

11226  
741.120



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TOLERANCIA A EL ACIDO ACETILSALICILICO ASOCIADO  
A CIMETIDINA, METOCLOPRAMIDA Y GEL.  
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD REUMATOLOGICA.

# TESIS

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE  
MEDICINA FAMILIAR

PRESENTADA POR

**FALLA DE ORIGEN**

**DR. JAIME M. ANGEL PALACIOS MARCOS**

CIUDAD OBREGON, SONORA

ENERO DE 1987



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.

INDICE

1 .-	Resumen.....	4
2 .-	Introducción.....	5
3 .-	Material y métodos.....	14
4 .-	Resultados.....	17
5 .-	Discusión.....	28
6 .-	Conclusiones.....	32
7 .-	Recomendaciones.....	33
8 .-	Bibliografía.....	34
9 .-	Anexo No I.....	35

RESUMEN

Se estudiaron en la Unidad de Medicina Familiar No 1, del Instituto Mexicano del Seguro Social, de Ciudad Obregón Sonora; 80 pacientes, con enfermedades reumatológicas susceptibles de ser tratadas con ácido acetil salicílico con capa entérica a dosis terapéutica de 3 gramos diarios fraccionados en 3 dosis, como la experiencia previa ha demostrado, la gran mayoría de pacientes que consumen medicamentos anti-reumáticos, sufren de las molestias reacciones gástricas medicamentosas secundarias, a la ingesta de cualquier medicamento anti-reumático, por lo que se considero necesario administrar asociado a medicamentos bloqueadores de la acidez gástrica, estos fueron tres productos farmacológicos, en cuatro esquemas diferentes de tratamiento; cimetidina en dosis única nocturna de 800mg cimetidina dosis fraccionada total de 900 mg, gel de hidróxido de aluminio, y metoclopramida.

Los resultados denotan, que efectivamente, como se planteó al inicio del estudio, la cimetidina en dosis única nocturna de 800 mg abate la sintomatología de intolerancia gastrointestinal pero de manera parcial y el resultado no fue tal como se esperaba. Por otra parte como hallazgo, encontramos que la metoclopramida parece ser, que también abate de manera importante los síntomas de intolerancia gastrointestinal, mas no así para el gel de hidróxido de aluminio ni para la dosis fraccionada total de 900 mg de cimetidina.

## INTRODUCCION

Los padecimientos reumatológicos, los cuales son una de las primeras causas de morbilidad en la actualidad y que condicionan una gran demanda de atención médica, tanto en el primer nivel de atención como en el segundo y tercer nivel.

" El hombre en su lucha y búsqueda de su bienestar - por un mejor nivel de vida, de su miedo inato al dolor ya sea físico, moral o de cualquier índole, ha buscado, probado y experimentado, en muchas ocasiones no tan sólo en animales de laboratorio sino en sus propios congéneres también la utilización de drogas y brebajes, tomando como premisa básica el alivio del dolor, tal como lo demuestran bien documentadas investigaciones que se remontan hasta la prehistoria del hombre, inicialmente basadas en el ambiente natural, en la herbolaria, incluyendo la magia y la brujería - hasta la edad media, e incluso en la era actual, en la búsqueda afanosa e incansable por aliviar el dolor humano ".

En Inglaterra a mediados del siglo XVIII, el reverendo Edmund Stone, en un informe para el Presidente de la Real Sociedad, describió una cura contra las fiebres, ya que accidentalmente había descubierto una sustancia derivada del sauce blanco común, - dicho elemento era un glucósido amargo llamado salicina ( 3 ),

de ahí derivaron muchos compuestos para diversos usos, de estos el más importante era utilizado en la fiebre reumática y en la -  
gota (1,2,3)

No fué sino hasta 1899 cuando Dresser introduce el ácido -  
acetil salicílico como tal, recientemente se ha logrado determi-  
nar sus mecanismos de acción demostrándose que inhibe las prostá  
glandinas, las cuales participan en la etiopatogenia de la fie-  
bre e inflamación, se llegó a establecer que todos los tipos de  
células mamíferas, a excepción del eritrocito, tienen enzimas --  
microsomales para la elaboración de prostaglandinas, y que estas  
se liberan cuándo las células sufren daño detectándose en los --  
exudados en mayor cuantía, otro factor a favor es que las prostá  
glandinas no se almacenan sino que constantemente se producen de  
novo, así de cualquier manera los estudios revelan que las drogas  
del tipo de la aspirina inhiben la producción de prostaglandinas,  
a diferencia de otras drogas estudiadas que no actúan a ese ni-  
vel (3,15)

En base a lo mencionado anteriormente y debido a la importan-  
cia que tienen las prostaglandinas como mediadores y efectores en  
la respuesta inflamatoria cuando hay afectación tanto aguda como  
crónica y su relación antagonista con el ácido acetil salicílico,  
así como su importancia en el manejo de las enfermedades reumato-  
lógicas que además tienen más componente de fondo, pero que con  
lo anteriormente explicado, nos orienta a pensar y distinguir con  
claridad el porqué el ácido acetil salicílico sigue siendo el --  
mejor fármaco antirreumatoideo que se conoce, a pesar de la exis-  
tencia de nuevos fármacos que también son efectivos pero no cuen-  
tan con la capacidad de respuesta del ácido acetil salicílico -  
(PIROXICAM, INDOMETACINA, PIRAZOLONAS, ACIDO MEPENAMICO, NAPRO--  
XEN, PENILBUTAZONA, ETC.) (1,2,3,4,7,8,9,10,11,12,15,13)

Fuera de los fármacos no esteroideos, no se conoce otro que tenga la potencia, eficacia, eficiencia y demás cualidades del ácido acetyl salicílico, exceptuando a los esteroideos sintéticos y naturales; pero desgraciadamente dentro de los múltiples efectos colaterales del ácido acetyl salicílico están en primer orden los gastrointestinales, dado que la única vía de administración es la oral.

