

## GENERALIDADES

### 2.1 ENFERMEDADES INDUCIDAS POR DROGAS .-

Una enfermedad inducida por drogas es una reacción adversa.(.31.). Aunque muchas reacciones adversas a medicamentos son evitables, como aquellas asociadas con los errores de prescripción, muchas son inevitables. Cuanto más drogas se comercializan y cuanto más individuos consuman, las reacciones adversas continuarán aumentando probablemente. Por consiguiente, deben crearse mejores formas de acercamiento con el propósito de detectar, individuos que presentan enfermedades inducidas por drogas(.31.).

#### 2.1.1 LA CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

La clasificación y caracterización de reacciones adversas a drogas puede ser difícil. Las definiciones como “el tóxico”, la reacción “alérgica” o “idiosincrásica” se usa a menudo, pero en muchos casos estos términos se confunden. La confusión proviene del hecho de que se conoce muy poco sobre mecanismos responsables de muchas reacciones adversas; sobre todo de aquellas que no se relacionan a las propiedades farmacológicas de la droga. Se agrega a la confusión, el hecho, de que farmacólogos, toxicólogos e inmunólogos usan a menudo terminologías diferentes.

En el año 1991, RAWLINS Y THOMPSON(.31.) crearon un esquema de clasificación que es el más frecuentemente usado en la actualidad. En el esquema mostrado en el tabla 2.1.1, las reacciones adversas se dividen en dos categorías: Reacciones que son comunes, predecibles y que puede ocurrir en cualquier individuo (TIPO A); y las reacciones que son raras, no predecibles, solo ocurrirá en los individuos susceptibles (TIPO B); aproximadamente el 80% de las reacciones adversas son del tipo A.

**TABLA 2.1.1 CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A DROGAS.**

**REACCIONES DE TIPO A** ( *Predecibles, comunes y relacionados a la acción farmacológica de la droga*)

- *Toxicidad o dosis excesiva (Ej. Enfermedad hepática con altas dosis de paracetamol).*
- *Efecto colateral (Ej. Sedación por antihistamínicos).*
- *Efecto secundario (Ej. Desarrollo de una diarrea por la terapia antibiótica debido a la alteración de la flora gastrointestinal).*
- *Interacción de drogas (Ej. Toxicidad por teofilina en presencia de terapia de eritromicina).*

**REACCIONES DE TIPO B** (*No predecibles, no comunes y usualmente no relacionadas a la acción farmacológica de la droga*)

- *Intolerancia (Ej. Tinnitus por el uso de aspirina)*
- *Reacción idiosincrásica (Ej. desarrollo de anemia tras el uso de drogas antioxidantes con presencia de una deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa)*
- *Reacción de hipersensibilidad (inmunológica) (Ej. Anafilaxis tras la administración de penicilina)*
- *Reacción pseudo alérgica (no inmunológica) (Ej. Reacción a la solución de radiocontraste)*

*De GRUCHALLA: Lancet, volumen 356 (9240) 28, 2000, 1505-1511 (.31.)*

Las reacciones de **TIPO B** no son dosis dependientes y normalmente no se relaciona a las acciones farmacológicas de la droga, éstas a menudo se descubren en la etapa de post-comercialización. Se considera que el desarrollo de reacciones de este tipo se relacionan a factores medio ambientales y genéticos. Se incluye en esta categoría la intolerancia a un medicamento (Ej. Un efecto indeseable producido por las acciones farmacológicas de la droga a dosis terapéuticas o subterapéuticas); las reacciones idiosincrásicas (Ej. Reacciones atípicas que no son explicables en lo que se refiere a la acción farmacológica conocida de la droga); y las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (Ej. Reacciones adversas aberrantes que son el resultado del desarrollo de uno o más mecanismos inmunológicos). Los farmacólogos consideran que las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad son un tipo de reacción idiosincrásica ya que son imprevisibles, no están relacionadas con la dosis y ocurren en solo una pequeña proporción de la población (.66.). Por otro lado los inmunólogos tienden a separar las reacciones idiosincrásicas e inmunológicas de aquellas que son mediadas inmunologicamente. Para los propósitos de esta revisión, una reacción idiosincrásica se definirá como una respuesta atípica, no inmunológica a una droga que no se relaciona con su actividad farmacológica. Para reacciones idiosincrásicas que son conocidas o se presumen que son mediadas inmunologicamente, se usará el término alérgico o reacción de hipersensibilidad.

Se debe mencionar otros dos tipos de reacciones adversas:

Reacciones de **TIPO C**, asociadas con la terapia a largo plazo y se incluyen por ejemplo dependencia a las benzodiazepinas y nefrotoxicidad del analgésico estas son bien conocidas y pueden ser prevenidas.

Reacciones de **TIPO D** se refieren a los efectos teratogénicos de un carcinogénico. Esta reacción tarda en aparecer y son muy raras, desarrollan mutagenicidad.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser clasificadas en aquellas que son mediados por anticuerpos específicos a una droga y aquellas que son mediados por linfocitos T

específicos a una droga. (cuatro tipos específicos de reacción de hipersensibilidad han sido descritos por GELL y COOMBS (.14.) (la hipersensibilidad inmediata, citotoxicidad, complejo inmune e hipersensibilidad de tipo tardía), pero muchas reacciones adversas no encajan en cualquiera de estas categorías, a pesar de tener los rasgos consistentes a un mecanismo inmunológico, y la falta de información de este tipo de reacciones es debida al hecho que estas reacciones son raras, impredecibles y no reproducibles en modelos animales.

### **2.1.2 VALORACIÓN DE LA ENFERMEDAD INDUCIDA POR DROGAS**

Se solicita a los médicos que evalúen la reacción adversa, mientras se desarrolla o después, cuando la evidencia clínica del evento se ha resuelto. Si el paciente está en medio de una reacción adversa; la historia clínica, los resultados de un examen físico y la información de laboratorio constituyen la información que se usara para encontrar la droga responsable, así como ayudará a elucidar cual es el tipo de reacción. En muchos casos sin embargo, la reacción adversa, ya se ha resuelto hace mucho tiempo y el médico no tiene la información objetiva para decidir si administrar o no la droga en cuestión. Incluso aquí la información más útil se puede obtener si se tiene una historia clínica detallada.

A continuación se muestra la información que debe obtenerse durante la valoración de un paciente que ha tenido un reacción adversa asociada a drogas.

