

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES PROVOCADO POR FARMACOS

El tracto alimentario, el más grande sistema orgánico del cuerpo, es un sistema continuo que se extiende desde el esófago hasta el recto. El sistema gastrointestinal puede ser dividido en tracto gastrointestinal superior e inferior. El tracto gastrointestinal superior consiste en el esófago, estómago e intestino delgado, el que a su vez se subdivide en duodeno, yeyuno e íleon. El tracto gastrointestinal inferior se compone del intestino grueso, el que a su vez comprende al ciego, el colon ascendente, el colon transverso, el colon descendente, el colon sigmoideo y el recto. La función gastrointestinal puede alterarse por el efecto de drogas, estimulación neuro humoral, agentes patógenos y toxinas, ocasionando una disfunción en la absorción, motilidad y procesos secretorios normales del intestino. Existen drogas que pueden influenciar directa o indirectamente la actividad gastrointestinal, modulan la secreción y motilidad y son frecuentemente usadas en el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

Desde una perspectiva farmacológica el tracto gastrointestinal desempeña una importante función adicional: la absorción sistémica de drogas administradas por vía oral o rectal.

El tracto gastrointestinal se encuentra en riesgo de ser dañado por contacto directo de las drogas administradas por vía oral o por sus efectos sistémicos. Efectos adversos comunes relacionados a medicamentos son la gastritis erosiva, la úlcera y la diarrea, las consecuencias pueden llevar a serias complicaciones.

Efectos adversos gástricos de los medicamentos:

Naúseas, vómitos, anorexia

Las náuseas, vómitos, molestias epigástricas y/o anorexia, son efectos adversos descritos para casi todos los fármacos. Casi siempre son síntomas banales y su consecuencia más seria podría ser el abandono del tratamiento.

Gastritis erosiva y úlcera

Muchos fármacos pueden producir erosiones y ulceraciones del tracto GI (alcohol, aspirina, corticoides, cloruro de potasio). Los analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son utilizados por millones y por mucho tiempo y pueden causar lesión aguda y crónica de la mucosa del tracto GI. Los estudios endoscópicos de lesiones agudas producidas por drogas son mejor caracterizados con aspirina, muestran el desarrollo de hemorragia submucosa o sangrado activo dentro de las 2 horas de ingestión de la droga. La lesión gastroduodenal aguda puede disminuirse con la administración de esta sustancia con cubierta entérica. La terapia profiláctica con misoprostol (Citotec) que es un análogo de PgE 1 con propiedades citoprotectoras y antisecretorias, disminuye la incidencia de úlcera en pacientes con osteoartritis que toman AINEs continuamente y padecen dolor abdominal.

Diarrea producida por drogas

El estado diarreico más serio inducido por drogas es la colitis pseudomembranosa inducida por *Clostridium difficile*. La mayoría de los pacientes con diarrea por antibióticos la misma comienza durante la administración del antibiótico y termina en menos de una semana de suspendido el tratamiento. Un pequeño porcentaje de pacientes puede desarrollar diarrea severa con evidencia de colitis invasiva (fiebre, tenesmus, mucus o heces sanguinolentas) que persiste después de suspender el antibiótico. Los pacientes en general son geriátricos y hospitalizados, la flora fecal es condicionada por el antibiótico y adquieren la infección con *C. difficile* como superinfección nosocomial. Los antibióticos más frecuentemente implicados son ampicilina o amoxicilina, clindamicina y cefalosporinas. Los estudios de laboratorio pueden revelar hipoalbuminemia, la sigmoidoscopia flexible muestra la pseudomembrana de 3-20 mm bordeando la mucosa colónica normal o hiperémica. Los estudios microbiológicos revelan toxinas de *C. difficile* en las heces. La terapia consiste en suspender el antibiótico, mantener hidratación y nutrición adecuada. Tanto vancomicina como metronidazol por vía oral son efectivos.

Drogas que afectan la acidez gástrica

El uso de ciertas medicaciones como aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides (AINEs) se asocian con acidez gástrica y úlcera péptica.

Antiácidos

Los antiácidos reducen la acidez de los fluidos gástricos por neutralizar la secreción gástrica. Muchos compuestos y combinaciones con antiácidos están disponibles para uso clínico, ellos varían en su potencia para neutralizar el ácido gástrico y se relacionan con efectos adversos. Las dosis de antiácidos fueron descritas como volumen (ml) administrado y/o tolerado por el paciente con poca atención si fue equipotente en los diferentes productos usados. Fordtran y colaboradores en un importante estudio definieron la marcada variabilidad en la potencia antiácida, documentando que todos los antiácidos no neutralizan igualmente a dosis similares.

