

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

"ESTUDIO DEL EFECTO IRRITANTE DE TRES
ANTI - INFLAMATORIOS Y PLACEBO
SOBRE LA MUCOSA GASTRICA,
EVALUACION POR
GASTROSCOPIA Y BIOPSIA"

TESIS

Presentada a la Facultad de Ciencias
Médicas de la Universidad de San Carlos

Por

JULIA EUGENIA CRUZ ALARCON

En el acto de su investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS
- III. ANTECEDENTES
- IV. MATERIAL Y METODO
- V. CONSIDERACIONES GENERALES
- VI. RESULTADOS
- VII. ANALISIS
- VIII. DISCUSION
- IX. CONCLUSIONES
- X. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El manejo de las enfermedades reumáticas, es difícil y multidisciplinario, particularmente en las enfermedades del colágeno. Una de las facetas que pueden modificarse con el tratamiento medicamentoso en los procesos articulares es la del proceso inflamatorio; la inflamación en sí no es ni beneficiosa ni dañina para el paciente, simplemente es un mecanismo de defensa del individuo, sin embargo este componente inflamatorio de la artritis es el responsable del síntoma mas prominente para el paciente: Dolor.

Por esta razón desde hace muchos años se utilizan medicamentos anti-inflamatorios para el tratamiento de las enfermedades reumáticas, el prototipo de estos medicamentos continúa siendo el ácido acetil salicílico (aspirina) que fué introducida para su uso por Fremont-Smith P. en 1965. (1)

En el año de 1971 fué introducido al mercado el primer anti-inflamatorio de los llamados no esteroideos derivados del ácido propiónico, el Ibuprofen (Motrin), (2), desde entonces se han producido gran número de medicamentos similares, (2-4), todos con propiedades anti-inflamatorias y analgésicas parecidas, su principal ventaja sobre la aspirina ha sido la supuesta mejor tolerancia para la mucosa gástrica. Sin embargo existen pocos estudios objetivos que demuestran esta asunción clínica.

Decidimos entonces estudiar por Gastroscofia y biopsia, tres grupos de pacientes: Grupo I: Control (C), Grupo II: Artritis Reumatoide (AR) y Grupo III: Artritis Otros (O), para evaluar el grado de irritación gástrica producida por aspirina, placebo y dos anti-inflamatorios no esteroideos: Ibuprofen (Motrin) y Naproxeno (Naprosyn).

OBJETIVOS

1. Comprobar el efecto irritativo, de dos anti-inflamatorios no esteroideos sobre la mucosa gástrica, para determinar objetivamente si en efecto producen menos gastritis que la Aspirina.
2. Tratar de efectuar estudios propios aplicados a nuestra población.
3. Determinar si el grado de irritación gástrica - correlaciona con el tipo de reumatismo a tratar.
4. Comparar el efecto de dos conocidos anti-inflamatorios no esteroideos sobre la mucosa gástrica con aspirina la cuál es conocida por su alto grado de irritabilidad a la mucosa.
5. Comparar tambien con placebo (almidón), tratando de descartar otros factores no inherentes al medicamento.

ANTECEDENTES

Existen en el mercado numerosos medicamentos anti-inflamatorios y últimamente se han producido un grupo derivados del ácido propiónico llamado no esteroideos, ninguno de ellos supera a la aspirina en cuanto a su acción anti-inflamatoria, pero desafortunadamente el uso de la aspirina se ve limitado con frecuencia por la alta incidencia de irritación gástrica, por lo que continúa la búsqueda de nuevos productos que sean buenos anti-inflamatorios y analgésicos y que a la vez, produzcan menos problemas de irritación gástrica.

La selección del anti-inflamatorio a usarse en un paciente en particular depende del grado de tolerancia y costo ya que este último es generalmente alto y el tratamiento por lo menos en la artritis Reumatoide es prolongado.