Efectivamente, a pesar de diversos estudios realizados con otros fármacos catalogados como antirreumáticos (4,15), en los cuales se muestran diversas variantes de tratamiento y si comparamos el valor terapéutico de uno y otro, es considerablemente mejor el ácido acetyl salicílico en aquellos padecimientos de índole reumático, pero con los devastadores efectos de intolerancia gastrointestinal. Como anteriormente mencionamos una de las principales consideraciones que debemos hacer es valorar esas reacciones de intolerancia gastrointestinal y que no es tan sólo privativa del ácido acetyl salicílico, sino de todo tipo de fármacos antirreumatoideos, lo cual acentúa aún más su superioridad sobre los demás fármacos (12,4), y si tomamos en cuenta que tanto uno como otro provoca casi los mismos síntomas a nivel del tubo digestivo definitivamente es mejor seguir utilizando el ácido acetyl salicílico, pero, ¿Qué hacer para prevenir, disminuir o mejorar las reacciones de intolerancia gastrointestinal?, antaño se utilizaban diversos medicamentos que aún se emplean en el control de procesos acidopépticos, en un intento de controlar el problema de intolerancia gástrica, ultimamente se han descrito en diversos estudios un nuevo fármaco de propiedades asombrosas, cuya fórmula química estructural es: N"-Ciano N-metil-N'(2(((5-metil-1H-imidazol-4 y 1)metil)tio)-etil)guanidina y cuyo nombre genérico es Cimetidina (1,2,3,14,15,18,19)

Cómo en la práctica clínica, demostrado parcialmente por algunos estudios, la asociación de ácido acetil salicílico y cimetidina en el tratamiento con el primero de estos, como terapéutica antirreumática y el segundo como citoprotector de la mucosa gástrica, como factor defensivo independientemente de la inhibición de ácido gástrico estimula la producción endógena de dos -- prostaglandinas ( $PG E_2$ ,  $PGF_1$ ), que favorecen in situ la curación produciendo estimulación de la secreción de moco, estimulación de la secreción de bicarbonato, protección de la barrera de la mucosa gástrica, aumento del flujo sanguíneo de la mucosa, -- formación de AMP cíclico entre otros; este mecanismo de acción de la cimetidina es conocido como citoprotección, que puede definirse como protección de la mucosa gástrica dañada por un mecanismo diferente de la inhibición gástrica ácida (14). Los resultados de estudios comparativos entre cimetidina y prostaglandinas sintéticas, han demostrado que la cimetidina produce un -- más elevado índice de eficacia (1,2,3,5,6,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17)

Se ha encontrado que la aspirina, indometacina, fenilbutasoa y otros, son los factores exógenos medicamentosos que tienen una clara implicación en el desarrollo de úlcera péptica. Los -- efectos agresivos de estas drogas parecen estar relacionados con la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas por su interferencia con el sistema de la enzima ciclooxigenasa. Provocando estas un bloqueo en la conversión del ácido araquidónico, independientemente de su acción directa de agresividad a la mucosa gástrica a través de su efecto ácido ampliamente conocido. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas es uno de los factores más importantes en el desarrollo de los síntomas gastrointestinales de intolerancia (7,8,9,10,11,12,13)

Por lo anteriormente expuesto, parece ser que la combinación de elección en la solución de los síntomas de intolerancia --



es la cimetidina y ácido acetyl salicílico, y con esto poder evitar la restricción del ácido acetyl salicílico como antirreumático (15,16,17).

Basados en recientes estudios acerca de los efectos de la cimetidina en el tratamiento del síndrome ácido péptico con la dosis única nocturna de cimetidina (18,19), a nosotros nos inquieta saber si dando una sobredosis de cimetidina nocturna en determinados pacientes, antes de acostarse puede ser una buena medida terapéutica de control clínico sobre las intolerancias del tubo digestivo para el ácido acetyl salicílico, lo cual es el motivo de realización del presente estudio.

Consideramos que de ser cierto nuestro planteamiento, resultaría de gran utilidad para el paciente, ya que este presentaría mayor disponibilidad para una adecuada continuidad en su medicación antirreumática sin los molestos efectos secundarios de intolerancia gástrica, por la comodidad de sólo tomar una dosis nocturna que además redundaría en un factor psicológico potencialmente menos agresivo, tomando como base de este último punto la importante repercusión que tiene en el paciente la administración en una sola dosis de medicamento, lo que trae como consecuencia mayor accesibilidad, tranquilidad y como resultado disminución del stress al que con tanta frecuencia están sometidos este tipo de pacientes, factor que como ya es sabido tiene gran repercusión en la actividad secretora gástrica. Se ha llevado a cabo este estudio en forma comparativa paralelamente con un grupo control, o mejor dicho con otros medicamentos que también actúan protegiendo la mucosa gástrica, entre los que se encuentran: gel de hidróxido de aluminio, inductores de la motilidad intestinal, como la metoclopramida, y la misma cimetidina pero en dosis fraccionadas tres veces al día, todos los anteriores en administración conjunta con el ácido acetyl salicílico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Si consideráramos en la actualidad la problemática que representa para un paciente con problemas reumatológicos el hecho de tomar varias tabletas de fármacos antirreumáticos y si tenemos en cuenta que dichos medicamentos son altamente agresivos para la mucosa gastrointestinal, esto sin contar que estos pacientes cursan con grandes cargas emocionales, motivadas por el tipo de enfermedad que padecen, lo cual empeora aún más la respuesta del tubo digestivo, por lo que constituye un verdadero problema de salud a nivel de medicina familiar como en otras áreas de especialidades.

