

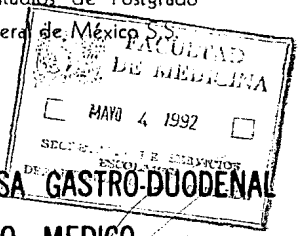
11227

17
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital General de México S.S.



ENFERMEDAD ULCEROSA GASTRO-DUODENAL

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TRATAMIENTO MEDICO



TESINA DE POSTGRADO

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION CIENTIFICA

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

presenta

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA

JEFE DEL CURSO DE POSTGRADO EN MEDICINA INTERNA
DR. JORGE LOZANO FLORES

México, D. F.

1992



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.

CONTENIDO

Introducción	1
Células Gástricas Secretoras	2
Secreción Gástrica	2
Barrera Mucosa	3
Factor de Crecimiento	4
Factores de Daño	4
Úlcera Duodenal	7
Úlcera Gástrica	9
Tratamiento Médico. Objetivos	10
Tratamiento Antiluceroso. Fármacos	11
Antiácidos	12
Antagonistas H ₂	13
Anticolinérgicos	15
Tricíclicos	15
Xylamida	16
Neurólépticos. Corticohipotálamicos	16
Inhibidores de Bomba de Protones	17
Agentes de Cubierta en la Mucosa	17
Extractos de Licor de Regaliz	19
Prostaglandinas	19
Otras Opciones Terapéuticas	20
Bibliografía	22

INTRODUCCION

Es considerado sin discusión el hecho de la alta incidencia de Enfermedad Ulcerosa Gastroduodenal en nuestro país en la actualidad.

Sin embargo, no es de todos conocida su fisiopatogenia en sus diferentes formas: gástrica y duodenal.

Es mi interés el mostrar la gran variación de procesos fisiopatológicos que desembocan en enfermedad ulcerosa y el de referir que no únicamente existe hiperacidéz.

De la misma forma, el tratamiento de la misma no engloba solo el uso de antiácidos y antagonistas H 2. Más aun, tales medicamentos tienen gran cantidad de efectos colaterales que deben conocerse al prescribirse.

Es por esto que el desarrollo de la presente obra tiene por objetivo fundamental ampliar el panorama fisiopatogénico y terapéutico de la Enfermedad Ulcerosa Gastroduodenal.

Desde luego que este escrito no abarca la totalidad de eventos patogénicos o la totalidad de drogas antiulcerosas. Traté de sintetizar de forma precisa y clara los puntos sobre esos aspectos que a mi juicio son de mayor interés, o al menos de mayor importancia clínica.

Seguro es también que, con la revolución del conocimiento médico, probablemente el día de mañana estos conocimientos sean obsoletos, pero no por ello faltos de valor en el ensayo diario de la Medicina.

Atentamente:

Dr. Antonio Cruz Estrada

1992.

CELULAS GASTRICAS SECRETORAS

La mucosa gástrica es un órgano endócrino importante, ya que cuenta con una gran multiplicidad de tipos celulares y de hormonas secretadas. Todas ellas tienen importancia fisiológica y algunas traducción patológica en la fisiopatología del desarrollo de úlceras gastroduodenales. Analizaremos las principales células:

a) Células de la mucosa gástrica (no secretoras de ácido)

b) Células glandulares:

1. Del cardias (secreción de moco y pepsinógeno II)

2. Del fondo y cuerpo (80 - 85% de la secreción del área glandular):

parietales (oxínticas) secretan HCl y factor intrínseco

también hay producción de HCO_3^- y células enterocromafines

principales secretan pepsinógeno I y II

mucosas del cuello secretan moco y pepsinógenos I y II

3. Pilóricas (antrales) (15% de la secreción) secretan gastrina

también hay producción de HCO_3^- y células enterocromafines, Pgs

c) Células del epitelio de la lámina propia

1. Mastocitos (secreción de histamina)

2. Plasmáticas (Igs)

Los péptidos así secretados pueden tener acciones tisulares locales - (acción paracrina) o circulantes (endocrina). (16,34,41)

SECRESION GASTRICA

La secreción gástrica incluye tres fases:

a) Fase cefálica (vía corteza, vago, estómago) Estimula secreción ácida.

b) Fase gástrica (vía alimentos proteicos más reflejos locales intramura - les y reflejos vago vagales con secreción de gastrina) Estimula secreción ácida.

c) Fase intestinal (vía distensión proteica con secreción de ácido). Termina inhibiendo la secreción del ácido.

La secreción de gastrina se integra vía fase cefálica, distensión proteica, liberación de gastrina y de ácido). La gastrina se inhibe a pH 2.

La secreción duodenal es vía la secretina (pH 4), por alimentos en duodeno, medio ácido y proteico. También hay secreción de pancreozimina y de moco (células de Brunner y caliciformes).

Es de importancia en lo referente a la secreción ácida gástrica, recordar lo siguiente:

1. La secreción ácida se libera junto con pepsinógeno
2. Ritmo circadiano: mínimo de 5 - 11 hs y máximo de 2 - 11 hs
3. Secreción basal de solo 7 - 10% de la máxima posible
4. El gradiente de H (HCl/arterial) es de 4 millones/l
5. Se secreta Cl junto con H (1:1)
6. Existe un intercambio con el HCO_3 de 1:1
7. La diferencia de potencial entre la luz y el intersticio es de 44 mv
8. La secreción de HCl/áida es de 150 mmoles/l
9. La célula parietal gástrica tiene una bomba de protones (H^+/K^+ ATP asa) - la cual tiene receptores también de superficie para histamina (vía ADC- y A_2Pe) y para gastrina y acetilcolina (n 1) (por vía Ca citosólico). En los receptores están influenciados por mecanismos neurales, hormonales y paracrinos. La somatostatina disminuye la producción de ácido. (18, 22, 23)

BARRERA MUCOSA

La mucosa gastroduodenal tiene mecanismos de protección en contra de los factores ulcerógenos endógenos y exógenos. El principal es la barrera mucosa. El gradiente de pH del moco entre epitelio y luz es de 7 y 2 respectivamente.