MATERIAL Y METODO

MATERIAL:

Se escogieron 12 pacientes divididos en tres grupos de cuatro pacientes cada uno; el primer grupo (control) estuvo formado por cuatro estudiantes de medicina voluntarios sin enfermedad articular o gastrointestinal conocida. El segundo grupo formado por cuatro pacientes con diagnóstico comprobado de Artritis Reumatoide definitiva o clásica extraídos de la consulta externa de Reumatología del Hospital Roosevelt, y finalmente un tercer grupo de cuatro pacientes con problemas articulares no artritis Reumatoide también seleccionados al azar de los pacientes de la consulta externa de Reumatología del Hospital Roosevelt. (Ver tabla No. 1)

PROCEDIMIENTO:

Se dividieron los pacientes en 3 grupos de 4 cada uno como se indicó anteriormente. En los dos últimos grupos se tomó algunos pacientes que tuvieran antecedente de úlcera o gastritis. A los 3 grupos se les asignó al azar en forma doble ciega los siguientes anti-inflamatorios por una semana.

1. Placebo (P): 1 cápsula 3 veces al día
2. Motrin (M): 1 gragea 3 veces al día (400 mgs. TID)
3. Aspirina (A): 2 tabletas 4 veces al día (500 mgs. QID)
4. Naprosyn (N): 1 tableta 2 veces al día (200 mgs. BID)

A los 3 grupos se les efectuaron gastroscopías como sigue:

Gastroscopía No. 1 Una hora después de la primera dosis del medicamento asignado.

Gastroscopía No. 2 Una semana después de tratamiento consecutivo con el medicamento.

Se efectuaron biopsias de mucosa gástrica a todas las áreas sospechosas de gastritis, tanto el gastroscopista como el patólogo desconocían el diagnóstico o tratamiento. El patólogo no conocía los resultados de las gastroscopías.

EXCLUSIONES:

Se excluyeron pacientes alcohólicos o que estuvieran bajo tratamiento con otros medicamentos, a los pacientes con Artritis Reumatoide se les discontinuaron otros medicamentos una semana antes de entrar al estudio, salvo los que estaban con tratamiento con sales de oro (Myocrisina) quienes continuaron las mismas.

CONSIDERACIONES GENERALES

IBUPROFEN:

Fué el primer miembro del grupo de derivados del ácido propiónico. Tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y anti-inflamatorias en pruebas de animales y hombres. Es un potente inhibidor de las prostaglandinas. (2)

Ibuprofen es 2-(4 isobutylphenyl) ácido propiónico.



Metabolismo:

El Ibuprofen es bien absorbido por vía oral. Su absorción ocurre en el estómago e intestino. Se metaboliza a nivel hepático y su excreción es principalmente por la vía renal, los metabolitos son inactivos y excretados por la orina.

Niveles Plasmáticos:

Con una dosis de 3 mgs/kg. en el hombre, se encontró que aparece en el plasma a los 45 minutos a una concentración de 15 microgramos/ml; alcanza su máximo en 1.5 hrs., con una concentración de -- 19.4 microgramos/ml., y disminuye en 4-6 horas en una concentración de 2.5 microgramos/ml. (3)

Efectos Secundarios:

Náuseas y trastornos epigástricos son los más comunes, hemorragias gastrointestinales, otros raros efectos incluyen broncoespasmo en pacientes con asma que es exacerbada por aspirina; reacciones de sensibilidad y trombocitopenia, ambliopía tóxica y rash.

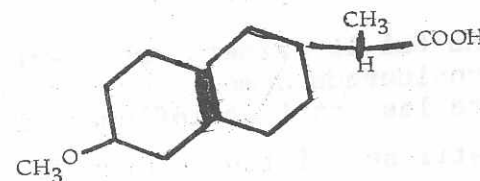
Dosis:

La dosis efectiva de Ibuprofen es de 1.2 gramos diariamente. Su presentación es de tabletas de 200-400 mgs.

NAPROXENO:

Es un antiinflamatorio no esterooidal derivado del ácido propiónico, ha demostrado ser analgésico y antiinflamatorio activamente comparable a las dosis óptimas de aspirina en artritis reumatoide y otras artropatías inflamatorias, es tan efectivo como Fenoprofen (otro antiinflamatorio derivado del ácido propiónico). (4)

Naproxeno es (+)-2-(6-methoxy-2-napthyl) ácido propiónico.



Metabolismo:

Es administrado por vía oral, su absorción se realiza en el estómago, la absorción de naproxeno es disminuida levemente cuando la droga es dada con alimentos, pero esto es distinto que disminuir su efecto. La cantidad de absorción es aumentada por la administración concomitante de bicarbonato de sodio y reducido por hidróxido de aluminio y otros antiácidos. Es excretado casi completamente en la orina, sin cambio o conjugado con glucorónido.

