



11215
1
2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL ESPAÑOL

**Uso de Ranitidina en Pacientes Cardiopatas
con Gastritis de Origen Medicamentoso**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
GASTROENTEROLOGIA
PRESENTA
DR. PATRICIO ABAD GUZMAN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Introducción.....	1
Objetivo.....	1
Material y Método.....	2
Resultados.....	5
Discusión.....	13
Bibliografía.....	16

INTRODUCCION

En estos últimos años se ha dado énfasis a las alteraciones que ciertos medicamentos pueden ocasionar a la mucosa gástrica, llamados " gastroerosivos ". Desde que Hurst en 1943 demostró que el ácido acetil salicílico produce lesión gástrica, (1,2,3,4) se han escrito numerosas publicaciones relacionadas al tema.

Este daño puede traducirse en forma clínica tanto en pecientes asintomáticos como en sintomáticos; siendo las manifestaciones más comunes el dolor epigástrico, reflujo gastroesofágico, hasta hemorragia del tubo digestivo. De los varios fármacos capaces de inducir daño a la mucosa gastrointestinal podemos enumerar el ASA, (1,2,3) los antiinflamatorios no esteroideos, (4,5,6,7,8) corticoides, (9) ácido etacrinico, (10) anticoagulantes orales, (11) teofilina, (12,13) sales de potasio, (14) reserpina, (15) etc.

La gran mayoría de las investigaciones se han realizado en el campo de la Reumatología, sin embargo en el área cardiovascular poca atención se ha prestado al tema, no obstante que en estos pacientes las manifestaciones clínicas son igual de frecuentes, así como sus complicaciones, como ulceración péptica, sangrado e incluso la muerte.

Por lo tanto se pretende demostrar con este estudio el daño a la mucosa gástrica secundario a medicamentos en pacientes cardiopatas y la utilidad de los bloqueadores H2 (ranitidina) en el manejo de estos pacientes.

OBJETIVO

- Demostrar que los medicamentos ingeridos por los pacientes cardiopatas para el control de sus padecimientos pueden ocasionar daño a la mucosa del tubo digestivo superior.
- El uso de bloqueadores H2 como la ranitidina es útil en el control de sus síntomas, además de proteger y mejorar las alteraciones producidas en la mucosa.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorio, a doble ciego durante 4 semanas de observación en 40 pacientes cardiopatas de ambos sexos con sintomatología ácido péptica y que ingerían medicamentos en forma crónica para el control de su enfermedad de base. Se formaron 2 grupos de 20 individuos cada uno; el primero recibió ranitidina (GR) y el segundo placebo (GP).

A todos se les realizó una historia clínica completa, se solicitaron exámenes de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos), niveles plásmaticos de las drogas cardiovasculares en uso (digoxina, propranolol, etc), electrocardiograma de reposo, radiografía de tórax y una endoscopia del tubo superior. Se realizó una evaluación clínica a la semana 0,2,4; En caso necesario y si las condiciones del paciente lo ameritaban se realizó una evaluación clínica, endoscópica y laboratorial a la segunda semana. (apéndice 1)

Se excluyeron a todos los pacientes con antecedentes de úlcera péptica complicada o activa, gastritis hemorrágica severa, insuficiencia renal, anemia perniciosa, embarazadas o en periodo de lactancia. (apéndice 2)

Los dos grupos formados recibieron en forma aleatoria 150 mg de ranitidina dos veces al día (GR) y placebo dos veces al día (GP) de las mismas características físicas que la anterior durante 4 semanas consecutivas. Los medicamentos para el control de su enfermedad basal se administraron en forma independiente y bajo vigilancia cardiovascular.

Los síntomas analizados fueron dolor epigástrico diurno y nocturno, reflujo gastroesofágico (RGE) diurno y nocturno, vómito, náusea e intolerancia a los medicamentos. (table 1) con una clasificación de leve, moderada o severa.

Los hallazgos endoscópicos se clasificaron en gastritis leve, moderada o severa de acuerdo a los criterios de Lanza y col (20). Ver table II.

