

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA**

**“EFECTOS DE TRES INHIBIDORES DE ÁCIDO CLORHÍDRICO (CIMETIDINA,
RANITIDINA Y OMEPRAZOL), SOBRE LA PRESENCIA DE LESIONES
GÁSTRICAS INDUCIDAS POR UN DESINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO EN
RATAS ALBINAS”**

JUAN LUIS HERNANDEZ LABBE

GUATEMALA, MAYO 2006

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA

“EFECTOS DE TRES INHIBIDORES DE ÁCIDO CLORHÍDRICO (CIMETIDINA,
RANITIDINA Y OMEPRAZOL), SOBRE LA PRESENCIA DE LESIONES
GÁSTRICAS INDUCIDAS POR UN DESINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO EN
RATAS ALBINAS”

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia
de la Universidad de San Carlos de Guatemala

POR

JUAN LUIS HERNANDEZ LABBE

Como requisito Previo a optar al título Profesional de

MÉDICO VETERINARIO

GUATEMALA, MAYO 2006

JUNTA DIRECTIVA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

DECANO: Lic. Zoot. MARCO VINICIO DE LA ROSA MONTEPEQUE
SECRETARIO: Lic. Zoot. GABRIEL MENDIZABAL FORTÚN
VOCAL PRIMERO: Dr.M.V. YERI EDGARDO VELIZ PORRAS.
VOCAL SEGUNDO: Dr.MV.Msc FREDY ROLANDO GONZÁLEZ GUERRERO
VOCAL TERCERO: Dr.M.V. EDGAR BAILEY
VOCAL CUARTO: Br. YADYRA ROCÍO PÉREZ FLORES
VOCAL QUINTO: Br. JOSÉ ABRAHAM RAMÍREZ CHANG.

ASESORES

Dra. M.V. DORA ELENA CHANG DE JO
Dr. M.V. Msc FREDY ROLANDO GONZÁLEZ GUERRERO
Dr. M.V FRANCISCO XAVIER MENDIZABAL DE LA RIVA

HONORABLE TRIBUNAL EXAMINADOR

En cumplimiento con lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala, presento a consideración el trabajo de tesis titulado

“ EFECTOS DE TRES INHIBIDORES DE ÁCIDO CLORHÍDRICO (CIMETIDINA, RANITIDINA Y OMEPRAZOL), SOBRE LA PRESENCIA DE LESIONES GÁSTRICAS INDUCIDAS POR UN DESINFLAMATORIO NO ESTEROIDEO EN RATAS ALBINAS”

Que fuera aprobado por la Junta Directiva de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia como requisito previo a optar al título Profesional de

MÉDICO VETERINARIO

ACTO QUE DEDICO

A DIOS

Que me dio la inspiración y por permitir que este día llegara

A MIS PADRES (Q.E.P.D)

Por brindarme el soporte, la fortaleza y el apoyo incondicional hasta los últimos momentos

A MI ESPOSA

Por el apoyo y dulzura brindado en todo momento

A MIS HIJOS

Por la inspiración brindada para la culminación del trabajo y para seguir adelante día con día

A MIS HERMANOS

Para dar la satisfacción de un proyecto terminado

A MIS SOBRINOS

Para que siempre luchen por un Ideal

A MIS TIOS

Como un recuerdo de las personas mas Preciadas

Y a todos los que han estado presentes conmigo durante este camino

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala.

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

Al Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Por brindarme el apoyo para la realización del estudio experimental.

A mis asesores de Tesis Dra. Dora Elena Chang de Jo, Dr. Fredy González y Dr. Xavier Mendizábal.

A mis Suegros por brindarme ayuda y apoyo en cualquier momento.

A mis compañeros y amigos Dr. Cesar Arocha, Lic. Luis Corado, Dr. Xavier Mendizábal, Dr. Max Theissen y Lisette Ponciano.

Al Dr. Antonio Garcia, al Dr. Gustavo Taracena, Al Lic. Carlos Oseida Por el apoyo prestado para la realización de esta tesis.

A todas aquellas personas que de una y otra forma contribuyeron a la realización de esta Tesis.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	01
II. HIPÓTESIS	02
III.OBJETIVOS	03
3.1 General	03
3.2 Específicos	03
IV. REVISIÓN DE LITERATURA	04
4.1 Anatomía general	04
4.2 Histología	07
4.3 Fisiología	08
4.3.1 Regulación	12
4.4 Farmacología	15
4.4.1 Antagonista de los receptores H-2 de la histamina	18
4.4.2 Inhibidores de la bomba H+K+ATP asa	19
4.5 Complicaciones gastrointestinales del uso de los AINE	20
4.5.1 Epidemiología	20
4.5.2 Factores de Riesgo	21
4.6 Patogénesis de la lesión a la mucosa gástrica y complicaciones asociadas	23
4.6.1 Lesión Local	23
4.6.2 Lesión Sistémica	24
4.7 Manejo de las lesiones gástricas producidas por los AINE	25
4.8 Prevención de Lesión gastroduodenal causada por los AINE	27
4.9 Terapia concomitante	27
4.9.1 Sulcrafato	27
4.9.2 Antagonistas de los receptores H-2	27
4.9.3 Inhibidores de la bomba de Protones	27
4.9.4 Prostaglandinas	28
4.10 Desarrollo de AINE más seguros	28

V. MATERIALES Y MÉTODOS	30
5.1 Materiales	30
5.1.1 Recursos humanos	30
5.1.2 De Laboratorio	30
5.1.3 Materiales de campo	31
5.1.4 Medicamentos	31
5.1.5 Otros	31
5.2 Metodología	32
5.2.1 Área de estudio	32
5.2.2 Población	32
5.2.3 Características de las ratas	32
5.2.4 Método e Instrumento de recolección de datos	32
5.2.5 Ejecución	32
5.3 Análisis Estadístico	34
5.3.1 Definición de Variables	35
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	37
VII. CONCLUSIONES	40
VIII. RECOMENDACIONES	41
IX. RESUMEN	42
X. BIBLIOGRAFIA	43
XI. ANEXOS	51
11.1 Grafica # 1. Costo de Antagonistas H-2.	52
11.2 Hoja de Tabulación para la observación macroscópica	53
11.3 Hoja de Tabulación para la observación microscópica	55
11.4 Cuadro # 1. Distribución de los grupos de tratamiento	57
11.5 Cuadro # 2. Clasificación y grupo de ratas	58
11.6 Cuadro # 3. Resultados macroscópicos y microscópicos	59
11.7 Cuadro # 4. Método e instrumento de recolección de las lesiones observadas	60
11.8 Cuadro # 5. Resultados de prueba no paramétrica, Kruskal Wallis.	60
11.9 Gráfica # 2. Gravedad de las lesiones, de los diferentes tratamientos	62
11.10 Figura # 1. Clasificación de grupos, materiales y métodos de sedación	63
11.11 Figura # 2. Vías de administración, comparación de heces Normales y con melena. Estómago a la necropsia en el grupo con diclofenaco	64
11.12 Figura # 3. Lesiones macroscópicas de tratamientos con diclofenaco, ranitidina y omeprazol	65

I. INTRODUCCIÓN

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

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos de fármacos mas utilizados en la actualidad. Por lo general no son bien tolerados. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes. Se desarrollan efectos adversos gastrointestinales que resultan en una significativa morbilidad y mortalidad

Por años se ha tratado de administrar conjuntamente al AINE un protector gástrico, esperando obtener diversos resultados al respecto. Los medicamentos mas conocidos son la ranitidina, cimetidina y el omeprazol. En el presente estudio, se comparo la efectividad de los tres medicamentos, administrados por vía oral, en la prevención de lesiones gastroduodenales luego del uso de diclofenaco (AINE). En ratas albinas.

La información generada contribuirá a la evaluación de alternativas farmacológicas en los tratamientos médico veterinarios.

Los antiinflamatorios no esteroideos tienen un amplio espectro de aplicaciones terapéuticas y son comúnmente utilizados como agentes analgésicos, antipiréticos, antitromboticos y antiinflamatorios. Sin embargo, el uso prolongado de estos agentes se asocia a un mayor riesgo de sufrir daño a la mucosa gastrointestinal.

II. HIPÓTESIS

“El uso de los inhibidores minimiza la incidencia de lesiones gástricas”

III. OBJETIVOS

3.1 GENERAL

- “Contribuir a generar conocimiento acerca del uso de desinflamatorios no esteroideos”

3.2 ESPECÍFICOS

- “Evaluar el efecto histopatológico de tres inhibidores de ácido gástrico en lesiones gástricas y sobre la mortalidad de ratas albinas a las que se les aplicó desinflamatorios no esteroideos”
- “Determinar cual de estos tres inhibidores actúa de mejor manera previniendo la lesión gastroduodenal”

IV. REVISIÓN DE LITERATURA

4.1 Anatomía General

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

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

La forma del estómago es similar a una letra **J**, alargada de arriba abajo y de izquierda a derecha. La capacidad del mismo en un adulto es de 1000-1500 ml. El estómago puede ser dividido en: porción vertical que comprende el cuerpo, gran tuberosidad (fundus) y tuberosidad menor (antro). La porción horizontal comprende el antro pilórico. Estas porciones están limitadas por la curvatura mayor que comienza en el lado izquierdo del cuerpo hasta unirse a la tuberosidad menor formando el borde cólico.

