

# 6

# TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ACIDOPEPTICA \*\*

\* Mario Melguizo Bermúdez

## RESUMEN

---

Se hace una revisión del tratamiento de la enfermedad acidopéptica, definiendo para el efecto, las drogas existentes y su utilidad. Se clasifican en aquellas que modifican el factor ácido (antiácidos, anticolinérgicos, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> y los Benzimidazoles sustituidos), los que aumentan la resistencia (sucralfate, bismutos y carbenoxolona), y otros (tranquilizantes y neurolépticos y las prostaglandinas). Se discuten los esquemas terapéuticos utilizados. Finalmente se hacen algunas anotaciones sobre la importancia que tiene la cirugía en el tratamiento de la enfermedad acidopéptica.

Palabras claves: Enfermedad acidopéptica, Úlcera Gástrica, Úlcera Duodenal, antiácidos, anticolinérgicos, antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>, Vagotomía.

## SUMMARY

---

A revision of acidpeptic disease is made; for that purpose current drugs used and their respective utility are defined: first, those that modify acid factor (antacids, anticholinergics, H<sub>2</sub> receptors antagonists and substituted imidazoles), second, those that increase resistance (sucralfate, bismuths and carbenoxolone) and, third, other drugs (tranquillizers, neuroleptics and prostaglandins). Therapeutic patterns used are discussed. Finally some connotations are pointed out about the importance of surgery in the treatment of acidpeptic disease.

Key Words: Acidpeptic disease, gastric ulcer, duodenal ulcer, antacids, anticholinergics, H<sub>2</sub> receptors antagonists, vagotomy.

\*\* Presentado en el Noveno Curso y Congreso de Medicina General y Social, Octubre 27, 28, 29 de 1988. Medellín.

\* Profesor Titular Facultad de Medicina U.P.B., Cirujano General del Hospital Pablo Tobón Uribe. Editor de la Revista de Medicina U.P.B., Medellín - Colombia.

Para comprender y emprender adecuadamente un esquema de tratamiento de la enfermedad acidopéptica, debemos tener un conocimiento preciso del arsenal terapéutico del que disponemos para el momento actual.

Podemos clasificar los agentes terapéuticos disponibles de la siguiente manera :

1. Los que modifican el factor ácido.
2. Los que aumentan la resistencia.
3. Otros.

Entre los agentes que modifican el factor ácido debemos incluir: Los antiácidos, los anticolinérgicos, los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> y los Benzimidazoles sustituidos.

Entre los agentes que aumentan la resistencia debemos incluir: Sucralfate, los bismutos y la carbenoxolona.

Entre los agentes rotulados como otros debemos incluir: Los tranquilizantes y neurolépticos y las prostaglandinas.

**Los antiácidos:** Su principal acción es la de neutralizar la acidez intragástrica, con lo cual se reduce la cantidad de ácido que llega al duodeno. (1, 2).

Idealmente deben poseer: Acción buffer alta, larga acción, que se absorban lo menos posible y que no tengan efectos colaterales locales o sistémicos. De acuerdo con estos criterios, unos son menos recomendables que otros. (2).

Los antiácidos se dividen comunmente en sistémicos y no sistémicos. Los sistémicos son aquellos que son absorbibles y por lo tanto pasan a la sangre y modifican el equilibrio ácido-básico. Los no sistémicos no se absorben.

Se pretende con la terapéutica antiácida reducir el contenido ácido en el estómago, con lo cual desciende la cantidad de iones

retrofundidos a través de la mucosa, logrando el efecto deseado en las úlceras gástricas; con la reducción del ácido vertido al duodeno se logra el efecto deseado en las úlceras duodenales.

Se logra también con los antiácidos la disminución de la pepsina; esta se produce de manera óptima a un pH de 1.5 y 2.5. Con valores mayores de 3.5 a 4, la actividad de la pepsina disminuye marcadamente (1). La activación del pepsinógeno, para su conversión en pepsina, se inicia a un pH de 6 con gran lentitud y se hace casi instantánea a un pH de 2. Las pepsinas, aunque inactivas enzimáticamente a un pH de 6, son estables y recuperan su actividad cuando el pH disminuye. A un pH de 8 o mayor, las pepsinas experimentan inactivación irreversible (3).

Con respecto a su efecto sobre el dolor y la curación de la úlcera, conviene mencionar que investigaciones serias como la de Peterson y cols. (4) han demostrado curación del 78% (28 de 36 pacientes) en 4 semanas; ello fué comparado con 45% (17 de 38 pacientes) en un grupo en el que usaron placebo. Pero no hubo diferencia en el alivio del dolor. Peterson daba un total diario de 7 dosis de antiácido, con capacidad neutralizante de 1.008 mmol.

Estudios subsiguientes (Kunert y Ottenjann, 1979) empleando igual volumen y frecuencia pero menor capacidad neutralizante (560 mmol) obtuvieron resultados similares. Así mismo, Lam y otros, 1979, en Hong Kong, empleando aún menor capacidad neutralizante (175 mmol.), obtuvieron también excelentes resultados en comparación con el placebo. Estudios procedentes de Noruega demostraron lo mismo (Berstad y otros, 1982) (1).

Otros estudios han hecho comparaciones de los antiácidos con la cimetidina, no encontrando diferencias significativas con miras a la velocidad de curación (1, 2).

Concluimos que los antiácidos solos son capaces de curar las úlceras pépticas si se dan

en cantidades suficientes que sean capaces de mantener la neutralización del contenido gástrico (5).

