus.
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000206.htm>
- 41.- Kassian A. *Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.* Rev. Mexicana de Odontología Clínica. Año 1. Num. 2 pp 18-24
- 42.- http://www.aegastro.es/Info_Paciente/Images/ulcera.gif
- 43.- <http://www.gastrointestinalatlas.com/Uduo56jpg.jpg>
- 44.- http://www.sepd.org/formacion/pepticum/img/1_001.jpg