La secreción de moco es por células epiteliales superficiales y mucosas del cuello. El moco contiene 95% agua y 5% glucoproteínas, siendo un poli

mero de 4 subunidades y contienen los determinantes de grupo sanguíneo. Su espesor es de 0.6mm y su función es: lubricar, proteger y atrapar agua.

La secreción de bicarbonato es por las células oxínticas, pilóricas y del epitelio superficial del duodeno. Tiene neutralización equimolar para el H (produce CO_2 y H_2O). (18,22,23,41)

FACTOR DE CRECIMIENTO

En la mucosa gastroduodenal existen los llamados factores de protección, que promueven regeneración celular y mantienen el flujo mucoso adecuadamente. Los factores que promueven crecimiento mucoso son: el Factor de crecimiento epidérmico, la gastrina, la hormona de crecimiento y el factor liberador de la misma, siendo agentes tróficos en especial el primero que aceleran la cicatrización en casos de ulceraciones epiteliales. Su acción se relaciona con estimulación celular de proliferación de D.N.A. y R.N.A. y con síntesis proteica. El factor de crecimiento epidérmico se produce como resultado de daño celular y no es la causa del mismo (hay aumento de su producción en las células de la periferia de la lesión ulcerosa para promover la reparación del tejido alterado). El Factor de crecimiento epidérmico y la urogastrona son secretadas por las glándulas salivales asociadas - digestivas y por las glándulas de Brunner. Un factor reconstituyente de tal tipo, en teoría, estimularía la proliferación celular y su diferenciación (situación prometedora en la terapéutica antiulcerosa futura).

La defensa mucosa por la barrera mucosa y su flujo (prevención de retrodifusión de hidrogeniones), los factores de protección locales comentados - y la producción endógena de prostaglandinas de la serie E2, son los que en conjunto se encargan del mecanismo de citoprotección de la mucosa. (25,49, 50)

FACTORES DE DAÑO

Los factores de daño mucoso gastroduodenal son innumerables, requiriendo

do por su importancia el mencionar a dos de ellos:

a) Radicales libres de oxígeno:

La morbimortalidad de los pacientes en estado crítico se ve elevada -- por la hemorragia secundaria a úlceras de stress agudas (1.8% de los ingresos a U.C.I.), teniendo en su patogenia a diversos factores: hipersecreción ácida, anoxia gástrica, alteración de los mecanismos de defensa mucosa, disminución del pH intramucoso (de 7.35 a 6.62) y a un déficit de enzimas de la mucosa (ATP).

La llamada úlcera de Dieulafoy asociada a stress origina mortalidad elevada por tener un área mucosa de daño mínimo, pero debajo de ella tener situada una arteria gástrica submucosa que conlleva a sangrado masivo y con pobre diagnóstico de ella por endoscopia.

Vía alteración de PEN y del epitelio mucoso, con degradación del ATP a AMP, adenosina, inosina e hipoxantina, con formación de xantina (vía xantina oxidasa) y con agregación de O₂, pueden formarse compuestos electrólitos libres de O₂, capaces de originar daño membranar celular por alteración de los lípidos de membrana. El daño se evidencia durante la reperfusión mucosa postisquémica. Por esta serie de eventos en la isquemia mucosa con formación de úlceras de stress, es por lo que se ha ensayado el uso de medicamentos que pudieran prevenir la formación de tales compuestos (alopurinol al inhibir xantina oxidasa, etc) o bien pudieran promover su desintegración. (31)

b) Infección por *Helicobacter pylori*:

Tal microorganismo es una bacteria gram negativa, microaerofílica, multiflagelada, forma de espiral, con gran actividad de ureasa endógena que degrada al amonio y CO₂, y que se haya presente en gran número de pacientes que sufren de procesos ulcerosos. Se encuentra en estómago, duodeno y esófago de Barrett. Su colonización aumenta con la edad, siendo más temprana en países subdesarrollados. Tiene predilección por los espacios intercelulares y por la capa mucosa media (por lo que puede ser tratado con antibióticos lumenales). Aun queda en duda si solo se trata de un "expectador inocente" y que su acción patógena sea solo por el daño a las barreras defensivas del huésped por la inflamación que promueve y que esto sea lo que facilite y promueva desarrollo de úlceras y su recidiva.

Su colonización se acompaña de infiltración de PMN y de alteraciones de la motilidad gástrica. Las células epiteliales pierden sus microvellosidades y disminuye el moco intracelular en y debajo de la capa de enterocitos. Penetra entre las células, cerca de las uniones celulares. También se detecta dentro de vacuolas fagocíticas que activan PMN y en las criptas gástricas y capa mucosa que lo protege de la acidez gástrica. - Origina cuadros de gastritis antral tipo B (no la tipo A) y su infección aguda origina hipoclorhidria con o sin dolor, vómito o cefalea (la colonización crónica tiene poco efecto sobre la secreción de ácido).

Se le diagnostica por tinción en biopsias endoscópicas y por cultivo, o bien por la prueba rápida de la ureasa o isótopos en respiración con ^{13}C - urea y por Q test. Existen pruebas serológicas (Ab circulantes) - con IgG o IgA. Su infección disminuye el ángulo de contacto, siendo posible medir la hidrofobicidad de la mucosa en biopsias endoscópicas. También puede marcarse epidemiológicamente por plásmidos.