Apéndice 1

SEGUIMIENTO

Semana	0	2	4
Historia clínica	+	+	+
EKG	+		+
Laboratorio	+		+
Rx Torax	+		+
Endoscopia	+	+	+
Evaluación global			+

Apéndice 2

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Úlcera péptica aguda o complicada
- Gastritis hemorrágica
- Embarazadas o en período de lactancia
- Insuficiencia renal
- Anemia Perniciosa

Tabla I

SINTOMAS ANALIZADOS

- Náusea
- Vómito
- Dolor epigástrico diurno
- Dolor epigástrico nocturno
- Reflujo gastroesofágico diurno
- Reflujo gastroesofágico nocturno
- Intolerancia para los medicamentos

Tabla II

CRITERIOS DE LANZA

ESTOMAGO

Grado	N- erosiones
0	0-2
1	3-5
2	6-10
3	+ 10
4	Úlcera de 0.5 mm

RESULTADOS

A) DATOS DEMOGRAFICOS:

Desde el punto de vista demográfico no hubo diferencia en cuanto al sexo (24 hombres y 10 mujeres), la edad promedio de los pacientes fue de 59 años, la enfermedad de base más frecuente fué la hipertensión arterial (58%), seguido por insuficiencia cardíaca (36%) y cardiopatía isquémica (6%).
cuadro 1

El isorsobide (36%), digoxina (30%) y propanolol (8%) fueron los medicamentos más comunes en ambos grupos y un 26% de medicamentos miscelaneos. cuadro 2

El 5% de los pacientes fumaban y el 10% ingerían alcohol en forma ocasional, sin alcanzar valor estadístico.

B) EXCLUSION DE PUNTOS:

De los 40 pacientes que iniciaron el estudio, 4 del grupo placebo se excluyeron del estudio por exacerbación de sus síntomas.

C) SINTOMAS:

El síntoma más frecuente para los dos grupos al iniciar el estudio fué el dolor epigástrico diurno (GR: 70% GP: 75%), seguido por el reflujo gastroesofágico diurno (GR: 55% GP:31%), los demás síntomas no tuvieron valor estadístico. cuadro 3

Ya para la segunda semana se aprecia una mejoría de los síntomas, para la cuarta semana de tratamiento la sintomatología mejoró notablemente para el GR, presentandose dolor epigástrico diurno en el 25% de los pacientes comparados con el 69% del GP ($P < 0.019$), y el reflujo gastroesofágico se presentó en el 16% de los pacientes del GR comparados con todos (31%) del GP ($P < 0.024$), el resto de la síntomas no tienen valor estadístico. cuadros 3,4,5

B) HALLAZGOS ENDOSCOPICOS:

El estudio para los dos grupos demostró cambios inflamatorios variables, siendo leve en 4 pacientes (10.8%), moderada en 19 (51.4%) y severa en 13 (3.8%). cuadro 6

A la cuarta semana de tratamiento el 20% del GR curaron, el 40% mejoraron, 35% permanecieron sin cambios y solo un 5% empeoraron, comparados con los pacientes del GP que a la cuarta semana el 12.5% curaron, 25% mejoraron, 18.7% permanecieron sin cambios y 43.7 % empeoraron. cuadro 7, para darnos una cifra global de un 60% de pacientes del GR que mejoraron contra un 35% del GP al final del estudio, alcanzando valor estadístico.

E) LABORATORIO Y GABINETE:

No existieron alteraciones en las muestras de laboratorio, niveles plásmaticos de las drogas usadas, EKG, tefe de torax al finalizar el estudio en ninguno de los dos grupos.

Tampoco se observaron reacciones secundarias o complicaciones relacionadas al uso de ranitidina al finalizar el protocolo.

En la semana 0 y 4 del estudio, el paciente realizó una autoevaluación de su sintomatología que fue comparada con la evaluación realizada por el investigador, encontrando una diferencia significativa a favor del GR. cuadro 8

Cuadro 1

<u>Antecedentes médicos</u>	<u>Número de ptes y porcentajes</u>		
	GR	GP	GLOBAL
1. Hipertensión arterial	12(60%)	9(56%)	21(58%)
2. Insf. Cardíaca	06(30%)	07(44%)	13(36%)
3. Angina de pecho	02(10%)	00(0%)	02(6%)
TOTAL	20(100%)	16(100%)	36(100%)

Cuadro de frecuencias de antecedentes médicos para cada uno de los grupos y para el global de los 36 pacientes.