Niveles Plasmáticos:

Este medicamento tiene relativamente una larga vida promedio en plasma de 12 a 15 horas, permanece--

ciendo en plasma en niveles de 30 a 50 mg/ml. Dosis 250 mgs. 2 veces diariamente, no hay ninguna correlación obvia entre la concentración del plasma y el efecto terapéutico.

Efectos Secundarios:

Náuseas y molestias epigástricas, el más serio problema es hemorragia gastrointestinal. Otros raros efectos incluyen rash, dolor de cabeza y disturbios del sistema nervioso.

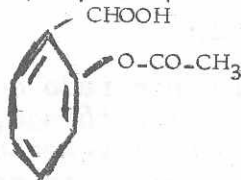
Dosis:

Naproxeno tiene la ventaja de solo 2 dosis diarias de 250 mgs. altas dosis no son requeridas.

ASPIRINA:

Aspirina fué la primera droga antiinflamatoria, está considerada como la primera línea de tratamiento para las artritis inflamatorias.

El ácido acetil salicílico se prepara por síntesis del fenol.



Acción Farmacológica:

Vane Propone: Que la acción anti-inflamatoria de la aspirina se debe a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas. (10)

Metabolismo:

Por vía bucal, los salicilatos se absorben rápidamente en el estómago y sobre todo en el intestino delgado, en el intestino la aspirina se absor-

be como tal y como salicilato. En la sangre circulan combinados un 70 a 80 por ciento con las proteínas que sirven de depósito de dichas drogas y pasan a los tejidos, encontrándose en todos los órganos y líquidos del organismo. La aspirina se excreta especialmente por el riñón.

Niveles Plasmáticos:

Después de la ingestión de 1 a 6 gramos de aspirina, existe un nivel de salicilemia bastante alto en la sangre ya a los 30 minutos alcanzando al máximo a las 2 ó 3 horas para descender luego, habiendo aún concentraciones registrables a las 24 horas. La concentración mínima para suprimir la reacción inflamatoria es de 20 mg/100 ml; concentraciones de 10 a 19 mg/100 ml. tiene efectos analgésicos sin abolir la reacción inflamatoria. Es conveniente determinar la salicilemia para ajustar la dosis en cada caso.

Dosis usual: 1 gramo de aspirina cada 6 horas. (tabletas de 500 mgs.)

Efectos Secundarios:

Hay intoxicación que se observa con las dosis terapéuticas masivas utilizadas en el tratamiento de la fiebre reumática; consistentes en fiebre, zumbido de oídos, mareos, disminución de la audición, visión borrosa, cefalea, excitación psíquica, ardor epigástrico, náuseas, vómitos, erosiones gástricas con hemorragia, generalmente oculta en heces, pero que puede dar lugar a hemorragias gastroduodenales masivas, con hemetemesis, melena y anemia aguda. La intoxicación grave se presenta con dosis muy elevadas y el cuadro se caracteriza por estupor, inconciencia y coma, con respiración tipo Kussmaul y luego depresión y paro respiratorio.

La dosis mortal de la aspirina es entre 10 y 30 gramos en el adulto, ingeridos en una sola vez. (6).

RESULTADOS

Edad en años	Código Anti-inflamatorio	Código de grupo	Diagnóstico pre-gastroscopia	Serie	CONTROL		ARTRITIS REUMATOIDE		OTROS	
22	A	C		2						
22	P	C		1						
22	M	C		4						
19	M	C		7						
40	A	AR	Gastritis	3						
35	N	AR	Úlcera	5						
15	M	AR		6						
50	P	AR		10						
27	N	C	Bursitis	8						
39	N	C	Sind. Hombro doloroso	9						
31	P	C	Bursitis	11						
43	A	C	Sind. de Reiter	12						

TABLA No. 1

DATOS DEMOGRAFICOS

		SEXO	
EDAD		M	F
Grupo I Control	19-22 años, <u>pro</u> medio 20.5	2	2
Grupo II A. Reumat.	15-50 años, <u>Pro</u> medio 32.5	-	4
Grupo III Otros	27-43 años, <u>Pro</u> medio 35.5	3	1
TOTAL	15-50 años, <u>Pro</u> medio 32.5	5	7