Por el lado derecho, el estómago se encuentra limitado por la curvatura menor que principia en el borde inferior derecho del esófago, se continua por el lado derecho del cuerpo y finaliza al unirse con el borde superior de la primera porción del duodeno. A la unión de la curvatura menor con el antro se le conoce como **incisura angularis**. Además, este órgano hueco consta de dos orificios, el cardias y orificio esofágico situado en la parte superior de la curvatura menor, y otro orificio llamado píloro y orificio duodenal en la parte inferior de la curvatura menor. (38,47)

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

Internamente, el estomago es cubierto por mucosa gástrica de color rojo vivo. Esta mucosa se encuentra recorrida por pliegues que se entrecruzan entre sí, cuando el mismo está vacío. En el cardias se puede observar un pliegue llamado válvula cardioesofágica, la cual no tiene función de una válvula propiamente dicha. En la válvula Pílorica se encuentra el esfínter pilórico formado por el engrosamiento de la capa de fibras circulares que levantan la mucosa, originando el pliegue que constituye dicha válvula. (38)

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

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

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

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

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

Farmacologicamente, la cimetidina es un medicamento que actúa bloqueando los receptores H_2 de la histamina. Estos receptores se encuentran en unas células que recubren el estómago. Cuando la histamina se une a ellos, las células producen ácido. La cimetidina reduce la unión de la histamina a estos receptores, por lo que la producción de ácido disminuye.

La Cimetidina y en menor grado la Ranitidina tienen la capacidad de inhibir el metabolismo de algunas drogas a un grado clínicamente insignificante (10 a 30%). La Cimetidina sólo debe ser evitada en combinación con las siguientes tres drogas: warfarina, fenitoína, y teofilina. (61, 62, 63, 64)

Los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol) alivian los síntomas y curan las lesiones endoscópicas. El omeprazol (20 a 40 mg. al día) es más eficaz que los antihistamínicos H2 para mejorar los síntomas. la rapidez de la curación.

En el tratamiento de mantenimiento, el Omeprazol (10 a 20 mg al día) también se ha mostrado más eficaz que la Ranitidina (150 mg. Cada 12 h.), en ensayos clínicos de hasta un año de duración. El omeprazol puede producir diarrea, epigastralgia, náusea, cefalea y exantema. Su metabolización puede ser inhibida por los antirretrovirales inhibidores de la proteasa (indinavir y similares). (66)

4.2 HISTOLOGÍA:

Histológicamente, el estómago consta de 4 túnicas, que son de externa a interna:

- a. Serosa: Formada por el peritoneo que cubre el estomago. Las hojas peritoneales anterior y posterior se adosan en la parte inferior de la curvatura mayor formando el epiplón mayor o gastrocolico; así mismo, estas hojas se adosan a nivel de la curvatura menor formando el epiplón menor o gastrohepatico, (47,54).
- b. Muscular: formada por fibras de músculo liso dispuesta en tres planos, longitudinales o superficiales, circular o medio y profundas.
- c. Submucosa: constituida por tejido conjuntivo laxo y fibras elásticas.
- d. Mucosa: Cubre la superficie interna del estomago, la cual a su vez esta formada por dos capas, capa superficial o epitelial formada por células cilíndricas y la capa profunda o corion constituida por tejido conjuntivo, fibras elásticas y glándulas. Las glándulas de la mucosa se extienden desde el cardias al piloro y estas son: pilóricas, fúndicas, cardinales e intestinales (Lieberkuhn). (54)

Histológicamente, el duodeno consta de 4 capas concéntricas las cuales son:

- 1- Mucosa: Cubre la superficie interna y es la encargada de la

Absorción de alimentos; consta de pliegues circulares (válvulas de Kercking), vellosidades intestinales, variedad de células (absorbentes o enterocitos, caliciformes o moco secretoras y las enteroendocrinas), criptas o glándulas de Lieberkuhn y lamina propia.

- 2- Sub mucosa: Formada por tejido conjuntivo rico en fibras elásticas así como por las características glándulas de Brunner, exclusivas de la primera y segunda porción del duodeno.
- 3- Muscular: La cual esta formada por dos capas, una longitudinal externa y una circular interna; entre las mismas se sitúa el plexo mientérico simpático de Auerbach.
- 4- Serosa: es la capa externa y consiste en una cubierta continua de mesotelio, formado por células planas; además el duodeno esta suspendido en la pared posterior del abdomen por el mesenterio. (54)

4.3 FISIOLÓGÍA:

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

- 4.2.1 Almacenamiento de alimentos: Para que puedan ser procesados por el duodeno. Normalmente, la penetración de los alimentos al estómago se realiza por relajación del cardias. La misma penetración de los alimentos desencadena un reflejo vagovagal que se dirige desde el estomago hacia el tronco encefálico para volver de nuevo al estomago; su función consiste en reducir el tono de la pared muscular del cuerpo gástrico para que esta pueda distenderse y acomodar alimento.
- 4.2.2 Mezcla y propulsión de los alimentos en el estómago: Cuando el estomago contiene alimentos, la porción media de su pared inicia débiles ondas peristálticas, llamadas ondas de mezcla. Cuando estas ondas progresan desde el cuerpo hacia el antro, las mismas aumentan de intensidad originando potentes anillos de constricción que fuerzan el contenido gástrico al piloro, pero el músculo pilórico se contrae en forma refleja, dificultando el vaciamiento. La mezcla de los alimentos

con las diversas secreciones gástricas tienen como producto una mezcla semilíquida turbia llamada quimo, la cual pasa a los segmentos posteriores del intestino.

- 4.2.3 Vaciamiento gástrico: En el mismo, el factor determinante en la velocidad de vaciamiento es la intensidad del peristaltismo antral. Así mismo, es importante el esfínter pilórico que suele abrirse lo suficiente para permitir el paso de los alimentos únicamente si ya se encuentran en forma líquida, mezclada con secreciones gástricas (quimo).

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

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

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

Existen mecanismos que estimulan la secreción de las glándulas digestivas, como por ejemplo, el contacto de los alimentos con el epitelio en formas de estímulos táctiles, irritación química o distensión de la pared intestinal, lo cual estimula el sistema nervioso entérico y la secreción glandular. Así mismo, una segunda función de las glándulas es la secreción de agua y electrolitos, así como moco y sustancias orgánicas. El moco es una secreción espesa compuesta por agua, electrolitos y varias glucoproteínas. Este es un excelente lubricante y protector de la mucosa gástrica. (58,54) Entre sus propiedades se mencionan:

- 1- La calidad de adherencia a los alimentos.
- 2- Su densidad que cubre toda la pared gástrica.
- 3- La resistencia al deslizamiento es escasa lo que ayuda al transporte del alimento.
- 4- Se une con las heces para formar masas fecales que puedan deslizarse con facilidad.
- 5- Es resistente a la degradación enzimática, y
- 6- Posee propiedades anfotericas por lo que puede amortiguar ácido o álcali. (4)

La secreción gástrica se divide en dos, según el tipo de glándula que la secreta. (4,27)

- Secreción de las glándulas oxínticas. También llamadas glándulas gástricas, secretan ácido clorhídrico (células parietales), pepsinógeno (células mucosas del cuello, células principales), factor intrínseco (células parietales) y moco (células mucosas del cuello). Al ser estimuladas las células parietales, estas secretan una solución ácida

casi isotónica con los líquidos corporales, el ácido clorhídrico (HCL). El PH del mismo es de 0.8-1, (58) La estructura de las células parietales consta de canalículos intracelulares ramificados donde se forma el HCL, producto de la unión de un ion de H⁺ y de un ion de CL⁻, el que posteriormente es secretado al lumen gástrico. La secreción de pepsinógeno es importante para la digestión. Este al estar en contacto con HCL y pepsina previamente formada se activa en una enzima proteolítica en medios ácidos (PH óptimo 1.8-3.5). (27) La secreción de factor intrínseco (FI) por las células parietales es necesaria para la absorción de la vitamina B12 en el ileon distal. Otras enzimas secretadas incluyen la lipasa gástrica, amilasa gástrica y gelatinasa.