## Interrogantes a hacer cuando se valora a un paciente con sospecha de una reacción adversa por drogas

- *¿Hay alguna historia de reacción inducida por drogas? Si hay ¿cuáles son las características previas a la reacción?*
- *¿En que fase durante la terapia ocurrió la reacción adversa?*
- *La reacción en el tiempo ¿Qué drogas fueron tomadas por el paciente, y cual fue cada dosis?*
- *¿Tiene el paciente historia de exposición a cualquiera de estas drogas previamente?*
- *¿Con que otros problemas médicos esta el paciente?*
- *¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la reacción inducida por drogas y pueden estas manifestaciones ayudar a determinar cada droga que fue responsable para la aparición de la reacción adversa?*
- *¿Habría cualquier dato de laboratorio anormal que puede explicarse como una reacción inducida por drogas?*
- *¿Cuándo la droga fue discontinuada la reacción cesó?*

*De GRUCHALLA: Lancet, volumen 356 (9240) 28, 2000, 1505-1511(.31.)*

A veces es muy fácil encontrar la causa de una presunta reacción adversa inducida por droga, sobre todo si el paciente esta tomando una sola droga en ese momento. Sin embargo, en individuos que padecen varias enfermedades crónicas, como hipertensión, diabetes o enfermedad de la arteria coronaria y normalmente toman varios medicamentos podría ser difícil identificar la causa. La relación temporal entre la administración de la terapia y la aparición de la reacción adversas es muy útil. Una droga que se ha administrado durante varios años es improbable que pueda ser la causa de la reacción adversa. Otra consideración temporal es que al contrario de las reacciones de TIPO A, las reacciones de

hipersensibilidad inmunologicamente mediadas requieren de un periodo de sensibilización de varios días. Las reacciones de hipersensibilidad no ocurren a menudo durante el primer curso de la terapia, pero se presenta durante los cursos subsiguientes. Un cuadro confuso aparece cuando se presenta en los pacientes una reacción adversa a la primera dosis, parece ser clínicamente anafiláctica. Esto puede ser debido a que el paciente estuvo expuesto previamente a una droga o a un agente que provoco una reacción cruzada y había provocado la formación de anticuerpos Ig E droga específicos, o la reacción se pareció clínicamente a una anafilaxis pero por un mecanismo inmune que no estaba relacionado. Las reacciones de este último tipo (seudoalérgicas) puede ser causado por ejemplo, por medios de radiocontraste, agentes de bloqueo neuromuscular, opioides, coloides, expansores de volumen y algunos antibióticos (vancomicina).

Aproximadamente el 50 % de los casos del Síndrome de Stevens Jonson son inducidas por drogas y otro 50% por otros agentes. Entonces al evaluar a un paciente con el Síndrome de Stevens Jonson deben considerarse causas inducidas y no inducidas por drogas.

### **2.1.3 LA PRUEBA DIAGNOSTICA PARA LA ENFERMEDAD INDUCIDA POR DROGAS**

Como se mencionó previamente, las reacciones adversas predecibles (TIPO A), se relacionan con propiedades farmacológicas de un agente y se describen bien en el perfil farmacológico de una droga, cuando se comercializa. Por lo contrario las reacciones (TIPO B) no son predecibles y son no comunes. Por estas razones, es deseable tener una prueba de diagnóstico que permita predecir si un sujeto está o no en riesgo de desarrollar una reacción adversa a una droga que será administrada. Las reacciones adversas idiosincrásicas y las reacciones debido a la intolerancia a la droga ocurrirá de nuevo, si la droga causante es readministrada.

Por consiguiente, las herramientas de diagnóstico sólo serán útiles para las reacciones de hipersensibilidad de aquellos que se presumen que son mediados inmunológicamente, las reacciones de TIPO B.

Las pruebas de laboratorio generales pueden ser útiles para algunos tipos de procesos de la

enfermedad inducida por drogas, sobre todo cuando esta involucrado un órgano específico, una o más de las siguientes pruebas puede ser útil: las pruebas de la función hepática, valores de creatinina o nitrógeno de urea en sangre, hemograma, análisis de orina y radiografía de tórax. También será útil los marcadores bioquímicos e inmunológicos que confirman la activación del complejo de inmunocompatibilidad (.1.); mientras, dependiendo del tipo de reacción, los datos de laboratorio siguientes pueden ser útiles: las concentraciones totales de los complementos hemolíticos ( para reacciones inducidas por drogas mediadas por inmunocomplejos que producen la activación del complemento), los anticuerpos antinucleares (para lupus inducido por drogas); y los metabolitos de la histamina en orina durante el periodo de 24 horas ( para anafilaxis inducida por drogas) Aunque las herramientas de diagnóstico específicas existen, para la valoración de hipersensibilidad de enfermedad inducida por drogas, están limitados en número por dos razones:

- Primero: para muchas reacciones inducidas por drogas, los productos de degradación o metabolitos de la droga son responsables de la reacción. Por consiguiente, sin conocimiento clínico de los factores determinantes de la droga, no se pueden proponer nuevos materiales de diagnóstico.

- Segundo: en muchos casos los mecanismos reales responsables de las reacciones adversas no se ha dilucidado, por ello no es posible escoger una prueba apropiada. Aunque los anticuerpos específicos a la droga pueden estar presentes en un paciente con hepatitis inducida por drogas, su presencia no significa necesariamente que ellos sean responsables para el desarrollo de la enfermedad.

Para las reacciones de hipersensibilidad inmediata, la comprobación superficial puede hacerse para determinar si los anticuerpos Ig E específicos existen. Su presencia indica que el paciente en riesgo de presentar una reacción Ig E mediada, incluso la anafilaxis, si ese agente fuera administrado otra vez. La comprobación en la piel es especialmente útil para polipéptidos que son multivalentes y de peso molecular grande como toxoides, insulina y estreptokinasa. Es menos útil para agentes de bajo peso molecular, como los antibióticos, (salvo para la penicilina); no se han determinado aún los determinantes inmunológicos para

Paciente que desarrolla una posible reacción adversa

TABLA 2.1.4.1 EL ALGORITMO PARA EL MANEJO DE REACCIONES ADVERSAS

Revisión de la historia medica, registro, exámenes físicos, y exámenes clínicos de apoyo al acontecimiento de una reacción adversa.

Sospecha de una reacción adversa inmune?

Reacción adversa a droga no inmune (Ej. Toxicidad, efecto colateral, efecto secundario, interacción de drogas, intolerancia a drogas, reacción idiosincrásica, reacción pseudoalergica..

- MANEJO
- Modificación de la dosis
  - Droga alternativa
  - Considerar la clase de reto
  - Considerar el régimen profiláctico (sí a mostrado ser efectivo)
  - Educación medica al paciente.

Hacer una apropiada prueba confirmatoria si es posible

¿Prueba positiva?

¿ La prueba tiene un alto valor de predicción negativo?