El tratamiento incluye la monoterapia con bismuto (que lo elimina transitoriamente con alta frecuencia de recolonización por el crecimiento de organismos secuestrados) o la politerapia con metronidazol, bismuto y tetraciclina (o amoxicilina) que lo erradica, teniendo cuidado de los efectos colaterales de cada uno de los fármacos usados. Puede utilizarse también tinidazol, eritromicina, penicilina, cefalosporinas, betalactámicos, macrólidos, nitrofuranos, quinolonas -norfloxacina- o imipenem. La amoxicilina (éster de ampicilina) se hidroliza en la mucosa gástrica durante su absorción con altas concentraciones en las criptas gástricas por difusión y a dosis de 500 mg cada 12 hs por periodos de 4 a 6 semanas; una alternativa es la pivampicilina. No es sensible a vancomicina o sulfas, ni a cimetidina, sucralfato ni carbenoxolona. (6,8,10,13,15,36,39,40)

ULCERA DUODENAL

En Estados Unidos ocurre hasta en un 10% de hombres y 4% de mujeres. En México (I.N.N.) en 1980 ocupó el 6.4% de los internamientos.

Predomina en hombres 2 - 3: 1, con edades de 50 años (10 años menos que en casos de úlceras gástricas). La relación úlcera duodenal a úlcera gástrica es de 4:1.

Situación: 95% en la primera porción del duodeno y 90% a 3cm del píloro. Normalmente existen 1 billón de células parietales y la secreción máxima ácida normal es de 22 meq/h; en úlcera duodenal pueden existir - hasta 2 billones y secretarse hasta 42 meq/h.

Tiene herencia poligénica (20 - 50% con historia familiar) y ocurre dos veces más en familiares de primer grado. El grupo sanguíneo O tiene 30% de aumento del riesgo. Se ha asociado a HLA B5 o B 12 y a masculinos de raza blanca. El cigarro inhibe la secreción pancreática de HCO_3 y disminuye la presión pilórica aumentando el reflujo.

Formas de inicio: temprano (menores de 20 años, familiar, grupo O y frecuencia de sangrado de tubo digestivo. O bien tardío (30 años, no familiar, complicada con perforación, obstrucción o dolor, ó úlcera -- gástrica secundaria).

Patogenia: secreción ácida al menos de 10 mmoles/h, cursando con:

- a) Aumento de la secreción ácida
- b) Aumento de secreción basal de ácido
- c) Aumento de las respuestas secretorias postprandiales:
 - hipergastrinemia postprandial
 - falta de inhibición ácida a la liberación de gastrina
 - sensibilidad a secretagogos aumentada
- d) Vaciamiento gástrico rápido
- e) Acidez en duodeno
- f) Actividad péptica
- g) Defensa mucosa alterada
- h) Factores inflamatorios e infecciosos

Puede tener tipos genéticos con tendencia familiar y puede encontrarse combinada con ulceración gástrica. En niños se encuentra poco a los 10 años y su curso es crónico (la gástrica en niños tiene mayor incidencia a los 6 años y no es recurrente). En ancianos cursa con cuadro silencioso y atípico. Existen síndromes genéticos asociados a ella como: M.E.N. I, mas tocitosis sistémica, Síndrome temblor - nistagmus, amiloidosis tipo IV y otros.

Las enfermedades sistémicas asociadas a úlcera duodenal pueden ser: -- enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deficiencia de alfa uno antitripsina, fibrosis quística, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica y trasplante renal, litiasis renal u otras (enfermedad coronaria, policitemia vera, pancreatitis crónica, carcinóide, miastenia, Crohn, aneurisma aórtico).

El Síndrome de Zollinger - Ellison se caracteriza por una hipersecreción ácida con úlcera del tubo digestivo y tumor pancreático no insular. Hay liberación de sustancia hormonal tipo gastrina. Incidencia entre los 30 y 50 años, de predominio masculino. Del 0.1 al 3% de las úlceras duodenales. - Con gastrinoma frecuentemente pancreático y un 25% son parte de M.E.N. I.

Pueden considerarse como formas atípicas de úlcera duodenal: la úlcera gigante, la del canal pilórico, la postbulbar y la complicada. (5,17,24, 34,41)

ULCERA GASTRICA

Tiene origen multifactorial, con edad promedio de 60 años (10 años después que la úlcera duodenal). Predomina en sexo masculino (otros datos - señalan 1:1).

Topografía: frecuentemente en la curvatura menor, cerca de la cisura angularis (unión de mucosa antral con la del cuerpo gástrico).

Hasta un 10% pueden tener ulceraciones duodenales. Patrones de afectación: del fondo y cuerpo, o bien pilórica.

Patogenia: su causa es diferente de la úlcera duodenal, encontrándose:

- a) Defectos de motilidad
 - incompetencia pilórica
 - vaciamiento gástrico prolongado (disminución movilidad antral)
 - posición y movimiento muscular de la curvatura menor
- b) Reflujo duodeno - gástrico (bilis, lisolecitina)
- c) Gastritis crónica superficial y gastritis atrófica
- d) Alteración de la barrera mucosa gástrica
- e) Flujo sanguíneo mucosa de la curvatura menor (región isquémica)
- f) Alteraciones del moco y del HCO_3
- g) Pepsina y ácido (solo la pilórica tiene hiperacidéz)

Se mencionan como factores contribuyentes: café, alcohol, cigarro, medicamentos como anti - inflamatorios no esteroideos. Existen también factores de stress, geográficos, económicos y hereditarios. (34,41)

TRATAMIENTO MEDICO

OBJETIVOS

El tratamiento de la Enfermedad Ulcerosa Gastroduodenal, puede ser de caracter médico (medidas generales y farmacológicas), o bien de tipo quirúrgico (de la enfermedad en sí o de sus complicaciones). El contenido del presente estudio, se encargará de delinear de la forma más precisa - posible, el primero de los dos aspectos terapéuticos.

Es menester recordar los diferentes cambios fisiopatogénicos que culminan con la ulceración de tube digestive proximal, ya sea gástrica o duodenal. El hablar entonces de enfermedad ulcerosa, no será simplemente un sinónimo de hiperacidéz.