Con base en los estudios de Fordtran y Peterson es aconsejable dar una toma de 30 c.c. de un preparado de hidróxido de Al y Mg, 1 y 3 horas después de las comidas y antes de acostarse (7 tomas en total) (1). Generalmente las cantidades recomendadas por las casas farmacéuticas son demasiado bajas. Unos 30 c.c. neutralizan 50 mq. de H+. Sin embargo, la facilidad del empleo de los antagonistas H<sub>2</sub>, dejaron un poco sin piso a los antiácidos, pero pudieran acelerar en combinación la velocidad de curación de las úlceras. Es importante anotar aquí que no deben ser tomados al mismo tiempo con los antagonistas H<sub>2</sub>, pues interfieren su absorción y reducen el efecto antisecretorio. Cuando los antiácidos son ingeridos una hora después de los antagonistas H<sub>2</sub> no se aprecia tal interferencia (6, 7). No deseo extenderme sobre cada uno de los compuestos antiácidos, ya que, como dijimos, su uso es actualmente limitado por la incomodidad de su prescripción; pero pueden utilizarse, en algunos casos, para ser tomados entre comidas y al acostarse y para el alivio del malestar abdominal o en episodios de prosis (5).

La mayoría de los antiácidos modernos son una combinación de Hidróxido de magnesio e Hidróxido de aluminio. El Hidróxido de magnesio forma cloruro de magnesio con el ácido clorhídrico. Esta sal tiene efecto laxante. Un tercio de las sales de magnesio formadas se absorben, lo cual puede ser desventajoso para pacientes con falla renal. El hidróxido de aluminio forma cloruro de aluminio en el estómago. Este puede ser hidrolizado en el intestino y forma sales de aluminio, lo que produce constipación. La mayoría de estas sales no son absorbibles; la excreción de fosfato de aluminio puede dar depleción de fósforo a largo plazo (2).

El hidróxido de aluminio tiene otra propiedad aparte de los efectos sobre el ácido gástrico: Enlaza ácidos biliares intragástricos y los mantiene en forma hidrolizada. Así mejora el

efecto dañino del reflujo duodenogástrico (8). Sin embargo, faltan estudios para comprobar la utilidad de ésta propiedad físico-química (2).

**Anticolinérgicos:** El principal efecto de la mayoría de las drogas usadas en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica es la disminución de la acidez en el estómago y el bulbo duodenal, bien sea a través de la neutralización o por la disminución de la secreción ácida. Antes de la introducción de los antagonistas H<sub>2</sub> las únicas drogas que podían reducir la secreción ácida eran los anticolinérgicos, o, para ser más precisos, las drogas antimuscarínicas (1).

Conviene recordar que el sistema vagal tiene por transmisor universal a la acetilcolina. Los receptores colinérgicos se encuentran en todo el cuerpo, central y periféricamente. En la periferia se encuentran en la placa motora terminal y en: corazón, músculo liso y varias glándulas exocrinas incluidas las células parietales del estómago (9).

Farmacológicamente, una parte de las acciones de la acetilcolina eran exactamente reproducidas por la inyección del alcaloide nicotina, mientras que otras eran desencadenadas por la muscarina. De allí que hay receptores muscarínicos y nicotínicos.

El efecto sobre la secreción gástrica es muscarínico. Por ello el esfuerzo en éste sentido se ha orientado hacia el desarrollo de un agente antimuscarínico selectivo sobre la secreción gástrica. La pirenzepina, antagonista M<sub>1</sub>, es un buen inhibidor de la secreción gástrica y no altera las funciones fisiológicas a nivel gastrointestinal y es relativamente libre de efectos sobre la musculatura lisa esofágica (1, 10).

En dosis de no menos de 100 mgr. día, la pirenzepina es una buena droga para el tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal (1). Su efecto terapéutico también ha sido demostrado en la úlcera gástrica (2). No obstante en esas dosis los efectos colaterales, consistentes en sequedad de boca y distur-

bios visuales, son más bien frecuentes; también se presenta retención urinaria. Se necesita más estudio para poder tomarlo como alternativa de los antagonistas H<sub>2</sub>.

**Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> :** Estas drogas tienen una estructura molecular que les permite ocupar los receptores H<sub>2</sub> de las células parietales, previniendo la estimulación histamínica de la producción ácida. Esta acción reduce sustancialmente los efectos finales de la gastrina y de actividad vagal sobre la secreción ácida (5).

Desde 1972 se introdujeron los antagonistas H<sub>2</sub>, Burinamida y Metiamida que resultaron tóxicos (2).

En 1976 fué publicado el primer informe clínico para el tratamiento de la úlcera péptica con Cimetidina, lo cual originó un cambio en todo el mundo (2). Fué el primer agente que combinaba de manera efectiva la inhibición de la secreción gástrica, seguridad a largo plazo y una baja incidencia de efectos colaterales. Para 1985, se estimaba que 25 millones de personas habían recibido cimetidina. Apareció luego la Ranitidina en 1981. Actualmente hay unos 25 antagonistas H<sub>2</sub> en estados diferentes de desarrollo farmacológico (11).

La Cimetidina tiene varios efectos colaterales indeseables. Desde su introducción se ha informado sobre su actividad antiandrogénica (2). Se une a los receptores androgénicos, a los receptores del sistema de oxidación hepática y a receptores de los linfocitos. Cruza además la barrera hematoencefálica y se une a algunos receptores cerebrales (11). De aquí se desprenden efectos tales como: ginecomastia, oligospermia, confusión mental en pacientes mayores y/o aquellos con problemas renales, aumento de los niveles de creatinina, aumento de los niveles de prolactina en el suero produciendo galactorrea y amenorrea (5, 11).

Estimula la inmunidad mediada por células. Interfiere con el Citocromo P450, por lo cual se elevan los niveles sanguíneos y farma-

cológicos de drogas que dependen de la desactivación hepática (Propranolol, Warfarina, Diazepam, etc. ...) (2, 5, 11). Por ésta interferencia se disminuye el flujo sanguíneo hepático; éste efecto lo comparte con la Ranitidina. Hay elevación transitoria de las transaminasas pero los estudios en animales con cimetidina y ranitidina no han demostrado toxicidad hepática significativa (11). El efecto hepático y la confusión mental son los más importantes clínicamente; los otros son poco comunes y suaves (5).

La búsqueda de una mayor especificidad ha sido uno de los más importantes avances en el desarrollo de los nuevos antagonistas H<sub>2</sub>. (11).

El porcentaje de curación con Cimetidina ha sido significativamente mayor que con placebo: 80% frente a 40%, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas entre las dosis de 400 mgr. dos veces al día, con otras dosis mayores (12).

