



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**EFFECTO DE LOS ANTINFLAMATORIOS NO
ESTEROIDALES SOBRE LA BARRERA MUCOSAL
GASTRICA DEL PERRO: ESTUDIO RECAPITULATIVO.**

TESIS PROFESIONAL
PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
CLAUDIA ROMANO GARCEZ

ASESORES: M.V.Z. HUGO TAPIA MENDOZA
M.V.Z. FROYLAN SOBERANES FRAGOSC



MEXICO, D. F.,

1993

TESIS CON
FALLA LE ORIGEN



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 está 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.

CONTENIDO

	PAGINA.
Resumen	1
Introducción	2
Procedimiento	4
Clasificación de los ANE	5
Mecanismo de Acción de los ANE	6
Barrera Mucosal Gástrica	12
Efecto de los ANE sobre la Barrera Mucosal Gástrica .	17
Tratamiento de la Barrera Mucosal Gástrica	19
Análisis de la Información	25
Literatura Citada	28

RESUMEN

ROMANO GARCEZ CLAUDIA. Efecto de los Antiinflamatorios no Esteroidales (ANE) sobre la Barrera Mucosal Gástrica en el Perro: Estudio Recapitulativo. (Bajo la Dirección de: M.V.Z. Hugo Tapia Mendoza y M.V.Z. Froylan Soberanes Fragoso).

Los efectos adversos de la administración de ANE en perros están reconocidos en la Medicina Veterinaria pero a pesar de esto muchos Médicos Veterinarios Zootecnistas los siguen utilizando durante su práctica profesional, en especial se puede mencionar el Naproxen, el cual es frecuentemente utilizado como antiinflamatorio de primera elección.

Los ANE son utilizados con el fin de obtener efectos antipiréticos, antiinflamatorios y analgésicos, pero estas drogas pueden causar daño a la mucosa gástrica como lo son hemorragia, erosión y ulceración.

El presente trabajo pretende integrar por medio de la revisión de la literatura de los últimos 17 años la información más relevante en relación a la clasificación de los ANE, mecanismo de acción de los mismos, incluyendo dosis tóxicas y terapéuticas, descripción anatomofisiológica de la barrera mucosal gástrica y tratamiento antisecretor y citoprotector de la barrera mucosal gástrica; con el fin de que la información obtenida pueda ser aplicada en la práctica diaria de la clínica de pequeñas especies, así como proporcionar un instrumento de apoyo para el estudiante, profesor e investigador.

INTRODUCCION.

El estómago del perro de encuentra expuesto a una gran variedad de enfermedades, las cuales pueden desarrollarse provocadas por algunos factores endógenos y exógenos que los desencadenan.

Dentro de los factores exógenos se pueden considerar la administración de drogas principalmente los antiinflamatorios no esteroideos, dentro de los cuales son más populares en la Medicina Veterinaria los derivados de los salicilatos (aspirina), pirazononas (dipirona) y el ácido propionico (naproxen) (10,11,66,67).

Dentro de los factores endógenos se pueden mencionar algunas enfermedades metabólicas como Insuficiencia Renal, Pancreatitis, Hepatitis, etc..

En condiciones normales el estómago cuenta con una protección estructural y funcional de la mucosa estomacal conocida como Barrera Mucosal Gástrica, la cual se encuentra formada por 6 componentes ::

- 1.- Las células epiteliales gástricas.
- 2.- La membrana celular apical de las células epiteliales gástricas.
- 3.- El flujo sanguíneo a la mucosa gástrica y el balance ácido-base local.
- 4.- Secreción de moco.
- 5.- La membrana basal de las células epiteliales.
- 6.- Prostaglandinas y citoprotección asociada (17,33,42,50,60).

El grupo de los ANE es amplio, aunque solo algunos han sido evaluados para su uso en perros (50). En todos los ANE mencionados el mecanismo de acción es similar, aunque sus propiedades farmacológicas son diferentes (7,11,13).

Las prostaglandinas son una familia de aproximadamente 50 ácidos grasos insaturados de 20 carbonos que se encuentran presentes en varios tejidos corporales: siendo el sistema gastrointestinal uno de ellos. Las prostaglandinas (PG) E_2 y la PGI_2 disminuyen el volumen, la acidez y el contenido de pepsina de las secreciones gástricas inducidas por el alimento, histamina o gastrina (54,60).

La PGE_2 en particular ejerce un efecto citoprotector sobre la mucosa gástrica (13,33).

Los efectos citoprotectores de las prostaglandinas se atribuyen a que incrementan el transporte activo de sodio en las células de la mucosa, teniendo como resultado un incremento en la producción de bicarbonato y moco. Por otra parte, las prostaglandinas tienen la propiedad de promover el proceso inflamatorio (60,90).

Debido a los problemas que se desarrollan por el uso de estos medicamentos a la mucosa gástrica, es importante realizar un tratamiento encaminado a retirar el agente primario y a la administración de drogas que actúen directamente sobre la mucosa gástrica corrigiendo estos problemas (60).

Las drogas utilizadas se han clasificado como:

a).- Antisecretoras: tiene como finalidad disminuir la producción de ácido clorhídrico por dos vías diferentes, una de ellas es la inhibición de los receptores H_2 , como ejemplo de este tipo de drogas se encuentran la cimetidina, ranitidina, famotidina y el otro mecanismo de acción es por inhibición de la bomba H^+-K^+ y como ejemplo se encuentra el omeprazol.

b).- Las drogas citoprotectoras tienen la capacidad de prevenir el daño y favorecer la cicatrización de la mucosa gástrica y duodenal. Dentro de este grupo de medicamentos se encuentran las prostaglandinas sintéticas (Misoprostol PGE_1), sucralfato, iones de aluminio y sales de bismuto (60,66,91).

El objetivo que persigue el presente estudio recapitulativo es proporcionar al MVZ dedicado a la clínica de pequeñas especies una revisión actual sobre la barrera mucosal gástrica, así como el efecto que tienen los ANE sobre ella y las alternativas terapéuticas actuales para contrarrestar los efectos producidos por los mismos.

PROCEDIMIENTO.

Para la realización de este trabajo se utilizó la información más relevante de 1980 a 1993, obtenida de revistas y libros referentes al tema, los cuales se obtuvieron y consultaron en la biblioteca y hemeroteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, de la Biblioteca de Especialidades del Hospital de la Raza del IMSS y de la Hemeroteca de la Facultad de Medicina de la UNAM. Posteriormente se procedió a la obtención de las referencias bibliograficas obtenidas para analizar la información de las mismas para desarrollarla en forma ordenada y sistematizada, como a continuación se describe:

- 1.- Clasificación de los ANE.
- 2.- Mecanismo de acción de los ANE:
- 3.- Barrera Mucosal Gástrica.
- 4.- Efecto de los ANE sobre la barrera mucosal gástrica.
- 5.- Tratamiento de la barrera mucosal gástrica.

EFFECTO DE LOS ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES SOBRE LA BARRERA MUCOSAL GASTRICA DEL PERRO: ESTUDIO RECAPITULATIVO.

CLASIFICACION DE LOS ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES.

Dentro de los medicamentos que son administrados a los perros, se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos. Estas drogas se han clasificado de la siguiente forma, segun su composición química:

Derivados del Acido Carboxilico:

Salicilatos.
Salicilato de sodio.
Acido acetilsalicilico.
Quinolinas.
Chinchofen.

Acidos aminonicotinicos:

Flunixin.
Clonixin.

Acidos propionicos:

Naproxen.
Ibuprofen.
Flurbiprofen.
Carprofen.

Acidos antranilicos:

Acido meclofanamico.
Acido mefanamico.
Acido tolfenamico.

Indoles:

Indometacina.

Derivados del ácido enolico:

Pirazolonas.
Fenilbutazona.
Oxifenbutazona.
Dipirona.
Isopirina.

Oxicams:

Piroxicam.
Miloxicam.
Tenoxicam.

Tomada de: Lees, P. M. and Mckellar, Q. A.: Pharmacology and Therapeutics of Nonsteroidal antiinflammatory drugs in the dog and cat: 1 General Pharmacology. Jour. Small. Anim. Pract., 32: 183-193 (1991).

MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES.

Dentro de los antiinflamatorios que se han estudiado en el perro para uso terapéutico y que han reportado problemas de toxicidad, se encuentran los salicilatos, indoles, ácido propionico, derivados del ácido aminonicotínico y pirazolonas. Los efectos tóxicos varían dependiendo del grupo al que pertenecen, lo cual hace necesario conocer algunas características de ellos.

En primer lugar se realizará una descripción de los salicilatos. A este grupo pertenece el ácido acetilsalicílico ampliamente conocido con el nombre comercial de Aspirina (Bayer) esta droga tiene un uso muy extenso y quizá es la más representativa de los salicilatos. Además también dentro de esta clasificación se incluyen:

- el salicilato de sodio.
- subsalicilato de bismuto.
- metilsalicilato.
- salicilamida.