Cuadro 2

<u>Medicación actual</u>	<u>Número de ptes</u>		
	GR	GP	Total
1. Digoxina	05	06	11
2. Isosorbide	07	06	13
3. Propanolol	02	01	03
4. Miscelaneos			09
			36

Cuadro de frecuencia de la medicación actual, para cada uno de los grupos y para el global de los 36 pacientes.

cuadro 3

**Comparación entre grupos de la evolución
de la sintomatología Gastrointestinal**

SINTOMA	GRUPO P	Evolución entre la línea de base y la semana 4			
		Peor	sin cambio	Mejoria	
Dolor e. diurno	Ran	10	40	50	0.1996
	Pla	19	44	37	
Dolor e. noct	Ran	16	58	26	0.2827
	Pla	38	44	18	
R.G.E.D	Ran	00	47	53	0.0240
	Pla	25	50	25	
R.G.E.N	Ran	00	74	26	0.0922
	Pla	13	75	12	
Náusea	Ran	05	74	21	0.6785
	Pla	19	44	37	
Vómito	Ran	00	90	10	0.6572
	Pla	00	94	06	
Intol. alim.	Ran	05	74	21	0.4780
	Pla	25	50	25	
Gastritis	Ran	05	30	65	0.1254
	Pla	25	31	44	

Cuadro 4

**Comparación entre grupos de la evolución
de la sintomatología Gastrointestinal**

SINTOMA	GRUPO	Evolución entre la línea de base y la semana 2			p
		Peor	sin cambio	Mejoría	
Dolor e. diurno	Ran	15	25	60	0.7145
	Pla	07	40	53	
Dolor e. Noct	Ran	05	65	30	0.6685
	Pla	20	47	33	
R.G.E.D	Ran	00	45	55	0.0706
	Pla	07	60	33	
R.G.E.N	Ran	05	70	25	0.6301
	Pla	07	73	20	
Náusea	Ran	05	70	25	0.1874
	Pla	07	07	47	
Vómito	Ran	00	90	10	0.7624
	Pla	00	87	13	
Intol. alim	Ran	05	75	20	0.7367
	Pla	20	55	27	

Cuadro 5

Porcentaje y número de pacientes por grupo, que presentan sintomatología gastrointestinal de leve a severa.

Síntoma	Grupo	Semana 0		Semana 2		Semana 4	
		No pte	%	No Pte	%	No Pte	%
Dolor e. Diurno	Ran	14	70	06	30	05	25
	Pla	12	75	07	47	11	69
Dolor e. Noct.	Ran	06	30	01	05	03	16
	Pla	06	37	04	24	08	50
R.G.E.D.	Ran	11	55	00	00	03	16
	Pla	05	31	03	20	05	31
R.G.E.N	Ran	05	25	03	15	02	10
	Pla	03	19	01	07	03	19
Náusea	Ran	06	30	02	10	03	16
	Pla	07	44	03	20	05	31
Vómito	Ran	02	10	00	00	00	00
	Pla	03	19	01	0	02	12
Intol. alim	Ran	06	30	03	15	03	16
	Pla	07	44	08	53	09	56

Cuadro 6

Hallazgos endoscópicos

Gastritis leve	4
Gastritis moderada	19
Gastritis severa	13
	<hr/>
	36

Cuadro 7

Evolución Endoscópica

	GR	GP
Mejoría	8 (40%)	4(25%)
Curación	4 (20%)	2 (12,5%)
Empeoraron	1(5%)	7 (43%)
Sin cambios	7 (35%)	3 (18,7%)
TOTAL	<hr/> 20 (100%)	<hr/> 16(100%)

Cuadro 8

Comparación entre grupos, de la evaluación general por el paciente y por el médico.

Grupo	Control síntomas (%)					P
	Malo	Sin cambios	Regular	Bueno	Excelente	
PACIENTE						
Ranitidina	00	15	00	30	55	0.0341
Placebo	07	20	13	40	20	
INVESTIGADOR						
Ranitidina	05	10	00	35	50	0.0150
Placebo	20	27	13	20	20	

DISCUSION

No es de nuestro conocimiento la existencia de algún trabajo previo que compruebe la capacidad agresora sobre el revestimiento interno del estómago ocasionado por estos medicamentos, cuya capacidad de lesión se queda en los comentarios de " pasillo ". Este trabajo sugeriría la existencia esta posibilidad que aguardará estudios posteriores; así como será necesario desglosar los distintos productos, uno de otro para determinar la capacidad agresiva de cada cual.