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

El jugo gástrico es una mezcla de secreciones de las células epiteliales superficiales y de las glándulas gástricas. (56) Entre los importantes componentes del jugo gástrico esta el HCL, sales, agua, pepsinas, factor intrínseco, moco y bicarbonato. La composición iónica del ácido gástrico depende de la cantidad de ácido secretada, teniendo ambas una relación directamente proporcional, así entre mayor es el estímulo para la secreción de ácido, mayor será la concentración de iones hidrógeno y menor la de sodio. (4)

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

Cuando las células parietales secretan HCL a su máxima capacidad, el H^+ es bombeado contra una corriente que es aproximadamente 1 millón de veces mayor; a un PH 7 del citosol de las células parietales a PH1 en el lumen de las glándulas gástricas. Energía en forma de ATP es requerida para el transporte de H^+ y Cl^- al lumen gástrico. La membrana apical de la célula parietal, contiene una H^+K^+ ATPasa que intercambia H^+ por K^+ , siendo ambos bombeados en contra de su gradiente. (4,58) Cuando el H^+ es bombeado afuera de la célula, un exceso de HCO_3^- queda libre en el citosol, el mismo va a ser bombeado fuera de la célula a través de la membrana basolateral por una proteína llamada un $Cl^-HCO_3^-$ contratransporte, donde lleva el Cl^- dentro de la célula y este utilizando la misma energía de la reacción anterior, es bombeado hacia el lumen de la glándula para unirse con H^+ que ya se encuentra en el mismo sitio. (27)

4.3.1 Regulación:

La regulación de la secreción gástrica es por mecanismos nerviosos y hormonales, el 50 % de las señales nerviosas que llegan al estomago proceden de los núcleos motores dorsales del nervio vago, alcanzando primero el sistema nervioso enterico; el otro 50 % de las señales, es

generada por reflejos locales. El neurotransmisor liberado es la acetilcolina. (58)

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

La estimulación hormonal es debida a la acetilcolina, gástrina e histamina. La primera estimula la secreción de todos los tipos de células gástricas. La gástrina es secretada por las células G de las glándulas pilóricas, luego de lo cual pasa a la circulación y llega directamente a las células parietales, a las cuales estimula para aumentar la producción de ácido hasta 8 veces. (4) La histamina es producida por la mucosa gástrica y esta en armonía con la acetilcolina y la gástrina, además aumenta la secreción de HCL por lo que podemos concluir que la histamina es un cofactor importante en la producción de HCL. Otras sustancias capaces de estimular la producción de ácido clorhídrico son los aminoácidos circulantes, el alcohol y la cafeína. (56,58)

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

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

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

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

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

Además, el intestino delgado cuenta con las criptas de Lieberkuhn, las cuales se encuentran entre las vellosidades intestinales así como en las superficies intestinales. Su epitelio contiene células caliciformes secretoras de moco y enterocitos secretores de agua y electrolitos. La secreción que producen es ligeramente alcalina (7.5-8.0), la cual se absorbe con gran

rapidez por las vellosidades. (56) Los enterocitos de la mucosa contienen enzimas digestivas que digieren a los alimentos mientras estos son absorbidos a través del epitelio. Las enzimas son peptidasas, disacaridasas (maltasa, isomaltasa, sacarasa y lactasa) y lipasa intestinal. Todas ellas se encuentran en el borde en cepillo de los enterocitos. (54)

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

4.4 Farmacología

1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

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

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

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

Los AINE se dividen en grupos, según la estructura química de la cual derivan, así:(22,9)

1. Derivados del ácido acetilsalicílico: aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio y colina, salsalato, difunisal, ácido salicilsalicílico, sulfasalazina, olsalazina.
2. Derivados del para-aminofenol: acetaminofen.
3. Indol y ácidos indenacéticos: indometasina, sulindac, etodolac.
4. Ácidos hetoarilacéticos: Tolmetin, diclofenac, ketorolac.
5. Ácidos arilpropionicos: ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina.
6. Ácidos antranílicos (fenamatos): Ácido mefenámico, ácido meclofenámico.
7. Ácidos enólicos: oxicam (piroxicam, tenoxicam), pirozolidindionas (fenilbutazona, oxifenbutazona).
8. Alcanonas: nabumetona.

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

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

Los efectos colaterales son numerosos, pero el de mayor impacto epidemiológico es la propensión de estos a la inducción de úlceras gastroduodenales (21-25%). (22,57,23,9,42,56) El riesgo aumenta de 3 a 10 veces más en pacientes que toman los AINE regularmente en comparación con pacientes que no lo hacen.(33,16,25) Así mismo, se menciona el bloqueo de la agregación plaquetaria, inhibición de la motilidad uterina y prolongación de la gestación, inhibición de la función renal, reacciones de hipersensibilidad, rinitis vasomotora, edema angioneurótico, urticaria, etc. (22,41,9)

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

4.4.1 Antagonistas de los receptores H₂ de la histamina:

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

La cimetidina es un antagonista de los receptores H₂ e inhibe la secreción gástrica basal y nocturna por inhibición competitiva de la histamina a nivel de los receptores H₂ de las células parietales del estómago. También inhibe la secreción gástrica estimulada por alimentos, betazol, pentagastrina, cafeína, insulina y el reflejo fisiológico vagal.(65)

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

La ranitidina es el medicamento de este grupo más utilizado y conocido. Su absorción es incompleta en el tracto gastrointestinal, siendo metabolizada en el hígado y excretada casi exclusivamente por la orina. (9) Es secretada por la madre lactante y es tipo B en el embarazo. Su uso en la mayor parte de los casos por vía oral, habiendo también preparaciones parenterales (IM,IV).Es incompatible con la anfotericina B, clindamicina, clorpromazina, diazepam, hidroxizina, midazolam y

fenobarbital, si se administran en la misma preparación. Esta contraindicado su uso en insuficiencia hepática y renal. (41)

Su uso mas relevante es el tratamiento a corto plazo de úlceras duodenales activas y a largo plazo de ulceras gástricas. (60,28, 14) Se sabe que la ranitidina en úlceras duodenales reducen el dolor y aceleran la cicatrización, así como previene la formación de ulceras de novo, pero es menos efectiva en la prevención de cicatrización de ulceras gástricas. (22,39) Otro de sus usos es en la dispepsia, reflujo gastroesofagico y estados hipersecretorios como el síndrome de Zollinger-Ellison, adenomas endocrinos múltiples y mastocitosis sistémica. (41,9)

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

4.4.2 Inhibidores de la bomba H⁺-K⁺ATPasa (bomba de protones):

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

necesario la formación de novo de moléculas de H⁺-K⁺ ATPasa, para su funcionamiento normal. (22)

Entre los usos de estos medicamentos podemos mencionar las úlceras gástricas y duodenales, enfermedad de reflujo gastroesofágico, tratamiento prolongado de estados hipersecretorios como Síndrome de Zollinger-Ellison, adenomas endocrinos múltiples y mastocitosis sistémica. (9) Así mismo, en la curación de úlceras gástricas, donde se ha observado mejor resultado con omeprazol que con H₂ antagonista. (49, 36)

La absorción en el tracto gastrointestinal es mala, siendo metabolizados en el hígado y excretados por la orina (80%). La meseta de inhibición de la secreción de ácido gástrico es a los 5 días. Su administración suele ser por boca pero en situaciones de emergencia (Hemorragias gastrointestinales) se puede utilizar acceso intravenoso. Estos interactúan con diazepam, fenitoina y warfarina a los cuales aumenta niveles séricos. Son medicamentos considerados como categoría C en el embarazo y están contraindicados en el mismo y en etapa de lactancia.

Los efectos secundarios mas importantes son cefalea, mareos, somnolencia, fatiga, diarrea, dolor abdominal y rash. Se considera necesario recalcar, que en su uso por boca se deben ingerir antes de las comidas. Así mismo, se debe de realizar uroanálisis en busca de hematuria o proteinuria y tener en cuenta que impide una adecuada respuesta del cortisol ante estímulos de secreción exógenos (ACTH). (41, 9)

4.5 Complicaciones gastrointestinales del uso de los AINE

4.5.1. Epidemiología

Debido al gran uso de estos fármacos, se han reportado gran cantidad de afecciones gastrointestinales. Así mismo, debido a diferencia en el uso, las dosis y el periodo de utilización de los medicamentos, la prevalencia de efectos adversos en el tracto gastrointestinal varía de 21-25% (23) y de 29-40% cuando se utiliza

endoscopia. (46) En general, 10-20% de usuarios de los AINE tienen dispepsia, aunque la prevalencia puede variar de 5-50%. (57, 44)

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

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

4.5.2 Factores de Riesgo

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

La edad avanzada es considerada como el factor de riesgo más importante. La relación es directamente proporcional, (20) Empero, otros autores mencionan que el riesgo según la edad se mantiene constante en un periodo largo de observación. (45) Otros factores de riesgo identificados en múltiples estudios son: Las dosis altas de los AINE incluyendo el uso de más de un medicamento de la familia de los AINE,

una historia positiva para úlcera gastroduodenal o hemorragia gastroduodenal, uso concomitante de esteroides, enfermedades coexistentes de gravedad y el uso concomitante de anticoagulantes. (30, 17, 37, 43)

Factores de riesgo para el desarrollo de la Úlcera péptica asociada al uso de los AINE.

- Factores de riesgo establecidos
 - Edad avanzada
 - Historia de úlcera
 - Uso concomitante de esteroides
 - Dosis altas de AINE, incluyendo el uso de mas de un medicamento
 - Uso concomitante de anticoagulantes
 - Enfermedad sistémica grave

- Posibles factores de riesgo
 - Infección concomitante con H. pylori
 - Tabaquismo
 - Alcoholismo
 - Cafeína (57)

Actualmente, existe una controversia entre la relación del uso de los AINE y la presencia de infección por *Helicobacter pylori*. Kim & Grahn y otros autores encontraron que estos factores son independientes, mientras otros han encontrado una relación sinérgica. (28) El estudio realizado por Bianchi Porro et al., demostró que la erradicación de *H. pylori* no afectó la velocidad de curación de úlceras asociadas a los AINE y además en un seguimiento por seis meses luego de la finalización del tratamiento combinado (omeprazol + amoxicilina) se observó que 31% de los paciente que se les había erradicado *H. pylori* presentaba úlcera

recurrente, mientras que 46% del grupo que no se trató la infección presento la recurrencia. (5)

Así mismo, Chan et al., encontraron que con el uso de un régimen que incluía subcitrato de bismuto para la erradicación de *H. pylori* disminuía la velocidad de desarrollo de úlcera péptica en pacientes tomando AINE. Los resultados fueron que 26% de los pacientes con infección activa con *H. Pylori* desarrollaron ulcera, mientras que solo el 7% de los pacientes a los cuales se les erradico la infección desarrollaron ulceras. Los resultados se pueden explicar ya que el bismuto utilizado en el régimen mencionado, se acumula en la mucosa gástrica y estimula la síntesis de prostaglandinas. (8) Mas recientemente, Hawkey et al., encontraron que la erradicación de *H. Pylori* no afecto el aparecimiento de recurrencia de ulcera, y además la cicatrización fue disminuida. (24)

La enfermedad ulcerosa gastroduodenal es una enfermedad recurrente, causa frecuente de ingreso hospitalario y de consulta en atención primaria. En un 95% de pacientes con ulcera duodenal y en un 70% con ulcera gástrica se ha aislado *H. Pylori* en el antro.