A continuación se describen las acciones del ácido acetilsalicílico como prototipo de este grupo de drogas.(10,13) Su mecanismo de acción es similar al de las demás drogas antiinflamatorias no esteroideas y consiste principalmente en la inhibición de la actividad de la enzima ciclo-oxigenasa con la consecuente reducción de la síntesis de prostaglandinas.(12,13,41,53)

Los salicilatos son útiles en casos de inflamación y fiebre, reducen la dilatación vascular y alivian el dolor de algunos tejidos blandos, articulaciones, tendones y músculos.(7,13,41,61,82) Otros efectos reportados de los salicilatos incluyen inhibición en la formación de quininas, estabilización de lisosomas y evitar el acoplamiento del adenosin difosfato en la fosforilación oxidativa y con esto se disminuye la energía disponible para el proceso inflamatorio.(12,13,41,53) Elevadas dosis de aspirina y de algunos otros ANE inhiben la activación de las células inflamatorias, incluyendo a los neutrófilos (81). Bajan la fiebre por la reducción de la respuesta inducida por las prostaglandinas y promueve la pérdida de calor a través del incremento en el fluido sanguíneo periférico(12,13,41,46,85)

Farmacocinética: La aspirina y otros salicilatos se absorben fácilmente a través del estómago y del intestino delgado. La absorción se puede ver afectada por la formulación de la droga (desintegración y solubilidad), tiempo de vaciado gástrico, contenido del estómago y pH; aunado a la administración de otras drogas.(13,41,46,53,61)

En muchos animales el ácido salicílico producto de la hidrólisis de la aspirina se puede encontrar unido de un 50-70% a la albumina en la sangre y distribuirse rápidamente a través del fluido extracelular a los demás tejidos. El ácido salicílico puede penetrar en el fluido sinovial, fluido peritoneal, saliva y leche, incluso puede atravesar la barrera placentaria. (13,41,46,53,61)

Los salicilatos son biotransformados por conjugación con el glucuronato y la glicina en el hepatocito, la enzima necesaria para la conjugación es la glucuronil transferasa presente en los mamíferos pero baja en gatos. (7,12,13,41)

La excreción de los salicilatos es por vía urinaria a través de la filtración glomerular y de la secreción tubular proximal. (13,41,46,53,68,69)

Uso Clínico: El principal uso de los salicilatos en el perro es en el manejo de los procesos inflamatorios y degenerativos de enfermedades ortopédicas, incluyendo artritis reumatoide, lupus eritematoso, espondilitis, osteoartritis, dolores musculares y posoperatorios. (13,68,69) Se menciona también que la aspirina tiene cierta actividad antiplaquetaria, por lo que también ha sido utilizada en el tratamiento de complicaciones vasculares asociadas a la infección de gusano del corazón (Dirofilaria). (9,13,41,53,68,69) En estos casos se menciona que la aspirina debe ser administrada 2 semanas previas al tratamiento con Tiacetarsamida Sódica y continuarse por 4 semanas posteriores al tratamiento adulticida. Se ha comprobado que su uso en estos casos disminuye la proliferación sobre la capa íntima en las arterias pulmonares y las complicaciones tromboembólicas por tratamiento con Tiacetarsamida sódica.

Dosis: La dosis recomendada varía según diferentes autores, considerándose las siguientes dosis:

10-20mg/kg cada 12 horas por vía oral.

10 mg/kg cada 12 horas como analgésico.

40 mg/kg cada 18 horas como terapia

antiinflamatoria.

25 mg/kg cada 12 horas como control de

enfermedades autoinmunes.

Dosis de 3mg/kg por vía oral una vez al día durante 6 días se ha reportado que son efectivas para reducir la agregación plaquetaria. La aspirina se ha propuesto como tratamiento para la uveítis manejando dosis de 10 mg/kg por vía oral y antes de la cirugía ocular de 25 a 35 mg/kg diaria. (13)

Toxicidad de los salicilatos: La intoxicación puede ocurrir por ingestión accidental e incluso por una excesiva administración por parte del dueño. La intoxicación puede ser común en animales hipalbuminémicos donde se incrementa la concentración de la droga libre en el plasma. (12,13) Pacientes con alteración en la función hepática o renal tienen mayor riesgo de intoxicarse, ya que se reduce la habilidad de metabolizar y excretar la droga. (13,41,53,61,68,69) La administración crónica de dosis

tóxicas durante varios días puede producir úlcera gástrica, otra lesión importante puede ser la depresión en la actividad de la médula ósea (especialmente en gatos) y hepatitis. (13,68,69)

Flunixin Meglumine.

Químicamente, es un derivado del ácido nicotínico, da lugar a una anilina halogenada y su principal sal es la meglumina. Este compuesto es un analgésico de uso oral o parenteral de elevada potencia analgésica comparada con agentes narcóticos como la meperidina, además de ser de fácil obtención. Sus efectos antiinflamatorios se encuentran bien definidos y cuenta también con efectos antipiréticos. Este medicamento ha sido utilizado en el caso de daño musculoesquelético, cólico y dolores posoperatorios de diversa naturaleza. Se considera mejor analgésico que la fenilbutazona. (10,13,41) La farmacocinética de flunixin meglumine ha sido estudiada en perros sanos, después de la inyección intravenosa de esta droga con dosis de 1.1 mg/kg se ha observado que su vida media es de 3.7 horas. Una dosis de 1mg/kg intravenosa una vez al día por un máximo de tres días es recomendable. (13,65,73)

Algunos autores señalan que esta droga se puede administrar usando dosis de 0.5-1.0 mg/kg pero no señalan la duración del tratamiento. Incluso se menciona que se puede administrar manejando dosis de 0.25 mg/kg intravenosa una vez al día durante no más de 5 días. (13,41,65,73) Flunixin meglumine puede ser usado para prevenir la hipotensión sistémica, hipoxemia e incluso se ha descrito que puede disminuir la concentración bacteriana en los pulmones. (10,13,61,65,73)

Los efectos colaterales de esta droga son causados por la disminución en la producción de prostaglandinas y su daño consecuente a la BMG.

Naproxen.

Pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroideos, tiene propiedades antiinflamatorias antipiréticas y analgésicas, se considera 20 veces más potente que la aspirina. (11,13,61)

Es usado en Medicina Humana para el tratamiento de inflamación asociada con desordenes musculoesqueléticos. Se usa en caballos cuando existen problemas de tejido blando, como en los casos de miositis donde disminuye el dolor. (11)

El naproxen es un ácido orgánico derivado del ácido propiónico, su mecanismo de acción es a través de la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la misma. (11,13,61,68) Este medicamento es relativamente nuevo en México salió a la venta en 1976 y es de uso frecuente en humanos y caballos en los cuales produce menor grado de toxicidad, en comparación a la que produce en el perro, esta

especie parece ser particularmente sensible a los efectos colaterales de esta droga provocando daño directo a la BMS y agravar o desencadenar una Insuficiencia Renal. (10,11,13,23,76)

Su toxicidad en perro se debe a las altas concentraciones plasmáticas que alcanza, debido a que se absorbe rápidamente después de la administración oral, aunado a su tiempo prolongado de excreción.

Su vida media en el perro puede variar en un rango que va de 35 a 74 horas, esta droga esta altamente unida a proteínas plasmáticas (más del 99%) teniendo un bajo volumen de distribución. (13,14,23,61,68,63)

La absorción de naproxen después de su administración oral es de forma rápida y provoca una biohabilidad de 68 a 100%, su pico de concentración plasmática se alcanza entre 0.5 y 3 horas después de su administración.

En el perro debido a su extenso ciclo enterohepático la eliminación de esta droga es lenta y se lleva a cabo a través de las heces. (10,13,14,61,76)

La dosis de Naproxen considerada como tóxica en el perro es de 15mg/Kg cada 24 horas. Sin embargo se han reportado lesiones gastrointestinales a dosis de 5mg/kg cada 24 horas. (11,13,50,61,68) Para mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas en los perros se requiere de una dosis inicial de 5mg/kg seguida de una dosis diaria de mantenimiento de 1.2 a 2.8mg/kg. (11,13)

Las alteraciones que el naproxen induce en el perro van desde gastritis, úlceras gástricas y duodenales e insuficiencia renal. (13,23,50,69,76) Entre los signos más comunes de intoxicación por Naproxen en el perro se encuentran: anorexia, vómito, diarrea, melena, deshidratación, mucosas pálidas, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, polidipsia, pérdida de peso, anemia, dispepsia, constipación, estomatitis, letargia, peritonitis como resultado de una perforación pilórica, choque y finalmente puede ocasionar la muerte del animal. (11,13,22,23,69,76) Por todo esto el uso del Naproxen en perros no esta recomendado debido a los efectos adversos que produce. (11,13,69)

Ibuprofen:

- Esta droga tiene un pequeño margen de seguridad en el perro la dosis recomendada puede ser de 10mg/kg cada 24 o 48 horas por vía oral. Una dosis de 5mg/kg al día dividido en dos tomas puede ser usado para reducir la inflamación y el dolor en el perro. (13,41,69). Se menciona que manejando una dosis de 8mg/kg al día puede producir irritación gastrointestinal y hemorragia (13).