La consistencia del problema radica propiamente en que estos pacientes demandan una respuesta inmediata por parte del clínico en la solución de su problema reumatológico, sin tener que soportar las molestas reacciones secundarias de intolerancia gastrointestinal provocadas por los antirreumáticos, sean de cualquier tipo, el problema de manejar como antirreumático el ácido acetil salicílico, es el de que se necesitan grandes dosis, lo que vuelve muy tediosa para el paciente esta terapéutica, motivo por el cual se hizo evidente la necesidad, de controlar primordialmente los síntomas de intolerancia gastrointestinal y el consumo al mínimo posible de varias tabletas al día. Pero esto no es simple ya que para obtener los beneficios del ácido acetil salicílico

en la supresión de los síntomas reumáticos, sin presentar intolerancia gastrointestinal, es poco factible, por lo que se hace necesaria la asociación de ácido acetyl salicílico mas protectores de la mucosa gastrointestinal. Pero aquí tenemos otro problema que solucionar como ya mencionamos, que es el de minimizar al máximo posible el numero de medicamentos al día, y por si esto fuera poco, estos pacientes tienen un vasto componente emocional - quizás por la edad, las limitantes físicas que condicionan las enfermedades reumáticas y por lo regular con una deficiente cultura médica .

Por lo anteriormente mencionado, se propone este estudio, basados en la literatura medica mundial, utilizando el uso de bloqueadores  $H_2$ , citoprotectores de la mucosa gástrica, en primera instancia, en dosis única nocturna, en dosis fraccionada, con otro medicamento de acción directa sobre la mucosa gástrica como lo es el Gel de hidroxido de aluminio y metoclopramida inductor de la motilidad gástrica. (1,2,3,5,6,15,16,17,18,19).

La motivación del presente estudio es evaluar si es realmente efectiva la dosis única nocturna específicamente, comparándola con dosis fraccionada, ambas de cimetidina, con protectores directos de la mucosa gástrica y con estimulantes de la motilidad y vaciamiento gástrico, todos estos mencionados, como factores favorecedores de tolerancia gastrointestinal para con el ácido acetyl salicílico, nuestra atención se centrará en encontrar la significancia de ambas dosificaciones de cimetidina y secundariamente los otros dos fármacos ya mencionados, en nuestro afán primordial que es el de buscar la tolerancia gastrointestinal, con la mas mínima y óptima utilización de farmacos posibles, evitando o intentando al menos, el abandono de tratamientos y mejorar las condiciones clínicas de nuestros pacientes.

OBJETIVOS

1. Determinar la tolerancia a el Acido Acetil Salicílico - (ASA) a dosis terapéuticas en padecimientos reumatológicos asociado a cimetidina en dosis única nocturna.
2. Determinar la tolerancia a el ASA a dosis terapéuticas en padecimientos reumatológicos asociado a cimetidina en dosis fraccionadas.
3. Evaluar la tolerancia a el ASA a dosis terapéuticas en padecimientos reumatológicos asociado a gel de hidróxido de aluminio en dosis fraccionadas.
4. Investigar la tolerancia a el ASA en sus dosis terapéuticas en padecimientos reumatológicos asociada a metoclopramida en dosis fraccionada.
5. Demostrar que la tolerancia a el ácido acetil salicílico a sus dosis terapéuticas en padecimientos reumatológicos es igual o mejor con la dosis única de cimetidina nocturna que o con la dosis fraccionada de cimetidina, metoclopramida o gel de hidróxido de aluminio.

HIPOTESIS

" La tolerancia a el ácido acetil salicílico en pacientes con enfermedades reumatológicas , es mejor con la dosis única nocturna de cimetidina."

" La tolerancia a el ácido acetil salicílico en pacientes con enfermedades reumatológicas , asociado a cimetidina en dosis fraccionada no es mejor que la dosis única nocturna. "

" La tolerancia a el ácido acetil salicílico en pacientes con enfermedades reumatológicas , asociado a gel de hidroxido de aluminio, no es mejor que la dosis única nocturna de cimetidina."

" La tolerancia a el ácido acetil salicílico en pacientes con enfermedades reumatológicas, asociado a metoclopramida en dosis fraccionada, no es mejor que la cimetidina en dosis única nocturna. "

Se estudiarán 80 pacientes adultos ,de ambos sexos de la población adscrita a la Unidad de Medicina Familiar, del Instituto Mexicano del Seguro Social de Ciudad Obregón Sonora. El tiempo-comprendido ,fue entre el 1ero de Mayo de 1986 y el 3 de Enero de 1987.