La ranitidina es un antagonista H<sub>2</sub> en el que un anillo furano ha sido reemplazado por el núcleo imidazol de la cimetidina. Es cinco veces más potente que la cimetidina en base molar, lo cual permite una dosificación más simple: 150 mgr. dos veces al día (12). Con ambas, cimetidina o ranitidina, la curación de las úlceras duodenales ha sido demostrada en cerca del 70% al final de las 4 semanas. Por 8 semanas, aproximadamente 85 - 90% sin úlceras. Recaldas del 50% en el primer año (11).

La comparación de ambas drogas (cimetidina y ranitidina), fué efectuada en 12 estudios en unos 1.500 pacientes. En todos menos en uno, se compararon 300 mgr. de ranitidina con un gramo de cimetidina diarios. No hubo diferencia excepto en uno sólo de los estudios (12). Para la úlcera gástrica, la curación en 4 semanas ha sido del 60% (cimetidina) y 65% (ranitidina). A las 8 semanas del 80 - 90%. Recaldas del 70% en el primer año (11).

Otro importante antagonista  $H^2$  es la Famotidina. Tiene un anillo tiazol en vez del anillo imidazol de la cimetidina y del anillo furano de la ranitidina. Sus ventajas son mayor potencia y mayor duración de acción que sus dos predecesoras (11, 15).

En sujetos normales, una dosis de 20 mgr. de famotidina causó supresión del 90% de la secreción ácida gástrica estimulada por pentagastrina, comparada con una supresión del 55% de 300 mgr. de cimetidina (11).

Con respecto a su duración de acción, se demostró disminución de más del 50% de la secreción ácida estimulada por pentagastrina, 12 horas después de una dosis de 20 mgr. El volumen de la secreción también fué significativamente disminuido (11).

Howard y otros demostraron que la famotidina, en pacientes con Zollinger Ellison, era 9 veces más potente que la ranitidina y 32 veces más potente que la cimetidina (13, 14).

Las propiedades descritas para la famotidina la distinguen claramente como el más prometedor de los nuevos antagonistas  $H_2$ , introducida apenas en 1986.

Hasta ahora la experiencia clínica con cimetidina y ranitidina, ha demostrado que dichas drogas tienen resultados clínicos similares. Ninguna droga ha demostrado eficacia completa para la curación de la úlcera inmediata o permanentemente. Cinco a 15% de las úlceras duodenales no curan con los antagonistas  $H_2$  y otro 10 - 25% recaen durante la terapia de mantenimiento (11).

Volviendo a la famotidina, vale la pena anotar que no se han encontrado efectos adversos significativos. No bloquea los receptores androgénicos ni el citocromo P450 (15).

Un estudio comparativo de la famotidina con placebo, en úlcera duodenal, demostró que una dosis de 40 mgr. al acostarse curaba un 75% y un 83% de los pacientes a las 4 y 8 semanas respectivamente. Para el placebo fué de 31% y 45%. También fué superior la

famotidina que el placebo para el alivio del dolor (16).

Otro estudio comparativo de famotidina con ranitidina, en úlcera duodenal en 1.031 pacientes, de 19 países, 68 investigadores no encontraron diferencia significativa en los dos grupos. A las 8 semanas curaron el 90% de los pacientes. Fueron inclusive similares en la presentación de reacciones adversas y fueron las más comunes las cefaleas y la diarrea (1.5%) (17).

Existen ya también estudios de su efectividad en la úlcera gástrica benigna. Comparándola con placebo, se encontró que 40 mgr. de famotidina curaba 45,62 y 77% de las úlceras a las 4, 6 y 8 semanas respectivamente. Con el placebo en 30, 44 y 52 para períodos iguales (18).

**Omeprazol:** Los benzimidazoles sustituidos son una nueva clase de drogas que parecen ser capaces de producir verdadera anacididad (11).

Esta droga es un bloqueador de la bomba de protones de la célula parietal. Esta célula secreta iones hidrógeno por intercambio con iones  $K$ , a través de la mencionada bomba localizada en la membrana secretoria de la célula parietal. Este sistema sería catalizado por la enzima  $K^+/H^+ - ATPasa$  (Hidrógeno - Potasio Adenosintrifosfatasa). El nombre genérico de omeprazol se le ha dado en Suecia (2, 11, 19).

Químicamente es una base débil y como tal se acumula exclusivamente en la parte ácida de la célula parietal. No se ha demostrado que se acumule en otro órgano y no afecta ningún otro sistema enzimático conocido.

Debido a que interactúa con la bomba de protones, inhibe toda forma de secreción ácida estimulada (gastrinérgica, colinérgica e histaminérgica), así como la secreción basal (11, 20). Puede obtenerse una supresión de secreción ácida casi total. Administrada una vez al día, omeprazol produjo un pH me-

dio durante 24 horas de 5.5. Con fines comparativos la cimetidina a dosis de 300 mgr. 4 veces al día produjo pH medio de 2.6 (2, 11).

En un estudio controlado, la curación de la úlcera después de 2 semanas fué del 63% y después de 4 semanas del 93%, con 20 mgr. de omeprazol al día. Pero las pruebas de función hepática fueron alteradas de una manera significativa en éste estudio (2). En otro estudio, a las 4 semanas la curación de la úlcera fué de 92% (21).

En un estudio reciente, comparando omeprazol (20 mgr. por día) con cimetidina (1.200 mgr. por día), el primero demostró una más rápida curación de la úlcera duodenal y del alivio del dolor. A las 2 semanas, 62% contra 46% (23).

**Sucralfate :** Es la sal básica de un disacárido sulfatado. Es casi insoluble en agua y reacciona básicamente. Cuando llega al ambiente ácido del estómago se disocia. Finalmente hay formación de una sustancia viscosa que es la forma activa del sucralfate. Esta forma viscosa es fuertemente adherente a los tejidos gástricos y duodenales (19). En experimentos con ratas se ha observado que se une más selectivamente a las áreas ulceradas del estómago (2). Las úlceras son cubiertas por una película blanquecina formando una barrera protectora. Esto ha sido demostrado también en el hombre. Se ha observado que tiene una afinidad 6 a 7 veces mayor por el cráter de la úlcera que por la mucosa normal, tanto en experimentos animales como en estudios en humanos (2, 19). Esta afinidad se efectúa mejor a un pH bajo que neutro (2). En las úlceras duodenales la concentración de sucralfate en el sitio de la úlcera, cae significativamente entre 6 y 12 horas después de la última dosis. Se ha demostrado también una mayor cantidad de sucralfate en el sitio de una úlcera recientemente curada que en la mucosa normal (19).