Diagnostico de hipersensibilidad a la droga confirmada

El paciente no es alérgico a la droga

El paciente puede ser alérgico a la droga

- MANEJO
- Evitar la droga si es posible
  - Considerar la desensibilizacion si se presenta que esta mediado por Ig e, o grado de cambio si no es Ig E mediado.
  - Considerar un régimen profiláctico después de la administración (sí ha mostrado ser efectivo)
  - Readministración de la droga implicada absolutamente contraindicada en síndrome de Stevens Johnson, síndrome toxico de necrosis epidérmica, y otras reacciones que amenazan la vida.
  - Uso prudente de todas las drogas en el futuro.
  - Educación medica al paciente.



la mayoría de antibióticos. A pesar de esta falta de conocimiento, puede obtenerse información valiosa si se hacen pruebas superficiales con concentraciones no irritativas de antibióticos. Un resultado positivo hace pensar en la presencia de anticuerpos Ig E específicos a la droga. En contraste, un resultado negativo podría significar que, cualquiera de los anticuerpos IgE específicos a la droga están ausentes o que están presentes pero no son perceptibles, porque un inmunogen inapropiado se uso como reactivo en la comprobación.

La incapacidad para descubrir los anticuerpos de Ig E específicos a la droga no significa que ellos estén ausentes; los anticuerpos pueden estar presentes pero no son perceptibles, quizás porque el antígeno que se acopló al disco de la prueba no es clínicamente apropiado. Médicos y pacientes deben comprender que en la mayoría de casos, ninguna prueba diagnóstica contestará la pregunta: ¿El paciente es alérgico?.

#### **2.1.4 ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INDUCIDA POR DROGAS**

Si la relación de droga-enfermedad se ha establecido y hay necesidad de administrar la droga implicada otra vez, pueden considerarse varias opciones (.7.) (tabla 2.1.4.1). Para las reacciones TIPO A sólo pueden requerirse menores modificaciones antes de la readministración de la droga. En el caso de toxicidad, si el tejido afectado se puede regenerar, la toxicidad es totalmente reversible. Los efectos colaterales de la droga y los efectos secundarios también pueden resolverse administrando dosis más bajas de la droga. Sin embargo, desde que esta resolución puede ocurrir a dosis subterapéuticas, puede ser necesario empezar la terapia con una droga alternativa para que el proceso de la enfermedad pueda ser tratado óptimamente. Las interacciones droga-droga también son relativamente fáciles de manejar. Lo que se requiere es una modificación de la dosis de una o ambas drogas. Sin embargo, desde que pueden predecirse a menudo las interacciones de droga-droga no deseables, en la mayoría de los casos, este tipo de reacción adversa debe prevenirse antes de que aparezca. Para las reacciones de tipo B, sobre todo la intolerancia a la droga, la droga implicada puede administrarse otra vez si la reacción adversa no fuera complicada. (Ej. Tinnitus por aspirina).

Sin embargo para las reacciones idiosincrásicas, se aconseja más cautela. Adkinson (.1.) sugiere que para estas reacciones, la severidad de la reacción debe ser considerado primero. Si la reacción fuera severa (Ej. Necrosis superficial inducida por warfarina, en presencia de deficiencia de proteína C) la droga no debe ser administrada. Si una reacción adversa ocurre debe evaluarse ambos factores, la severidad de la reacción adversa y la necesidad de utilizar la droga antes de tomar la decisión sobre la continuación o interrupción de la droga. Otra opción es utilizar un placebo enmascarado para confirmar que los síntomas clínicos mostrados durante la prueba eran inducidos por drogas.

### **2.1.5 EVALUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE ENFERMEDADES INDUCIDAS POR DROGAS**

Las reacciones adversas son un problema potencial cuando los médicos prescriben o recomiendan drogas. Los principios epidemiológicos, cuando se combinan con el juicio clínico, puede ser de ayuda, iniciando con una apreciación de las fortalezas y debilidades de las fuentes de información de los diferentes ensayos clínicos de reacciones adversas, -casos reportados y los estudios epidemiológicos formales-. Los últimos estudios proporcionan información sobre los riesgos de reacciones adversas serias a drogas. Comprendiendo los diferentes tipos de estimaciones de riesgo, los relativos y absolutos, también es necesario que enfatizemos el valor del riesgo absoluto, como la mejor medida del impacto de una reacción adversa.

Es importante equilibrar riesgos y beneficios, teniendo en cuenta toda la información sobre el perfil de riesgo de un caso individual(.16.). Las reacciones adversas no fatales y generalmente comunes, como la náusea, tienen un efecto sustancial en el paciente y puede llevar a cambios en la terapia, o afectan el cumplimiento o calidad de vida. Los mayores riesgos y las reacciones adversas a drogas potencialmente fatales deben ser considerados cuidadosamente antes que se prescribe una droga .

Los eventos droga-inducido más severos generalmente son los más raros. Por ejemplo, las discrasias sanguíneas como agranulocitosis, anemia aplásica, o reacciones cutáneas que amenazan la vida, como la necrosis tóxica epidérmica, que ocurre con una proporción anual

de dos a cinco por millón.(40,84) Otros desórdenes comunes como el sangrado gastrointestinal superior, también causado por las drogas, la proporción de su ocurrencia atribuible al medicamento, tiende a ser menos pequeña. Ciertas enfermedades serias como el cáncer de endometrio ó infarto del miocardio también son a veces conocidas por ser droga-inducido, pero por drogas que sólo responden en una proporción pequeña en su ocurrencia.

En este papel, nosotros nos concentraremos en las reacciones adversas serias, con la intención de proporcionar un poco de perspectiva en los riesgos potenciales y beneficios de terapia de droga, y en cómo interpretar la información disponible en la decisión clínica para los pacientes en cada caso individual. A lo largo, nosotros enfatizamos la necesidad de considerar la incidencia de la reacción adversa en disputa entre los pacientes expuestos a la droga.

Generalmente se diseñan los ensayos clínicos para mostrar la eficacia de la droga, pero ellos también documentan los efectos colaterales comunes. Las reacciones adversas serias que frecuentemente ocurren pueden ser normalmente vistos en los ensayos de pre comercialización que produce la droga antes de ser liberado al mercado, a menos que también confiere algún beneficio que pesa más que el riesgo (Ej, quimioterapia de cáncer). Sin embargo, las reacciones serias son demasiado raras para ser descubiertas con los tamaños de la muestra que son insuficientes para evaluar la eficacia, o ellos sólo ocurren después de intervalos que no se cubren por la duración relativamente corta de los ensayos. Una limitación grande es que, pacientes que toman parte en los ensayos clínicos, son muy seleccionados y los modelos de uso de droga son cuidadosamente controlados. Así, los resultados de ensayos clínicos, particularmente con respecto a las reacciones adversas, no pueden ser transpolados a la realidad.

Después de que una droga se ha comercializado, la primera línea de defensa en el descubrimiento de las reacciones adversas son los registros oficiales de casos individuales reportados, en que médicos notan yuxtaposiciones raras al tratamiento y los resultados adversos (aunque a veces se generan las nuevas hipótesis en los estudios epidemiológicos). los registros oficiales de casos reportados son los eventos casi raros o llamativos que son

generalmente publicados, o eventos que inmediatamente siguen después de administrada la terapia (Ej. anafilaxis).