La úlcera gástrica comunmente cursa con hiposecreción ácida (a excepción de la antral) y con un esfínter pilórico hipotense, condicionante - así de reflujo bilioduodenal. Cursa también con trastorno motor y con vaciamiento gástrico lento.

La úlcera duodenal generalmente es hipersecretora de ácido y cursa - con hipermetilidad.

Los objetivos de la terapia médica de la Enfermedad Ulcerosa Gastro--duodenal pueden ser entonces: disminuir la acidez gástrica, promover agentes de cobertura ulcerosa y la regeneración celular mucosa. Ya que la enfermedad ulcerosa tiene un curso crónico, se ha incluso manifestado la -necesidad de un tratamiento también crónico. Si se consiera que esta pateología también tiene un trasfondo psíquico, incluso también se ha llegado a usar hipoterapia. Empero, las medidas generales de apoyo a las farmacológicas principales, continúan siendo:

1) Dieta: prefiriéndose una dieta casi normal (dejándose a un lado las fundamentalmente lácteas ya que se estimula así la secreción de gastrina) y con el retiro de los alimentos "irritantes gástricos". Puede prescribir

se una dieta en pequeñas cantidades a intervalos frecuentes (que evitaría la estimulación antral por distensión gástrica).

2) Productos a evitar: el cigarrillo, que disminuye la presión del esfínter esofágico inferior permitiendo así el reflujo, disminuye también la síntesis de prostaglandinas gástricas, disminuye la cicatrización ulcerosa y aumenta el índice de recidivas de ulceración duodenal. El alcohol, - bastando el recordar que el pH de algunas viñas es ácido. Se evitará el consumo exagerado de café y la utilización de fármacos como los anti-inflamatorios no esteroideos.

3) Retirar en lo permisible factores de stress de todo tipo.
(2,16,30,34,41,47,48)

TRATAMIENTO ANTIULCEROSO FARMACOS

De esta forma, se pueden sintetizar los fármacos útiles en el tratamiento de la Enfermedad Ulcerosa Gastroduodenal, en los siguientes grupos, de acuerdo a su mecanismo principal de acción:

A. Fármacos que disminuyen la secreción ácida:

- a) Antiácidos
- b) Antagonistas de los receptores H2 de la histamina
- c) Triazolicos: antidepresivos y no antidepresivos
- d) Sustitutos benzimidazoles (inhibidores de la bomba de protones)
- e) Agentes corticohipotalámicos y neurolepticos (sulpirido)
- f) Anticolinérgicos

B. Fármacos que aumentan la defensa mucosa

- a) Agentes de cubierta (Bismuto y disacáridos sulfatados)
- b) Ácido glycyrrhízico (extractos del regaliz)

C. Fármacos de acción mixta como Prostaglandinas (con citoprotección)

(2,16,30,34,41)

ANTIACIDOS

De los medicamentos primeramente utilizados y de los más socorridos en el manejo del paciente ulceroso. El propio alimento es buffer gástrico, - por lo que el horario de administración de estos medicamentos debe ser a la hora y a las tres horas postprandiales y al acostarse el paciente (para mantener un pH gástrico mayor a 2). Al neutralizar la acidez gástrica, secundariamente se estimula la gastrina. Su potencia se mide por la cantidad de 0.1 N HCl dada al antiácido sin disminuir pH a menos de 3, a 60rpm.

Tipos: aniónicos (HCO_3 , CaCO_3) y catiónicos (Mg -lento- y Al -rápido). El aluminio constipa y disminuye la absorción intestinal de P, en tanto - que el Mg laxa. Todos reaccionan con el ácido gástrico para formar sal -- más agua. Algunos prefieren la forma líquida a la presentación en table - tas.

Su objetivo es neutralizar el ácido ya formado y la pepsina, para man - tener un pH gástrico mayor o igual a 3.5 - 4. Otras de sus acciones con - sisten en enlazar sales biliares. Muchos compuestos tienen como aditivos - a otros fármacos, de los cuales los más comúnmente utilizados son: anti \underline{e} - pumantes, anestésicos, analgésicos, ácido algínico (flotante), etc.

De acuerdo con Littman, 60cc del antiácido neutraliza 80 meq de acidez gástrica. Según Foratrap, la dosis recomendada es la señalada de 1 y 3 hg - ras postprandiales, mientras que en úlceras agudas se sugiere la aplicación horaria. Recientemente se ha sugerido la opción terapéutica de las minid \underline{e} - sis (15 en lugar de 30 cc) con mismos horarios y con similares respuestas terapéuticas. Hay en el mercado los llamados antiácidos de segunda genera - ción, los cuales contienen por mililitro el doble de la concentración del medicamento en relación a los de primera línea para una mayor comodidad - de prescripción.

Sus efectos benéficos son comparables a los de los antagonistas H_2 , con - los que pueden combinarse. Sus efectos colaterales son frecuentes y comu - nes. Como todos los medicamentos que disminuyen la acidez del estómago, - estimulan la liberación de gastrina con aumento de células parietales. -- Efectos colaterales incluyen alteraciones a nivel gastrointestinal (catár - ticos e promueven constipación), alteraciones del metabolismo mineral (ca - me en el Ca y P), en la absorción de cationes (Na, Al, Mg, Ca), promueven alcalosis (por cada equivalente de HCl a la luz, se produce uno de NaHCO_3

a la sangre -marea alcalina), Sx de leche - álcali (por aumento de Ca y - alcalosis) y se promueve el llamado rebote ácido (la secreción ácida para déjicamente es mayor cuando el pH es más alto, motivando hipersecreción - sostenida de ácido después de que el antiácido ha salido del estómago). (2,16,26,30,34,41)

ANTAGONISTAS H2

De los primeros sintetizados, con núcleo biazolico tiuren, la burina mida y la metimida, están en desuso por su potencial efecto neutropémico. Posteriormente utilizados, la cimetidina, oximetidina, ranitidina, titidina (el núcleo tiazólico se ha relacionado con neoplasias gástricas -- por acidez), famotidina y lupitidina. De nueva creación como la nizatidina e el acetato de ranitidina.