Su posible mecanismo de acción está relacionado con: protección del sitio de la úlcera, al brindar una barrera para la retrodifusión

de iones hidrógeno; inhibición de la acción de la pepsina, y absorción de ácidos biliares dependientes del pH; a pH 2-3 es comparable al de la colestiramina, pero a pH 7 cae a sólo 20 - 50% (19).

Para que el sucralfate sea efectivo (1 gramo 4 veces al día), necesita hacer contacto con el ácido gástrico. Por ello se administra 1 hora antes de las comidas y al acostarse. Con ésta dosis se ha demostrado que es capaz de curar las úlceras gástricas y duodenales de manera similar a la cimetidina y con recurrencias ligeramente inferiores (2,19).

El efecto colateral más común es la constipación (3 - 4%) (19). Mark y Cois en 1983 siguieron 49 pacientes después de curados de una úlcera duodenal con sucralfate o cimetidina, por 1 año. La recurrencia en el grupo del sucralfate fue del 63% y en el de la cimetidina, del 73% (19).

**Bismutos:** El subcitrato de bismuto coloidal es una sal compleja de bismuto de ácido cítrico. En medio ácido, pH menor de 5, forma compuestos insolubles que se precipitan en la base de la úlcera, formando una barrera protectora contra la actividad destructiva del ácido, la pepsina y presumiblemente la bilis. En úlceras experimentales en ratas, se demuestra la presencia de bismuto 6 horas después de su administración. Se ha demostrado que el bismuto está abundantemente presente en el cráter y sus márgenes de las úlceras gástricas en el hombre y sólo trazas, en la mucosa que las rodea. En combinación con el mucus del estómago retarda la migración de  $H^+$  (19).

Cuando se prescriben simultáneamente con antagonistas  $H^2$ , deben formularse de tal manera que no se interfieran, pues los agentes barrera dependen del medio ácido para unirse a la úlcera y por lo tanto deben administrarse cuando el efecto del antagonista  $H^2$  en la acidez gástrica es mínima (5). Esto es válido para el sucralfate. Por esta misma razón deben darse una hora antes de cada comida y al acostarse (120 mgr. por dosis, 4 veces al día para el bismuto o 4 gra-

mos al día, un gramo por dosis, para el sucralfate) (19).

Su eficacia en la úlcera duodenal ha sido comparada con placebo y cimetidina en estudios controlados. Se han obtenido curaciones de 50 y 96% con bismuto a las 4 y 6 semanas, comparado con 8 y 43% con placebo. Con la cimetidina no se encontraron diferencias (19).

Un buen número de estudios demuestra que un tratamiento de 8 semanas es tan efectivo como la cimetidina para curar tanto la úlcera duodenal como la gástrica. Sin embargo el dolor se controla más tardíamente (5).

Hay algún reato en prescribir tratamientos repetidos de bismuto por el riesgo de la encefalopatía, en especial si se exceden las dosis recomendadas. Pero tal toxicidad no se ha observado en ninguno de los estudios a corto término (19). Debe recordarse que es un buffer de amonio y no puede darse en presencia de daño hepático, pues puede precipitar encefalopatía. Hay tabletas de bismuto sin amonio en investigación (5).

Se le ha puesto mucha atención al intrigante hallazgo de que la recaída se retarda después de un tratamiento con bismuto, comparado con la cimetidina (11,19). En un estudio (Martín y Cols), la recaída en 1 año fue 85% para cimetidina comparada con 39% para bismuto. Esto implicaría que un tratamiento relativamente corto con bismuto coloidal alteraría la tendencia natural de las úlceras a recurrir después de suspendido el tratamiento médico (11). Esto necesita más estudio, sobre todo en lo que se refiere a cuál o cuáles factores podrían ser responsables de éste efecto protector (11,19).

**Carbenoxolona** : Extraída de la raíz del regaliz. Altera las características químicas y físicas del mucus, volviéndolo menos penetrable, condiciona la proliferación celular en las criptas y limita el efecto de la pepsina. Su desventaja radica en los efectos de edema, hipokalemia e hipertensión. No es aconseja-

ble por lo tanto darla en enfermos cardiovasculares e hipertensos (5).

Su modo de acción no ha sido bien clarificado. Está probado su efecto sobre el aumento de la producción de mucus gástrico y parece que facilita la síntesis de prostaglandinas endógenas (2).

**Tranquilizantes y neurolépticos** : Se ha estudiado la trimipramina, un antidepresor tricíclico. Su mecanismo preciso de acción es desconocido.

No es antagonista  $H^2$  ni anticolinérgico, aunque esto último ha sido cuestionado (19). Se ha demostrado que aceleran significativamente la curación de las úlceras gástrica y duodenal, pese a su poco efecto antisecreto- (5)

**Prostaglandinas** : Estas y el bismuto coloidal tienen el potencial de cambiar la diátesis de la úlcera péptica. Los antagonistas  $H^2$ , no curan, son paliativos (11).

Los derivados de las prostaglandinas han sido extensamente investigados en la pasada década, debido a su capacidad para conferir resistencia a la mucosa gástrica lesionada por varios agentes ulcerosos. Tienen ellos varias acciones fisiológicas que pueden ser efectivas para tratar la úlcera péptica.