TABLA No. 2

GRADOS DE GASTRITIS POR BIOPSIA EN LOS 3 GRUPOS

	CONTROL				ARTRITIS REUMAT.				OTROS			
	A	P	I	N	A	P	I	N	A	P	I	N
0 NORMAL			1				1		NS	1		2
I Infiltrado celular leve. Polimorfonucleares												
II Infiltrado Moderado. Linfocitos. Histiocitos		1	1									
III Infiltrado celular más Fragmentación de la mucosa						1						
IV Infiltrado fragmentación + microabscesos.	1				1			1				
TOTAL	1	1	2		1	1	1	1	1	1		2

GRADO DE GASTRITIS POR GASTROSCOPIA EN LOS 3 GRUPOS

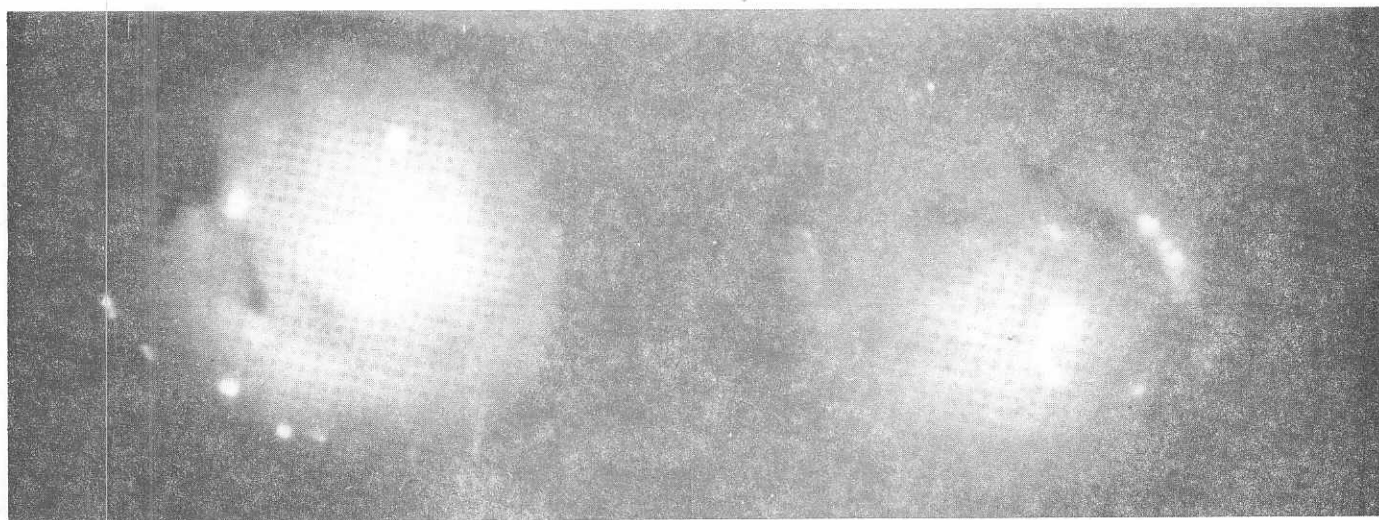
		CONTROL				ARTRITIS REUMATOIDE				OTROS			
		A	P	M	M	A	P	M	N	A	P	N	N
0	NORMAL		1		1			1			1		
1	Edema Leve			1						1		1	
II	Edema, eritema	1					1		1				1
III	Edema, eritema, puntos hemorra- gicos												
IV	Edema, eritema, Hemorragia.					1							
	T O T A L E S	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