La toxicidad del Ibuprofen se ha manifestado con daño gastrointestinal y falla renal. (13,74) En perros el Ibuprofen se absorbe oralmente. En un estudio se observó que su máxima concentración plasmática ocurre entre 0.5 y 3 horas después de una dosis de 5mg/kg. Perros que han recibido esta dosis después de 2 a 4 días presentan en ocasiones vómito, en otro estudio en perros tratados por 30 días con 8 mg/kg por día mostraron severa ulceración gástrica. Estos estudios indican que el perro es sumamente mas sensible a los efectos colaterales del Ibuprofen que el humano, por lo cual no se recomienda su uso en el perro.(71)

Acidos antrálicos:

Estas drogas se conocen como fenamatos derivados del ácido antranílico. En pruebas farmacológicas se ha observado que el ácido meclofenámico puede ser hasta 1.5 veces mas potente que la fenilbutazona. Los fenamatos inhiben la síntesis de prostaglandinas y reducen su actividad por bloqueo de receptores en la superficie celular.(71)

Esta droga ha ganado popularidad como tratamiento en el dolor musculoesquelético. Se ha observado toxicidad en perros que recibieron dosis de 1.75 y 2.5mg/kg/día por un periodo de 12 meses de uso. Los signos clínicos asociados a su toxicidad incluyen: diarrea, vómito y ulceración de tracto gastrointestinal.(71)

Fenilbutazona:

Se introduce en Medicina Humana en 1949 para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y otros desordenes musculoesqueléticos.(13) Su mecanismo de acción es similar al de los salicilatos ya que tambien inhibe la actividad de la enzima ciclooxigenasa y consecuentemente disminuye la síntesis de prostaglandinas. (10,13,71) Tiene efecto analgesico y antipirético; tambien se ha recomendado para aliviar el dolor en el daño a tejidos suaves. Se considera que la fenilbutazona es menos segura que al ácido acetilsalicílico, ya que puede ocasionar discrasias sanguíneas, daño gastrointestinal, hepatitis y nefropatías en perros y gatos.(13,41,50,90) Esta droga se absorbe oralmente y se une en un 99% a proteínas plasmáticas.(13)

La fenilbutazona es biotransformada en el hígado y produce un metabolito activo (oxifenbutazona) que es detectable en la orina 48 horas después de la administración de una sola dosis. (10,13,61) Se menciona que esta droga puede producir agranulocitosis. Se menciona que se pueden usar dosis de 44mg/kg dividida en tres dosis diarias por vía oral. 22mg/kg máximo 800 mg diarios intravenosos. Otras dosis recomendadas en el perro son:

10-15 mg/kg IV cada 24 horas.

10mg/kg por vía oral cada 12 horas.

Estas dosis se pueden ir reduciendo progresivamente. En la terapia intravenosa no se deben exceder mas de dos dias de duracion. Se han observado efectos toxicos de la fenilbutazona en Dachshund tratados con 100mg cada 12 horas durante 11 dias y con 50 mg cada 12 horas durante 27 dias. Cuando hay toxicidad son evidentes una hemorragia severa, congestión biliar y falla renal. (10,13,41,50,61,90)

Dipirona:

Es un compuesto químicamente relacionado con la fenilbutazona, tiene actividad analgesica, antipirética y antiinflamatoria similar a la de los demas ANE. Si es usada por largos periodos de tiempo puede causar alteraciones hematológicas, por lo tanto se recomienda evaluar al paciente ya que puede cursar con agranulocitosis. (14,41,71)

Derivados del Oxicam:

Piroxicam:

Potente antiinflamatorio no esteroideal de la familia Oxicam que ha ganado mucha popularidad en Medicina Humana para el tratamiento de alteraciones inflamatorias de hueso y articulaciones. (2,71) Una de sus ventajas es que tiene una larga vida media por lo tanto se puede administrar una vez al dia. Se metaboliza por via enterohepatica y se une altamente a proteinas plasmaticas (99%). (2,61,71,77)

Se ha evaluado como analgesico en el control del dolor postoperatorio y se ha observado que es significativamente más efectivo que el ácido acetilsalicílico. (71)

Se han realizado estudios que indican que el piroxicam puede aumentar la producción de condrocitos y proteoglicanos en vitro, esto sugiere que la droga puede ser condroprotectora en enfermedades degenerativas de articulaciones. (2,71)

Existe poca información sobre el uso del piroxicam en perros. Su toxicidad es similar a la de los demás antiinflamatorios no esteroideales. Se ha reportado úlcera pilórica en perros que fueron medicados con piroxicam a una dosis de 20 miligramos cada dos dias durante 17 dias. (56,71,77,90)

BARRERA MUCOSAL GÁSTRICA.

En condiciones normales la mucosa gástrica es capaz de resistir los efectos nocivos de algunos factores ya sean endógenos o exógenos, la resistencia a estos daños esta dada por mecanismos de protección, los cuales se definen como un complejo de procesos químicos y físicos los cuales estan interrelacionados, en conjunto estos procesos son conocidos como Barrera Mucosal Gástrica, la cual brinda una protección estructural y funcional a la mucosa estomacal contra la secreción propia de pepsinogeno y ácido clorhídrico. (30,50,54,58,60,66)

Existen numerosos factores que pueden causar daño potencial a la Barrera Mucosal Gástrica estos factores pueden ser endógenos o exógenos. (66) Dentro de los factores endógenos se puede mencionar la producción excesiva de ácido clorhídrico reflujo duodeno gástrico de bilis, enzimas pancreaticas, estres y alteraciones en el flujo sanguineo a la mucosa, pepsina e incluso algunos trastornos metabólicos como son uremia, falla hepática y mastocitosis sistémica.

Por otra parte dentro de los exógenos se puede considerar la administración de drogas principalmente antiinflamatorios esteroidales y no esteroidales, tóxicas, agentes infecciosos y corrosivos. (6,18,34,50,66)

La mucosa gástrica tiene muchas glándulas profundas en las regiones pilórica y del cardias que secretan moco en el fondo y en el cuerpo del estómago, las glándulas contienen células parietales u oxínticas que secretan ácido clorhídrico y factor intrínseco y células principales zimogenas o pepticas que secretan pepsinogeno. (8,21,26)

El ácido clorhídrico es uno de los mayores componentes del jugo gástrico siendo uno de los ácidos más corrosivos que se conocen, además que la concentración a la que es secretado dentro del lumen puede ocasionar graves daños a la mucosa gástrica; en el estómago este ácido solo actúa cumpliendo funciones como son: antiseptico, ablandador de la fibra de los alimentos y participa en la formación de pepsina. (8,21,26,43,66)

La Barrera Mucosal Gástrica es la responsable de minimizar los efectos corrosivos del ácido clorhídrico sobre la mucosa. Esta barrera provee al estómago de una habilidad única de resistir niveles extremadamente bajos de PH que pudiesen causar daño celular. (21,26,70,80)

La Barrera Mucosal Gástrica esta formada por 6 componentes:

- 1) Las células epiteliales gástricas.
- 2) La membrana celular apical de la células epiteliales gástricas.
- 3) El flujo sanguíneo a la mucosa gástrica y balance ácido-base local.
- 4) Secreción de moco.
- 5) Prostaglandinas y citoprotección asociada.
- 6) La membrana basal de las células epiteliales.

En el caso de las células epiteliales gástricas, estas se encuentran dispuestas en forma estrecha, lo cual conforma una superficie mucosal repelente al ácido, esta es rica en lípidos, hidrófoba y secretora de bicarbonato y moco. (21,26,30)

Se menciona que la barrera primaria del estómago esta compuesta por células mucosales que se originan bajo la membrana epitelial y una capa de moco de aproximadamente 0.5mm de grosor. (21,30,60)

La mucosa gástrica tiene capacidad de reparación de las lesiones que le ocurren tan pronto como suceden por un proceso de migración de células epiteliales llamado "restitución", en el cual hay un reemplazamiento rápido de las células de la superficie mucosal que se pierden como resultado de la exposición a algunos irritantes (ácido, pepsina). (21,26,30,60,66)

Las células localizadas mas profundamente en los pliegues migran a la superficie y cambian de forma cuboidal a una aplanada, este proceso ocurre en dos horas aproximadamente. (21,26,30)

La mucosa gástrica e intestinal se provee de nutrientes y oxígeno a través de un rico aporte sanguíneo, dicha mucosa tiene una elevada proporción de metabolitos y requiere de oxígeno para mantener la capa protectora moco-bicarbonato y mantener el rápido movimiento de las células epiteliales, incluso se menciona que el flujo sanguíneo mucosal parece estar relacionado con el grado de secreción de bicarbonato. (25,59)

Influencias temporales que causen disturbios en el flujo sanguíneo a la mucosa por ejemplo: shock o trombosis microvascular, pueden ocasionar pérdida en la integridad de la mucosa, erosión y ulceración. (6,25)

El decremento en la perfusión mucosal gástrica incrementa potencialmente el desarrollo de lesiones de la misma. La importancia del flujo sanguíneo a la mucosa gástrica en la protección a las lesiones ulcerativas ha sido demostrada bajo condiciones clinicamente experimentales en donde se ha observado que al disminuir el flujo sanguíneo se

ha presentado úlceras y que el duodeno es particularmente sensible a la reducción de este.(6,25,42)