Las prostaglandinas E, A e I inhiben la producción ácida al bloquear la generación de AMP cíclico intracelular causada por ocupación del receptor histamínico. Las prostaglandinas análogas estimulan la secreción mucosa gástrica, aumentan el flujo sanguíneo mucoso y aumentan la secreción de bicarbonato en las mucosas gástrica y duodenal (24, 25). Estas acciones son consideradas citoprotectoras. Otro dato importante es que la supresión ácida gástrica se obtiene después de aplicación tópica (oral), tanto basal como postestimulación. No se requiere la absorción de la droga para éste efecto, evitando así las consecuencias sistémicas de las prostaglandinas. (2)

Pero poseen efectos colaterales importantes que impiden su aceptación general tales como la diarrea y la capacidad de producir sangrado uterino y aborto (26, 27).

Sobre el misoprostol (metil ester análogo de PGE), se celebró en Sao Paulo (Brasil), septiembre de 1986, un importante simposio, cuyas principales conclusiones fueron :

1. Demostración de sus propiedades anti-secretorias y protectoras de la mucosa y por lo tanto su utilidad en la curación de las úlceras gástricas y duodenales en humanos. (28, 37).
2. Demostración de receptores tipo prostaglandina E en las células parietales caninas aisladas y la relación entre su ocupación y la inhibición de adenil ciclasa histamino sensitiva (29).
3. Que el misoprostol puede tener el efecto potencial de acelerar la curación de la úlcera gástrica al mejorar la hemodinamia mucosa, además de su actividad antisecretoria (30).
4. Su importante efecto en la curación de la úlcera duodenal, administrada en dosis de 800 microgramos 2 o 4 veces al día, con resultados similares a los de la cimetidina. Se presentó diarrea con el misoprostol en 4 - 9% de los pacientes (31).
5. Su utilidad en los pacientes con úlceras duodenales refractarias a los antagonistas  $H^2$ . Se obtuvieron curaciones del 42% (20% con placebo), después de 4 semanas de tratamiento con 800 microgramos diarios (30 minutos después de cada comida y al acostarse) (32, 37).
6. El efecto protector contra la aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos, el cigarrillo y el alcohol (28, 33, 34, 35, 37, 38). Serán las prostaglandinas la droga antiulcerosa ideal ? Aún debemos esperar.

**Esquemas terapéuticos :** Mientras se esperan los exámenes diagnósticos, en particular la

endoscopia digestiva alta, se pueden prescribir antiácidos y dieta blanda. No deben ser prescritos antagonistas  $H^2$ , por el poder de cicatrización que poseen que inclusive pueden lograrlo en una neoplasia ulcerada y hacer desaparecer los síntomas y los signos aún por algunos meses.

Cuando una úlcera gástrica se ha comprobado que es benigna por endoscopia y biopsia, se inicia un programa terapéutico completo con antagonistas  $H^2$  y antiácidos si es necesario y al finalizar el tratamiento se repetirá la endoscopia para apreciar la magnitud de la curación y si es del caso tomar nuevo material para estudio anatómopatológico.

En casos resistentes, pueden agregarse agentes protectores de la mucosa como el sucralfate o el bismuto coloidal.

La efectividad de los antagonistas  $H^2$  en el tratamiento de las úlceras antrales asociadas a analgésicos y antiinflamatorios está en estudio.

En los pacientes con enfermedad cardiorrespiratoria o renal, considerados malos candidatos quirúrgicos, se dan altas dosis de antagonistas  $H^2$  y posiblemente en combinación con antiácidos, agentes barrera y otras drogas ya descritas.

Una úlcera gástrica debe curar completamente. Si después de 12 semanas de tratamiento continuo la curación no es completa, debe buscarse alguna otra razón. La reducción del cráter por más de 3/4 no debe aceptarse como evidencia de su naturaleza benigna. Continuar tratamiento por un máximo de 18 semanas si es necesario. De acuerdo con el resultado se decidirá cirugía.

Prevención de la recaída : Un 80% de las úlceras pépticas recaerán sin tener en cuenta la droga empleada, una vez sea suspendido el tratamiento. (5, 39). La prescripción continua de antagonistas  $H^2$  en un régimen de mantenimiento de una tableta de ranitidina o 2 a 4 tabletas de cimetidina al acos-



tarse, reduce la incidencia de recaídas al 30% (5).

#### **REGIMENES PARA MANEJO A LARGO PLAZO DE LAS ÚLCERAS DUODENAL Y GÁSTRICA:**

**1. Continuo :** El primer plan de tratamiento completo, es seguido ininterrumpidamente por una dosis de mantenimiento, lo cual reduce las recaídas (400 - 800 mgr. de cimetidina o 150 mgr. de ranitidina por 12 meses). Durante éste tiempo, si ocurre recaída, la dosis será nuevamente aumentada a dosis completa y volver a la dosis de mantenimiento después de 4 semanas o hasta la desaparición de los síntomas. Si aún no hay curación después de 4 a 8 semanas de terapia, puede ensayarse un aumento de la dosis de los antagonistas  $H^2$ .

Como alternativa, puede utilizarse otro antagonista  $H^2$ , pues pueden existir algunas diferencias individuales, aunque esto no ha sido bien estudiado. También es aconsejable cambiar cuando aparecen efectos adversos. Con la úlcera gástrica, en los tratamientos a largo plazo se debe ser más cuidadoso y practicar endoscopia cada 3 meses.

Generalmente 6 meses a dosis total completa debe ser el límite para prescripciones continuas.

**2. Intermitente :** Consiste en tratar al paciente a dosis completa por 4 a 6 semanas por cada episodio discreto de ulceración. El número de tratamientos por año depende de la frecuencia de las recaídas.

Está por definirse cual modalidad, continua o intermitente, está acompañada de una mayor reducción en la incidencia de complicaciones y de la necesidad de cirugía.

**CIRUGIA :** Se pretende con la intervención quirúrgica lo siguiente (41):

1. Alterar la diátesis ulcerosa de manera que la úlcera se cure y se disminuyan al máximo las recurrencias.

2. Tratar de manera específica y efectiva las complicaciones de las úlceras.

3. Seguridad y los menores efectos adversos posibles.

Cuando se elija un tratamiento quirúrgico, el cirujano debe escoger el procedimiento que logre combinar mejor la seguridad, la eficacia, la prevención de la recurrencia y mínimas complicaciones postoperatorias.