Cimetidina: con molécula cianoguanidina con anillo imidazólico. Se absorbe en intestino delgado, con pico a los 90 - 120' y vida media de 2hs, con eliminación renal (pocos metabolitos: hidroximetil y sulfóxido) y solo 10% por heces y biliar. Inhibe la secreción ácida por:

- a) Inhibición competitiva de la histamina en receptores H2 de células parietales (disminuye la producción intracelular de AMPs).
- b) Alteración del metabolismo de la histamina
- c) Disminuye el flujo mucoso
- d) Aumenta la síntesis de prostaglandinas antrales y del fondo gástrico con - efecto de citoprotección.

Promueve la liberación, por otra parte, de gastrina, al disminuir la - acidez antral. Origina formación de compuestos N - nitrosos, potencialmente oncogénicos. Dentro de sus efectos colaterales se tienen afecciones - endocrinas (ginecomastia al ser antiandrogénico por bloqueo de receptores - androgénicos normalmente inhibidos y por estimulación de estrógenos, gonadotropinas y prolactina)(también disminuye la libido, da impotencia y disminuye el número de espermatozoides, da disminución de parathormona y Ca). En médula ósea hipoplasia y disminución de neutrófilos, leucocitos y plaquetas. En S.N.C./ confusión, somnolencia, desorientación, agitación, alucinaciones, convulsiones. En riñón nefritis intersticial, requiriendo su - uso una adecuación a los niveles de creatinina del paciente. En hígado: -

aumento de T.G.O., T.G.P., hepatitis, disminución del flujo hepático. En páncreas: pancreatitis aguda. En corazón: disminución de F.C. e hipotensión en relación a administración parenteral rápida I.V. Inmunológicos: - disminución de linfocitos T supresores.

Se ha referido un potencial oncogénico al formar compuestos N - nitrosos (especialmente N metil nitroso N nitrosoguanidina (en displasias y adenocarcinoma). A su vez la hiperscleridria produce aumento en el número de bacterias productoras de nitritos (nitrocimetidina) también oncogénicos.

Tiene también múltiples interacciones medicamentosas con: diazepam, -- warfarina, propranolol, fenitína (al reaccionar con el citocromo P450 hepático). Dosis diarias: 300 mg cada 6hs, 400 mg cada 12 u 800mg nocturnos.

Ranitidina: con anillo furano y con potencia de 4 - 5 veces mayor que la cimetidina, con mayor duración. Absorción intestinal, excreción renal con metabolitos N óxido y S. Dosis: 150mg cada 12 hs o 300 mg nocturnos - V.O. y ampoyetas 50mg cada 12hs.

Se dice que no aumenta prolactina, o testosterona, ni creatinina, no interfiere con citocromo P450, no da impotencia ni ginecomastia, no atraviesa barrera hematoencefálica. No requiere corrección de dosis en insuficiencia renal crónica. Otros efectos pones en efectos secundarios: diarrea, cefalea e incluso mastalgia.

Famotidina: con núcleo tiazólico en vez de imidazólico, con P.M. de -- 337.43 y eliminación en orina y heces. Vida media de 3.8 hs. Dosis utilizadas: 20- 40 mg/día inicio y mantenimiento 20 mg nocturnos (tratamiento de 4 semanas en ulceración duodenal y hasta 6 en gástrica). Tiene dosis equipotentes de 5 mg con 300 mg de cimetidina (de 9 - 15 veces más potente que ranitidina y de 34 - 40 más que cimetidina). Util en úlceras duodenales y prepilóricas. Tiene como colaterales: diarrea, cefalea, vértigo y disminución de linfocitos T. Util principalmente en Sx Zollinger - Ellison. Requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal crónica (en especial con depuración de creatinina de 10 o menos). Causa importante hipoclorhidria relacionada con compuestos N - nitrosos. No es antiandrogénica ni interacciona con citocromo P450 ni disminuye el flujo sanguíneo hepático.

(1,2,4,7,16,20,21,2E,29,30,34,41,42,44)

ANTICOLINERGICOS

Compuestos sintéticos y semisintéticos cuaternarios de amonio y algunos con efecto bloqueador ganglionar.

Originan inhibición competitiva de acciones muscarínicas de la acetilcolina. Con bloqueo de receptores de músculo liso y de células parietales (promueven baja secreción ácida) con disminución hasta 40 - 50% de la secreción basal de ácido.

Útiles en úlceras duodenales (ya que tienen espasmo frecuente e hipertonicidad). Poco efecto solos (se asocian a antiácidos y antagonistas H₂).

Efectos colaterales: sequedad de boca, disminuye tono del esfínter esofágico inferior (promueve reflajo), con disminución también del vaciamiento gástrico. No usarles en presencia de glaucoma, hipertrofia prostática, estenosis pilórica, patología pulmonar o en ancianos.

Una vía novedosa la constituye el metilbromuro de bioncina transdérmica (200 mcg de grueso y 2.5 cm²) con liberación constante del anticolinérgico (4 mcg/m²/h) con mucho menos efectos colaterales que los de presentación oral. (2,16,30,34,41,46)

TRICICLICOS

Se pueden subdividir en dos tipos de categorías:

- a) Antidepresivos: como la trimipramina (disminuye secreción ácida con 50mg nocturnos y con colaterales de vértigo, mareo, calambres, bochornos y - que requiere hasta 4 semanas para un efecto máximo) o como la doxepina (a dosis de 25 mg nocturna y efecto máximo en 3 semanas). Ambas con efecto anticolinérgico y antidepresivo. (9,19)
 - b) No antidepresivos: Pirenzepina (con unión selectiva a receptores m₁ colinérgicos de células parietales. Inhibe la secreción ácida y el flujo mucoso, actuando en la fase cefálica y gástrica de la secreción ácida.- Pico a las 4 hs, vida media de 8 - 20 hs, con absorción de 35%.
- (2,16,27,30,34,41)

Ne atraviesa barrera hematoencefálica (es hidrófilico) aunque es un derivado benzodiazepínico. Por analogía con la ciproheptadina genera hambre. Puede combinarse con antagonistas H2. Contribuye a disminuir la fase neurógena de la hiperestilidad. Dosis: 75 mg/día en úlcera gástrica y de 150 mg en la duodenal, dividida en 3 tomas, 30 minutos antes de los alimentos. Otros usos: en colopatías funcionales. Colaterales: diarrea, constipación, sequedad de boca, fatiga, náusea, hambre, visión borrosa (menos de un 5% de colaterales).