Se programarán cuatro grupos de 20 pacientes,cada uno de --  
los cuales se distribuyeron de la siguiente manera:

GRUPO No 1 .- Tomaren 3 gramos de ácido acetil salicílico con capa entérica,mas 800mg de cimetidina en --  
dosis única nocturna antes de acostarse dura--  
nte 30 días.

GRUPO No 2 .- Tomaren 3 gramos de ácido acetil salicílico con capa entérica,mas 300 mg de cimetidina en --  
dosis fraccionada tres veces per día,durante --  
30 días.

GRUPO No 3 .- Tomaren 3 gramos de ácido acetil salicílico --  
mas 30 cc de Gel de hidroxido de aluminio cada  
4 horas durante el día,per espacio de 30 días.

GRUPO No 4 .- Tomaren 3 gramos de ácido acetil salicílico --  
mas 10 mg de metoclopramida,tres veces per día  
durante 30 días.

Para la realización del presente estudio,se tomaren única y --  
exclusivamente,aquelles pacientes que cursan con enfermedad --  
articular degenerativa,artritis reumatoide ó cualquier otro pa--  
decimiento articular-traumatico-degenerativo,suceptible de mane --  
je con ácido acetil salicílico y que acuden regularmente a ce--  
ntrol con su médico familiar.

Los candidatos de estudio, estuvieron bajo tratamiento únicamente con ácido acetil salicílico con capa entérica, a sus dosis terapéutica recomendada por la literatura y la experiencia clínica, de 3 gramos diarios diferidas en tres tomas. Fueron eliminados de nuestra observación, previamente a todos aquellos pacientes con historia previa y en el momento de síndrome ácido péptico, aquellos que estuvieron tomando previo a el estudio, entre tipo de fármacos antirreumáticos esteroideos fueron eliminados y aquellos que utilizaban de este tipo, pero no similares a el ácido acetil salicílico, no se desecharon pero se les cambió 30 días antes de iniciar la observación.

Se seleccionaron al mínimo posible, pacientes que no cursarán con alguna enfermedad concomitante, que en un momento dado alteraran los resultados de nuestra observación, fueron de este tipo - de padecimientos orgánicos (embarazo, procesos infecciosos severos, procesos malignos, insuficiencia cardiovascular, antecedentes de úlcera péptica aguda y crónica, historia de broncoespasmo inducido por aspirina u otros fármacos antiinflamatorios, así como fármacos de cualquier tipo de la familia de los glucocorticoides de los meses previos).

Se eliminaron todos los pacientes con antecedente de alcoholismo crónico moderado a consuetudinario, bebedores de café o bebidas irritantes y a los fumadores.

El paciente seleccionado, fue evaluado integralmente, bajo una minuciosa historia clínica y exploración física detallada.

Para la evaluación de los síntomas de intolerancia gástrica intestinal inducida por ácido acetil salicílico, se llevó a cabo un estricto control de signos y síntomas de intolerancia, a el inicio y final del estudio, con un intervalo de 30 días, con la finalidad de optimizar la colaboración del paciente, ya que algunos de ellos no acudían a control subsecuente sino hasta los 30 días, o en el peor de los casos se perdían.

Se tobaron como base fundamentalmente los datos clínicos de intolerancia gastrointestinal, los registrados en la literatura médica mundial ya aceptada. ( 1,2,3,8,9 )

Se elaboré un formato especial, para englobar la información del control inicial y final, por cada uno de los pacientes involucrados en el estudio. (anexo 1 )

#### METODO ESTADISTICO DE ANALISIS

Solamente utilizamos, cuadros, esquemas, gráficas y medidas de tendencia central.



RESULTADOS

Los hallazgos encontrados en cada uno de los grupos los describimos por separado, quedando de la siguiente manera.

Grupo No I .-. Lo constituyeron 20 pacientes 6 del sexo masculino y 14 del femenino cuyas edades fluctuaron entre los 46 y 89 años con una media estadística de  $\bar{X} = 64.5$  años. Los padecimientos que motivaron la administración de ácido acético salicílico — con capa entérica, asociada a dosis única nocturna de cimetidina fueron: Enfermedad Articular Degenerativa 16 casos, Artritis Reumatoide 2 casos, coxartrosis de cadera 1 caso y lumbalgia 1 caso en este grupo de pacientes encontramos 3 casos con Diabetes Mellitus tipo II y 6 casos con Hipertensión Arterial Esencial controlada. (Cuadro 1,2)

En la primera consulta los pacientes de este grupo presentaron 8 de ellos, síntomas digestivos previos al inicio de la terapéutica, los 12 restantes se encontraban asintomáticos, después de 30 días de tratamiento, los pacientes asintomáticos descendieron a 6 y se incrementó a 14, el número de pacientes, con síntomas digestivos. (Cuadro 3)

Las manifestaciones predominantes antes del tratamiento fueron: pirosis, dolor epigástrico, dolor abdominal difuso, meteorismo y flatulencias; El final de los 30 días, el número de síntomas aumentó de 5 a 9 síntomas, los cuales fueron: Pirosis, dolor abdominal difuso, meteorismo, flatulencias, sequedad de boca, náusea, dolor epigástrico, anorexia y constipación. (Cuadro 3)

Grupo No II.- Se estudiaron 21 pacientes, 13 de los cuales fueron del sexo masculino y 8 del femenino con edades comprendidas entre 54 y 73 años y con una edad media  $\bar{X}$  = 63,5 años.