La gastritis es diagnosticada frecuentemente en la práctica médica y ha sido sujeta ha numerosas publicaciones, los tipos más frecuentes de gastritis son aquellas que se producen en pacientes seriamente enfermos, en alcoholicos, o en aquellos que toman medicamentos como los AINES, sales de potasio, hierro, etc, que han sido descritas como drogas que mayor daño causan a la mucosa. Todas estas drogas causan dispepsia, malestar epigástrico, e incluso llegar a lesionar severamente a la mucosa, causando erosiones, úlceras o sangrado. Esto va a depender de la suceptibilidad individual y de la dosis administrada; desgraciadamente la evidencia endoscópica de las lesiones se correlaciona pobremente con los síntomas; por fortuna la hemorragia masiva y las perforaciones son raras en estos casos.

Desde Linttot en 1938 (1) y posteriormente Hurst en 1943 (16) se demostró el daño que la aspirina (ASA) causa a la mucosa gástrica; Desde entonces numerosas publicaciones han comprobado la capacidad de agresión para la mucosa del tracto digestivo superior que tienen estos productos (16,17,18,19) y los AINES (20,23,26). Este conocimiento disparó una serie de estudios diseñados para investigar productos con capacidad protectora para la mucosa gástrica, entre ellos los antagonistas H2 y otros (20,21,22,23,24,25,26).

Si bien la patogenia de la lesión de la mucosa inducida por la aspirina y los AINES ha sido motivo de múltiples investigaciones que han permitido llegar a conclusiones; acción dual, directa y a través de la síntesis de prostaglandinas. El mecanismo posible de la lesión consecutiva a estos productos no ha sido estudiada.

Quizá reconozca diversos participantes, algunos probablemente similares a los descritos para la aspirina y AINES, a los que se sumarían factores dependientes del problema circulatorio de los enfermos.

Este estudio demostró que el daño a la mucosa gástrica es común en los pacientes cardiopatas que ingieren medicamentos en forma crónica y la utilidad de la ranitidina en controlar algunos de sus síntomas y mejorar los hallazgos endoscópicos. No hubo alteraciones en los niveles plasmáticos de las drogas por la ranitidina.

No tuvieron significado los factores de riesgo como alcohol, cigarrillo, además tampoco sufrieron alteraciones los niveles séricos de las drogas cardiovasculares usadas.

CONCLUSIONES

1. **El paciente cardíopata presenta alteraciones en la mucosa por el uso crónico de medicamentos (en este estudio se incluyeron en conjunto).**
2. **El uso de la ranitidina es útil en la prevención de las alteraciones que se producen en la mucosa, así como en el control de algunos de sus síntomas.**
3. **No se presentaron alteraciones en los niveles plasmáticos de las drogas cardiovasculares usadas al administrar ranitidina.**

BIBLIOGRAFIA

1. Hurst, A. Aspirin and gastric haemorrhage.
Brit Med J. 1943 1: 68
2. Brown RK, Mitchell N, The influence of some of the salicyl compounds on natural history of peptic ulcer.
Gastroenterology 1956, 1: 198-203
3. Aldaguer M, Alcalá R, Frias J. Lesiones gastroduodenales inducidas por fármacos.
Gastroenterología y hepatología 1986; 9: 140-148.
4. Graham D, Agramal N, Roth S. Prevention of NSAID-Induced gastric with misoprostol: Multicentre, doble-blind, placebo controlled-trial.
Ramal 1988; 11 12-1283.
5. Ehsanullah RS, Page MC, Tildesley G, Wood Jr. Prevention of gastroduodenal damage induced by non esteroidal anti-inflammatory drugs: Controlled trial of ranitidine.
Br Med J 1988; 29: 1017-1020.
6. Gerber LH, Rooney PJ, Mc Carthy DM. Healing of peptic ulcer during continued anti-inflammatory drug therapy in Rheumatic Arthritis.
J.Clin. Gastroenetrology 1981; 3:7-11.
7. Maniche C, Malcow A, Andersen Jr, Pedersen C, Hansen TM. Randomised study of the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the treatment of peptic ulcer in patients with Rheumatic disease.
Gut. 1987; 28: 226-229.
8. Sanford HR. Nosteroidal anti-inflammatory drug gastropathy
Arch Int Med 1986; 146:1075-1076.