Otras causas son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y, en un porcentaje menor, los síndromes hipersecretorios como el de Zollinger-Ellison. (67, 68)

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

4.6 Patogénesis de la lesión a la mucosa gástrica y complicaciones asociadas

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

4.6.1 Lesión local: esta inicia con las propiedades acidicas de los AINE (ácidos débiles) (23,6). Debido a las bajas constantes de disociación que presentan,

estos ácidos se mantienen en su forma lipofílica no ionizada en el lumen gástrico. Estas condiciones, favorecen la migración de los ácidos a través de la mucosa y membranas plasmáticas hasta la superficie de las células epiteliales, donde son disociados a su forma iónica, resultando en el atrapamiento de iones hidrógeno. (6) Así mismo, los AINE causan daño local a medida que disminuye la hidrofobicidad del moco gástrico permitiendo lesión directa por el ácido gástrico y la pepsina. (58) Adicionalmente, existe un mecanismo de daño local indirecto sugerido por Graham, et al., el cual se relaciona con la excreción biliar de metabolitos de los AINE (recordemos que la excreción por las heces es de 30%) con el subsiguiente reflujo duodeno gástrico de los metabolitos. El AINE más estudiado y asociado a este reflujo es el sulindac y su metabolito activo el sulindac sulfato.(18)

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

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

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

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

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

4.7 Manejo de las lesiones gástricas producidas por los AINE

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

suspende la utilización de los AINE, la curación dependerá del agente específico seleccionado. (57)

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

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

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

Por otro lado, la curación de úlceras asociadas a los AINE con el uso continuado de los mismos fue más alta en pacientes recibiendo omeprazol que ranitidina. (49) En otro estudio, se demostró la superioridad del omeprazol sobre la ranitidina con curaciones de 80% comparada con 63% durante ocho semanas.

(60) También Agrawal et al; encontró curación mas efectiva con el uso de lanzoprasol sobre ranitidina (73% vrs. 57%). (2)

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

4.8 Prevención de la lesión gastroduodenal causada por los AINE

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

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

4.9 Terapia concomitante:

4.9.1 Sucralfato: no se ha demostrado un beneficio significativo en la prevención de úlceras debidas a uso prolongado de los AINE.(1)

4.9.2 Antagonistas del receptor H₂ :Se ha mencionado que la dosis de 150 mg de ranitidina puede ser suficiente para prevenir úlceras duodenales llegando a 100 % de efectividad, mientras la prevención de úlceras gástrica es menor.(14) Incluso, se han hecho estudios con dosis de 300 mg. como profilaxis con resultados alentadores.(11)

4.9.3 Inhibidores de la bomba de protones: Se ha demostrado claramente su superioridad sobre la ranitidina en la cicatrización de úlceras, pero en la prevención de las mismas los resultados han sido menos dramáticos. En un estudio reciente, se demostró que 16.3% y 4.2% de pacientes tratados con ranitidina desarrollaron úlcera gástrica y duodenal, respectivamente, mientras que la proporción con omeprazol fue de 5.2% y 0.5%; ambos después de seis meses de terapia con los AINE. También se ha mencionado a estos agentes como efectivos en la prevención de recurrencias de úlceras en terapia continua con los AINE. (32)

4.9.4 Prostaglandinas: Inicialmente Graham et al, habían propuesto la eficacia del misoprostol en la prevención de úlceras gastroduodenales debidas al uso de los AINE, esto fue confirmado por el, años mas tarde, con el único inconveniente de causar efectos adversos de forma mas común que los demás medicamentos (dolor abdominal y diarrea.(19) Este medicamento es el único aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la profilaxis contra la lesión gastroduodenal causada por los AINE .(57)

4.10 Desarrollo de AINE más seguros

- Inhibidores selectivos de la COX-2: Los más estudiados son el rofecoxib y el celecoxib. Estos agentes son 100 veces más Selectivos de la inhibición de la COX-2. El problema con estos medicamentos, es que su uso prolongado puede aumentar el riesgo de eventos tromboticos en pacientes con riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular. (33) Recientemente, se demostró que la expresión del ARN Mensajero del gen que transcribe la COX-2 esta aumentado en adenomas colorrectales y adenocarcinomas, por lo que estos medicamentos podrían disminuir el riesgo de cáncer colonrrectal.(13)

- Antiinflamatorios no esteroides asociados a oxido nitrico
El oxido nitrico (ON) tiene un papel muy importante en la integridad de la mucosa gástrica, similar a los efectos de las prostaglandinas. Incluso, se ha sugerido que estos dos actúan de forma sinérgica. (50) También se ha descrito que el ON estimula la enzima ciclooxigenasa, teniendo estos compuestos efecto antiinflamatorio y antipirético efectivo. (40) El ON inhibe la agregación plaquetaria, similar a los AINE, pero no altera la función de la COX-1 ni produce lesión en la mucosa gástrica. (52) Además, se esta estudiando la función de estos

medicamentos como profilaxis contra isquemia miocárdica y cerebral. (57)

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

Existe una diferencia significativa en el costo los antagonistas H₂?

El costo relativo de una dosis de mantenimiento promedio de un antagonista H₂ comparado con los otros fármacos usados para el manejo de la úlcera péptica se muestra en la Figura # 1. Conclusión: Hay una pequeña diferencia entre los distintos antagonistas H₂ además del costo. (61, 62, 63, 64)

V. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 MATERIALES:

5.1.1 RECURSOS HUMANOS:

- Dra. Dora Elena Chang Médico Veterinario. Coordinadora del Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad de San Carlos de Guatemala. (ASESOR PRINCIPAL).
- Dr. Fredy Rolando González Guerrero. Médico Veterinario MSc. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad de San Carlos de Guatemala. (ASESOR).
- Dr. Xavier Mendizábal de la Riva. Médico Veterinario. Encargado Bioterio Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Francisco Marroquín. (ASESOR).
- Técnico de laboratorio del Departamento de Fisiología, Universidad de San Carlos de Guatemala.

5.1.2 DE LABORATORIO:

- Equipo de instrumentos para cirugía menor
- Jeringas de 2 ml
- Jeringas de 1 ml
- Sonda oral.
- Guantes quirúrgicos descartables
- Jabón quirúrgico
- Formol
- Concentrado para ratas
- 24 Ratas blancas de laboratorio (Ratus albinus)

- Alcohol, Algodón
- Éter.

5.1.3 MATERIALES DE CAMPO:

- Bolsas de plástico descartables
- Viruta
- Frascos de Vidrio Pequeños de compota
- Etiquetas para rotular
- Libreta de apuntes

5.1.4 MEDICAMENTOS:

- Cimetidina
- Ranitidina
- Omeprazol
- Diclofenaco

5.1.5 OTROS:

- Una Computadora personal con procesador de palabras
- Hoja electrónica y base de datos
- Una impresora láser a color
- Un ciento de hojas de papel bond tamaño carta
- Material de escritorio
- Cámara fotográfica

5.2 METODOLOGÍA:

5.2.1 Área de estudio

Laboratorio del Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad de San Carlos de Guatemala. El mismo, es utilizado prioritariamente para la realización de laboratorios de Fisiología y Cirugía Experimental, por los estudiantes de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de San Carlos de Guatemala. Su funcionamiento es de lunes a viernes. Los animales en experimentación fueron colocados en jaulas individuales.

5.2.2 Población

Se utilizaron 24 ratas blancas de laboratorio (Ratus albinus)

5.2.3 Características de las ratas

- Peso de 400 a 500 gramos.
- Libres de enfermedades zoonóticas e infectocontagiosas
- Ambos sexos.

5.2.4 Método e instrumento de recolección de datos

Se utilizó una boleta de recolección de los hallazgos macroscópicos y microscópicos según grupo estudiado, catalogándolo, en cuatro categorías:

- Lesiones Muy Fuertes (+++)
- Lesiones Medianas (++)
- Lesiones Leves (+)
- Sin Lesiones

5.2.5 Ejecución

Se dividió el número de animales en nueve jaulas con dos y tres ratas, cada uno.