Bicarbonato de sodio

La reacción química de bicarbonato de sodio y ácido gástrico resulta en la formación de cloruro de sodio, agua y dióxido de carbono. Eleva rápidamente el pH intragástrico a valores 7-8, esto explica el rápido alivio sintomático. Su efecto es de corta duración y puede resultar en una retención de líquido y alcalosis sistémica y el síndrome alcali-leche. Por estas razones el bicarbonato de sodio es raramente utilizado hoy en la terapia antiácida y si se utiliza como antiácido se debe evitar el tratamiento crónico o prolongado.

Carbonato de calcio

Al igual que el bicarbonato de sodio, el carbonato de calcio es un antiácido potente y de rápida acción. Aunque estas dos características farmacológicas deseables del carbonato de calcio parecerían que lo ubican como droga de elección, los efectos adversos y los relacionados al efecto rebote han limitado el uso de esta droga. El carbonato de calcio reacciona con el ácido gástrico formando cloruro de calcio, agua y dióxido de carbono. La mayoría del cloruro de calcio es reconvertido en carbonato de calcio insoluble en el intestino delgado. Aproximadamente el 10% del carbonato de calcio formado es rápidamente absorbido a la circulación sistémica pudiendo

producir una absorción substancial de calcio y llevar a una hipercalcemia, hipercalciuria y depósitos de calcio en el riñón.

Hidróxido de magnesio

Muchas sales de magnesio, incluyendo óxido, carbonato, hidróxido y trisilicato, poseen propiedades antiácidas. Los antiácidos que contienen magnesio reaccionan con el ácido formando cloruro de magnesio y agua. El magnesio también forma sales insolubles responsables de la diarrea asociada a los antiácidos que contienen magnesio. Estas sales de magnesio producen catarsis osmóticamente. El hidróxido de magnesio induce la secreción de colecistokinina, con la consiguiente contracción de la vesícula biliar y relajación del esfínter de Oddi (efecto colagogo), lo cual contribuye al efecto laxante de este agente. Además parte del magnesio administrado es absorbido sistémicamente como cloruro de magnesio que generalmente es rápidamente eliminado del cuerpo por los riñones en individuos con función renal normal.

Efectos adversos de los antiácidos:

Las complicaciones gastrointestinales incluyendo diarrea y constipación son los efectos adversos más comunes asociados a la terapia con antiácidos. Las sales de magnesio se asocian más frecuentemente a diarrea de tipo osmótica dosis-dependiente, mientras que las sales de aluminio y calcio son más frecuentemente asociadas a constipación.

Con la excepción del fosfato de aluminio, todos los antiácidos que contienen aluminio forman sales insolubles con fosfato, presentes en el tracto gastrointestinal. Esta reacción reduce la absorción sistémica de fosfato y si la droga es tomada por períodos prolongados puede llevar a una hipofosfatemia.

Efectos adversos clínicamente importantes asociados con la absorción de antiácidos se observan más frecuentemente en pacientes que reciben tratamientos prolongados y altas dosis o con riñón inmaduro o función renal comprometida.

Medicamentos que pueden causar constipación.

- Antiácidos (con Ca o Al)
- Anticolinérgicos (atropina)
- Antihistaminicos H1 (difenhidramina)
- Antidepresivos tricíclicos
- Diuréticos (hipocalemia)
- Metales pesados (plomo, hierro)
- Opiáceos
- Fenotiazina (efectos anticolinérgicos)
- Resinas polistirene (colestiramina)

La constipación puede ser el resultado de defectos en el llenado o el vaciamiento del recto, que puede ser producido por uso de drogas (opiáceos) o por enfermedades (hipotiroidismo), o por obstrucción intestinal o estasis colónica causada por anomalías estructurales o por la enfermedad de Hirschprung. Los laxantes son comúnmente usados para el tratamiento de la constipación ocasional o crónica.

Los laxantes deben utilizarse por cortos períodos, no más de una semana. El uso crónico de laxantes estimulantes puede producir dependencia (síndrome de abuso de laxantes), pudiendo producirse desbalance de líquidos y electrolitos, esteatorrea, osteomalacia, colon catártico y deficiencia de vitaminas y minerales. El uso crónico de laxantes de antraquinona puede producir debilidad de la función colónica. Los típicos síntomas del abuso de laxantes son dolor abdominal, debilidad, fatiga, sed, vómitos, edema, dolor óseo (por la osteomalacia), desbalance de fluidos y electrolitos, hipoalbuminemia (debido a la pérdida de proteínas por la gastroenteropatía) y síndromes semejantes a la colitis.

La administración oral de glucósidos de antraquinona se absorbe pobremente a nivel intestinal, luego de ser hidrolizados por bacterias colónicas ocurre una moderada absorción. Son eliminados por la orina, bilis, heces y leche. El efecto adverso más común de esta clase de laxantes son las excesivas contracciones intestinales y decoloración de la orina. El uso de compuestos a base de sen ha sido asociado con melanosis cólica que presumiblemente es una afección benigna.