Las enfermedades que motivaron el empleo de ácido acetil salicílico con capa entérica mas cimetidina en dosis fraccionada fueron: Enfermedad Articular Degenerativa 16 casos, Artritis reumatoidea 2 casos, meniscitis per Fractura de codo, lumbalgia - per hernia de disco y coxartrosis izquierda, 1 caso cada una de ellas. En este grupo de pacientes encontramos hipertensión arterial esencial controlada en 9 casos, neurosis ansiedad 1 caso - diabetes mellitus tipo II 2 casos.

En este grupo encontramos al inicio del tratamiento, solo una paciente con manifestaciones digestivas, las 20 restantes se encontraban asintomáticas desde este punto de vista, el número de síntomas encontrados en el paciente sintomático fue pirosis y flatulencias. (Cuadro 1, 2, 3)

Al final de la observación, 30 días después el número de pacientes se elevó, de 1 a 16 y de igual manera, el de los pacientes asintomáticos ascendió de 2 a 9, siendo las mas frecuentes dolor epigástrico, pirosis, dolor abdominal difuso, meteorismo, flatulencias, sequedad de boca náusea y vómito. (Cuadro 3)

Grupo No III.- Este grupo estuvo formado por 20 pacientes 8 del sexo masculino y 12 del sexo femenino, con edades comprendidas entre los 30 y 86 años y una edad media  $\bar{X}$  = 58 años.

Los padecimientos que motivaron el empleo de ácido acetil salicílico con capa entérica a sus dosis terapéuticas, asociado a Gel de hidróxido de aluminio; Gen: Enfermedad articular degenerativa 15 casos, artritis reumatoidea 1 caso, pseudoartrosis coxofemoral 2 casos, espondilitis anquilosante 1 caso y artrosis glenohumeral 1 caso. En este grupo de pacientes 4 de ellas, padecían

de hipertensión arterial esencial controlada y neuresis 1 caso. (Cuadro 1,2)

Al inicio del tratamiento 7 pacientes presentaban manifestaciones digestivas, con solo 3 tipos de síntomas, pirosis, dolor epigástrico y dolor abdominal difuso, los 13 pacientes restantes no presentaban manifestaciones digestivas. Al final de la observación después de 30 días de tratamiento con ácido acetil salicílico con capa entérica, a sus dosis terapéuticas, más gel de hidróxido de aluminio, los pacientes sintomáticos ascendieron de 7 a 18 y consecuentemente, los asintomáticos descendieron de 13 a 2.

El tipo de síntomas observados pasó de 3 a 8, siendo los más importantes, pirosis, dolor epigástrico, náusea, vómito dolor abdominal difuso, meteorismo, flatulencias y diarrea. (Cuadro 3)

Grupo No IV.- Fueron 19 pacientes los estudiados, 3 del sexo masculino y 16 del sexo femenino, con edades de los 46 a 86 años y con una edad media  $\bar{X} = 66$  años.

Los diagnósticos que motivaron el uso de ácido acetil salicílico con capa entérica a sus dosis terapéuticas, asociado a metoclopramida: Enfermedad articular degenerativa 16 casos, artritis reumatoidea 1 caso, espondilitis anquilosante 1 caso, y lumbalgia por esguince lumbar 1 caso; En este grupo de pacientes encontramos como enfermedad asociada, diabetes mellitus tipo II controlada 3 casos e hipertensión arterial esencial controlada 8 casos. (Cuadro 1,2)

Al inicio del tratamiento, en este grupo de pacientes tenían manifestaciones gastrointestinales 13 individuos, con 8 tipos de síntomas, de los cuales el más importante fue la pirosis, seguida de dolor epigástrico, sequedad de boca, dolor abdominal difuso, constipación, meteorismo, flatulencia y regurgitación.

Al final de nuestra observación , después de 30 días con el tratamiento, los pacientes con síntomas aumentaron de 15 a 18 con un total de 10 tipos de síntomas, en donde predominó la p<sup>i</sup>-resis, dolor epigástrico, dolor abdominal difuso, meteorismo, flatulencias, diarrea, sequedad de boca, náusea, anorexia y constipación el paciente que al inicio de la observación cursaba con regurgitación, ésta al final desapareció. (Cuadro 3)

CUADRO No 3 -- Grupo de lactantes estudiados y distribuidos por edad y sexo

SEXO		GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
		Masc	Fem.	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem
GRUPOS DE EDAD									
21	- 30	0	0	0	0	1	0	0	0
31	- 40	0	0	0	0	2	1	0	0
41	- 50	0	1	0	0	0	0	0	1
51	- 60	3	4	5	3	1	5	1	5
61	- 70	2	4	6	4	1	3	0	5
71	- 80	1	3	2	1	1	2	2	2
81	- 90	0	2	0	0	0	1	0	3
Mayor de 91		0	0	0	0	0	0	0	0
Subtotal		6 + 14		13 + 8		8 + 12		3 + 16	
Total		20		21		20		19	

Cuadro No. 2 .- Distribución de los pacientes por edad y sexo en cada una de los grupos; Diagnosticos que motivaron su inclusión y enfermedad asociada.