Los tratamientos se distribuyeron de la siguiente manera:

Grupo	Medicamentos
No. 1 Diclofenaco. 5 ratas de laboratorio (Ratus albinus) a las cuales se les aplicó Diclofenaco sódico a una dosis de 5 mg/kg	Diclofenaco 1.5 mg via oral
No. 2 Diclofenaco+Cimetidina. 5 ratas de laboratorio a las cuales se les aplicó diclofenaco sódico a una dosis de 5 mg/kg de peso y Cimetidina dosis de 3mg/Kg.	Diclofenaco 1.5 mg Via oral Cimetidina 1.0 mg. Via oral
No. 3 Diclofenaco+Ranitidina. 5 ratas de laboratorio a las cuales se les aplicó diclofenaco sódico a una dosis de 5 mg/kg de peso; así como ranitidina a una dosis de 6 mg/kg de peso	Diclofenaco 1.5 mg Via oral Ranitidina 2.0 mg Via oral
No. 4 Diclofenaco+omeprazol. 5 ratas de laboratorio a las cuales se les aplicó diclofenaco sódico a una dosis de 5 mg/kg de peso; así como omeprazol a una dosis de 2 mg/kg de peso	Diclofenaco 1.5 mg Via oral Omeprazol 0.6 mg Via oral

Se aplicaron las dosis establecidas todos los días de lunes a domingo por las mañanas, durante 10 días. La aplicación del medicamento lo llevo a cabo el investigador, con el auxilio del médico veterinario y el técnico de Laboratorio. .El procedimiento se realizo colocando a la rata en una Cámara con Éter para anestésiarla, luego se coloco en posición vertical, y por medio de una sonda gástrica se le aplicaron los productos.

Para calcular las dosis se estandarizo el peso que presentaron las ratas en gramos al momento de iniciar el estudio. (Ver cuadro # 2)

La administración del medicamento fue por vía oral por medio de una sonda gástrica o por medio de una jeringa de tuberculina con aguja para dosificación oral. (Ver Figura # 2)

Al finalizar la etapa de experimentación, se procedió a sacrificar a los animales, mediante anestesia con éter inhalado y luego se les practico la necropsia, observándose toda la extensión del aparato gastrointestinal, Anotando los hallazgos encontrados macroscópicamente en la hoja de recolección de datos. Observación Macroscópica. (Ver Anexo).

En la necropsia, se realizo disección por planos y se identifico la región gástrica en la parte alta del abdomen, luego se localizo el cardias en la parte medio superior del estomago y se corto a 1 cm. por arriba del mismo. Posteriormente, se localizo el antro-piloro y se identifico el intestino delgado del cual se corto a 10 cm. De su trayecto. El corte Histológico se coloco en un frasco de vidrio con formol al 10% y luego enviado al Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la USAC.

Para el procedimiento histopatológico, los cortes escogidos pasaron a través de un proceso de preparación para ser fijadas en hematoxilina-eosina. Luego, los cortes histológicos se observaron al microscopio junto con el medico patólogo y los hallazgos fueron anotados en la hoja de recolección de datos. Observación Microscópica. (Ver Anexo)

5.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La variable a medir fue el efecto de los tres inhibidores de ácido gástrico sobre la presencia y gravedad de las lesiones gástricas en ratas.

Para el análisis de la variable se utilizo la prueba estadística de Kruskall Wallis para pruebas no paramétricas. (Ver cuadro # 5)

5.3.1 DEFINICIÓN DE VARIABLES:

- Variable: Eficacia de los medicamentos protectores de la mucosa gástrica.
- Definición conceptual: Estrechamente vinculado a la calidad de atención. Se aprecia por los resultados finales obtenidos en la salud del paciente. Basada en una aplicación medica.
- Definición operacional: Presencia de hemorragia subepitelial, erosión o Perforación de la mucosa del estomago y duodeno.
- Unidad de medida:
 - Observación Macroscópica:
 - i. Área de hemorragia subepitelial.
 - ii. Área de hiperemia.
 - iii. Presencia de Ulcera.
 - iv. Presencia de Perforación.
 - Observación Microscópica:
 - i. Presencia de Ulcera.
 - ii. Presencia de perforación.
 - iii. Localización.
- Escala de Medición: Cualitativa.

FINANCIAMIENTO ECONOMICO:

- 25 Ratas blancas de laboratorio (Ratus albinus)	Q. 600.00
- Concentrado para ratas.	Q. 150.00
- Viruta.	Q. 35.00
- Medicamentos. (diclofenaco, cimetidina, ranitidina y omeprazol)	Q. 450.00
- Éter.	Q. 105.00
- Equipo de oficina.	Q. 200.00
- Agujas oral y jeringas Tuberculina	Q. 100.00
- 6 Bebederos	Q. 300.00
- Impresión de tesis y CD	Q. 1,000.00
- Costo hora/ Asesores (3)	Q. 2,500.00
- Costo hora/ Investigador	Q. 5,200.00
- Otros.	Q. 800.00
 TOTAL	 Q. 11,440.00

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente estudio fue realizado en los laboratorios del Departamento de Fisiología, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

A continuación, el detalle de la distribución de las Ratas con respecto al grupo de medicamentos suministrados: (Ver Cuadro #1), se calculó la dosis administrada, según el peso de cada rata. A continuación la tabla de clasificación. (Ver Cuadro # 2)

Durante los días de tratamiento se pudo observar diferentes resultados en cada grupo, tanto macroscópicamente como microscópicamente, los cuales fueron los siguientes: (Ver tabla # 3)

- Grupo #1: Diclofenaco:

Síntomas: durante este periodo se observó decaimiento, anorexia, dolor abdominal, falta de movilidad y melena

Macroscópicamente: se observó en la necropsia hemorragia gastrointestinal y daño en las vellosidades de la parte superior del estómago.

Microscópicamente:

En estómago se pudo observar: Células parietales con degeneración hidropica, núcleo picnótico, severas áreas de necrosis, fragmentación citoplasmática y congestión.

En intestino: En su primer porción se pudo observar: Congestión, descamación epitelial, infiltración de linfocitos, aumento de actividad de células caliciformes, Áreas de necrosis de la superficie de la mucosa, descamación epitelial severa. (Ver cuadro # 3)

Grupo # 2: Diclofenaco + Cimetidina:

Síntomas: En este grupo se pudo observar un cuadro no tan severo como el anterior, se presentó más actividad, apetito y sed. No hubo melena

Macroscópicamente en la necropsia se pudo observar un daño generalizado en las vellosidades del estómago e irritación leve a nivel del duodeno.

Microscópicamente:

En estómago se pudo observar: Áreas de necrosis, congestión, infiltración de neutrófilos, descamación epitelial, dilatación y aumento de actividad de células parietales.

En intestino pudimos observar: Aumento de actividad de células caliciformes, descamación severa epitelial, necrosis superficial de la mucosa, perdida del ápice de la mucosa, congestión. (Ver cuadro #3)

- Grupo # 3: Diclofenaco + Ranitidina:

Síntomas: en este grupo se pudo observar un comportamiento normal en cada una de las ratas. Presentaron actividad, bebían agua, apetito, heces, muy similares al grupo control.

Macroscópicamente en la necropsia, tanto a nivel gástrico como intestinal, no se observó daños severos a nivel de la mucosa., presentando una irritación de la mucosa a nivel gastroduodenal.

Microscópicamente:

En estómago se pudo observar: degeneración hidrópica, edema de la submucosa, congestión, descamación epitelial y dilatación de células mucosas.

En intestino se observó: descamación epitelial severa, aumento de actividad de células caliciformes, congestión, descamación epitelial y necrosis. (Ver cuadro #3)

- Grupo # 4: Diclofenaco + Omeprazol:

Síntomas: Este grupo mostraba cierto letargo con respecto a las del grupo anterior, mostraron melena a partir del día 9 post tratamiento.

Macroscópicamente en la necropsia, mostraron una mucosa gástrica aparentemente normal, pero con presencia algunas hemorragias localizadas pero profundas. A nivel intestinal se pudo observar una fuerte hemorragia a nivel duodenal .y fragilidad intestinal.

Estos resultados confirman que los medicamentos llamados de protección gástrica, realmente no son tan eficaces para prevenir la lesión en la mucosa gástrica como en la mucosa duodenal.

Microscópicamente:

En estómago se observó: precipitación proteica, hialinización, congestión hemorrágica, infiltración de neutrofilos en la muscular.

En intestino se observó lo siguiente: descamación epitelial, congestión, hemorragia, aumento de actividad de células caliciformes, descamación epitelial severa, necrosis y hemorragia. (Ver cuadro # 3)

En el análisis estadístico con la prueba no paramétrica de Kruskal Wallis, (Ver tabla # 3). Demostró una diferencia significativa entre el uso de los tratamientos, indicando un mejor resultado de la ranitidina sobre el omeprazol y la cimetidina a nivel microscópico. A nivel macroscópico se determinó que el uso de la ranitidina y el omeprazol producen mejor efecto que la cimetidina. (Ver tabla #5).