En el tratamiento de la diátesis ulcerosa, la vagotomía tiene un papel preponderante. A nivel celular hay tres conocidos estimulantes de la producción ácida parietal: acetilcolina, gastrina e histamina. La sección de las fibras eferentes vagales afecta la secreción ácida al disminuir la estimulación colinérgica de las células parietales. Además, la denervación vagal reduce la respuesta de la célula parietal a estimulantes endógenos como la gastrina.

En el hombre, la vagotomía, tanto troncular como supraselectiva, reduce de manera significativa la producción ácida basal y estimulada. La producción basal es reducida aproximadamente en un 80% en el período postoperatorio temprano después de una vagotomía supraselectiva. Esta reducción es especialmente significativa durante la noche. Al año de la intervención la secreción ácida basal era reducida en un 70% y a los cinco años en un 59%, según Llavag y Roland. La secreción ácida máxima también es significativa y permanentemente suprimida después de vagotomía cuando los pacientes son estimulados por una comida, pentagastrina o hipoglucemia insulínica. A los cinco años es disminuida aproximadamente al 50% de los valores preoperatorios (41).

La antrectomía, además de la vagotomía, reduce la basal al 85% y la estimulada al 80%.

Para la úlcera gástrica, los logros obtenidos con la cirugía han sido muy importantes. Ya que el factor primordial en el desarrollo de una úlcera gástrica es el defecto mucoso, la terapia quirúrgica se dirige a la extirpación

del segmento enfermo del estómago, con lo cual se logra prevenir la recurrencia en más del 95% de los casos.

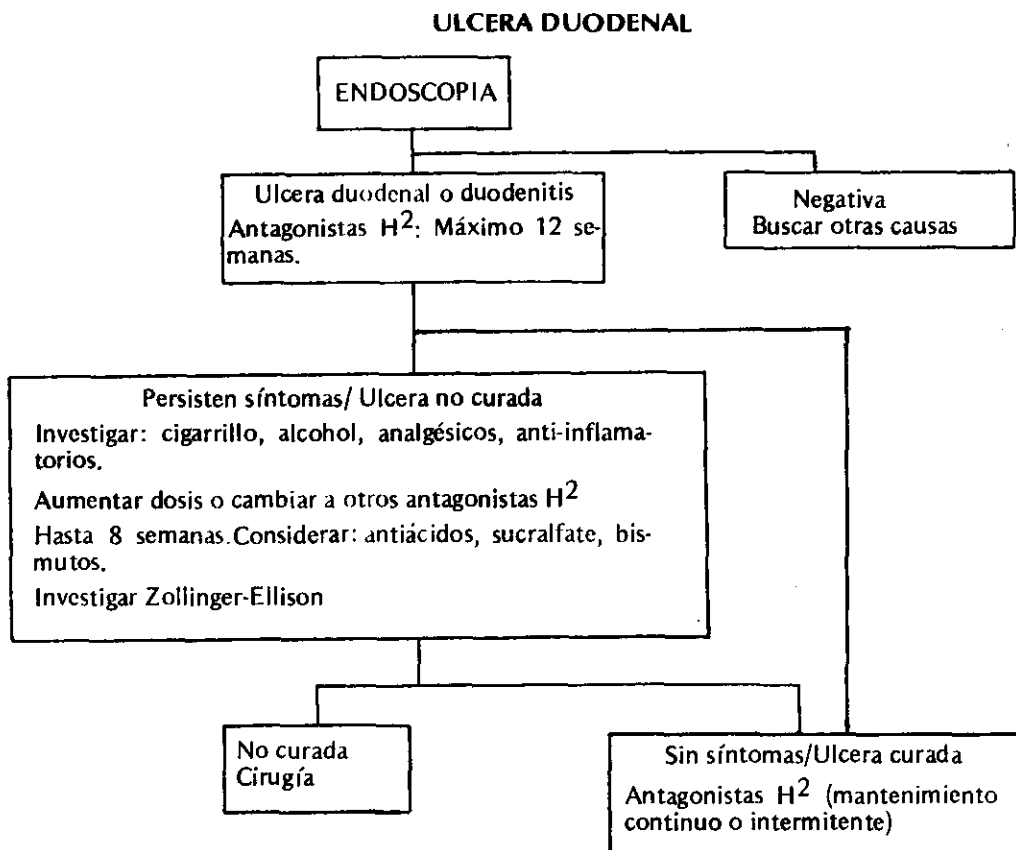
Podemos concluir que sí se altera, con la cirugía, la diátesis ulcerosa. Un estudio prospectivo demostró una recurrencia del 12% después de vagotomía y piloroplastia y del 3% para quienes se les habían practicado vagotomía y antrectomía. Para la vagotomía supraselectiva la recurrencia reportada fluctúa entre un 10 y 15%.

La cirugía electiva para la úlcera duodenal es muy segura. Se considera que la mortalidad operatoria es del 2% para la vagotomía troncular con antrectomía, del 1% para la

vagotomía y piloroplastia y del 0% para la vagotomía supraselectiva.