## GRUPO No 1 :

DIAGNOSTICO	Masculino	Femenine	Total
Enfermedad Articular Degenerativa.	5	11	16
Artritis Reumatoide.		2	2
Fractura de Cadera Coxartrosis	1		1
Lumbalgia Seguince Lumbar		1	1
Total	6	14	20
ENFERMEDADES ASOCIADAS			
Diabetes Mellitus Tipe II		3	3
Hipertensión Arterial Escencial	1	5	6
Total	1	8	9

## GRUPO. No 2 :

DIAGNOSTICO	Masculino	Femenino	Total
Enfermedad Articular Degenerativa	9	7	16
Artritis Reumatoide	1	1	2
Monoartritis Post- Fractura de Codo	1	0	1
Lumbalgia Hernia Discal	1	0	1
Coxoartrosis Grade III	1	0	1
Total	13	8	21
ENFERMEDADES ASOCIADAS			
Hipertensión Arterial Escencial	5	4	9
Diabetes Mellitus Tipo II	2	0	2
Neurosis de Ansiedad	1	0	1
Total	8	4	20

## GRUPO No 3 :

DIAGNOSTICO	Masculino	Femenino	Total
Enfermedad Articular Degenerativa	5	7	15
Artritis Reumatoide	0	1	1
Pseudartrosis Coxofemoral	2	0	2
Espandilitis Anquilesante	0	1	1
Artrosis Glenohumeral Post Fractura Clavicular	1	0	1
Total	8	12	20
ENFERMEDADES ASOCIADAS			
Hipertensión Arterial Esencial	1	3	4
Neurosis de Ansiedad	0	1	1
Total	1	4	5



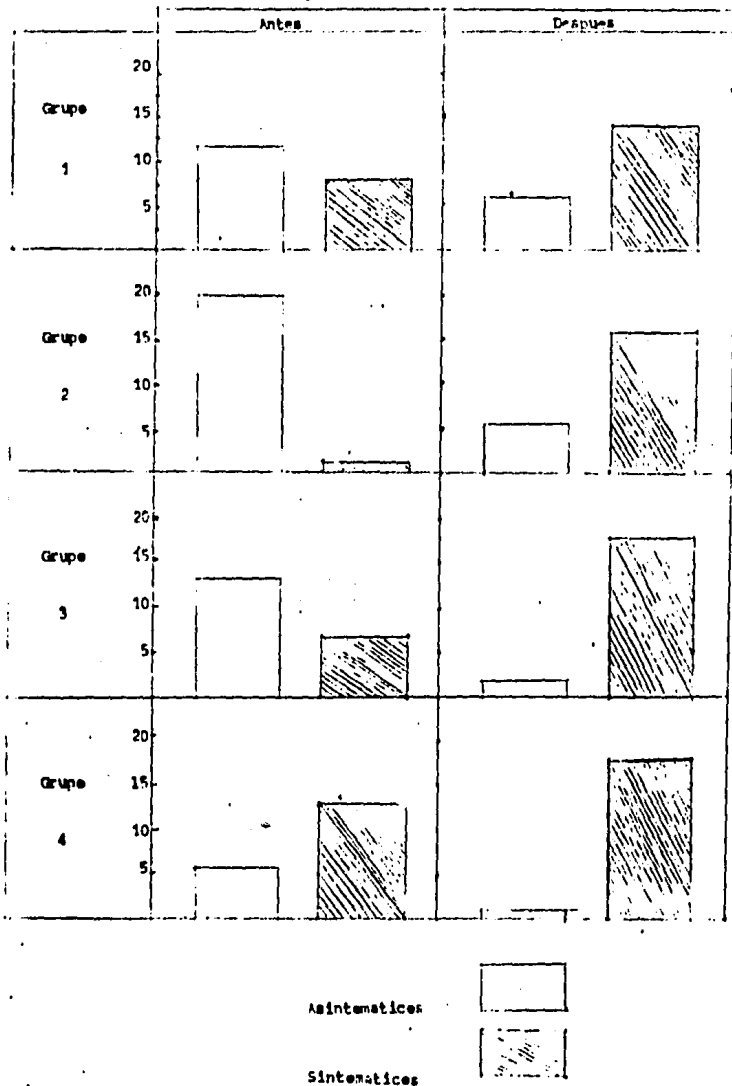
## GRUPO No 4 :

DIAGNOSTICO	Masculino	Femenino	Total
Enfermedad Articular Degenerativa	2	14	16
Artritis Reumatoide	0	1	1
Espandilitis Anqui- losante	0	1	1
Lumbalgia Hernia discal	1	0	1
Total	3	16	19
ENFERMEZADES ASOCIADAS			
Hipertensión Arterial Esencial	1	7	8
Diabetes Mellitus Tipo II	0	3	3
Total	1	10	11

CUADRO No 3 .- Concentrado de tipo y numero de sintomas antes y despues del tratamiento en los cuatro grupos

SINTOMAS GASTROINTESTINALES	GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3		GRUPO 4	
	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES
PIROSI	6	8	1	6	4	11	8	17
DOLOR EPIGASTRICO	2	3	0	7	2	9	2	13
DOLOR ABDOMINAL DIFUSO	3	4	0	4	1	4	2	7
ERITORISMO	1	3	0	4	0	3	2	8
FLATULENCIAS	2	2	1	4	0	2	2	7
SECUREZ DE BOCA	0	1	0	1	0	0	2	2
NAUSEAS	0	1	0	2	0	3	0	1
VOMITOS	0	0	0	2	0	3	0	0
DIARREA	0	0	0	1	0	1	0	3
CONSTIPACION	0	1	0	0	0	0	2	1
ANOREXIA	0	1	0	0	0	0	0	1
TOTAL	14	24	2	31	7	36	20	62
DIFERENCIA ANTES-DESPUES	10		29		29		42	
ABANDONO POR INTOLERANCIA	1		2		2		2	

27  
 Grafica 1.- Diferencia comparativa antes y despues del tratamiento en los cuatro grupos en relación con la sintomatología de intolerancia gastrointestinal.