XYLAMIDA

Medicamento poco usado. Es la proglumida, agente antisecreter y mucoprotector (regenera mucosa) con propiedades antiinflamatorias. Es un antagonista de los receptores G gástricos, sin efectos colinérgicos. Es un derivado de aminoácidos glutámico y aspártico. No da taquifilaxia. Dosis: de 200 - 400 mg cada 8 hs, con presentación V.O. e I.V.

NEUROLEPTICOS. CORTICOHIPOTALAMICOS

Prototipo el Sulpiride, que disminuye la secreción gástrica y altera el flujo mucoso. A dosis altas es un medicamento antipsicótico. Tiene efectos antidopamina, aumenta prolactina y da sedación. Por su efecto no debe utilizarse en casos de pacientes con feocromocitoma. Debe ajustarse su dosis en insuficiencia renal crónica. Dosis: 50 mg 3 a 6 veces al día (como antipsicótico hasta dosis individual de 200 mg). Colaterales: Síndrome galactorrea-ginecomastia, diskinesia (tortícolis con crisis oculomotorias y trismas que ameritan uso de antiparkinsonianos y anticolinérgicos). (2,16,30,34,41)

INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES SUSTITUTOS BENZIMIDAZOLES

Fármacos que inhiben la bomba de H/K ATP asa de las células parietales (el K de la luz se intercambia con el H del citosol en relación de 1:1 normalmente), con generación de 160 mmol de HCl por unidad celular. Los cationes hidrofóbicos compiten con el K. Esta enzima está presente en células parietales de estómago y en colon (generación de ácido solo en las primarias).

El fármaco omeprazol es una prodroga protonada que actúa a nivel del canalículo secretor de la célula parietal en donde se une covalentemente a los grupos sulfhidrilo de la H/K ATP asa en forma irreversible. Interfiere con el citocromo P450 por su anillo imidazol. Dosis promedio de 20 - 30 mg diarios en una dosis por 7 días.

El aumento de gastrina y la anacidia que origina puede generar neoplasias gástricas y enterocromafines. La aclorhidria promueve un sobrecrecimiento bacteriano con hipergastrinemia, las bacterias convierten los nutrientes de la dieta en compuestos nitrosaminas (carcinogénicos). Además, la aclorhidria aumenta el número de células parietales y de otras células de tipo endócrino de la mucosa gástrica, semejantes a las células enterocromafines generando tumores de tipo carcinoides. (2,3,12,16,24,29,30,34,41)

AGENTES DE CUBIERTA EN LA MUCOSA

a) Bismato coloidal:

Une a las proteínas (tejido de granulación), teniendo acción a un pH ácido. Se une a las mucoproteínas de las lesiones ulcerosas necróticas. El dicitrato tripotásico de Bi es un complejo citopéptico de Bi, dispersado en citrato de Bi en una solución de hidróxido de amoníaco que actúa sobre las proteínas en medio ácido para formar compuestos de proteína - Bi que tienen afinidad por el tejido de granulación y crean un coágulo de bismato de Bi en el nicho ulceroso. El Bi coloidal también se une a la pepsina

na. Tiene la enorme ventaja sobre otros compuestos de ser un fármaco activo en el tratamiento del *Helicobacter pylori* asociado a la generación de lesiones ulcerosas. Tiene también inconvenientes como lo son el dar sabor y olor amoniacal y teñir heces de negro (confusión con melena) y en raras casos dar encefalopatía por bismuto. (2,16,30,34,41)

b) Sacralfato:

Es una sal de hidróxido de aluminio con sulfato de sucrosa. Molécula de sucrosa unida a 8 radicales sulfato. En medio ácido se disocia lentamente (libera Al) (a pH 3 - 4). La mayoría del sacralfato permanece como un compuesto de material viscoso y adherente con moléculas disociadas que mantienen de 1 - 7 grupos de sulfato libres y a pH ácido se hace altamente polar y se une al tejido de la lesión ulcerosa hasta por 12 hs. Es un antiácido pobre con efecto buffer mínimo. La adherencia al tejido de granulación previene la difusión de ácidos y sales biliares de la úlcera y protege al tejido de la hidrólisis por pepsina. Sus iones (-) se unen a los (+) del tejido necrótico (se une a albúmina, fibrinógeno, células dañadas y neutrófilos) originando una cubierta protectora y cicatrizante.

Tiene poca absorción (menos de 5%) y no altera la secreción de ácido o pepsina. Ya que requiere un medio ácido para su acción no debe utilizarse con antiácidos y debe darse 1 hs antes de cada comida y al acostarse (dosis de 1 gr por toma).

Otros mecanismos de acción postulados son: previene la hidrólisis mucosa por pepsina, se une a sales biliares y tiene efecto citoprotector al - aumentar cantidad de moco (aumenta barrera moco - bicarbonato), aumenta la hidrofobicidad de la mucosa, aumenta el flujo sanguíneo mucoso, aumenta la movilización celular, incrementa la formación local de prostaglandinas, estimula el índice mitótico y el factor de crecimiento epidérmico probablemente. Por estas acciones, también es útil en el tratamiento del reflujo-gastro - esofágico, la estomatitis, el reflujo biliar (gastritis alcalina) y en la P. Recientemente se ha propuesto su uso tópico en sangrado como el variceal. Colaterales: constipación (2%), sequedad de boca, dolor, disminuye absorción de tetraciclinas y fenitofina.