Hipoxia, acidosis e hipotensión pueden ocasionar una disminución en el fluido sanguíneo gastrointestinal, dicha baja puede causar el derrumbamiento de la barrera mucosal gástrica, con esto se pierde la integridad de la mucosa y de todo el tracto gastrointestinal, estos cambios en la mucosa pueden ocasionar inflamación, ulceración y pérdidas de sangre.(6,25,30.60)

En todas las partes del aparato gastrointestinal se secreta moco el cual contiene una gran cantidad de mucoproteínas resistentes a casi todos los jugos digestivos, el moco también lubrica el paso de los alimentos sobre la mucosa y forma una película delgada en todos los sitios para prevenir que el alimento produzca excoiración a la mucosa, es anfotérico lo que significa que es capaz de neutralizar los ácidos y las bases. Todas estas propiedades del moco lo hacen una sustancia excelente para la protección de la mucosa contra la lesión física y para prevenir la digestión de la pared intestinal por los jugos digestivos. (21,26,30,54,60)

El moco es secretado por las células epiteliales esta compuesto de una capa adherente de glicoproteínas en forma de gel que protegen al epitelio. La continuidad de este gel es importante ya que protege de los efectos del ácido y de la pepsina. La capa de gel mucoso se refiere a la barrera moco-bicarbonato. La secreción epitelial alcalina juega un papel importante en la protección a la mucosa. (21,26,30,54,60,70)

El bicarbonato se incorpora a la capa de gel mucoso con el fin de neutralizar los efectos del ácido en la mucosa, el gradiente de PH formado se mantiene cerca del PH fisiológico en la superficie mucosal; cerca del lumen el PH (1 a 3) se aproxima al del estómago. (21,26,30,60)

Las prostaglandinas fueron descubiertas por primera vez en el líquido seminal en la década de los años 30. Se creyó que se producían en la glándula prostática y de ahí su nombre; pero se ha demostrado que son sintetizadas en la mayor parte de los órganos del cuerpo. (11,30,60) Las prostaglandinas son una familia de aproximadamente 50 ácidos grasos insaturados de 20 carbonos que contienen un anillo ciclopentano y se encuentran presentes en varios tejidos corporales, estos son: próstata, vesícula seminal, ovario, endometrio, amnios, cerebro, nervio, intestino, grasa, pulmón, riñón, glándula adrenal, hígado, páncreas, corazón, iris y timo.

Las prostaglandinas son numerosas y tienen acciones diversas en diferentes tejidos lo que dificulta su generalización. (11,47,60)

Las prostaglandinas tienen una variedad de efectos fisiológicos como controlar el flujo sanguíneo regional y secreciones, modular la actividad vascular y no vascular del músculo liso, así como modular algunos efectos hormonales. Se ha comprobado que juegan un papel importante en el funcionamiento normal del sistema gastrointestinal, renal, cardiovascular, respiratorio y reproductivo. (8,11,21,26,60)

Estímulos que perturben la mucosa gastrointestinal estimulan la liberación de ácido araquidónico, este es convertido por la enzima ciclooxigenasa en varios prostanoídes que juegan un papel importante en la protección del tracto gastrointestinal, estos prostanoídes son las prostaglandinas del tipo E particularmente la PGE2, sin

embargo la PGI2 y PGF2 alfa también tienen una interacción importante. (11,54,79)

Las prostaglandinas E2 y PGI2 disminuyen el volumen, acidez y contenido de pepsina de las secreciones gástricas inducidas por el alimento, histamina o gastrina.

Algunas otras propiedades de las prostaglandinas son las de estimular las secreciones de bicarbonato por las células epiteliales, producen vasodilatación en la mucosa gástrica, incremento en el flujo sanguíneo a la misma, aumentan la secreción de moco y disminuyen la secreción de ácido gástrico. La PGE2 en particular ejerce un efecto citoprotector sobre la mucosa gástrica.

Los efectos citoprotectores de las prostaglandinas se atribuyen a que incrementan el transporte activo de sodio por las células de la mucosa, teniendo como resultado un incremento en la producción de moco y bicarbonato.

Las prostaglandinas también pueden ser mensajeros intracelulares para el estímulo del movimiento celular. (11,17,21,26,48,60,66)

EFFECTO DE LOS ANE SOBRE LA BARRERA MUCOSAL GASTRICA.

El daño a la barrera mucosa gástrica despues de la administración de medicamentos antiinflamatorios no esteroidales da como resultado un aumento en la permeabilidad de la mucosa al ion hidrogeno que se localiza en el lumen, ademas incrementa la pérdida de iones de sodio de los tejido hacia el lumen, asi como una difusion de ácido y pepsina hacia la mucosa, disminuye el flujo sanguineo hacia esta y la motilidad gástrica.(7,30,54,60,61,66)

El ácido hidrociorhidrico tambien daña el tejido conectivo y los capilares de la submucosa causando hemorragias focales y microulceraciones en la mucosa cuando el daño es muy severo, otras consecuencias de la difusion revertida de ácido incluyen: degranulación de células cebadas de la submucosa con liberación de Histamina, y un consecuente aumento en la secreción de ácido clorhidrico por las células parietales.(60,66,78)

Generalmente se acepta que los antiinflamatorios no esteroidales pueden causar daño agudo o crónico a la mucosa gastroduodenal, para esto se han propuesto dos mecanismos:

1) Deficiencia en la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima ciclooxigenasa, con esto se altera un mecanismo de defensa común de la mucosa gástrica dependiente de las prostaglandinas. 2) Daño fisico-químico directo de estas drogas sobre la mucosa gástrica y duodenal, primeramente destruye la barrera mucosa gástrica y posteriormente ocasionan o provocan la difusión de iones hidrogeno con el subsecuente daño tisular.

Una vez que los antiinflamatorios no esteroidales han invadido las células de la mucosa, estos interfieren con su metabolismo energético y varias otras funciones intracelulares, esto es de suma importancia ya que la barrera mucosa gástrica depende de estas funciones.(44,58,60)

Los antiinflamatorios no esteroidales causan ulceración primeramente a traves de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, decremento en el fluido sanguineo a la mucosa y alteración en la producción de moco; la región piloroantral es el sitio mas común de sufrir ulceras en el perro por la medicación con antiinflamatorios no esteroidales.(44,60,78)

De los antiinflamatorios no esteroideos en relación a su toxicidad, la aspirina (ácido acetilsalicílico) ha sido la más estudiada. Los efectos locales del ácido acetilsalicílico se realizan dentro de las células epiteliales gástricas; el daño celular probablemente resulta de la disminución en la fosforilación oxidativa, decremento en la disponibilidad de adenosin trifosfato (ATP); decremento en el transporte de sodio-potasio, inflamación celular y necrosis. (7,61,69,90)

La inflamación local y necrosis se agravan por el decremento en el flujo sanguíneo a la mucosa, disminución en la secreción de moco protector, disminución en la secreción de bicarbonato y disminución en el movimiento y reparación celular, todo esto aunado a la disminución en la síntesis de prostaglandinas las cuales contribuyen a mantener la integridad de la barrera mucosal gástrica, ya que estimulan el fluido sanguíneo a la mucosa, la renovación de células epiteliales y la secreción de moco y bicarbonato, (6,30,59,61,69,90) el ácido acetilsalicílico interfiere con estos mecanismos de protección por inhibición de la enzima ciclooxigenasa que es la responsable de la síntesis de prostaglandinas provenientes del ácido araquidónico, aunado como ya se mencionó anteriormente a los efectos citotóxicos provocados en las células de la mucosa que incluyen el decremento en el contenido mucosal de ATP y diferencia en el potencial transmucosal que resulta de una diferencia posterior de protones dentro de la mucosa. (7,61,66,69,90)

Los esteroides antiinflamatorios como el cortisol inhiben la liberación de ácido araquidónico de las reservas de fosfolípidos y así bloquean la liberación de leucotrienos, lo mismo que de prostaciclina, PGE2 y prostaglandinas relacionadas y Tromboxanos.

Antiinflamatorios no esteroideos como la aspirina y la indometacina inhiben la ciclooxigenasa, dejando sin modificar la vía de los leucotrienos, el ácido acetilsalicílico inactiva irreversiblemente la ciclooxigenasa acetilándola, los efectos del ácido acetilsalicílico desaparecen al sintetizarse nuevamente la enzima por las células. (21,26,61,66)

TRATAMIENTO DE LA BARRERA MUCOSAL GASTRICA.

La integridad de la mucosa es rápidamente reestablecida si la causa inicial es retirada o si un tratamiento apropiado es instaurado.(66) El entendimiento de los procesos de daño y reparación de la barrera mucosal así como el conocimiento de los métodos de tratamiento disponibles que facilitan o mejoran los procesos de reparación son de gran importancia para los clínicos dedicados a las pequeñas especies.

El factor más importante en el tratamiento en estos desordenes a la mucosa es el de controlar o retirar la causa primaria, sin embargo la terapia con drogas que actúan directamente en la mucosa es primordial.(66)

El objetivo de la terapia de drogas es reducir y/o neutralizar los efectos de la secreción gástrica, proveer de citoprotección y realzar los mecanismos de defensa de la mucosa.(60, 66)

Las drogas utilizadas en el tratamiento del daño a la mucosa gástrica se han clasificado en dos grandes categorías:

- 1)Antisecretoras.
- 2)Citoprotectoras.