DISCUSION

Aunque el objetivo de este estudio fué evaluar la sintomatología gastrointestinal, al emplear del Acido acetil salicílico asociado a medicamentos que neutralizan o bloquean la acidez -- gástrica, hubiera sido interesante haber conocido también los beneficios que éste fármaco produjo en relación con el padecimiento reumatológico; desafortunadamente el protocolo se concretó a conocer, la mayor o menor tolerancia del antiinflamatorio y analgesico más antiguo, asociado a cuatro esquemas y tres productos que disminuyen la acidez gástrica.

Los resultados del estudio confirman en primer lugar que el ácido acetil salicílico sigue siendo sumamente agresivo para el tubo digestivo, en los cuatro grupos el número de síntomas y la cantidad de pacientes que los manifestaron, se incrementó en forma importante. En el grupo en donde el ácido acetil salicílico fué asociado a cimetidina en dosis única nocturna de 800 mg se observó un incremento aparentemente menor ya que el 50 por ciento de los pacientes que a su inicio se encontraban asintomáticos, mostraron uno o más síntomas gastrointestinales al final de 30 días de tratamiento (cuadro 3, gráfica 1).

En el grupo donde el ácido acetil salicílico, fué asociado a dosis fraccionadas de 900 mg de cimetidina, encontramos que el 75 % de los pacientes que al inicio de la observación estaban asintomáticos, mostraron uno o más síntomas de irritación -

gastrointestinal. (cuadro tres, gráfica uno).

En el tercer grupo, dónde el ácido acetil salicílico se combinó con gel de hidróxido de aluminio, el 85% de los pacientes que a su inicio estaban asintomáticos, presentaron uno o más síntomas de intolerancia gastrointestinal (cuadro 3, gráfica 1).

En el cuarto grupo en el que el ácido acetil salicílico se asoció a metoclopramida, encontramos que el 92% de los pacientes que al inicio de el estudio estaban asintomáticos, presentaron uno o más síntomas de intolerancia gastrointestinal (cuadro 3, gráfica 1).

Es importante comentar, como se describe en el cuadro No. tres que el número de síntomas y las veces que estos se presentaron en cada uno de los grupos es significativo tanto antes y después del tratamiento; en el grupo 1, el número de síntomas se incrementó de 14 a 24, con una diferencia de 10 síntomas; en el grupo No. 2 se incrementó de 2 a 31, con una diferencia de 29; en el grupo No. 3 ascendió de 7 a 36 con una diferencia también de 29; y en el cuarto grupo ascendió de 20 a 62, con una diferencia de 42 veces el síntoma; estos datos vienen a afirmar que la dosis única de cimetidina nocturna de 800 mg, logra una mejor tolerancia del ácido acetil salicílico; pero no elimina las manifestaciones de intolerancia, tan sólo las abate parcialmente.

Cabe hacer el comentario que las enfermedades que motivaron la inclusión de los pacientes en el estudio, fueron semejantes en cada uno de los grupos, en dónde la enfermedad articular degenerativa ocupó más del 75% de los casos.

En cuanto a la edad de los pacientes, la mayoría presentaron uniformidad y su edad promedio estuvo en todos entre los 50 y 70 años de edad, edades en las que la enfermedad degenerativa

articular comienza a ser más importante. No merece comentario tampoco la presencia de algunos padecimientos asociados como fueron la hipertensión arterial controlada y la diabetes mellitus tipo II, presentes en algunos casos de los cuatro grupos y cuya situación se mostró controlada antes y después del estudio.

Volviendo a la tolerancia del ácido acetil salicílico, puede comentarse también que el número de pacientes que al término del estudio se mostraron asintomáticos guarda una proporción ascendente del 4to. al 1er. grupo; sin embargo, en relación con los pacientes que presentaban síntomas antes del estudio, el grupo dos, que tomó ácido acetil salicílico con cimetidina fraccionada se elevó de 1 a 16, en cambio, en el primer grupo pasó de 8 a 14, el grupo 3 de 7 a 18 y el grupo 4 de 13 a 18, con lo cual los incrementos en el número de pacientes se mostraron de la siguiente manera: con el uso de metoclopramida 5 pacientes, con el uso de cimetidina, dosis única nocturna 6 pacientes, con el uso de gel hidróxido de aluminio 11 pacientes, y con el empleo de cimetidina en dosis fraccionada de 15 pacientes. Visto desde este punto de vista, este último grupo, es el que más pacientes tuvo que presentaron intolerancia y curiosamente, en el que se empleó metoclopramida es en el que menos pacientes se incrementaron, este dato requiere de un estudio más detallado y cuidadoso, ya que la metoclopramida sí parece tener utilidad y lo que habíamos comentado al principio puede no ser válido debido a que la selección de pacientes no fué uniforme, y de alguna manera gran número de ellas presentaron alguna manifestación de irritación gastrointestinal, netese en la gráfica 1 esta diferencia, en dónde muestran en el segundo grupo, sólo un paciente mostraba síntomas, en el grupo cuatro hubo 13, ocho en el grupo uno y siete en el grupo tres. El razonamiento anterior es manipulable estadísticamente, y poco confiable ya que las conclusiones son diferentes. Si el análisis se lleva a cabo observando

sólo los asintomáticos al inicio del estudio y por separado, -  
haciendo la correlación de los que mostraban síntomas previos -  
al estudio; por estas razones consideramos no prudente realizar  
ningún análisis estadístico de la significancia.