Por lo tanto, la ranitidina se considera la más eficaz en prevenir lesión gástrica, con respecto a los otros medicamentos administrados (cimetidina y omeprazol); ya que las ratas tratadas presentaron mínima cantidad de lesiones

VII. CONCLUSIONES

1. **Ranitidina fue el medicamento más eficaz en la prevención de hemorragia subepitelial, erosión y ulcera tanto gástrica como duodenal.**
2. **Por los resultados obtenidos en el presente estudio es adecuada la combinación de un Antiinflamatorio no esteroideo, en especies menores, acompañado a la utilización de un producto inhibidor de los AINE como es la Ranitidina.**
3. **La Ranitidina es el medicamento de elección en la prevención de enfermedad gastroduodenal, luego de la administración de fármacos AINE (antiinflamatorios no esteroideos).**

VIII. RECOMENDACIONES

1. Al iniciar un tratamiento con algún medicamento de los AINE, se recomienda el uso simultáneo de un protector gástrico, principalmente La Ranitidina.
2. Se recomienda utilizar otro tipo de medicamentos equivalentes que no causen tanto daño como los Antiinflamatorios no Esteroideos.
3. Continuar Investigando y llevar a cabo otros estudios en especies menores sobre la utilización de fármacos más seguros.
4. La Ranitidina en relación al Omeprazol es mucho más económica, Obteniéndose mejores resultados.

IX. RESUMEN

Para la realización del presente estudio fueron utilizadas 24 ratas, Se evaluó el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para provocar complicaciones gastroduodenales con el uso de diclofenaco y su prevención con protectores gástricos como: La Cimetidina, Ranitidina y Omeprazol.

Dichos tratamientos se dividieron en cuatro grupos y se obtuvieron los siguientes resultados:

La sola utilización del Diclofenaco sin ningún medicamento Protector gástrico causa efectos dañinos severos al sistema gastroduodenal. Se demostró una diferencia significativa en el tratamiento. Indicando un mejor resultado en la Ranitidina sobre el Omeprazol. Y la Cimetidina a nivel microscópico. A nivel macroscópico se pudo observar que el uso de la Ranitidina y el Omeprazol producen mejor efecto que la Cimetidina.

Con el presente estudio podemos concluir que la Ranitidina es el medicamento que mejores resultados dio en comparación con los otros; como lo fue la Cimetidina y el Omeprazol. Para la prevención de la lesión gastroduodenal de cualquier tipo.

X. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Agrawa Safdi, M.; Wruble, L. 1998. Effectiveness of lansoprazole in the healing of NSAID- induced gastric ulcer in patients continuing to take NSNSAID's. *Gastroentorology*.114:A52-A53.
- 2.- -----. Roth, S.; Graham, DY.1991. Misoprostol compares whit sucralfate in the prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced Gastric ulcer a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*.115:195-200.
- 3.- Baines, MJ. 1999. Nausea, vomiting, and intestinal obstruction. *BMJ*. 315: 148-50.
- 4.- Barkin, J. 1998. The relationship between helicobacter pylori and non-steroidal anti- inflammatory drugs. *Am J Med*. 105:22S-27S.
- 5.- Berne, RM.; Levy, MN. 1998. *Physiology*. 4 ed. Estados Unidos de Norte América, Mosby.131p.
- 6.- Bianchi Porro, G.; Parente, F.; Imbesi, V.; Montrone, F.; Caruso, I. 1996. Role Of helicobacter pylori in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal Ulcer in long term NSAID users: response to omeprazol dual therapy. *Gut*. 39:22-26.
- 7.- Brooks, PM.; Day, RO. 1991. Non-esteroidal anti-inflammatory drugs differences and similarities. *N Eng J Med*.324:1716-25.
- 8.- Cantu, TG.; Korek, JS. 1994. Central nervous system reactions to histamine- 2 receptor blockers. *Ann int Med*. 114:1027-34.

- 9.- Carmichael, JM.; Zell, SC. 1987. Survey of ulcer recurrence risk factors associated with long-term cimetidine prescribing. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*. 21: 452-8.
- 10.- Castañeda, S.; Charnaud, LM.; Mazariegos, CE.; Palacios, A. 2001. Boletín informativo sobre bioética. Guatemala, Editorial Universitaria. 6p.
- 11.- Castilla Cerna, L; Craviata, J. 1991. Estadística Simplificada: Para la Investigación en Ciencias de la Salud. Primera Edición. Mexico. Editorial Trillas, S.A de CV. 188-193 p.
- 12.- Chan, FK.; Sung, JJ.; Chung, SC. 1997. Randomized trial of eradication of helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy To prevent peptic ulcers. *Lancet*.350:975-9.
- 13.- Craig, CR.; Stitzel, RE. 1994. Modern Pharmacology. 4 ed. Estados Unidos de Norte América. Brown and Company. .907 p.
- 14.- Davis, J.; Collins, AJ.; Dixon, SAJ.1986. The influence of cimetidine on peptic ulcer in patients whit arthritis taking anti-inflammatory drugs. *Br J R Reumathol*. 24:54-8.
- 15.- Delgado, M.; Zambrana, JL.; Diez, F. 2001. Upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen. *N Eng J Med*. 344(18):1398.
- 16.- Dreser, H. 1998. Pharmacologisches uber aspirin (acetylsalicyl-saure). *Pflugers Arch*.306-18.
- 17.- Eberhart, CE.; Coffey, RJ.; Radhika, A.; Giardiello, FM.; Ferrenbach, S.; Dubois, RN. 1994. Up-regulation of cyclooxygenasa 2 gene expression in human colorectal Adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*. 107:1183-8.

- 18.- Ehsanullah, RS.; Page, MC.; Tildesley, G.; Wood, JR. 1988. Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a controlled trial of ranitidine. *BMJ*.1017-21.
- 19.- Fawcett, DW. 1995. *Histología*. 10 ed. España, Interamericana/ McGraw-Hill.1044 p.
- 20.- Feldman,M.; Burton, ME. 1999. Histamine 2-receptor antagonists. *Standard Therapy for acid-peptic disease*. *NEJM*. 323:1672-80, 1749-55.
- 21.- Gabriel, SE.; Jaakkimaiten, L.; Bombardier, C. 1991. Risk of serious gastrointestinal complications related to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. A meta analysis. *Ann Inter Med*.787-96.
- 22.- García-Rodríguez, LA.; Jick, H. 1994. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non steroidal anti Inflammatory drugs .*Lancet*.769-72.
- 23.- Graham Smith, JL.; Holmes, DI.; Davis, RO. 1985. Non-steroidal anti-inflammatory effect of sulindac sulfoxide and sulfide on gastric mucosa. *Clin Pharmacol Ther*.38:65-79.
- 24.- ----- White, RH.; Moreland, LW.1993. Duodenal and gastric ulcer prevention with misoprostol in arthritic patients taking NSAID´s. *Ann Intern Med*.119:257-62.
- 25.- Griffin, MR.; Piper, JM.; Daugherty, JR.; Snowden, M.; Ray, WA. 1991. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and increase risk for peptic ulcer disease en elderly persons. *Ann Intem Med*.114:257-63
- 26.- Guyton, AC.; Hall, JE.1997. *Tratado de Fisiología Medica*. 9 ed. México, Interamericana McGraw-Hill. 1177 p.

- 27.- Hardman, JG.; Limbird, LE. 1997. Goodman & Gilman: Las bases Farmacológicas de la terapéutica. 9 ed. México, McGraw-Hill/ Interamericana, 1907 p.
- 28.- Hawkey, Cl.; Karrasch, JA. 1998. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. N Eng J Med. 338(11):727-34.
- 29.- -----, Tulassay, Z.; Szczepansky, L. 1998. Randomized controlled trial of helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drug: HELP NSAID study. Lancet.352:1016-21.
- 30.- Henry, D.; Lim, LL-Y.; García Rodríguez, LA. 1996. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: result of a collaborative meta-analysis. BMI. 312:1563-6.
- 31.- Hopkins, RJ.; Girardi, LS.; Turney, EA.1996. Relationship between helicobacter Pylori Eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. Gastroenterology. 110:1244-52
- 32.- Jensen, DM.; Cheng, S. 1994. A controlled study of ranitidine for the prevention of recurrent hemorrhage form duodenal ulcer. N Eng J Med. 330(6):382- 6.
- 33.- Johnson, LR. 1987. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 2 ed. New York, US, Raven Press. 487 p.
- 34.- Kim, JG.; Graham,DY.1994. Helicobacter pylori infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. Am J Gastroenterol. 89:203-5.

- 35.- Lancaster-Smith, MJ.; Jaderberg, ME.; Jackson, DA. 1991. Ranitidine in the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drugs associated gastric and duodenal ulcer. *Gut*. 32:252-5.
- 36.- Langman, MJ.; Weil, J.; Wainwright, P.1994. Risk of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*. 343:1075-8.
- 37.- Lanza. 1998. Aguideline for the treatment and prevention of NSAID- induced ulcers. *Am j Gastroenterology*.93:2037-46.
- 38.- -----. Roger, GL. JR.; Nelson, RS. 1980. Endoscopic evaluation of the Effect of aspirin and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. *N Eng J Med*. 303:136-8.
- 39.- Manocha,S.; Venkatataman, S. 2000. Pharmacological and histopathological evaluation of ulcer formation and end organ toxicity by NSAID´s with concurrent ranitidine treatment in aged rats. (en línea) Consultado 16-jun-05 Disponible en www.uclm.es/inabis2000.
- 40.- McAdam, BF.; Catella-Lawson, F.; Mardini, JA.; Kapoor, S.; Lawson, JA.;Fitzgerald, GA. 1999. Systemic biosynthesis of prostacylin by ciclooxigenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci. US*. 96:272-7.
- 41.- Morales, JC. 2000. Nuevas alternativas metodológicas para la Modernización de la enseñanza en medicina: Aprendizaje basado en Problemas (ABP), Medicina basada en evidencias (MBE). *Rev Guatemala Cir*. 9(3):81-2.
- 42.- Oddsson, E.; Gudjonsson, H.; Thjodleifsson, B. 1992. Comparison between ranitidine and omeprazol for protection against gastroduodenal damage caused by naproxen. *Scand J Gastroenterol*. 27:1045-8.