Drogas Antisecretoras

El mecanismo de acción de estas drogas es bloquear los receptores Histamínicos (H2) de las células parietales gástricas, los cuales son dominantes para estimular la secreción gástrica dando como resultado una disminución en la secreción de ácido clorhídrico.(60,66,82) Las más utilizadas son la cimetidina y la ranitidina, recientemente se comienzan a utilizar la famotidina, la nizatidina y el omeprazol que es una nueva droga antisecretora que actúa por un mecanismo diferente a los bloqueadores de receptores H2.(32,44,60,66)

CIMETIDINA

Si bien la burimamida y la metiamida son los dos primeros antagonistas H2 que fueron sintetizados; no se utilizan en forma clínica debido a que la primera no se absorbe por vía oral y la segunda causa agranulocitosis.(82)

Sin embargo en la actualidad se ha extendido el empleo de un congénere de estos dos compuestos que no posee las desventajas de sus antecesores dicho compuesto es la cimetina, este medicamento es de los más populares.(66,82) La cimetidina lleva a cabo su acción farmacológica por medio de un antagonismo competitivo con la Histamina por los receptores H2 celulares de esta forma impide que la Histamina ejerza sus efectos sobre dichos receptores. (3,60,66,82)

Se ha observado que este medicamento tiene efectos protectores adicionales en la barrera mucosal como: provocan incremento en la restitución celular, la producción de moco, el flujo sanguíneo a la mucosa y secreción de bicarbonato así como incrementa indirectamente la motilidad gástrica. La cimetidina puede disminuir la secreción gástrica de ácido clorhídrico en un 85-100% y también disminuye la concentración de pepsina. La cimetidina se elimina principalmente a través de orina, su vida media es de aproximadamente 2 horas pero su efecto permanece hasta por 8 horas, en perros es altamente disponible después de su administración oral, es un fármaco tolerado en forma adecuada por los pacientes.(60,66,82).

Se han reportado algunos efectos adversos en humanos como ginecomastia, acción antiandrogénica, así como una disminución en el número de espermatozoides.(66) Los mecanismos por los cuales se presentan estos trastornos son desconocidos, en perros no se tiene información al respecto. Se sabe que la cimetidina interfiere con el sistema citocromo P450 en el hígado y puede influenciar la acción de algunas drogas como ketoconazole, teofilina, propranolol, quinidina y metronidazol además de intervenir en la absorción de otras drogas como la metoclopramida y el sucralfato. Este medicamento esta disponible en presentación oral y parenteral, la dosis recomendada es de 5-10 mg/kg por vía oral, subcutánea, intravenosa e intramuscular en un intervalo de 8 horas.(3,58,60,66)

RANITIDINA

Este medicamento tiene la misma potencia terapéutica que la cimetidina, sin embargo tiene una vida media más larga lo cual permite disminuir la frecuencia de administración.(60,66) Esta droga posee menos efectos secundarios que la cimetidina, por ejemplo no afecta el sistema citocromo P450, por lo que su uso se recomienda más en pacientes a los cuales se les esta administrando varios medicamentos. Es un medicamento más caro que la cimetidina y la forma de presentación es más concentrada lo cual limita su uso en perros muy grandes. La dosis sugerida es de 2mg/kg cada 12 horas por vía oral, intravenosa e intramuscular. (19,31,60,66)

FAMOTIDINA Y NIZATIDINA

Estos medicamentos son recientemente incorporados al tratamiento como bloqueadores de los receptores H₂. La famotidina es más potente que la cimetidina (casi 32 veces más). Algunos autores mencionan que por tener mayor afinidad por los receptores H₂ su frecuencia de administración es de una sola vez al día. Este medicamento no tiene interacciones con otras drogas administradas conjuntamente. La dosis sugerida es de .5-1.0 mg/kg una o dos veces al día.

En cuanto a la nizatidina se menciona que tiene una potencia similar a la de la ranitidina pero no se cuenta con reportes de su uso en Medicina Veterinaria. (66)

OMEPRAZOLE

Esta droga es un sustituto del benzimidazol, es un potente inhibidor de la secreción gástrica de efecto largo. Se sabe que estos efectos se producen con una sola dosis, es el medicamento con mayor potencia antisecretora actualmente disponible en el mercado. (32,60)

Su mecanismo de acción es diferente al de los bloqueadores de receptores H₂ y consiste en inhibir la actividad de la enzima Adenosin Trifosfatasa Hidrogeno/Potasio(H⁺K⁺ATFasa) localizada en la membrana apical y citosol de las células parietales gástricas, esta enzima cataliza el intercambio de iones hidrogeno citosolicos (H⁺protones) por iones potasio lumbinales, a este medicamento se le conoce como bomba de protones o bomba ácida de las células parietales gástricas, de tal forma que el omeprazole es conocido como inhibidor de la bomba de protones debido a que inhibe el paso final de la producción de iones hidrogeno por lo tanto previene la secreción de ácido gástrico que es estimulada por varias sustancias secretagogas (histamina, gastrina, acetilcolina). (32,44,58,60,64,66)

Estudios clínicos en perros apoyan la recomendación del omeprazole para el tratamiento de esofagitis severa, gastritis erosiva o úlcera gástrica a una dosis de 0.7-1.0mg/kg, por otra parte hasta el momento no se cuenta con información amplia disponible de su uso en gatos por lo cual no se recomienda su uso en esta especie.

Las dosis recomendadas son seguras y efectivas aun administradas por largos periodos de tiempo en perros, sin embargo en algunos pacientes se ha observado hipertrofia de la mucosa gástrica reversible. (32,66)

En humanos estudios realizados han demostrado que el omeprazol a dosis de 20 mg cada 24 horas es eficaz en reducir el tiempo de cicatrización de úlceras duodenales agudas en un 96% (66,75)

DROGAS CITOPROTECTORAS

Estas drogas tiene la capacidad de prevenir el daño a la mucosa gástrica y duodenal, además favorecen la cicatrización de la misma cuando está dañada. Dentro de esta se encuentran las prostaglandinas sintéticas (Misoprostol PGE1), sucralfato, iones de aluminio y subsales de bismuto.

SUCRALFATO

Es un compuesto molecular formado por un disacárido sulfatado (sucrosa) e hidroxido de aluminio. Este medicamento se une selectivamente a las áreas de la mucosa gastrointestinal afectadas y forma una capa protectora local que fija la pepsina y la bilis previniendo de esta forma un mayor daño a la mucosa. (49,60,65)

En el medio ácido del estómago se disocia en hidroxido de aluminio, iones de octasulfato de sucrosa, este finalmente se polimeriza formando una sustancia viscosa y pegajosa que es la que se adhiere a la mucosa dañada promoviendo su cicatrización y protegiendola contra la difusión de H⁺. Mientras tanto el hidroxido de Aluminio liberado tiene un efecto neutralizador del ácido. Algunos autores sugieren que otro efecto benéfico de este medicamento es la promoción de la secreción de prostaglandinas gástricas. (60,66,83) Este medicamento es bien tolerado ya que no se absorbe sistemáticamente, siendo pocos los efectos secundarios en perros el más común es constipación ocasionado por el hidroxido de aluminio.

Se recomienda su uso en gastritis ulcerativas, esofagitis erosiva, para prevenir el daño a la mucosa gástrica ocasionado por la administración de antiinflamatorios no esteroidales, gastritis por reflujo de bilis, úlceras duodenales, estomatitis y úlceras colonicas. (38,49,60,66)

La dosis recomendada es de 30mg/kg por vía oral 3 o 4 veces al día, es importante mencionar que el sucralfato puede adsorber otras drogas administradas simultáneamente (tetraciclinas, fenitoma, cimetidina, digoxina), además es necesario tomar en cuenta que requiere un medio ácido para su disolución, por esto se recomienda que la administración de bloqueadores de receptores H₂ sea separada con 30 minutos. (60,66)

PROSTAGLANDINAS SINTÉTICAS E1 ANALOGA MISOPROSTOL

Las prostaglandinas tienen un importante efecto citoprotector de la mucosa gástrica, entre estos efectos se pueden citar: aumento en el flujo sanguíneo mucosal, incremento en la secreción de bicarbonato, aumento en la secreción de moco y disminución de la secreción de ácido gástrico. (66,72,91)

Estudios en pacientes humanos han demostrado que el misoprostol es más eficaz que el sucralfato en prevenir el daño a la mucosa gástrica cuando se administran antiinflamatorios no esteroideos. (66,91)

Otros trabajos realizados en pacientes neonatos críticamente enfermos han reportado que la concentración de prostaglandinas gástricas es menor que en los normales, lo cual es un factor que aumenta el riesgo de ulceración gástrica y sugieren que los efectos citoprotectores de PGE1 puede ser importante en la conservación de la integridad de la mucosa gástrica en pacientes críticamente enfermos. (66)

Los efectos citoprotectores de las prostaglandinas se atribuyen a que aumentan el transporte activo de sodio por las células de la mucosa dando por resultado un incremento en la producción de bicarbonato y moco, además aumentan el flujo sanguíneo mucosal. (60,66)