CONCLUSIONES

- I.- La tolerancia del ácido acetil salicílico asociado a cimetidina en dosis única nocturna de 800 mg, es mejor que asociado a cimetidina en dosis fraccionada, al gel de hidróxido de aluminio y a meteclepramida.
- II.- La Meteclepramida parece mejorar la tolerancia del ácido de acetil salicílico en forma superior a su asociación con gel de hidróxido de aluminio y dosis fraccionadas de cimetidina.



RECOMENDACIONES

Para un future estudio, sería recomendable valorar el efecto terapéutico como antirreumático del ácido acetil salicílico, punto que no fué incluido en los objetivos del presente estudio; así mismo sería interesante estudiar de manera más detallada y cuidadosa con una mejor selección de los pacientes a estudiar, la capacidad de la metoclopramida como inductor de tolerancia -gastrointestinal para el ácido acetil salicílico.

BIBLIOGRAFIA

1. Harrison Internal Medicine. Thorn, Adams, Brunwald, Peters--  
derff, Isselbacher. 8ava. edition. pp. 2051-2058.
2. Cecil-Leeb. Internal Medicine. 15ava. edition. Cp. 61 pp. --  
203-4, Cp.56 pp.286-93. Cp.505; pp.1513-15.
3. Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Goodman and Guillian.  
Cp. 25, pp.682-99. Cp.26, pp.623-26.
4. Compendio de Investigaciones Latineamericanas. Alberto Canci  
ne León. Miembro de la Sociedad Mexicana de Reumatología. Es  
tudie comparativo de Naprexen y Fulbiprefén en artritis reu-  
matidea. Vol. IV, No.2. Jul-Ago 1984. pp.81-3. México, D.F.
5. Impertancia de la barrera de la mucosa gástrica como mecanis-  
mo de protección. SKOPIA. Paul, H., Guth, M.D. Vol. 1.
6. Malagelada, J.R., Gastroduodenal Mucosal Defense Basic Series  
Consultor en Gastroenterología y Profesor en Medicina. Clini-  
ca Mayo y Escuela de Medicina Mayo.
7. Bredie, DA.A., Chase, B.I. Gastroenterology 53:604-10, 1967.
8. Lee, Y.H., Archives Int. Pharmacodynamia, 192:370-77, 1971.
9. Muri, A., et all. Gastroenterology. Med Journal., 2:7:12, 1955.
10. Grossman, M.I. et all, Gastroenterology, 40:383-88, 1961.
11. Katz, A.M., Pearson. C.M. Clin Pharmacotherapy. 6:25-30 1965.
12. Rebert, A. et all. Gastroenterology. 76:1227, 1979.
13. Carter, D.C. and Utley, R.J., 12Th International Congress of  
Gastroenterology Sympesium proceedings. pp.75-9, 1984.
14. Guth P. et all. Proceedings of and International Sympesium  
24, 25, 26. August, 1983. At the Royal Society of Medicine in -  
Londen Supplement to Drug Therapy pp. 21-5. 1984.
15. Rebert, A., Hanchar, A.J. Mesania, J.E., Lancaster, G.: Cite--  
protection against acidified aspirin-comparision of presta-  
glandin, cimetidine and prebantine. Gastroenterology. 76:1227  
1979.

16. Mann, N.S., Aspirin and celohicine anduced acute erosive - gastritis: Its preventien by metiamide and cimetidine. *Gast treenterology* 72(5, part 2):1094 (abstract),1977.
17. Mann N.S.: Drug induced acuted erosive gastritis: Its preventien by antiaacid, metiamide and cimetidine. *Am J Prete-- cel* 28(2):23-8. 1977.
18. Glasser et all. *Therapiewoche* 34. pp3601-3. 1984.
19. Rehener, H: *International colloquim*, Munich, Germany West March 1984.

FICHA DE EVALUACION CLINICA SEMANAL

ANEXO # I

FECHA : \_\_\_\_\_

FOLIO \_\_\_\_\_

1. NOMBRE: \_\_\_\_\_

2. Numero de afiliacion del IMSS: \_\_\_\_\_

3. Edad: \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

4. Diagnóstico Reumatológico \_\_\_\_\_

5. Enfermedad concomitante \_\_\_\_\_

6. ¿Cuál? \_\_\_\_\_ SI NO

6. ¿ESTA ACTUALMENTE bajo tratamiento antirreumático con ácido acetil  
salicílico?exclusivamente. SI NO7. ¿HA recibido tratamiento con agentes esteroideos previamente?  
SI NO8. Si es afirmativa la respuesta, fue hace mas de 3 meses?  
SI NO9. Durante el presente estudio ha presentado los siguientes síntomas de  
intolerancia gástrica?

a) Sequedad de boca	SI	NO
b) Nauseas	SI	NO
c) Dolor epigástrico	SI	NO
d) Pirosis	SI	NO
e) Vómitos	SI	NO
f) Dolor abdominal difuso	SI	NO
g) Anorexia	SI	NO
h) Diarreas	SI	NO
i) Constipación	SI	NO
j) Heces duras	SI	NO
k) Flatulencias	SI	NO