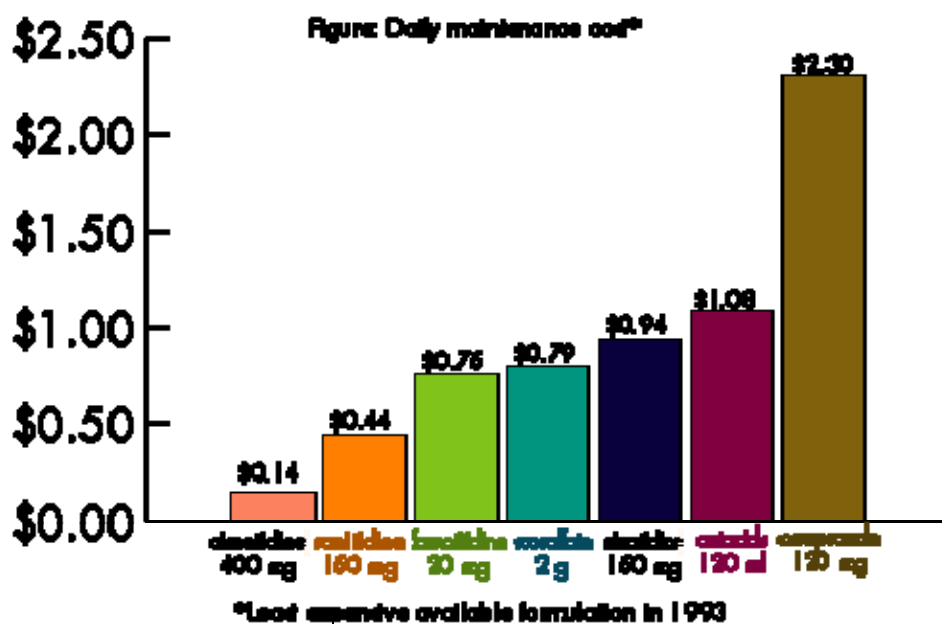
- 43.- Piper, JM.; Ray, WA.; Daugherty, JR.; Griffin, MR. 1991. Corticosteroid use And peptic ulcer disease: role of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med.*114:735-40.
- 44.- Quiroz, F. 1971. *Tratado de Anatomía Humana*. 8 ed. México, Porrúa, S.A. 3t.116-122.
- 45.- Robinson, MG.; Griffin, JW. Jr.; Bowers, J. 1989. Effect on ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci.*34:424-8.
- 46.- Rodríguez, LAG.; Jick, H. 1994. Risk of gynecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. *BMJ.* 308: 503-6;
- 47.- Salvemini, D.; Misko, TP. 1993. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc Natl Acad SCI. US.*90:7240-4.
- 48.- Schôen, RT.; Vender, RJ 1989. Mechanism of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med.* 86:449-5.
- 49.- Shannon, MT.; Wilson, BA.; Stang, CL.2001. *Appleton & Lange's 2001 Drug Guide USA*. Appleton & Lange, 1512 p.
- 50.- Shorr, RI.; Ray, WA.; Daugherty, JR.; Griffin, MR. 1993. Concurrent use of Non-steroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. *Arch Intern Med.* 153:1665-70.
- 51.- Singh, G. 1999. Triadafilopoulus G Epidemiology of NSAID-induced GL complications. *J Rheumatol.* 26: 18-24.

- 52.- -----. Ramey, DR.; Morfeld, D.; Shi, H.; Hatonm, HT.; Fries, JE. 1996. Gastrointestinal tract complications of non steroidal anti-inflammatory Drug treatment in rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort Study. Arch Intern Med.156:1530-6
- 53.- Taha, AS.; Hudson, N. 1996. Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. N Eng J Med. 334(22):1435-39.
- 54.- Testut, L.; Latarjet, A. 1972. Compendio de Anatomía Descriptiva. 22 ed. España, Salvat. 780 p.
- 55.- Ulcera gastroduodenal y erradicación del Helicobacter Pylori. 1998. Butll. Inf. Ter SCS. 10:19-22.
- 56.- Vane, JR.; Flower, RJ.; Botting, RM.1990. History of aspirin and its mechanism of action. Stroke. 21:Suppl:IV-12—IV-23.
- 57.- Walan, A.; Badder, JP.1989. Effect of omeprazol and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. N Eng J Med. 320(2):69-75.
- 58.- Wallace, J. 1997. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastropathy: The second hundred years. Gastroenterology. 112:1000-16.
- 59.- -----. Kennan, CM.; Granger, DN. 1990. Gastric ulceration induced by non-Steroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. 259: G462-G467.
- 60.- -----. McKinght, W. 1995. Anti-thrombotic effects of a nitric oxide-releasing gastric-sparing aspirin derivative.96:2711-8.

- 61.- -----, Miyasika M, 1993. Role of endothelial adhesion molecules in NSAID-Induced gastric mucosal injury. *Am J Physiol.*265:G993-G998.
- 62.- Walsh, JH.; Dockray, GJ. 1994. *Gut Peptides: biochemistry and physiology.* New York, US, Raven Press. 221p.
- 63.- Walt, RP. 1992. Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal ulceration. *N Eng J Med.* 327(22):1575-1580.
- 64.- Whittle, BJR. 1977. Mechanism underlying gastric mucosal damage induced by indomethacin and bile salts, and the action of prostanglandins. *Br J Pharmacol.*60:455-60.
- 65.- Wolfe Soll, AH. 1988. The Physiology of gastric acid secretion. *N Eng J Med.* 319(7):1707-15.
- 66.- -----, Lichtenstein, DR.; Singh, G. 1993. Gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Eng J Med.* 340(24):1888-1899.
- 67.- -----, 1998. Future trends in the development of safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 105:Suppl 5A:44s-52s.
- 68.- Yeomans, ND.; Tulassay, Z.1998. A comparison of omeprazole with Ranitidine for ulcer associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Eng Med.* 338(11):719-26.

XI ANEXOS

11.1 GRAFICA # 1: Costo de antagonistas H-2. Efectos de tres inhibidores de Ácido clorhídrico (Cimetidina, Ranitidina y Omeprazol), sobre la presencia de lesiones gástricas inducidas por un desinflamatorio no esteroideo en ratas albinas. Marzo 2006



11.2 HOJA DE TABULACIÓN PARA LA OBSERVACIÓN MACROSCÓPICA:

Grupo con. _____ Rata No. _____

1. Contenido Gástrico?

- Hemorrágico
- Alimenticio
- Ausente

2. Presencia de úlceras Gástricas?

- Si hay
- No hay

3. Número de Lesiones?

- Muy fuertes.
- Medianas.
- Leves.
- Sin Lesiones.

4. Localización:

- Antro-piloro
- Fondo
- Cuerpo.

5. Estado de la Ulcera:

- Activa (roja)
- Crónica (negra)
- Cicatrizada (blanca)

6. Presencia de úlceras en mucosa duodenal?

- Si
- No

7. Cuántas úlceras se presentaron?

- (Sin Lesión)
- + (leve)
- ++ (moderado)
- +++ (severo)

8. Otros hallazgos u otros comentarios: _____

11.3 HOJA DE TABULACIÓN PARA LA OBSERVACIÓN MICROSCÓPICA:

Grupo con: _____ Rata No. _____

1. Presencia de Inflamación?

- Si
- No

2. Presencia de áreas con hemorragia subepitelial?

- Si
- No

3. Clase de células que predominan en el área de inflamación?

- Neutrofilos
- Eosinofilos
- Linfocitos
- Células Plasmáticas
- Macrófagos-Monocitos
- Mixto
- Otros

4. Presencia de áreas con erosión?

- Si
- No

5. Presencia de áreas con Ulceras?

- Si
- No

6. Presencia de áreas con perforación?

- Si
- No

7. Presencia de regeneración Celular?

- Si
- No

8. Presencia de invasión bacteriana secundaria?

- Si
- No

9. Otros hallazgos u otros comentarios: _____

11.4 CUADRO # 1. Distribución de los grupos de tratamiento. Efectos de tres inhibidores de Ácido Clorhídrico (Cimetidina, Ranitidina y Omeprazol), sobre la presencia de lesiones gástricas inducidas por un desinflamatorio no esteroideo en ratas albinas. Guatemala, Marzo 2006.