## 2.2 ANEMIA APLÁSICA

### 2.2.1 DEFINICIÓN

Deficiencia de todos los elementos formes de la sangre, como consecuencia de una insuficiencia medular, que no es capaz de generar nuevas células. Puede deberse a una enfermedad neoplásica de la médula ósea o bien a la destrucción de la misma como consecuencia de la exposición a compuestos químicos tóxicos, a radiaciones ionizantes o a fármacos (18).

El termino anemia aplásica se aplica a la insuficiencia medular global de tipo cuantitativo, con desaparición de los precursores hematopoyéticos; estos quedan sustituidos por células grasas. De ello se deriva una insuficiente producción de los elementos formes con la consiguiente pancitopenia. En estricto rigor terminológico, el calificativo de anemia es, en este caso, demasiado restrictivo, por cuanto no se trata de una afección exclusiva de la serie roja. Pero el uso ha hecho que el termino anemia aplásica se halla generalizado, en detrimento del más idóneo de aplasia medular. (.39.)

En 1888, Paúl Ehrlich refirió el caso de una mujer de 21 años que falleció a consecuencia de una profunda anemia o neutropenia. En el examen necrótico se descubrió que la médula ósea era amarilla e hipocelular. Se trataba probablemente de la primera descripción de esta enfermedad, pero hasta la introducción del examen medular in vivo, en la década de 1930, no se deslindó este proceso de otras causas de insuficiencia medular, tales como la mielofibrosis y hematopoyesis ineficaz(.39.)

El concepto actual del termino anemia aplásica incluye no solamente el cuadro agudo y fulminante descrito por Ehrlich, sino también los cuadros clínicos de pancitopenia con aplasia medular con curso crónico pudiendo ser idiopática o adquirida en relación a la

existencia o no de exposición de agentes tóxicos de la medula ósea. También se han observado casos similares que se inician en la infancia, de tipo familiar y usualmente asociado con malformaciones congénitas como es el caso de anemia de Fanconi. (.96.)

## CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA (.39.)

### A Aplasia medular ideopatica

### B Aplasia medular secundaria

- Radiaciones ionizantes
- Medicamentos
  - Efecto regular (dosis dependiente)
    - Citostaticos
    - Radiación ionizada
    - Antimetabolitos
  - Reacción idiosincrásica
    - Cloranfenicol, Antirreumáticos, Sales de oro, Otros
- Benzol y otros tóxicos industriales
- Virus
  - Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa)
  - Hepatitis B y C
  - Parvovirus B19
  - Citomegalovirus
  - Virus del SIDA
- Enfermedades inmunológicas
- Fascitis eosinofílica
- Hipoinmunoglobulinemia
- Timoma

- Enfermedad de injerto contra el huésped
- Hemoglobinuria paroxística nocturna
- Embarazo

## **C Aplasia constitucional (anemia de Fanconi)**

### 2.2.2. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia, así como la distribución por edad y sexo varían notablemente de un país a otro. Durante los recientes años, la Unidad de Epidemiología de Boston ha promovido una investigación cooperativa internacional, con gran rigor metodológico, acerca de la incidencia de la anemia aplásica en Europa occidental e Israel. Las ciudades o países que sirvieron de base para dicho estudio fueron Berlín, Barcelona, Israel, Milán, Budapest, Sofía y Estocolmo/Uppsala. De dichos análisis en una población superior a 20 millones de habitantes se desprende que la incidencia de aplasia medular es inferior a lo que se había referido en estudios previos. Mientras en una serie de observaciones más antiguas, dicha incidencia se situaba en 4 y 25 casos nuevos por año y millón de habitantes, en el estudio cooperativo internacional, la incidencia era inferior a 3 casos nuevos por año y millón de habitantes(.101.). Estas diferencias no son debidas a que la incidencia haya variado sustancialmente de una época a otra (aunque haya disminuido el empleo de algunos fármacos mielotóxicos), sino más bien al distinto enfoque metodológico.

La aplasia medular no muestra predominio por sexos y puede aparecer a cualquier edad. La incidencia aumenta con el transcurso de la vida siendo claramente superior después de los 55 años. En algunas regiones se advierte, además, un pico en los varones jóvenes, entre 15 y 25 años de edad.

En el extremo oriente, particularmente en el sudeste asiático, la incidencia es mucho mayor a 25/1`000,000hab., probablemente tres o cuatro veces mas que en Europa Occidental y Estados Unidos; más que a factores raciales, puesto que los inmigrantes estadounidenses, procedentes de aquellas regiones geográficas, presentan la misma incidencia que los

nativos, se debe a factores ambientales, sean del tipo tóxico químico o infeccioso. La incidencia es mayor en Oriente que en Occidente y parece estar ligada a factores ambientales y no a genéticos, pues diferentes grupos étnicos, en una misma región, presentan similar incidencia, como ocurre con los japoneses que viven en Hawai. En general la incidencia es de 2 a 6 casos por millón de habitantes y año en la mayoría de estudios.(.34.)

### 2.2.2 ETIOLOGÍA

En cerca de la mitad de los casos de anemia aplásica no se encuentra ninguna etiología en el interrogatorio del paciente y se denominan casos de anemia aplásica ideopática.(.96.) Como cabe advertir, este proceso se ha relacionado con numerosas causas. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones esta relación etiológica no puede establecerse con firmeza, sino únicamente sospechar con mayor o menor verosimilitud. Cuando no se puede ni si quiera tener una presunción etiológica, designamos la aplasia medular como ideopática o sin causa conocida, situación que suele producirse en la práctica clínica en más del 50% de los casos.(.39.)

Existen varios agentes que causan daño a la médula ósea en relación con la dosis, entre los que han de señalarse radiaciones ionizantes, antineoplásicos y derivados de benceno. La lesión causada a la médula ósea por estas sustancias depende de la dosis y, en la mayoría de los casos, es reversible. Otros agentes causantes son aquellos que producen daño medular independientemente de la dosis; en estos casos, la eliminación del agente no siempre resuelve la hipoplasia(.80.). El cuadro 2.2.3 muestra algunas de las sustancias que producen anemia aplásica.

### **CUADRO 2.2.3 SUSTANCIAS QUE PUEDEN PRODUCIR ANEMIA APLÁSICA (.96.)**

---

A. Sustancias que siempre producen anemia aplásica si se administran a dosis y tiempo suficientes

Radiación ionizada: Radioterapia isótopos radiactivos.

Agentes citostaticos: mostaza nitrogenada y derivados, vinblastina-vincristina.

Antimetabolitos: 6 mercaptopurina, metotrexate.

B. Sustancias que ocasionalmente producen anemia aplásica

Antibacterianos: cloranfenicol - sulfas; Analgésicos fenilbutazona - oxifenilbutazona.

Hipoglicemiantes orales: tobutamida, carbutamida, clorpropamida.