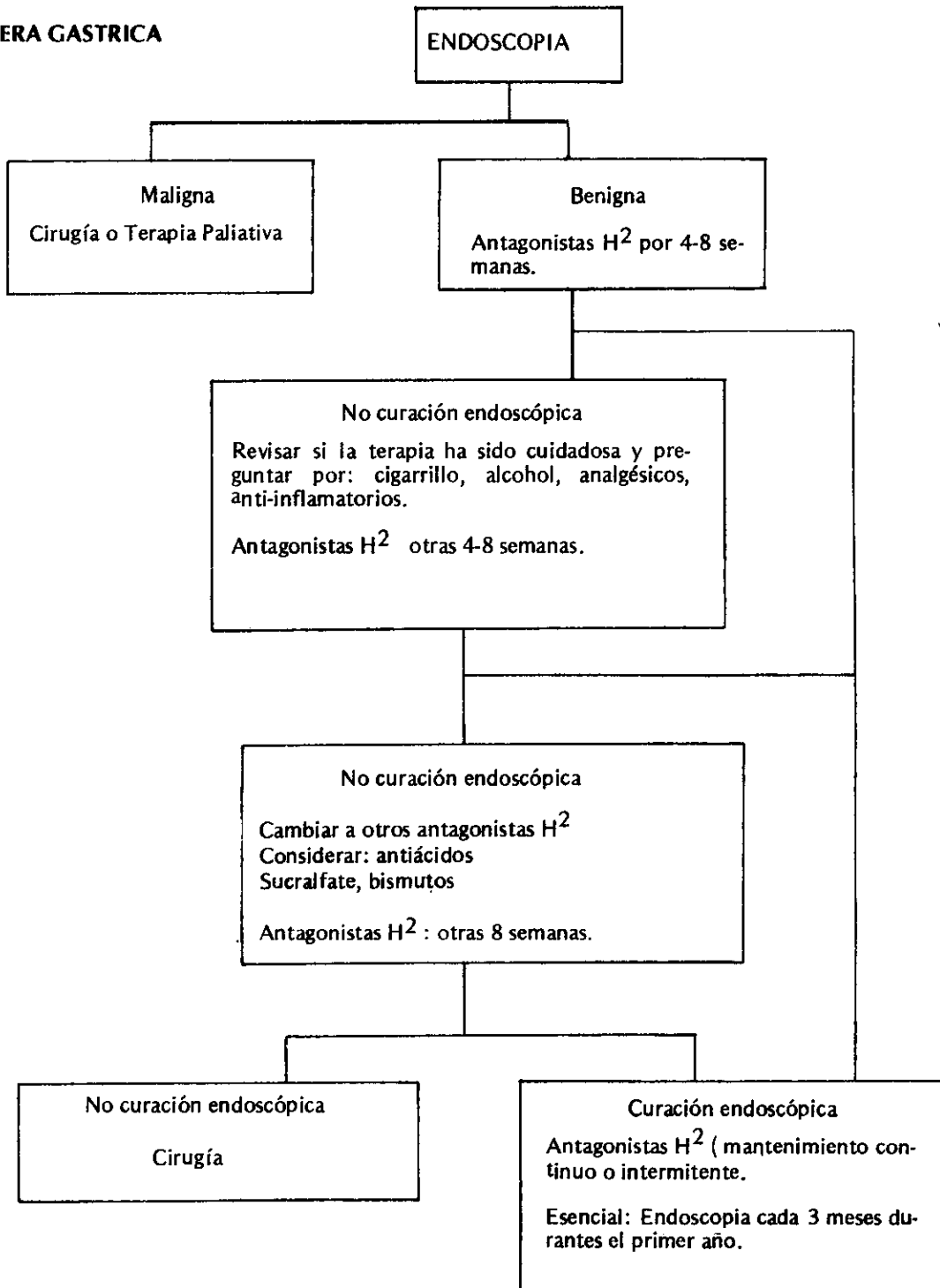
Las complicaciones más importantes de estos procedimientos son el "dumping" y la diarrea, los cuales pueden ser suaves o severos. Estas complicaciones están reducidas al mínimo en la vagotomía supraselectiva, en la cual sólo se presentan como suaves en menos del 5%. Para los otros dos procedimientos mencionados, ellas se presentan con mucha mayor frecuencia (10 - 15% para el "dumping" y 20 - 25% para la diarrea).

Un hecho para destacar es que después de la llegada de la cimetidina el número de cirugías por úlceras gástrica y duodenal ha disminuido notablemente (42, 43).



MODIFICADO DE REF. 5

**ULCERA GASTRICA**



MODIFICADO DE REF. 5

## REFERENCIAS

1. Walan A. Antacids and Anticholinergics in the Treatment of Duodenal Ulcer. *Clinics in Gastroenterology*. 1984; 13:473.
2. Stockbruegger R. Ulcer. Postgraduate Medical Services, Göteborg, Sweden. Boehringer Ingelheim. 1984.
3. Magee, DF. *Pepsin*. Clin. Med. N. A. 1974; 58:1276.
4. Peterson WL, Sturdevant RAL, Frankl HD et al. Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. *N. Engl J. Med.* 1977;297:341.
5. Sircus W. Peptic Ulceration and its Management. Greenford, Middlesex. England. Glaxo, 1984.
6. Steinberg WM, Lewis JH, Katz DM. Antacids inhibit absorption of Cimetidine. *N. Engl J. Med.* 1982; 307:400.
7. Muhely GW, Marion AT, Webster LB, Jones DB, Louis WJ, Smallwood RA. High dose of antacid (Mylanta II) reduces bioavailability of Ranitidine. *Br. Med. J.* 1982; 285:998.
8. Clain JE, Malagelada JR, Chadwick VS, Hofmann AF. Binding properties in vitro of antacids for conjugated bile acids. *Gastroenterology*. 1977; 73:556.
9. Drug selectivity and Gastric Secretion. Post graduate Medical Services. Boehringer Ingelheim. 1983.
10. Castell DO. Medical Therapy for Reflux Esophagitis: 1986 and beyond. *Ann Int Med* 1986; 104:112.
11. Debas, Haille; Mulholland, Michael. New Horizons in the Pharmacologic Management of Peptic Ulceration. *Am J Surg* 1986; 151:423.
12. Merick J; Mslawicz G. Histamine H2 - receptor Antagonists in the short-and Long-term Treatment of Duodenal Ulcer. *Clinics in Gastroenterology* 1984; 13:501.
13. Howard JM, Chremor AN, Collen MJ et al. Famotidine, a new potent, long acting histamine H2 -receptor antagonist: comparison with cimetidine and ranitidine in the treatment of Zollinger- Ellison syndrome. *Gastroenterology* 1985; 88:1026.
14. Howard JM, Vinayek R, Maton PN, Wank SA, Gardner JD, Jensen RT. Famotidine: Effective Treatment of Zollinger-Ellison Syndrome *J Clin Gastroenterol* 1987; 9(2): 23.
15. Chremos AN. Clinical Pharmacology of Famotidine: A Summary *J. Clin Gastroenterol* 1987; 9(2): 7.
16. Gitlin N. Famotidine once -a day in the Management of Duodenal Ulcer: The U. S. Placebo - Controlled Experience. 1987; 9(2):13.
17. Bianchi-Porro G, Dicenta C, Cook T, Humphries TJ. Review of an Extensive Worldwide Study of a new H2- Receptor Antagonist, Famotidine, as Compared to Ranitidine in the Treatment of Acute Duodenal Ulcer. *J. Clin Gastroenterol* 1987; 9(2): 14.
18. Simon B, Müller P, Dammann HG. Famotidine Once-a-Day in the therapy of Acute, Benign Gastric Ulcer: A worldwide Experience. *J. Clin Gastroenterol* 1987; 9(2): 19.
19. Tytgat GNJ, Hameeteman W, Van Olfen GH. Sucralfate, Bismuth Compounds, Substituted Benzimidazoles, Trimipramine and Pirenzepine in the short - and Long-term Treatment of Duodenal Ulcer. *Clin Gastroenterol.* 1984; 13:543.
20. Londong W, Londong V, Cederberg C, Steffen H. Dose-response study of omeprazole on meal-stimulated gastric acid