Grupos	Número de animales	Tratamiento
Grupo 1	6	Diclofenaco Sodico
Grupo 2	6	Diclofenaco + Cimetidina
Grupo 3	6	Diclofenaco + Ranitidina
Grupo 4	6	Diclofenaco + Omeprazol

**11.5 CUADRO # 2. Clasificación y Grupo de Ratas.
Efectos de tres inhibidores de Ácido Clorhídrico (Cimetidina,
Ranitidina y omeprazol), sobre la presencia de lesiones gástricas
inducidas por un desinflamatorio no esteroideo en ratas albinas.
Marzo 2006.**

PRODUCTO	GRUPO	COLOR	PESO	DICLOFE	CIMETI	RANITI	OMEPRA
Diclofenaco (Grupo Control)	1	Verde	300g	0.8 cc			
		Azul	225g	0.62 cc			
	2	Azul	558g	1.55 cc			
		Roja	583g	1.62 cc			
	3	Verde	323g	0.9 cc			
		Rojo	375g	1.0 cc			
Diclofenaco + Cimetidina	4	Azul	466g	1.29 cc	1.39 mg		
		Verde	442g	1.23 cc	1.33 mg		
		Rojo	484g	1.35 cc	1.45 mg		
	5	Verde	532g	1.48 cc	1.60 mg		
		Azul	513g	1.42 cc	1.54 mg		
		Rojo	478g	1.33 cc	1.43 mg		
Diclofenaco + Ranitidina	6	Rojo	448g	1.2 cc		0.18 cc	
		Azul	447g	1.2 cc		0.18 cc	
		Verde	405g	1.12 cc		0.16 cc	
	7	Azul	434g	1.2 cc		0.17 cc	
		Rojo	526g	1.46 cc		0.21 cc	
	8	Verde	307g	0.85 cc		0.12 cc	
Diclofenaco + Omeprazol	9	Rojo	498g	1.38 cc			0.99 mg
		Azul	477g	1.32 cc			0.95 mg
		Rojo	444g	1.23 cc			0.89 mg
	10	Verde	454g	1.23 cc			0.91 mg
		Azul	422g	1.17 cc			0.84 mg
		Verde	444g	1.23 cc			0.89 mg

11.6 CUADRO # 3. Resultados Macroscópicos y Microscópicos. Efectos de tres inhibidores de Ácido Clorhídrico (Cimetidina, Ranitidina y Omeprazol), sobre la presencia de lesiones gástricas inducidas por un desinflamatorio no esteroideo en ratas albinas. Marzo 2006.

PRODUCTO	COLOR	PESO	RESULTADOS MACROSCOPICOS	RESULTADOS MICROSCOPICOS
	Verde	300g	+++	+++
	Azul	225g	+++	+++
Diclofenaco	Azul	558g	+++	+++
	Roja	583g	+++	+++
	Verde	323g	+++	+++
	Rojo	375g	+++	+++
	Azul	466g	+++	+++
	Verde	442g	++	+++
Diclofenaco	Rojo	484g	+++	+++
+	Verde	532g	+++	+++
Cimetidina	Azul	513g	++	++
	Rojo	478g	++	++
	Rojo	448g	++	++
	Azul	447g	+	+
Diclofenaco	Verde	405g	++	+
+	Azul	434g	++	+++
Ranitidina	Rojo	526g	++	++
	Verde	307g	++	++
	Rojo	498g	+++	+++
Diclofenaco	Azul	477g	++	++
+	Rojo	444g	++	+++
Omeprazol	Verde	454g	++	+++
	Azul	422g	++	++
	Verde	444g	++	+++

11.7 CUADRO # 4. Método e Instrumento de recolección de las Lesiones Observadas. Efectos de tres inhibidores de Ácido Clorhídrico (Cimetidina, Ranitidina y Omeprazol), sobre la presencia de lesiones gástricas inducidas por un desinflamatorio no esteroideo en ratas albinas. Marzo 2006.

Tipo de Lesión	Gravedad de las Lesiones
Lesiones muy Fuertes	+++
Lesiones Medianas	++
Lesiones Leves	+
Sin Lesiones	

11.8 CUADRO # 5. Resultados de Prueba no Parametrica. Kruskal Wallis. A nivel Macroscópico y Microscópico. Efectos de tres inhibidores de Ácido Clorhídrico (Cimetidina, Ranitidina y Omeprazol), sobre la presencia de lesiones gástricas inducidas por un desinflamatorio no esteroideo en ratas albinas. Marzo2006.

RESULTADOS A NIVEL MICROSCÓPICO

Prueba de Kruskal Wallis

Variable Columna1 N Medias p

resultado d+c 6 2.67 0.0205

resultado d+o 6 2.67

resultado d+r 6 1.83

resultado diclofenaco 6 3.00

Trat. Ranks

d+r 6.33 A

d+o 13.33 A B

d+c 13.33 A B

diclofenaco 17.00 B

Letras distintas indican diferencias significativas($p \leq 0.05$)

RESULTADOS A NIVEL MACROSCÓPICO

Prueba de Kruskal Wallis

Variable Columna1 N Medias p

resultado d+c 6 2.50 0.0030

resultado d+o 6 2.17

resultado d+r 6 1.83

resultado diclofenaco 6 3.00

Trat. Ranks

d+r 6.83 A

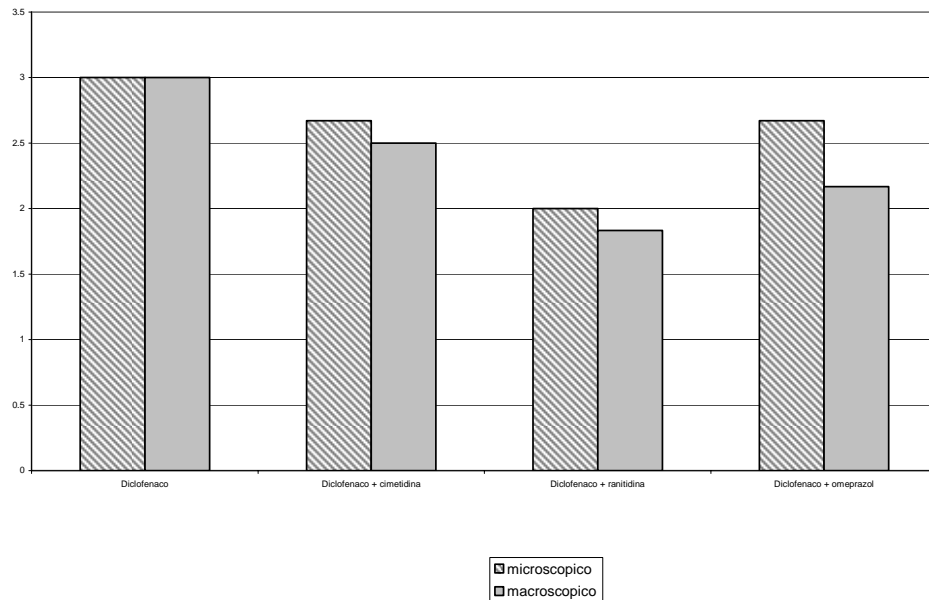
d+o 9.92 A

d+c 13.75 A B

diclofenaco 19.50 B

Letras distintas indican diferencias significativas($p \leq 0.05$)

11.9 GRÁFICA # 2. Gravedad de las Lesiones de los diferentes tratamientos. Efectos de tres inhibidores de Ácido clorhídrico (Cimetidina, Ranitidina y Omeprazol), sobre la presencia de lesiones gástricas inducidas por un desinflamatorio no esteroideo en ratas albinas. Marzo 2006



11.10 Figura # 1. Clasificación de Grupos, Materiales utilizados y Método de Sedación. Efectos de tres inhibidores de ácido clorhídrico (Cimetidina, Ranitidina y Omeprazol), sobre la presencia de lesiones gástricas inducidas por un desinflamatorio no esteroideo en ratas albinas. Marzo, 2006.



11.11 Figura # 2. Vías de administración, comparación de heces normales y con melena, Estomago a la necropsia en el grupo con Diclofenaco. Efectos de tres inhibidores de ácido clorhídrico (Cimetidina, Ranitidina y Omeprazol), sobre la presencia de lesiones gástricas inducidas por un desinflamatorio no esteroideo en ratas albinas. Marzo, 2006.

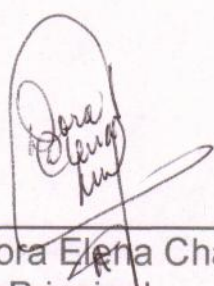


11.12. Figura # 3. Lesiones macroscópicas de tratamientos con Diclofenaco, Ranitidina y Omeprazol. Efectos de tres inhibidores de ácido clorhídrico (Cimetidina, Ranitidina y Omeprazol), sobre la presencia de lesiones gástricas inducidas por un desinflamatorio no esteroideo en ratas albinas. Marzo, 2006





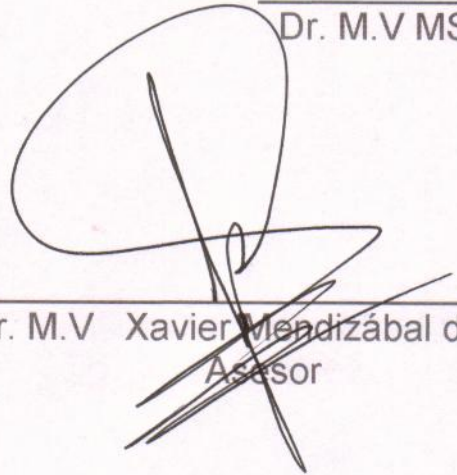
Br. Juan Luis Hernández Labbé



Dr. M.V Dora Elena Chang
Asesor Principal

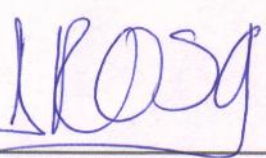


Dr. M.V MSc Fredy Rolando González
Asesor



Dr. M.V Xavier Mendizábal de la Riva
Asesor

IMPRIMASE



Lic. Marco Vinicio de La Rosa
Decano