Sedantes y tranquilizantes: meprobamato - clorpromazina

Antitiroideos: propiluracilo - tiuracilo

Solventes: derivados del benceno; Insecticidas: clordano - lindano

otros: compuestos de oro, atebrina, pirimetamina

---

No es tan sencillo adjudicar un agente específico para la anemia aplásica. El International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study acepta como causa probable de la entidad el contacto con sustancias químicas que ocurre como mínimo durante 29 días en un periodo de 180 días previos a la admisión del enfermo. Los insecticidas con gran frecuencia se identifican como causantes de hipoplasia medular en México, Sánchez Medal y colaboradores encontraron contacto con DDT y DDVP en 24% de los pacientes con anemia aplásica y contacto con cloranfenicol en 7%. Estas experiencias contrastan con lo que se informa en los países de Oriente y Europa, así como en los Estados Unidos, donde se considera que el cloranfenicol tiene una relación causal en uno de cada 2.5 enfermos. En China, una de cada 60000 personas que recibe cloranfenicol desarrolla anemia aplásica. En Estados Unidos, el antibiótico desempeña un papel causal en 43 % de los casos, en tanto que los insecticidas se asocian con 6.5%. (.80.)

Los analgésicos constituyen agentes que con frecuencia se relaciona con hipoplasia medular. La indometacina es el fármaco más comúnmente involucrado (12.7%); el diclofenaco se asocia con 8.8% y la butazona, con 8.7 %. Se considera que el riesgo de



adquirir anemia aplásica con butazona es 400 veces más alto en la población no expuesta. El mismo riesgo se corre con anticonvulsivantes. La relación de hipoplasia medular con hepatitis es cada vez más evidente. Actualmente se considera que uno de cada mil enfermos de hepatitis desarrolla anemia aplásica.(.80.)

## Medicamentos

1 Citostáticos.- los citostáticos son capaces de causar anemia aplásica de modo regular, siempre que se administre en dosis y tiempo suficiente. Su efecto se ejerce directamente sobre el DNA (alquilantes) o alguna fase de la síntesis de dicha macromolécula (p. Ej., antipurinicos o antipirimidínicos). La administración repetida puede agotar las reservas medulares en stem cells y conducir a una aplasia crónica.

2 Cloramfenicol . - esta droga se introdujo al mercado en 1948. por su efectividad terapéutica, amplio espectro, facilidad de administración y bajo costo se popularizó su empleo. Produce dos tipos de anemia aplásica como:

a) **Anemia aplásica tardía:** en 1952 se publicaron los primeros casos. En el presente se han informado centenares de casos. La pancitopenia y la anemia suelen aparecer de 3 a 6 meses de haber recibido la droga. La acción toxica es independiente de la dosis y de la vía de administración y se pueden presentar en quienes la reciben por primera vez o repetición. Se caracteriza por su agresividad y ser rápidamente fatal. Cerca del 80% mueren antes de los 10 meses. Su frecuencia es escasa. El riesgo actual de desarrollar anemia aplásica tardía después de recibir la droga, se calcula en 1 a 20.000 o 30.000 pacientes, frecuencia 13 veces mayor de lo esperado en la anemia aplásica ideopática. La causa más probable es una predisposición genética bioquímicamente determinada. Ha sido descrita en gemelos idénticos.(.39.)

b) **Anemia aplásica aguda secundaria a cloranfenicol:** es común y suele presentarse cuando se administra a dosis mayor de 30 mg. por kilo de peso/día, durante más de una

semana. Inicialmente hay celularidad medular normal, freno en la maduración, vacuolización de los proeritroblastos, plasmocitosis, elevación del hierro sérico, aumento de la saturación de la transferrina, retardo en la aclaración del hierro reticulocitopenia y anemia. Si la administración de la droga se continua, se produce pancitopenia y aplasia medular. La toxicidad medular es reversible a la suspensión de la droga. Se debe al efecto farmacológico que produce daño a la mitocondria e inhibición de la síntesis de proteínas.(.96.)

La forma más grave de insuficiencia medular relacionada con el cloranfenicol es una reacción “idiosincrásica”. Este es el fármaco aislado que más se ha incriminado en casos de anemia aplásica. Estos pacientes presentan pancitopenia intensa y, a menudo, aplasia medular irreversible y mortal. Esta complicación se calcula que tiene lugar aproximadamente en uno de cada 50 000 pacientes tratados con el fármaco. La aparición de anemia aplásica no parece estar relacionada con la dosis o con la duración de la administración. Esta aplasia medular no se puede prever ni evitar mediante controles hematológicos, ya que puede aparecer después de la suspensión del tratamiento. Desgraciadamente, se han producido muchos casos de anemia aplásica mortal en pacientes que recibieron cloranfenicol por razones banales o dudosas. Por tanto, no se debe utilizar este antibiótico cuando se disponga de alternativas razonables.(.34.)

3. Otros medicamentos: Otros fármacos no relacionados pueden ser responsables de la aparición de anemia aplásica. Estos agentes pueden clasificarse en dos clases: aquellos en los que se han descrito diversos casos y, por tanto, se ha demostrado un potencial tóxico definido, y aquellos en los que sólo se han descrito algunos casos y, por tanto, en el momento actual solo existe la posibilidad de potencial toxico entre los que podemos mencionar: fenitoina, fenilbutazona, quinacrina, sulfonamidas y sales de oro. El establecimiento de estas relaciones a menudo se hace más confuso por el hecho de que muchos de los pacientes han tomado múltiples fármacos.(.34.)

Entre los antimalaricos debe destacarse la Atebrina la cual en la Segunda Guerra Mundial tuvo incidencia de anemia aplásica mortal en el 3 por 100,000. En Colombia estamos

viendo con frecuencia la anemia aplásica por primetamina, empleada en el tratamiento de la malaria por *P. Falciparum* y en la toxoplasmosis, la cual inhibe la hidrofólico reductasa induciendo pancitopenia, medula megaloblastica y aplasia medular. (.96.)

También la anemia aplásica está asociada a ciertos tipos de sustancias tóxicas, infecciones, a causas congénitas e inmunitarias.

## **2.3 HEPATITIS MEDICAMENTOSA**

### **2.3.1. DEFINICIÓN**

La hepatitis es un proceso inflamatorio y necrótico de las células hepáticas que puede ser producido por toxinas, virus, gran diversidad de medicamentos y agentes químicos.(.82.)

La hepatotoxicidad es un diagnóstico infrecuente, no únicamente debido a su relativa rareza en comparación con otras etiologías de enfermedad hepática sino a la ausencia de parámetros, clínicos o de laboratorio específicos. La dificultad diagnóstica se agrava por circunstancias tales como las alteraciones hepáticas que pueden llegar a producir enfermedades para las que se prescribió el tratamiento sospechoso (Ej. Infecciones bacterianas), el frecuente consumo simultáneo de fármacos, tratamientos subrepticios (automedicación, hierbas medicinales), o la información perdida (medicamentos olvidados) u ocultada en la anamnesis. (.77.)