La dosis propuesta de Misoprostol para perros es de 3-5mg/kg por vía oral tres veces al día incluso 4, dosis mayores pueden ocasionar diarreas y dolor abdominal, es importante mencionar que este medicamento está contraindicado en hembras preñadas. (66,89)

SUBCITRATO DE BISMUTO

Se menciona que es altamente seguro y es usado en el tratamiento de gastritis, úlcera gástrica y duodenal y daño inducido por la medicación con antiinflamatorios no esteroideos. Su eficacia es comparada a la de la cimetidina y la ranitidina en el tratamiento de úlcera duodenal además de que posee cierta actividad antibacteriana. Dentro de sus acciones se incluye la formación de un moco complejo que protege a la mucosa, la estimulación en la síntesis de prostaglandinas endógenas, la reducción de pepsina y la unión del bismuto con el factor de crecimiento epidérmico en la base de la úlcera. (5,39)

Las subsales de Bismuto y el Hidroxido de aluminio administrados a dosis menores que las requeridas para neutralizar el ácido se ha observado que ejercen efectos benéficos en la Barrera Mucosa Gástrica. (66)

FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDERMAL

Se dice que este factor es una cadena de polipéptidos de 53 aminoácidos aislada de las glándulas submaxilares de ratón, tiene poder mitógeno y puede inhibir la secreción gástrica. Tiene la habilidad de proteger a la mucosa gástrica del daño causado por diversos irritantes como el ácido acetilsalicílico. Se ha reportado que actúa como promotor de la cicatrización en casos de gastritis crónica y úlceras duodenales, la extirpación de las glándulas (remoción endógena del origen del factor de crecimiento epidérmico) influye en la mucosa gástrica, ya que se puede presentar un retardo en el proceso de cicatrización de úlcera gástrica.

En un estudio realizado se observó que al administrar EGF inyectado intraperitonealmente en ratones o intragástricamente por 24 horas estimula la síntesis de DNA en la mucosa gastroduodenal, la excisión de las glándulas salivales causa un decremento significativo en el contenido de factor de crecimiento epidermal del estómago causando una significativa disminución en el contenido de DNA y RNA de la mucosa gástrica. (36,85)

Estudios recientes han encontrado que después de extirpar las glándulas salivales en ratas el tiempo de cicatrización de úlceras gástricas y duodenales se retarda además detectaron que la concentración del factor de crecimiento epidermal (FCE) fue reducida. (15,66,84,85)

Esta sustancia es producida en las glándulas salivales principalmente submandibular en altas concentraciones, es un polipeptido de una sola cadena que es un poderoso mitógeno e inhibidor de las secreciones gástricas.

Algunos autores mencionan que la administración subcutánea u oral a una dosis de 10mg/kg de FCE una vez al día durante 7-11 días favorece la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales en ratas sioadectomizadas. (66,85)

El modo de acción del factor de crecimiento epidermal en la mucosa gastrointestinal no es bien conocido, sin embargo lo poco que se conoce es que actúa en las células blanco uniéndose a los receptores de membrana específicos que han sido identificados en las células epiteliales de la mucosa del estómago e intestino delgado, después de unirse a los receptores hay una alteración del citoesqueleto celular y un aumento en la síntesis de proteínas y ácido hialurónico en la superficie celular, se ha observado también que el factor de crecimiento epidermal estimula la actividad de la Ornitin descarboxilasa en el estómago y duodeno, esta enzima está involucrada en la síntesis de RNA además la inducción de esta enzima puede ser considerada como un indicador de la acción trófica de este péptido.

Estos resultados junto con otras observaciones sugieren que el factor de crecimiento epidermal luminal puede servir como un factor que promueve el crecimiento natural de la mucosa gastrointestinal. (15,35,36,66,84,85)

ANALISIS DE LA INFORMACION

La necesidad de conocer información actualizada dentro de cualquier área de la Medicina Veterinaria y Zootecnia es muy importante, ya que por medio de esta se podrá obtener un mejor conocimiento de lo que las investigaciones científicas aportan.

Después de realizar la captación de la información bibliográfica retrospectiva, se observó que si existe información respecto al uso de ANE en perros y los efectos que estos producen en la barrera mucosa gástrica. De los diversos aspectos analizados en este trabajo se pueden tomar como los más significativos los siguientes: Con respecto a los ANE es importante recordar que son ampliamente usados para modificar la respuesta inflamatoria y principalmente proveer en algunos casos de analgesia aunque también se ha reportado que poseen efectos antipiréticos. Estos agentes actúan inhibiendo el sistema enzimático responsable de convertir el ácido araquidónico en eicosanoides, que son unos de los mediadores químicos de la inflamación.

El mecanismo de acción y los efectos farmacológicos de los ANE son similares, ya que se ha observado que comparten la habilidad común de bloquear la síntesis de prostaglandinas inhibiendo a la enzima ciclooxigenasa. Las propiedades farmacocinéticas varían dependiendo del tipo de agente que se usa. Los ANE son usados en Medicina Humana para el tratamiento de inflamación asociada con desórdenes musculoesqueléticos.

Los prostanooides que juegan un papel importante en la protección de tracto gastrointestinal son las prostaglandinas del tipo E particularmente la PGE2 y la PGG2 alfa también tienen una interacción importante. Se ha observado que las prostaglandinas modulan las secreciones gástricas e intestinales, así como también inhiben la secreción de ácido clorhídrico.

Algunos autores mencionan que la rapidez de absorción depende de la presencia de alimento en el estómago, asimismo existen otros factores que pueden acelerar la absorción por ejemplo la administración simultánea de bicarbonato de sodio, otros factores pueden disminuirla como son el óxido de magnesio o el hidróxido de aluminio. La absorción rectal también se ha reportado pero las concentraciones plasmáticas se alcanzan con mayor lentitud.

Existen varios ANE pero se ha observado que de todos ellos el Naproxen es el que se administra frecuentemente.

Se ha reportado que la dosis considerada como tóxica de Naproxen en el perro es de 15 mg por kg. cada 24 horas sin embargo se han reportado lesiones gastrointestinales a dosis de 5 mg por kg cada 24 horas.

Algunos autores mencionan que dosis de 1.5 mg por kg cada 24 horas son toleradas durante 3 meses sin presentar signos de toxicidad, pero para mantener las concentraciones plasmáticas terapéuticas en los perros se requiere de una dosis inicial de 5 mg por kg seguida de una dosis diaria de mantenimiento de 1.2 a 2.8mg por kg.

Los pacientes que presentan signos de intoxicación por administración de Naproxen, se ha reportado que se debe a las altas concentraciones plasmáticas persistentes que alcanza esta droga como resultado de la eficiente y rápida absorción después de la administración oral y a un tiempo prolongado de excreción llevado a cabo a través de las heces.

El efecto adverso más común después de la administración oral o parenteral de Naproxen es la úlcera gástrica o intestinal y en forma ocasional la necrosis hepática o renal en pacientes en estado crítico como son estados de hipovolemia, estrés severo, disminución del gasto cardiaco o disminución en la perfusión tisular, deshidratación e insuficiencia renal preexistente, los cuales tienen una predisposición a sufrir una erosión o ulceración gástrica.

Se ha reportado que algunas pacientes aparentemente no desarrollan signos de intoxicación por administración de ANE lo anterior puede deberse a varios factores como son resistencia del paciente a la droga, los propietarios no se percataron de los signos clínicos debido a que no conviven en forma directa con el paciente o que la dosis administrada en algunos casos no fué la necesaria para alcanzar los niveles terapéuticos o de intoxicación.

En general, los ANE producen irritación gastrointestinal en grados variables, lo que puede producir gastritis ulcerativa y hemorragia.

Debido a los efectos tóxicos vistos en perros, el uso de ANE debe ser restringido en esta especie siendo el ácido acetilsalicílico el agente de elección cuando su administración es requerida, a pesar de que también tiene efectos adversos.

El daño y la reparación de la mucosa gástrica son procesos que se llevan a cabo normalmente en el estómago sano, a través de la restitución de células epiteliales que restaura rápidamente las lesiones del desgaste normal.

Sin embargo se ha observado que los procesos de reparación pueden ser alterados en las enfermedades gástricas así como en un gran número de enfermedades que debilitan las defensas gástricas. Si estas enfermedades no son reconocidas y tratadas a tiempo pueden aumentar la morbilidad de los pacientes por lo que el tratamiento con antagonistas de los receptores H₂ y drogas citoprotectoras es de suma importancia en este tipo de pacientes.

Estudios recientes han reportado que después de extirpar las glándulas salivales en ratas el tiempo de cicatrización de úlceras gástricas y duodenales se encontro retardado, además de encontrarse una disminución en la concentración del Factor de Crecimiento Epidermal (FCE). Otros autores reportan que el FCE es capaz de proteger la mucosa gástrica contra los daños ocasionados por diversos irritantes como lo serían los ANE. además mencionan que la administración subcutánea u oral a una dosis de 10 mg/kg al día, durante 7 a 11 días favorece la cicatrización de úlceras gastroduodenales en ratas sialoadenectomizadas. Sin embargo el mecanismo de acción del FCE sobre la mucosa gastroduodenal no se encuentra bien establecido, aunque algunos autores mencionan que el FCE luminal sirve como un factor que promueve el crecimiento natural de la mucosa gastrointestinal.