TABLA No. 4

GRADOS DE GASTRITIS POR GASTROSCOPIA

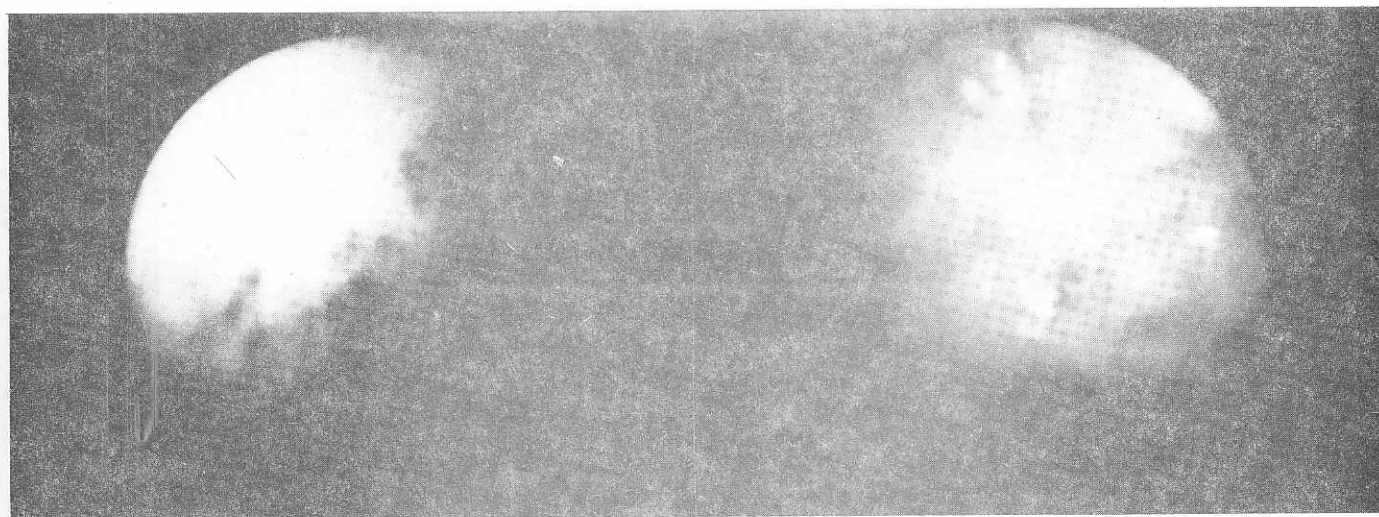


GASTROSCOPIA NORMAL



GASTRITIS GRADO I

GASTRITIS GRADO II



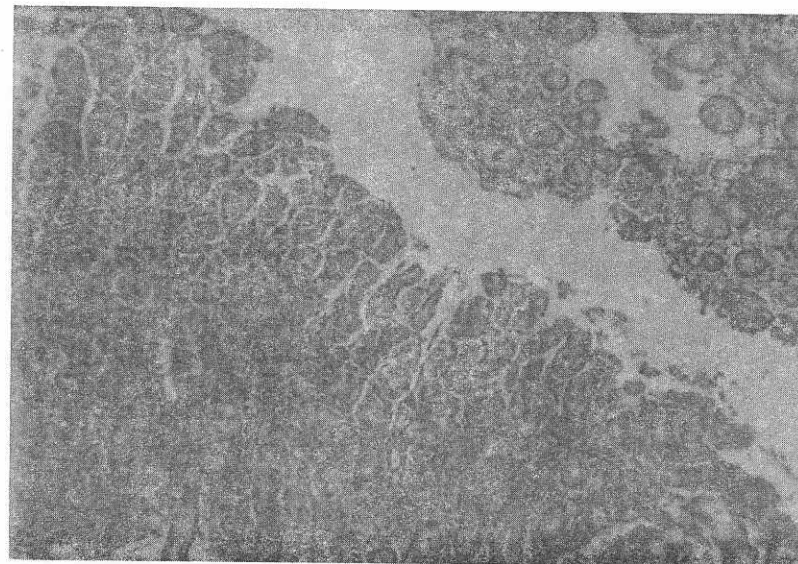
GASTRITIS GRADO, III

GASTRITIS GRADO IV

GRADOS DE GASTROSCOPIA POR BIOPSIA FIGURA No. 4.