secretion and gastric release. *Gastroenterology* 1983; 85:1375.

21. Lauritsen K, Rune SJ, Bytzer P, Kelback H. Effect of Omeprazole and Cimetidine on duodenal ulcer: a double-blind comparative trial. *N. Engl J. Med* 1985; 312:958.
22. Martin DF, Hollanders D, May SJ. Difference in relapse rates of duodenal ulcer after healing with cimetidine or tri-potassium di-citrate bismuthate. *Lancet* 1981; 1:7.
23. Archambault AP, Pare P, Bailey RJ et al. Omeprazole (20 mg Daily) Versus Cimetidine (1200 mg Daily) in Duodenal Ulcer Healing and Pain Relief. *Gastroenterology* 1988; 94:1130.
24. Garner A, Heylings JR. Stimulation of alkaline secretion in amphibian-isolated gastric mucosa by 16, 16-dimethyl PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2</sub>. *Gastroenterology* 1979; 76:497.
25. Kauffman GL, Grossman MI. Gastric alkaline secretion: Effect of topical and intravenous 16, 16 dimethyl prostaglandin E<sub>2</sub>. *Gastroenterology* 1979; 76:1165.
26. Robert A., Schultz JR., Nezamis JE. Gastric antisecretory and anti-ulcer properties of PGE<sub>2</sub>, 15-methyl PEG<sub>2</sub>, and 16,16-dimethyl PGE<sub>2</sub>. *Gastroenterology* 1976; 70:359.
27. Hawkey CJ., Walt RP. Prostaglandins for peptic ulcer a promise unfulfilled. *The Lancet*, Nov. 8, 1986:1084.
28. Wilson D. Antisecretory and Mucosal Protective Actions of Misoprostol. Potential Role in the Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med* 1987; 83 (suppl 1A): 2.
29. Tsai B, Kessler L, Schoenhard G, Collins P W., Bauer RF. Demonstration of Specific E-Type Prostaglandin Receptors Using Enriched Preparations of Canine Parietal Cells and (3H) Misoprostol Free Acid. *Am J. Med.* 1987; 83 (Suppl 1A):2.
30. Sato N, Kawano S, Fukuda M., Tsuji , Kamada T. Misoprostol-Induced Changes in Gastric Mucosal Hemodynamics. A Double-Blind Parallel Study in Human Volunteers. *Am J. Med* 1987; 83 (Suppl 1A): 15.
31. Mazure P A. Comparative Efficacy of Misoprostol and Cimetidine in the Treatment of Acute Duodenal Ulcer. Results of Major Studies. *Am J. Med* 1987; 83 (suppl 1A): 22.
32. Newman RD, Gitlin N, Lacayo E, et al. Misoprostol in the Treatment of Duodenal Ulcer Refractory to H<sub>2</sub>-Blocker Therapy. A Placebo-Controlled, Multicenter, Double-Blind, Randomized Trial. *Am J Med* 1987; 83(suppl 1A): 27.
33. Silverstein FE, Kimmey MB, Saunders DR., Surawicz CM., Willson RA, Silverman BA. Gastric Protection Misoprostol against 1,300 mg of Aspirin. An Endoscopic Dose-Response Study. *Am J. Med* 1987; 83(suppl 1A): 32.
34. Aadland E, Fausa O, Vatn M., Cohen H, Quinlan D. Protection by Misoprostol against Naproxen-Induced Gastric Mucosal Damage. *Am J. Med* 1987; 83 (suppl 1A): 37.
35. Ryan JR, Vargas R, Clay G., McMahon FG. Role of Misoprostol in Reducing Aspirin-Induce Gastrointestinal Blood Loss in Arthritic Patients. *Am J. Med* 1987; 83 (Suppl 1A): 41.
36. Bardhan KD. Intermittent treatment of duodenal ulcer for long term medical management. *Post Med J.* 1988; 64 (Suppl 1): 40.
37. Watkinson G., Hopkins A, Akbar FA. The Therapeutic efficacy of misoprostol in peptic ulcer disease. *Post Med J.* 1988; 64 (suppl 1) : 60.

38. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C et al. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 1979; 77:433.
39. Wormsley KG. Long-term treatment of duodenal ulcer. *Post Med J.* 1988; 64(Suppl 1): 47.
40. Fitzpatrick WJF, Blanckwood WS, Northfield TC. Bed-time Cimetidine maintenance treatment: Optimum dose and effect on- subsequent natural history of duodenal ulcer. *Gut* 1982; 23: 239.
41. Mulholland MW, Debas HT. Chronic Duodenal and Gastric Ulcer. *Surg Clin Nort Am* 1987; 67: 489.
42. Bulthuis R, Lain WA. Cost Effectiveness of Cimetidine. *Lancet* 1982; ii:828.
43. Wylie JH, Clark CG, Alexanders-Williams J, Bell PRF, Kennedy TL, Kirk RM, MacKay C. Effect of Cimetidine on surgery for duodenal ulcer. *Lancet* 1981; i:1307.