Otro compuesto poco utilizado, polisacárido azufrado, es el sulfato de amilopectina.

(2,11,16,30,37,38,41)

EXTRACTOS DE LICOR DE REGALIZ

Su principio activo es el ácido glycyrrhízico y su compuesto tipo es la Carbenoxolona (sal sódica, derivado 1 β - beta).

Su mecanismo de acción es el aumentar la síntesis y densidad del moco - (contra retrodifusión de hidrogeniones), además también aumenta la vida - media de las células mucosas y disminuye su índice de exfoliación, disminuyendo también el desdoblamiento de prostaglandinas endógenas. No afecta la secreción ácida del estómago ni la de pepsina.

En cuanto a su metabolismo, tiene una rápida absorción gástrica, por lo que su presentación farmacológica requerirá de una capa protectora en tratándose del manejo de úlcera duodenal. Su pico es a la 1 - 2 hs, con vida media de 15 hs ya que tiene excreción biliar y reabsorción en intestino - delgado. Dosis: 300mg cada 8 - 6 hs.

El principal limitante de su uso es la retención de Na que produce (has ta en un 33% de los casos), generando hipertensión arterial e hipokalemia (para la que se han usado bloqueadores de la aldosterona, como espiromolac tona). (2,16,30,34,41)

PROSTAGLANDINAS

Derivan del ácido araquidónico y son ácidos grasos de 20 C oxigenados. Son de producción endógena o administración sintética exógena. Los tipos - farmacológicos de uso son el misoprostil (200 mcg cada 6hs), el enprostil (35 mcg cada 12 hs) y el arbastopril (análogos metilados de prostaglandi - nas: análogos 15 (R) - 15 dimetil y 16 - 16 dimetil PGE2).

Se encuentran presentes en leche de vaca (al darla en la dieta para u l ceroso se administran exógenamente). El tabaco disminuye su síntesis endó gena. En úlcera duodenal hay disminución de su producción.

Para su acción, se unen a un receptor en la membrana basolateral de la célula parietal y liberan proteínas que inhiben al ANPc. (2,16,30,32,33,34,35,41,43,45)

Disminuyen la secreción de ácido y pepsina en macrodosis pero originan diarrea hasta en el 34% de los casos, razón por la cual se manejan dosis menores ya señaladas, dosis a las que persiste su efecto citoprotector.--- Este último efecto incluye: aumento en la producción de moco, aumento del potencial transmucoso (baja retrodifusión de hidrogeniones), aumento del flujo sanguíneo mucoso, estimulación de la secreción de bicarbonato gástrico, aumento de la migración celular.

Este medicamento se ha recomendado en especial para la gastritis y úlceraciones en pacientes bajo manejo con anti-inflamatorios no esteroideos (úlceras postmedicamentosas). Colaterales: diarrea, aborte, dolor cólico y en raras ocasiones y a grandes dosis hiperostosis.

OTRAS OPCIONES TERAPEUTICAS

Además de los grupos de medicamentos señalados previamente, se encuentran otros, algunos de ellos en forma experimental y otros como adyuvantes al manejo con los fármacos tradicionales. Señalaremos como ejemplos:

a) Gastrocinéticos:

Metoclorpramida (derivado ortopamínico, con acción colinérgica, que regula la motilidad entre el antro y el bulbo, aumenta el vaciamiento gástrico disminuyendo el contacto del ácido y la pepsina con el nicho ulceroso, disminuye el reflujo biliar y disminuye indirectamente la secreción antral de gastrina en estómagos hipotónicos, también aumenta el tono del esfínter esofágico inferior previniendo el reflujo. Por su acción central en relación a la dopamina puede originar Sx extrapiramidal, además de somnolencia, nerviosismo y astenia. Podría tener efecto en úlceras gástricas y duodenales).

Dromperidona (acciones semejantes al anterior, no atraviesa barrera hematoencefálica).

Cisaprida (de valor por su acción sobre motilidad gastroduodenal, semejante a los previos).

- b) Secretina sintética (probablemente inhiba gastrina)
- c) Antigastrinas (sintéticas, semejantes a fenilalanina, inhiben la respuesta de secreción gástrica a la gastrina II y a la pentagastrina).
- d) Bloqueadores beta adrenérgicos (inhiben secreción gástrica, de poca utilidad clínica para esta acción). (2)

BIBLIOGRAFIA

1. Barbara, L, et al. Famotidine in the management of duodenal ulcer. *Digestion*. 1985, 32(Suppl 1):24-31
2. Berk, J. Avances en enfermedades digestivas. Tono I. España. España. 1981. 67-75
3. Blum, T. Treatment of acid - related disorders with gastric acid inhibitors. *Digestion*. 1990, 47(Duppl 1):3-10
4. Brandin, G. Famotidine in the treatment of gastric and duodenal ulceration. *Digestion*. 1985, 32(Suppl 1):62-9
5. Chiverton, S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of treatments for peptic ulcer disease in the elderly. *Am J Gastroenterol*. 1988, 83(3):211-5
6. Clearfield, H. *Helicobacter pylori*: aggressor or innocent bystander? *Med Clin North Am*. 1991 75(4):815-29
7. Clinton, E, et al. Maintenance therapy of duodenal ulcer with famotidine. *Am J Med*. 1985, 81(Suppl 4B):25-31
8. Clodna, A, et al. The treatment of *Campylobacter* associated gastritis. *Am J Gastroenterol*. 1987, 82(1):245-7
9. Daveshmend, A. Clinical trial value of trimipramin versus placebo in duodenal ulcer healing. *Gut*. 1981, 22:1045-7
10. Dworkin, B, et al. Use of plasmids in the investigation of a patient with *H. pylori* infection and peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol*. 1991, 86(3): 354-6
11. Editorial. Sucralfate. *Ann Intern Med*. 1982, 97(2):269-71
12. Freston, J. Overview of medical therapy of peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990, (1):121-40
13. Gana, T, et al. Asentrelled study of human resting mucosal blood flow by endoscopic laser - Doppler Flowmetry. *Gastrointest - Endosc*. 1990, 36(3):264-7
14. Goggin, P, et al. Factors affecting gastric mucosal hydrophobicity in man. *Scand J Gastroenterol*. 1991, 1981 (Suppl 1):65-73
15. Graham, D, et al. *Campylobacter pyloridis* gastritis. *Am J Gastroenterol*. 1987, 82(4):283-6