Multitud de factores asociados como genéticos, edad, sexo, dieta, tabaco y alcohol, gestación, enfermedad preexistente y consumo simultáneo de otros fármacos, pueden interferir en el metabolismo hepático de los medicamentos; bien por actuar como inductores o inhibidores enzimáticos o por alterar los sistemas de detoxificación, exacerbando o atenuando el potencial hepatotóxico de un agente.(.77.)

El daño hepático idiosincrásico se sitúa entre 1/10.000 a 1/100.000 exposiciones (.73.)

### **2.3.2. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA**

Entre los múltiples efectos adversos de las medicaciones, la toxicosis hepátobiliar es una de las más frecuentes, y constituye el 5% de todas las reacciones registradas por fármacos. Los patrones clínicos y bioquímicos de la lesión pueden dar impresión de cualquier enfermedad hepática aguda o crónica. El producto del metabolismo de los medicamentos de los cuales suele esperarse que produzcan lesión hepática, de manera dependiente de la dosis, se denominan hepatotoxinas intrínsecas. Aunque el mecanismo preciso de la lesión hepática sigue mal definido, las hepatotoxinas intrínsecas y sus metabolitos por lo general lesionan a los hepatocitos mediante alteraciones estructurales y funcionales directas de los elementos subcelulares vitales. Las hepatotoxinas intrínsecas suelen producir un patrón zonal de lesión, que resulta de producción metabólica o acumulación en una región particular del lobulillo hepático. En contraste, las hepatotoxinas idiosincrásicas, que son producidas por el metabolismo de medicamentos que no suele esperarse que produzcan lesión hepática, producen de manera impredecible lesión hepática en un pequeño porcentaje de los individuos susceptibles. Estos agentes suelen causar lesión, con mediación inmunitaria, por una reacción de hipersensibilidad. Por tanto, el comienzo de la hepatotoxicosis idiosincrásica se retrasa de manera característica varias semanas, y se puede acompañar de fiebre, erupción, eosinofilia y granulomas hepáticos.(.53.)

### **2.3.3. ETIOLOGÍA**

Son muchos los fármacos y agentes químicos que pueden causar hepatitis indistinguible de la forma viral. Estas reacciones son idiosincrásicas, impredecibles y no dependen, por lo general, de la dosis.(.82.)

El hígado tiene una gran capacidad de reserva funcional, por lo cual su funcionamiento no se altera cuando sólo existen lesiones localizadas o focales. La capacidad de reserva se sobrepasa cuando el daño afecta el órgano de manera difusa, dando origen a una serie de perturbaciones fisiológicas con expresión clínica y bioquímica que constituyen el síndrome de insuficiencia hepática.(.82.)

No todas las reacciones medicamentosas adversas del hígado pueden catalogarse como

tóxicas o idiosincrásicas. Por ejemplo, los anticonceptivos orales, que combinan estrógenos y gestagenos, pueden alterar la función hepática e incluso producir ictericia. Sin embargo, no producen necrosis ni infiltración grasa; las manifestaciones de hipersensibilidad suelen estar ausentes y la susceptibilidad de desarrollar colestasis inducida por anticonceptivos orales parece estar determinada genéticamente.

Los fármacos y químicos que causan daño directo desencadenan reacciones reproducibles a dosis dependiente. La gran mayoría de las personas expuestas sufren daño que se manifiesta varios días después de la exposición. Por su parte, los hepatotóxicos, por idiosincrasia, causan daño difícilmente reproducible, afectan sólo a la minoría de las personas expuestas; pueden ser o no dosis dependiente y usualmente requieren varias semanas de exposición antes de que se manifiesten los síntomas clínicos. Esta clase de respuesta es una reacción de hipersensibilidad inmunológica que se acompaña de hipertermia, linfadenopatía, artritis o artralgiás, *rash* y eosinofilia. En todo caso, se reconoce una predisposición inmunológica individual en donde participa el complejo mayor de histocompatibilidad de los leucocitos HLA.(34.)

Ante la injuria, la célula hepática interpone mecanismos de defensa que incluyen la acción enzimática de las glutatión -S- transferasas, peroxidasas, hidrolasas y glucuronil transferasas. Es posible que la deficiencia genética de estas sustancias sean las determinantes de la susceptibilidad al daño por medicamentos (Cuadro 2.3.3.1).(82.)

<b>CUADRO 2.3.3.1 PRINCIPALES LESIONES HISTOPATOLOGICAS HEPATOCELULARES CAUSADAS POR MEDICAMENTOS Y SU CORRELACION CON ALTERACIONES BIOQUÍMICAS(82.)</b>			
Tipo de lesión	Aminotransferasa	Fosfatasa alcalina	Ejemplo
Necrosis aguda	Aum. 10-500 veces	Aum. 1-2 veces	AINES - tetracloruro de carbono Antituberculosos, anticonvulsivantes Etanol
Hepatitis aguda	Aum. 10-200 veces	Aum. 1-2 veces	
Colestasis	Aum. 5-10 veces	Aum. 1-3 veces	

#### **2.3.4. CARACTERÍSTICAS DE ALGUNAS REACCIONES HEPATOTOXICAS INDUCIDAS POR DROGAS**

Aunque la mayoría de los efectos hepatotóxicos involucran la necrosis del hepatocito, algunas drogas dañan los conductos de la bilis o los canalículos causando colestasis sin daño marcado de los hepatocitos. Otros agentes terapéuticos afectan las células del endotelio (produciendo enfermedad veno-oclusiva o fibrosis) acumulación de grasa en las células del Ito o causa un modelo particular de lesión hepática afectando a múltiples células. La manera más práctica de categorizar las reacciones que ocasionan una lesión hepática es según el tipo de reacción observada, que toma en cuenta los cambios histológicos y el tipo de célula que está involucrada, así como el cuadro clínico(.34.).

##### **Fármacos que producen hepatotoxicidad**

- **Paracetamol**

El paracetamol produce una necrosis hepática centrolobulillar grave cuando se ingiere en dosis altas, ya sea con fines suicidas o accidentales por niños. Una dosis única de 10 a 15 g. a veces menos, puede producir manifestaciones clínicas de lesión hepática. El acetaminofen es ejemplo de un agente que causa una reacción tóxica directa. La ingestión de 25 g o más suele producir (aunque no de forma obligada) una enfermedad mortal fulminante. Las concentraciones sanguíneas de paracetamol guardan relación con la lesión hepática (concentraciones superiores a 300 ug/mL al cabo de 4 horas de ingestión predicen la aparición de una alteración grave, mientras que por debajo de 150 ug/mL hacen muy improbable que se desarrolle lesión hepática). Al cabo de 4 a 12 horas de la ingestión aparecen las primeras manifestaciones, consistentes en náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y shock. Estas manifestaciones han cedido al cabo de 24 a 48 horas, momento en que la alteración hepática se hace evidente. Sin embargo, la máxima intensidad de las alteraciones y de la insuficiencia hepática no se produce hasta pasados los 4 a 6 días de la ingestión. Puede aparecer insuficiencia renal y alteración miocárdica.