GRADO I



GRADO II



GRADO III



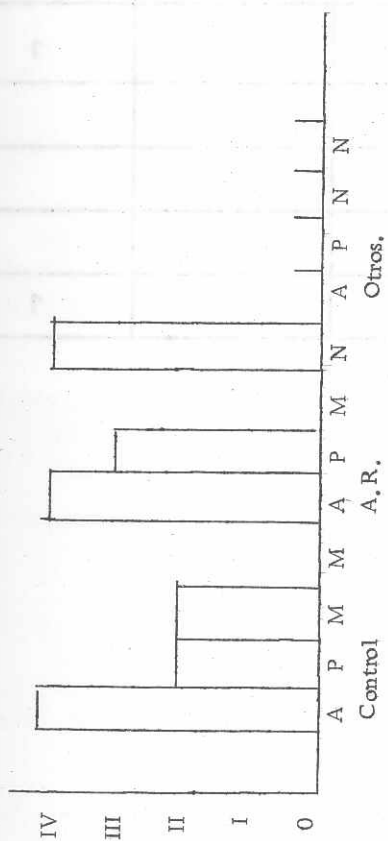
GRADO IV

TABLA Nº 5

GRADO DE GASTRITIS EN RELACION A MEDICAMENTO

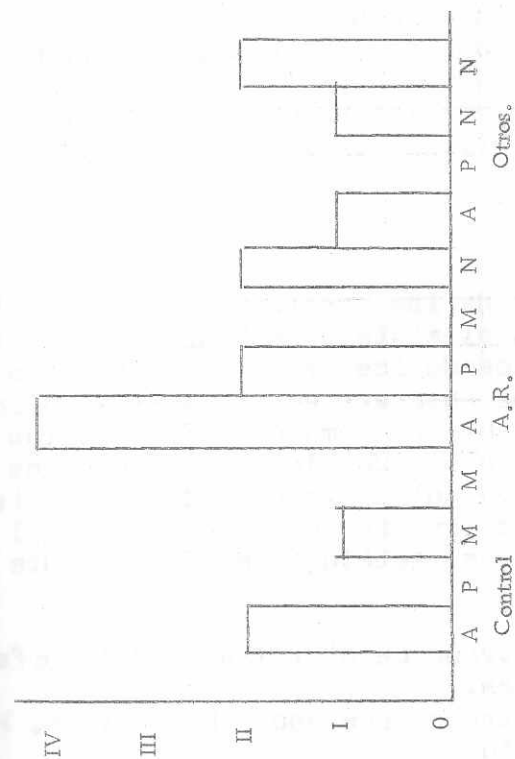
	A S A	Placebo	Ibuprofen	Naproxeno
GRADO IV	2			1
GRADO III		1		
GRADO II		1	1	
GRADO I				
TOTAL	2	2	1	1

FIGURA No. 1.



☐ A ASA
☐ P PLACEBO
☐ M IBUPROFEN
☐ N NAPROXENO

GRAFICA No. 2.



☐ A ASA
☐ P Placebo
☐ M Ibuprofen
☐ N Naproxeno

ANÁLISIS DE RESULTADOS

En la Tabla Nº 1 y Nº 2

Se ve la distribución de los 3 grupos de pacientes por edad y sexo, como puede notarse el grupo control (C) fue más joven y el grupo otros (O) el mayor, pero la diferencia de edad no fue significativa. En cuanto a la distribución por sexo el grupo artritis reumatoide (AR) estuvo formado exclusivamente por mujeres, mientras que en el grupo otros (O) predominaron los varones en una relación 3:1, pero en el análisis total los grupos se balancearon.

Tabla Nº 3

La evaluación de las gastroscopías y biopsias se hizo de acuerdo al sistema de Lanza y colaboradores (5), clasificando los grados de gastritis de 0 a 4 como se puede observar en la tabla Nº 3; como puede observarse hubieron cambios inflamatorios en todos los grupos incluyendo placebo. Todos los casos en los cuales se notó evidencia de gastritis -- por gastroscopia se les efectuó biopsia la cual -- fue clasificada por el patólogo de la siguiente manera:

- Grado I: Infiltrado celular leve. Polimorfonu cleares.
- Grado II: Infiltrado moderado. Linfocitos. Histocitos.
- Grado III: Infiltrado celular mas fragmentación de la mucosa.
- Grado IV: Infiltrado, fragmentación + microabscesos.

En la figura Nº 4 se observan los cambios observados por biopsia.

Tabla Nº 4

En la presente tabla se relaciona el grado de gastritis por gastroscopia, con el medicamento ingerido y el grupo al cual pertenecía el paciente, pudiendo notarse que la gastritis más severa fue provocada por aspirina, en un paciente que pertenecía al grupo artritis reumatoide. En la figura Nº 3 se observan los cambios observados por gastroscopia.

Tabla Nº 5

En esta tabla se presenta el grado de gastritis en relación al tratamiento recibido. De las biopsias que se tomaron seis presentaron gastritis comprendidas del grado I al IV, las otras seis biopsias que completan los 12 pacientes que entraron al estudio -- fueron interpretadas como normales.