LITERATURA CITADA

- 1.- Aabakken, L.: NSAIDS and the Gastrointestinal Tract-case closed?. Scand J Gastroenterol., 26: 801-805 (1991)
- 2.-Aabakken, L., O'Faussen, B., Howenckel, F. and Osnes, M.: Gastroduodenal lesions associated with two different Piroxicam Formulations. Scand J Gastroenterol., 27: 1049-1054 (1992)
- 3.- Archambault, A., Fare, P., Bailey, et. al.: Omeprazole (20mg Daily) versus Cimetidine(1200mg Daily) in Duodenal Ulcer Healing and Pain Relief. Gastroenterol., 94: 1113-1134 (1988)
- 4.- Benet, L. Z.: Safety and Pharmacokinetics: colloidal Bismuth Subcitrate. Scand J Gastroenterol., 26: 29-35 (1991)
- 5.- Berstad, K., Weberg, R. and Berstad, A.: Is there a place for Antacids in the treatment of Helicobacter Pilory infection? Scand J Gastroenterol., 27: 1006-1010 (1992)
- 6.- Binnaka, T., Yamauchi, T., Kubota, et. al.: Burn-induced Gastric mucosal hemodynamic disturbances in the rat. Scand J Gastroenterol., 27: 89-92 (1992)
- 7.- Boulay, J. F., Lipowitz, A. J. and Klausner, J. S.: Effect of Cimetidine on Aspirin-induced Gastric Hemorrhage in dogs. Am J Vet Res., 47: 1744-1746 (1986)
- 8.- Brown, A. M. and Stubbs, D. W.: Medical Physiology. John Wiley y Sons, Inc. United States of America, 1983.
- 9.- Cantu, R. J.: Dirofilariasis Canina. BIMVEPE., 6: 5-13 (1992)
- 10.- Carithers, R. W. and Patthoff, A.: Pain and Analgesia in dogs and cats. Comp. on Cont. Educ., 11: 887-897 (1989)
- 11.- Carrera, M. R. M.: " Efecto del Naproxen en perros: Evaluacion de signos clinicos de los casos presentados a consulta con diagnostico de intoxicacion por Naproxen en el Hospital Veterinario para Pequeñas Especies UNAM en el periodo comprendido de 1989 a 1990" Tesis de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.
- 12.- Chastain, C. B.: Aspirin: New Indications for an old Drug. Comp Small Anim., 2: 165-169 (1987)

- 13.- Conlo, D. P.: Nonsteroidal Drugs Used in the Treatment of Inflammation. Vet Clin North Am., 18: 1115-1129 (1988)
- 14.- Daheler, M. H.: Transmural Pyloric perforation associated with Naproxen administration in a dog. J Am Vet Med Assoc., 189: 694-695 (1986)
- 15.- Dembinski, A., Gregory, H., Stanislaw, J. and Polanski, M.: Trophic Action of Epidermal Growth Factor on the Pancreas and Gastroduodenal mucosa in the rats. J Physiol., 325: 35-42 (1982)
16. De Novo, R. C., Overholt, R. V. and Doan, S.: Kinetic Analysis of Ulcer Healing in a canine ulcer model. Jour Vet Int Med., 4: 121 (1990)
- 17.- Dial, J. E. and Lichtenberger, M. L.: Development of Gastric Mucosal Protection Against Acid in the Rat. Gastroenterol., 91: 318-325 (1986)
- 18.- Eckert, R., Randall, D. and Augustine, G.: Fisiologia Animal, Mecanismos y Adaptaciones. 3th ed. Interamericana. Mc Graw-Hill. Espana, 1990.
- 19.- Farup, P. G., Larsen, S., Ulshagen, K. and Osnes, M.: Ranitidine for Non-Ulcer Dyspepsia. Scand J Gastroenterol., 26: 1209-1216 (1991)
- 20.- Frey, H. H. and Rieh, B.: Pharmacokinetics of Naproxen in the dog. Am J Vet Res., 9: 1615-1617 (1981)
21. Ganong, W. F.: Manual de Fisiologia Medica. Duodécima ed. El Manual Moderno. Mexico D.F.. 1990.
- 22.- Gfeller, R. W. and Sanders, A. D.: Naproxen associated duodenal ulcer complicated by perforation and bacteria and barium sulfate-induced peritonitis in a dog. J Am Vet Med Assoc., 198: 644-646 (1991)
- 23.- Gilmour, M. A. and Walshaw, R.: Naproxen-induced Toxicosis in a dog. J Am Vet Med Assoc., 191: 1431-1432 (1987)
- 24.- Griffin, D. R.: Estructura y Funcion Animal. Continental. Mexico D.F.. 1976.
- 25.- Gronbech, J. E., Varhaug, J. E. and Suanes, K.: Reconstituted Gastric Mucosa: Tolerance against low luminal PH and Restricted Mucosal blood flow in the cat Gastroenterol., 96: 50-61 (1989)
- 26.- Guyton, A. C.: Fisiologia Humana. 6th ed. Interamericana. Mexico D.F.. 1987.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 27.- Hakanson, R., and Sundler, F.: Histamine-Producing cells in the stomach and their Role in the Regulation of acid secretion. Scand J Gastroenterol., 26: 88-94 (1991)
- 28.- Henegouwen, V. B. and Smout, A. J.: The Management of Non-Steroidal Antiinflammatory Drug-induced Gastroduodenal ulcers. Scand J Gastroenterol., 26: 87-91 (1991)
- 29.- Hespe, W., Kamsteeg, H., Harmsen, A. R., Hall, W. R. and Leede, G. J.: The mechanism of Bismuth Absorption. Gastroenterol., 104: 1242-1243 (1993)
- 30.- Hojgaard, L.: Protective Mechanism of the Gastric Mucosa. Scand J Gastroenterol., 26: 1-5 (1991)
- 31.- Houston, L. J., Mills, J. G. and Wood, J. R.: Does Co-Prescription of Sucralfate with Ranitidine Therapy enhance the Healing of Gastric Ulcers? The Am J Gastroenterol., 88: 675-679 (1993)
- 32.- Jenkins, C. C. and De Novo, C. R.: Omeprazole: A Potent Antilucer Drug. Comp Cont Edu Pract Vet., 31: 1578-1583 (1991)
- 33.- Jenkins, C. C., De Novo, C. R., Patton S. C., Bright, M. R. and Rohrbach, W. B.: Comparison of effects of Cimetidine and Omeprazole on mechanically createstric ulceration and on aspirin induced gastritis in a dogs. Am J Vet Res., 52: 658-661 (1991)
- 34.- Konturek, S. L., Brzozowski, T., Majka, D., Drozdowicz, D. and Stachura, J.: Adaptation of the Gastric Mucosa to Stress. Scand J Gastroenterol., 27: 39-45 (1992)
- 35.- Konturek, S. L., Brzozowski, T., Majka, J., Dembinski, A. and Slomyani, A.: Transforming Growth Factor in Protection and Healing of Gastric Mucosal Injury. Scand J Gastroenterol., 27: 649-655 (1992)
- 36.- Konturek, S. J., Dembinski, A., Warsecha, Z., Brzozowski, T. and Gregory, H.: Role of Epidermal Growth Factor in Healing of Chronic Gastroduodenal ulcers in rats. Gastroenterol., 94: 1300-1307 (1988)
- 37.- Kruiningen, H. L., Wojan, L. D., Stake, F. E. and Lord P. F.: The Influence of Diet and Feeding Frequency on Gastric Function in the dog. J Am Anim Hosp Assoc., 23: 145-153 (1990)
- 38.- Lam, S. K.: Treatment of Duodenal Ulcer with Sucralfate. Scand J Gastroenterol., 26: 22-28 (1991)

39.- Lambert, J. R.: Clinical Indications and Efficacy of colloidal Bismute subcitrate. Scand J Gastroenterol., 26: 13-21 (1991)

40.- Lee, S. P.: The Mode of Action of Colloidal Bismuth Subcitrate. Scand J Gastroenterol., 26: 1-6 (1991)

41.- Lees, F. M. and Mckellar, G. A.: Pharmacology and Therapeutics of Non-steroidal Aintinflammatory Drugs in the Dog and Cat: General Pharmacology. Jour Small Anim Pract., 32: 83-193 (1991)

42.- Leung, W. F., Itoh, M., Hirabayashi, K. and Guth, H. P.: Role of Blood Flow in Gastric and Duodenal Mucosal Injury in the rat. Gastroenterol., 88: 281-289 (1985)

43.- Lewwin, J. M. and Bado, A.: Receptors Regulating Acid Secretion. Scand J Gastroenterol., 26: 53-57 (1991)

44.- Lysy, J., Karmeli, F., Wengrower, D. and Rachmilewitz, D.: Effect of Duodenal Ulcer Healing Induced by Omeprazole and Ranitidine on the generation of Gastroduodenal eicosanoids, Platelet Activating Factor Pepsinogen A, and Gastrin in Duodenal Ulcer Patients. Scand J Gastroenterol., 27: 13-19 (1992)

45.- Lloyd, E. D.: Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats. J Vet Med Assoc., 7: 742-746 (1986)

46.- Lloyd, E. D.: Clinical Pharmacology of Salicylates J Am Vet Med Assoc., 176: 65-66 (1980)