La hepatotoxicidad por paracetamol se debe a un metabolito tóxico reactivo (N-acetil-p-benzoquinona) que se origina a partir del fármaco original por la actuación del sistema

oxidativo de función mixta, citocromo P 450 de los hepatocitos. Este metabolito es destoxificado por conjugación del glutatión. Cuando se forman cantidades excesivas del metabolito, la disponibilidad hepática del glutatión disminuye y el metabolito se une de forma covalente a macromoléculas nucleofílicas del hepatocito. Se considera que este proceso desemboca en necrosis hepática; el mecanismo y la secuencia exacta de los acontecimientos se desconocen. La lesión hepática puede verse potenciada por la administración previa de alcohol o de otros fármacos, por procesos que estimulan el sistema oxidativo de función mixta o por trastornos que reducen el contenido hepático de glutatión, como la desnutrición, una dosis baja como 2 g puede ser ya tóxica en alcohólicos crónicos. Las personas que sobreviven a una intoxicación aguda por paracetamol no suelen presentar secuelas hepáticas. En algunos enfermos, la administración repetida o prolongada de dosis terapéuticas de paracetamol parece haber sido responsable de la hepatitis crónica activa o de cirrosis.(.34.)

- **Isoniazida**

De 15 al 20 por ciento de pacientes que reciben isoniazida como un solo agente profiláctico contra la tuberculosis pueden haber aumentado sus niveles de alanina y aspartato aminotransferasas en suero, este fenómeno parece ser una respuesta de adaptación a un metabolito tóxico del medicamento, pero solo 1 % tiene necrosis hepática severa para requerir el retiro de la droga. Varios factores comunes explican las reacciones que se observan: primero, el uso simultáneo con alcohol o rifampicina puede aumentar la toxicidad de isoniazida; Segundo, las personas mayores pueden tener más probabilidades de presentar reacciones tóxicas que las personas jóvenes (.81.); Tercero, las diferencias genéticas son importantes, así personas que son acetiladoras rápidas de isoniazida, tienen una probabilidad aumentada de reacciones tóxicas, que son el resultado de la formación de acetilhidrazina que se transforma, por el citocromo P450, en un metabolito reactivo.

Hasta un 20% de pacientes que reciben isoniazida pueden presentar inicialmente (uno a dos meses) una elevación de transaminasas inferior a 200 mU/ml, la que es transitoria en la mayor parte de ellos. La mayoría de los pacientes no presentan daño hepático, las enzimas regresan rápidamente a niveles normales y sólo el 1% presenta una hepatitis clínica.(.20.)

Un estudio realizado durante siete años, con pacientes que recibían terapia profiláctica contra la tuberculosis, de un total de 11,141 casos, 11 pacientes sufren hepatotoxicidad por isoniazida durante el tratamiento preventivo, un 73 % de la reacción de hepatotoxicidad se presenta en mujeres, con un rango de edad de 27-67 años y en los 11 casos la hepatotoxicidad apareció antes de cumplir los tres meses de iniciar la terapia. (.63.)

Aunque la rifampicina puede poseer un potencial efecto hepatotóxico, es difícil demostrarlo porque normalmente no se administra sola. Puede precipitar el inicio, o acrecentar la hepatotoxicidad de la isoniazida, cuando los dos medicamentos se usan juntos.(.56.)

El principal efecto adverso de la pirazinamida es una reacción hepática. La Hepatotoxicidad parece estar relacionada con la dosis, y puede aparecer en cualquier momento de la terapia(.59.). Las dosis diarias parecen presentar un mayor riesgo que dosis semanales(.56.).

- **Fenitoina**

La fenitoina medicamento fundamental para el tratamiento de los trastornos convulsivos, ha sido relacionada, en ocasiones, con la aparición de una lesión hepática similar a la hepatitis grave, que en algunos casos ha desembocado en insuficiencia hepática fulminante. En muchos pacientes, la hepatitis se acompaña de fiebre elevada, linfadenopatías, reacciones cutáneas (síndrome de Stevens Jonson o dermatitis exfoliativa), leucocitosis y eosinofilia, lo que sugiere un mecanismo inmunitario de hipersensibilidad. A pesar de estas observaciones también hay datos que indican que la causa de lesión hepática podría consistir en un mecanismo metabólico idiosincrásico. La fenitoina es transformada en el hígado , mediante el sistema del citocromo P 450 , en metabolitos entre los que figuran los aneróxidos, que son compuestos electrofilicos muy reactivos. Normalmente, estos metabolitos son a su vez transformados por epoxidos hidrolasas. Una deficiencia genética o adquirida de la actividad epóxido hidrolasa permitiría que los aneróxidos establezcan enlaces covalentes con macromoléculas hepáticas, produciendo, de este modo, lesión hepática. Con independencia de cual sea el mecanismo, la lesión hepática suele ponerse de manifiesto antes de transcurridos dos meses desde el comienzo del tratamiento con



fenitoina.(.34.)

- **Clorpromacina**

La hepatotoxicidad por clorpromacina es una reacción colestásica idiosincrásica. Alrededor del 1 % de los pacientes que reciben clorpromacina presentan colestasis intrahepática con ictericia, al cabo de 1 a 4 semanas del tratamiento. En raras ocasiones se ha detectado la aparición de ictericia tras una dosis. Son frecuentes las reacciones anictéricas. El comienzo puede ser súbito, con fiebre, erupción cutánea, artralgia, linfadenopatías, náuseas, vómitos y dolor epigástrico o el hipocondrio derecho. El prurito puede preceder a la aparición de ictericia, orinas oscuras o heces hipopigmentadas. Puede haber eosinofilia, con o sin leucocitosis moderada, y se detectan también hiperbilirrubinemia conjugada, una elevación moderada de fosfatasa alcalina sérica y ligeros aumentos de las concentraciones de la aminotransferasa (100 a 200 unidades). La ictericia y el prurito suelen ceder al cabo de 4 a 8 semanas de suspender el fármaco, sin que queden secuelas, y los fallecimientos son raros. En un pequeño grupo de pacientes la ictericia se prolonga durante meses o años. (.34.)

- **Trimetoprim-Sulfametoxazol**

La hepatotoxicidad por Trimetoprim-Sulfametoxazol es una reacción idiosincrásica, la hepatotoxicidad por esta droga es una eventualidad impredecible, pero cuando, aparece lo hace tras un periodo de latencia relativamente constante, de varias semanas de duración y se acompaña a menudo de eosinofilia, erupción cutánea y otros rasgos propios de una reacción de hipersensibilidad. Bioquímica e histológicamente predominan los rasgos de necrosis hepatocelular, pero las manifestaciones de colestasis son bastante frecuentes. En la mayoría de los casos, la lesión hepática se resuelve espontáneamente, pero se han producido algunos casos mortales.(.34.)