Las gastritis más severas se observaron en 2 casos tomando aspirina, un paciente del grupo control y otro del grupo artritis reumatoide; el otro caso -- de gastritis IV se encontró en 1 paciente tomando Naproxeno. Se encontró un caso con gastritis grado II en el grupo control en paciente tomando placebo y 1 caso grado III en el grupo artritis reumatoide.

En el grupo tomando Ibuprofen hubo 1 caso de -- gastritis grado II en el grupo control y en el grupo Naproxeno hubo 1 caso grado IV.

DISCUSION:

Los resultados de nuestro estudio concuerdan con los de la literatura en que los anti-inflamatorios no esteroideos Ibuprofem y Naproxeno fueron menos irritantes para la mucosa gástrica que aspirina, por gastroscopía y biopsia, es de hacerse notar que aún placebo fue capaz de producir irritación gástrica lo cual enfatiza que existen factores ajenos al medicamento que contribuyen al daño de la mucosa, por ejemplo stress.

CONCLUSIONES

1. Todos los anti-inflamatorios son capaces de producir irritación gástrica.
2. La aspirina es el anti-inflamatorio más irritante.
3. Aún placebo produjo evidencia de gastritis.
4. Probablemente otros factores como Stress contribuyen a la irritación gástrica producida por medicamentos.
5. Los anti-inflamatorios no esteroideos, al menos Ibuprofen y Naproxeno estudiados en este trabajo fueron menos irritantes que la aspirina.
6. Ibuprofen fue menos irritante que el Naproxeno.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Fremont-Smith P, Bayless T. B.
Salicylate therapy in Rheumatoid Arthritis
JAMA 192: 1133, 1965
- 2.- Huskisson, B y E. C.
Seminarse in Arthritis and Rheumatism antiin---
flamatory drugs.
Vol. 7, Nº 1; 1-19 August 1977
- 3.- Hernández Monroy A.
Tesis. Ibuprofen en Artritis Reumatoide
Estudio clínico en Hospital General San Juan
de Dios. Abril 1975.
- 4.- Katona G. Ortega E, Robles Gil J.
The treatment of Rheumatoid Arthritis, a new -
non steroidal anti-inflammatory drug, Naproxen.
Clinical Trials Journal (London) 8,4, 3-8 1977
- 5.- Lanza MD.
Gastroscopic evaluation of the effects of Mo-
trin, Indocid, Aspirin, Naprosyn, Tolectin and
Placebo on gastric mucosa of normal volunteers.
Gastrointestinal Endoscopy,
Vol. 21, Nº 3, 103-105, 1975.
- 6.- Litter Manuel
Terapia del Reumatismo
Compendio de Farmacología
Décima edición, 614-620, 1976.
- 7.- Nickander RC, Kraay RJ and Marshall W. S.
Anti-inflammatory and analgesis effects of Feng
profen.
Fed. Proc. 30: 563, 1971

- 8.- Siraux P. MD.
Diclofenac (Voltaren^R) for the treatment of Os-
teo-arthritis a double blind comparison with --
Naproxen.
The Journal of international Medical research.
Vol. 5, Nº 3, 169-174; 1977.
- 9.- Thorsen, William D, Jr. MD
Aspirin Injury to the gastric mucosa.
Arch. Intern Med.
Vol. 121. 499-506, June 1968.
- 10.-Vane J. R.
Inhibition of prostaglandin synthesis as a me-
chanism of action for aspirin like drugs.
Nature New Biology
Vol. 231. Pag. 232-235, June 1971.
- 11.-Weiss Alex MD. and Pitman Ernest R.
Aspirin and gastric bleeding
American Journal of Medicine.
Vol. 30, 266-278, August 1961.
- 12.-Weiner N.
Nonsteroid anti-inflammatory agents
Ann Rev. Ther.
Nº 10: 171-198, 1970

Eugenia Cruz
Dr. JULIA EUGENIA CRUZ ALARCON

[Signature]
AN GARCIA KUTZBACH

Mario Garcia Bravatti
Revisor
Dr. MARIO GARCIA BRAVATTI

[Signature]
Fase III
DE LEON M

[Signature]
Secretario General
Dr. RAUL A. CASTILLO R.

[Signature]
Decano
Dr. Raul A. Castillo R.