47.- Lloyd, E. D.: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Prostaglandins, and the kidney. J Am Vet Med Assoc., 188: 1065-1068 (1986)

- 48.- Marino, R. L., Blumer, L. J. and Halpin, C. T.: Prostaglandin E2 concentration in Gastric Secretions of critically ill, Full-term, and Premature Infants. Pediatr Res., 17: 669-671 (1983)
- 49.- Marcks, I. N.: Sucralfate and Side Effects. Scand J Gastroenterol., 26: 36-42 (1991)
- 50.- Matz, E. M.: Drug Induced Gastric Hemorrhage Erosion and Ulceration. Proc. 10th ACVIM Forum. 75-77 (1992)
- 51.- Mckeller, G. A., Galbraith, E. A. and Simmons, E. D.: Pharmacokinetics and serum thromboxane inhibition of two NSAIDs when administered to dogs by the intravenous or subcutaneous route. J Small Anim Pract., 31: 335-340 (1991)
- 52.- Millichamp, J. N., Dziezyc, J., Rodhe, H. B., Chio, C. Y. and Smith, B. W.: Acute effects of antiinflammatory drugs on neodymium:yttrium aluminum garnet laser-induced uveitis in dogs. Am J Vet Res., 52: 1279-1284 (1991)
- 53.- Morton, D. J. and Knottenbelt, C. D.: Pharmacokinetics of Aspirin and its application in Canine Veterinary Medicine. J S Afr Vet Ass., 60: 191-194 (1989)
- 54.- Murray, J. M.: Gastric Mucosal Protection. Proc. 10th ACVIM Forum. 75-77 (1992)
- 55.- Nap, N. C., Breen, D. J., Lam, G. M. and Bruyne, J. J.: Gastric Retention of enteric coated aspirin tablets in beagle dogs. J Vet Pharmacol Therap., 13: 148-153 (1990)
- 56.- Noel, W. T.: Piroxicam-Associated Gastric Ulceration in a Dog. Comp Small Anim., 9: 1005-1030 (1987)
- 57.- Obrink, K. J.: Histamine and Gastric Acid Secretion. Scand J gastroenterol., 26: 4-8 (1991)
- 58.- Oddsson, E., Gudjonsson, H. and Thjodleifsson, B.: Comparison between Ranitidine and Omeprazole for Protection against Gastroduodenal Damage Caused by Naproxen. Scand J Gastroenterol., 27: 1045-1048 (1992)
- 59.- Odes, S. H., Hogan, D. L., Steinbach, J. M., Ballesteros, M. A., Koss, A. and Isenberg, J. L.: Measurement of Gastric Bicarbonate Secretion in the Human Stomach: Diferent Methods Produce Discordant results. Scand J Gastroenterol., 27: 829-836 (1992)
- 60.- Papich, M. G.: Medical Therapy for Gastrointestinal Ulcers. In Current Veterinary Therapy X Small Animal Practice. W. R. Saunders, Philadelphia, 1989.

61.- Papich, M. G. and Rubin, S. I.: Nonsteroidal-Antinflammatory Drugs. In: Current Veterinary Therapy X Small Animal Practice. W.B.Saunders. Philadelphia, 1989.

62.- Parsons, M. E.: Histamine Receptors: An Overview. Scand J Gastroenterol., 27: 46-52 (1991)

63.- Petersen, H.: Histamine and the Stomach: Introduction. Scand J Gastroenterol., 26: 2-3 (1991)

64.- Rasmussen, L., Oster-Jorgensen, E., Quist, N., Hovendal, C. P., Kraglund, K., Olsen, O., Schaffalitzky de Muckadell, B., Rehfel, J. and Pederson, S.: The Effects of Omeprazole on Interdigestive Motility and Early postprandial levels of Gastrin and Secretin. Scand J Gastroenterol., 27: 119-123 (1992)

65.- Reid, J. and Nolan, A. M.: A Comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of Flunixin and Papaveretum in the dog. Jour Small Anim Pract., 32: 603-608 (1991)

66.- Rojo, L. J., Soberanes, F. F. y Tapia, M. H.: Barrera Mucosal Gastrica: Implicaciones Clinicas. XXIII Congreso Nacional AMMVEPE Acapulco, Gro. 1992. 1-8 Furina, S.A. de C.V. 1992.

67.- Roubesh, F. and Morse, G. E.: Naproxen Toxicosis in a Dog. J Am Vet Med Assoc., 179: 805-806 (1981)

68.- Rubin, I. S. and Papich, G. M.: Clinical Uses of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Companion Animal Practice-Part I: The Inflammatory Response and Mechanism of Action. Canine Pract., 15: 29-33 (1990)

69.- Rubin, I. S. and Papich, G. M.: Clinical Uses of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Companion Animal Practice-Part II: Drugs, therapeutics Uses and Adverse Effects. Canine Pract., 15: 27-33 (1990)

70.- Rukcebusch, Y., Philippe, L. P. and Dunlop, R.: Physiology of Small and Large Animals. Interamericana. Mexico, D. F., 1991.

71.- Sackman, E. J.: Pain. Part II. Control of pain in Animals. Comp Small Anim., 13: 181-192 (1991)

72.- Sasson, L., Goodlad, C., Lee, M. J., Walport, J., Nicholas, A. and Hodgson, J. F.: Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Misoprostol on Gastroduodenal Epithelial Proliferacion in Arthritis. Gastroenterol., 102: 1605-1611 (1992)

73.- Shering, P.: Uso de Flunixin Meglumine (Finadyne) para controlar el dolor y la inflamacion postoperatoria en el perro. AMMVEPE., 6: 16-19 (1991)

74.- Sherkl, R. and Frey, H. H.: Pharmacokinetics of Ibuprofen in the Dog. J Vet Pharmacol Therap., 32: 335-340 (1991)

75.- Sherman, P., Shames, B., Loo, V., Matlow, A., Dromm, B. and Penner, J.: Omeprazole Therapy for Helicobacter Pylori Infection. Scand J Gastroenterol., 27: 1018-1022 (1992)

76.- Smith, R. E.: Naproxen Toxicosis. J Am Vet Med Assoc., 180: 107 (1982)

77.- Spellman, P. G.: Gastrointestinal Reaction to Piroxicam. Vet Res., 130: 211 (1992)

78.- Stanto, E. M. and Bright, N. R.: Gastroduodenal Ulceration in dogs. J Vet In Med., 3: 238-244 (1989)

79.- Stein, E. B., Schwartzman, L. M. Carroll, A. M., Stahl, E. R. and Rosenthal, S. W.: Role of Arachidonic Acid Metabolites in Acid pepsin injury to Rabbit Esophagus. Gastroenterol., 97: 278-283 (1989)

80.- Strand, F. L.: Physiology a Regulatory Systems Approach. 2th ed. Mac Millan. New York, 1983.

81.- Strom, H. and Krogsgaard, M. T.: Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on canine neutrophil chemotaxis. J Vet Pharmacol Therap., 13: 186-191 (1990)

82.- Sumano, H. L. y Ocampo, C. L.: Farmacologia Veterinaria. Mc.Graw-Hill. Mexico, D. F., 1988.

83.- Szabo, S.: The Mode of action of Sucralfate: The 1x1x1 Mechanism of Action. Scand J Gastroenterol., 26: 7-12 (1991)

84.- Tarnawski, A., Stachura, J., Durbin, T., James, I. and Gargely, H.: Increased Expression of Epidermal Growth Factor Receptor during Gastric Ulcer Healing in rats. Gastroenterol., 102: 695-698 (1992)

85.- Tepperman, L. B., Soper, D. E. and Morris, P. G.: Effect of Sialoadenectomy on Adaptative Cytoprotection in the rat. Gastroenterol., 97: 123-129 (1988)

86.- Tortora, G. J.: Principios de Anatomia y Fisiologia. Sed. Harla. Mexico, D. F., 1989.

87.- Vander, J. G.: Eicosanoids: A short Review. J S Afr Vet Ass., 60: 65-68 (1989)

88.-Vermeijden, J. R., Titgat, N. J., Schotborg, R. H., Dekker, W., Boomgard, G. H., Olfen, M., Schrijver, M., Vasner, D. C. and Dekkers, P. M.: Combination Therapy of Sucralfate and Ranitidine, Compared with Sucralfate Monotherapy, in With Peptic Reflux Esophagitis. Scand J Gastroenterol., 27: 81-84 (1992)

89.- Vetvick, K., Schrupp, E., Andersen, K. J., Skagen, D. W. and Halvorsen, O. J.: Effect of Misoprostol and antacids on Gastric and Duodenal Ulcer Patients. Scand J Gastroenterol., 26: 385-391 (1991)

90.- Wallace, S. M., Zawie, A. D. and Garvey, S. M.: Gastric Ulceration in the Dog Secondary to the Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. J Am Anim Hosp Assoc., 26: 467-472 (1990)

91. Yamada, T., Fujimoto, K., Tso, P., Fujimoto, T., Gaginella, S. T. and Grisham, B. M.: Misoprostol Accelerates Colonic Mucosal Repair in Acetic Acid Induced Colitis. J Pharmacol Exp Ther., 260: 313-318. (1991)