## 2.4 GASTRITIS HEMORRÁGICA

### 2.4.1 DEFINICION

Forma de gastritis aguda causada habitualmente por un agente tóxico, como el alcohol, el ácido acetilsalicílico u otros fármacos, o por toxinas bacterianas que irritan la mucosa del estómago (18).

Proceso relativamente frecuente, caracterizado por lesiones hemorrágicas a lo largo de la mucosa gástrica, debido a erosiones (que no sobrepasan la muscularis mucosae) (.24.). La gastritis hemorrágica es también llamada gastritis aguda erosiva. Estos términos reflejan la hemorragia procedente de la mucosa, se encuentra casi siempre en estos tipos de gastritis y la característica pérdida de la integridad de la mucosa (erosión) que acompaña a la lesión inflamatoria. El estudio macroscópico demuestra edema, friabilidad de la mucosa, erosiones y puntos sangrantes con extravasación hemática de la mucosa y en la luz del estomago. Las erosiones y los puntos sangrantes pueden distribuirse de forma difusa por toda la mucosa o pueden localizarse en el cuerpo o en el antro gástrico.(.34.)

### 2.4.2.- INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGIA:

La gastritis aguda hemorrágica puede desarrollarse sin una explicación obvia, pero lo más probable es que lo haga en determinadas circunstancias clínicas específicas. Suele asociarse con enfermedades graves o con la administración de algunos fármacos. Se ha calculado que aparece hasta en un 80 a 90% de los pacientes hospitalizados en estado crítico. (.34.)

La causa más frecuente e importante de gastritis aguda erosiva es la asociada con la ingestión de fármacos como la aspirina y AINEs. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen uno de los grupos farmacológicos de mayor uso clínico en el mundo (.27,78.), estimándose en más de 100 millones el número de prescripciones anuales que se realizan en EEUU (.19,46.)

Los efectos indeseables más frecuentemente asociados con el consumo de AINEs son los digestivos y el daño mas frecuentemente observado se sitúan en el estómago, aunque otros

tramos del tubo digestivo pueden verse implicados. El elevado consumo de estos fármacos en la población general, especialmente a partir de la sexta década de la vida (alrededor del 40 % de los consumidores)(30,37), acarrea una elevada incidencia de sintomatología digestiva y un mayor riesgo de complicaciones graves(.45.).

En Los Estados Unidos, los AINEs son responsables del 27.6 % de las hemorragias digestivas, con una incidencia de 160 casos por cada 100.000 habitantes/año y una mortalidad del 7.65 %(.29.). El consumo de AINEs se relaciona con un aumento de las necesidades de cirugía digestiva de urgencia y de la mortalidad. En ambos casos por una mayor incidencia de hemorragias, lo que parece depender más de la dosis administrada, que de la duración del tratamiento(.4.).

El 50% de las alteraciones producidas en la gastroenteropatía por AINEs son asintomáticas(.75.), aunque el 60% de los consumidores crónicos desarrollan, al menos, erosiones de la mucosa gástrica(.4.).

### **2.4.3.- ETIOLOGÍA.-**

La gastritis hemorrágica se produce por ingestión de fármacos, como ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios, eritromicina, esteroides o por sustancias agresoras (alcohol, ácidos biliares y otros).(64.) Estos agentes interrumpen la barrera de la mucosa gástrica, que en circunstancias normales impide la difusión retrograda de los iones de hidrógeno, desde la luz de la mucosa gástrica ( a pesar y en contra de la enorme gradiente de concentración de H<sup>+</sup>). La causa más frecuente e importante de gastritis aguda erosiva es la toma de aspirina o de otros AINEs. Estos medicamentos inhiben la actividad de la ciclooxigenasa de la mucosa gástrica, reduciendo con ello la síntesis de prostaglandinas endógenas y, por lo tanto, de los niveles en los tejidos de estas prostaglandinas. Otro mecanismo propuesto para la lesión de la mucosa gastrointestinal provocada por la aspirina es, a través de los efectos del salicilato sódico, producto circulante del metabolismo de la aspirina, que es tóxico para la respiración de las mitocondrias y para la fosforilación oxidativa de las células.(.34.)

La lesión producida por el etanol se asocia sobre todo con hemorragias subepiteliales con

edema adyacente y sólo un moderado aumento de las células inflamatorias en la mucosa. No se conoce bien por que el alcohol lesiona la mucosa gástrica, si bien se ha propuesto que, la lesión celular se debe a las propiedades lipofílicas y lipolíticas del alcohol, a la interrupción de la formación de la mucosa gástrica o una lesión directa de los pequeños vasos sanguíneos de la mucosa.

El ácido acetil salicílico es utilizado en los protocolos sobre la profilaxis del 1ª y 2ª del infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular y es utilizado en distintos países (87,92,85,89,88), incluyen fundamentalmente a pacientes mayores de 50 años.

Las pautas profilácticas actuales utilizan dosis bajas de AAS . Sin embargo Weil y Cols en un estudio controlado observan que ninguna dosis de AAS está exenta de riesgo de sangrado (.99.), incluso dosis de 30 mg utilizadas en el protocolo alemán han producido hemorragia digestiva.

El riesgo relativo de presentar sangrado gástrico por aspirina con dosis  $\leq$  de 250mg/24h es de 3.1 (.41.). En un estudio sobre el riesgo de hemorragia gastrointestinal relacionados con el uso prolongado de aspirina, en donde el 74% de los pacientes eran varones, y las dosis usadas eran entre 50 - 1500mg/día, la hemorragia gastrointestinal ocurrió en el 2.3% de los pacientes que recibieron aspirina y en 1.45% en pacientes que recibieron el placebo (.17.)

La gastritis hemorrágica se relaciona también con enfermedades graves (traumatismo, quemaduras extensas, septicemia, choque e insuficiencia renal, respiratoria o hepática) (.64.)

Los mecanismos responsables de las gastritis aguda erosiva, que se asocia con enfermedades también conocida como gastritis por estrés, no están completamente dilucidados; sin embargo entre los factores más importantes parecen encontrarse la isquemia de la mucosa gástrica, la difusión de ácido, desde la luz gástrica a los tejidos de la mucosa y quizás, en algunas formas, los ácidos biliares y otras secreciones pancreáticas y duodenales que pueden refluir hacia la luz del estomago. La isquemia de la mucosa y la existencia de la luz gástrica, son elementos claramente fundamentales en la etiopatogenia de la gastritis por estrés.(.34.)

La evolución de la gastritis aguda hemorrágica es individual para cada caso y dependerá de la causa, enfermedades concomitantes, edad y cantidad de sangre perdida. (.64.)