16. Grossman, M, et al. Peptic ulcer: new therapies, new disease. *Ann Intern Med.* 1981, 95(5):609-24
17. Gryboski, J. Peptic ulcer disease in children. *Med Clin North Am.* 1991, 75(4):889-902
18. Gayton, A. *Tratado de fisiología médica.* 4a ed. Interamericana. México. 1971, 804-10
19. Hoff, G. Dextepin in the treatment of duodenal ulcer. *Scand J Gast.* 1981. 16(8):1041-2
20. Howard, J, et al, Comparison of famotidine with ranitidine and cimetidine in the treatment of Zollinger - Ellison Syndrome. *Digestion.* 1985. 32 (Suppl 1):59-61
21. Isaacs, R, et al. Ranitidine and cimetidine in the healing of duodenal ulcer. *Pharmacol Therap.* 1987, 1:369-81
22. Katz, J. Acid secretion and suppression. *Med Clin North Am.* 1991, 75(4): 877-87
23. Khanna, M, et al. Determinants of acid secretion. *J Assoc Physicians India* 1990, 38(Suppl 1):727-30
24. Kenna, H, et al: The formation of gastric ulcers with tendency to hemorrhage in association with aortic aneurysms. *Jpn J Surg.* 1991, 21(3):268-71
25. Kentarek, S. Role of growth factors in gastroduodenal protection and healing of peptic ulcers. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990, 19(1):41-65
26. Lanza, F, et al. Role of antacids in the management of disorders of the upper tract. *Am J Gastroenterol.* 1987, 82(2):1223-41
27. Levinson, R. Pirenzepine. *Am J Gastroenterol.* 1983, 78(11):765-6
28. Lewis, J. Hepatic effects of drugs used in the treatment of peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol.* 1987, 82(10):987-1003
29. Martin, F. Comparison of the healing capacity of sucralofate and cimetidine in the short term of duodenal ulcer. *Gastroenterology.* 1982, 82(3):401-5
30. Mertz, H, et al. Peptic ulcer pathophysiology. *Med Clin North Am.* 1991, 75(4):799-814
31. Morgan, S, et al, Gastric ulcers: role of oxygen radicals. *Crit Care Med.* 1988. 16(9):892-8

32. Merrin, G. Prostaglandins and cellular restitution in the gastric mucosa. *Am J Med.* 1986, 81(Suppl 2A):23-9
33. Navert, H. Treatment of gastric ulcer with Enprestil. *Am J Med.* 1986, 81 (Suppl 2A):75-9
34. Petersdorf, R. Harrison's Principles of Internal Medicine. 10a ed. M.G.H. U.S.A. 1983, 1697-1712
35. Pilehman, J, et al. Cytoprotection and stress ulceration. 1991, 75(4):653-63
36. Ramirez, A. *Campylobacter pylori* y Patología Gastrointestinal. U. Peruana Cayetano Heredia, Perú. 1987, 1-167
37. Rees, W. Mechanisms of gastroduodenal protection by sucralfate. *Am J Med.* 1991, 91(Suppl 2A):588-635
38. Scott, W. Nonulcer uses (Sucralfate). *Am J Gastroenterol.* 1985. 80(3):206-9
39. Shanga, D. Comparative susceptibilities of *Campylobacter pylori* to nerflaxacin and other agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987, 31(6):949-50
40. Siragusa, O. Peptic ulcer disease: a bacterial infection? *N Eng J Med.* 1987, 316(25):1598-600
41. Sleisenger, M. *Gastrointestinal Disease.* 3a ed. Saunders. U.S.A. 1983, 541-555 y 612-721
42. Smith, J. Clinical pharmacology of famotidine. *Digestion.* 1985, 32(Suppl 1): 15-23
43. Sentag, S. Prostaglandins and acid peptic disease. *Am J Gastroenterol.* 1986, 81(11):1021-8
44. Villalobos, J et al. Famotidina versus cimetidina en el tratamiento de la úlcera duodenal no complicada. *Rev. Gastroenterol Mex.* 1988, 53(1):7-13
45. Ventrapan, G. Effect of 15(R)-15-methyl prostaglandin E2 (Arbaprestil) in the healing of duodenal ulcer. *Gastroenterology.* 1982, 83(2):357-63
46. Wart, R. Effect of transdermal administered hyoscine methbromide on nocturnal acid secretion in patients with duodenal ulcer. *Br Med J,* 284(6331): 1736-8
47. Whorwell, P. Uses of hypnotherapy in gastrointestinal disease. *Br J Hosp Med* 1991, 45(1):27-9

48. Wormsley, K. Maintenance therapy for peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1991, 5(Suppl 1):37-47
49. Wright, N. Induction of a novel epidermal growth factor - secreting cell lineage by mucosal ulceration in humans gastrointestinal stem cells. *Nature.* 1990, 343(6253):82-5
50. Zandemeghi, R, et al. The role of epidermal growth factor in the pathogenesis of peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol.* 1991, 86(9):1150-3