9. Messer J, Restman D, Sacho HS, Smith Jr H, Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease. *N Engl Med.* 1983 ; 309: 21-24
10. Jick H, Porter J, Drug induced gastrointestinal bleeding. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Lancet* 1978, 2:87-89.
11. Chaussade S, Desechalliers JP, Lerebours et al. Les hemorragies digestives sous traitement anticoagulant. Analyse retrospective d'une serie de 18 cas consecutifs. *Gastroenterol Din Biol* 1984; 8:152-156.
12. Hambleton G, Weinberger M, Taylor I. Comparison of cromoglicic acid and theophylline in controlling symptoms of chronic asthma. *Lancet* 1977; 1: 381-385.
13. Ramsay LE, Mackay A, Eppel ML. Oral sustained-release aminophylline in medical inpatients: Factors related to toxicity and plasma theophylline concentrations. *Brit J Clin Pharmacol* 1980 10: 101-107.
14. McMahon FG, Jerome RR, Akdamar K. Effect of potassium chloride supplements on upper gastrointestinal mucosa. *Clin. Pharmacol.* 1984; 35: 852-855.
15. Diea Ga, Armengol JR, Salord J. Evolución de las lesiones gástricas agudas hemorrágicas por fármacos. *Med Clin (Barc.)* 1983, 80: 254-257.
16. Thorsen WB, Western D, Tamaka Y, Morrissey JF. Aspirin injury to the gastric mucosa: gastrocamera observations of the effect of PH. *Arch Int. Med* 1968; 121: 499-506.

17. Douth waite DH, Linott GA. Gastroscopic observations of effect of aspirin and certain other substances on the stomach.
Lanat 1988; 2: 1222-1225.
18. Weiss A, Pitman ER, Graham EC. Aspirin and gastric bleeding, gastroscopic observations, with revicce literature.
An. J. Med 1961; 31: 266-278.
19. Vickers FN, Stanley MM , Aspirin gastritis; gastroduodenos copie observation.
Gastroenterology 1963; 44: 419-423.
20. Robinson MG, Griffin JW, Browers J, Kogan FJ, Lanza FC. Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by Nosteroidal antiinflammatory drugs.
Dig Dis Sci 1989; 34 (3): 424-428.
21. Tesler MA, Lim ES. Protection of gastric mucosa by sucralfate from aspirine-induced erosions.
J. Clin Gastroenterol 3(suppl 2): 175 - 1779.
22. Lanza F, Peace K, Gustitus L, Rack MF. A blinded endoscopic comparative study of misoprostol versus sucralfate and placebo in the prevention of aspirin-induced gastric and duodenal ulceration.
Am J. Gastroenterol 93 (2): 143-146, 1988.
23. Lanza F. A duoble-blind study of prophylatic effect of misoprostol on lesions of gastric and duodenal mucosa induced by oral administration of tolmetin in healthy subjects.
Dig Dis Sci 1986, 31(2): 1315-1365.
24. Berkowitz JM, Rogenes PH, Sharp JT, Warner CW. Ranitidine protects against gastroduodenal mucosal damage associated with chronic aspirin therapy.
Arch Int Med 147: 2137-2139. 1987.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

25. Hawkey CJ, Somerville KW, Marshall S. Prophylaxis of aspirin-induced gastric mucosal bleeding with ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1988; 2: 245-252.
26. Roth SH, Bennet RE, Mitchell Cs et al. Cimetidine therapy in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy: Double-blind long-term evaluation. *Arch Int Med* 1987; 147: 1798-1801.
27. Roth SH, Agrawal N, Mahowal et al. Misoprostol heals gastroduodenal injury in patients with Rheumatoid Arthritis receiving Aspirin. *Med* 1989; 75-779.
28. Lanza F, Roger G, Nelson R et al. A comparative endoscopic evaluation of the damaging effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the gastric and duodenal mucosa. *Am J Gastroenterology* 1981; 75:17-21.