

**LA CIMETIDINA, ANTAGONISTA DE LA HISTAMINA EN LOS RECEPTORES H₂
DE LAS CELULAS PRODUCTORAS DE ACIDO EN EL ESTOMAGO**

BERNARDO SEPÚLVEDA

I GENERALIDADES ACERCA DE LOS ANTAGONISTAS DE LA HISTAMINA

BERNARDO SEPÚLVEDA *

La histamina pertenece a un grupo heterogéneo de sustancias que están presentes normalmente en el organismo y que desarrollan intensa actividad farmacológica. A este mismo grupo pertenecen la serotonina, la angiotensina, la bradiquinina, las prostaglandinas y otras sustancias. El papel fisiológico de todas ellas no está bien caracterizado todavía, por lo cual se dificulta aplicarles un nombre genérico; se les ha llamado "hormonas locales", "agentes autofarmacológicos" y "autacoides" (de *autos*, propio y *akós*, remedio),¹ y aunque este último término es probablemente el más apropiado, ninguna ha adquirido aún carta de naturaleza.

No obstante la relativa imprecisión de las nociones sobre el papel fisiológico de la histamina y demás sustancias mencionadas, en contraste con el conocimiento de sus notables propiedades farmacológicas, es indudable que todas desempeñan en el organismo actividades de gran importancia, tanto al estado normal como al patológico, y con razón Douglas afirma que "su descubrimiento ha señalado nuevas posibilidades de intervención terapéutica mediante el uso de drogas que antagonizan su acción... Estos hechos colocan a

los autacoides en el centro de la atención para aquellos que se interesan en las bases farmacológicas de la terapéutica".²

Entre las principales actividades farmacológicas de la histamina, descritas en el primer cuarto de este siglo, figuran la contracción de músculos lisos, en especial de los bronquios y del intestino, el choque anafiláctico, fenómenos alérgicos y el estímulo de la secreción gástrica. Se consideró, por tanto, desde entonces, que medicamentos capaces de neutralizar tales actividades de la sustancia tendrían utilidad en la terapéutica.

El primer fármaco bloqueador de la histamina, o sea de efecto antihistamínico, fue descubierto por Bovet y Staub en 1937;³ el aislamiento de este fármaco, la timoxietil-dietilamina, representó importante avance, a pesar de ser poco activo y de poseer efectos tóxicos. Estos inconvenientes fueron gradualmente superados y en 1944 se introdujo el maleato de pirilamina,⁴ que hasta la fecha es uno de los antihistamínicos más efectivos.

Posteriormente aparecieron otros muchos antihistamínicos de eficacia similar, pero bien pronto se comprobó que el efecto antagonista de todos ellos se ejerce sólo sobre algunas de las acciones de la histamina; en particular, sobre la contracción de músculos lisos y sobre fenómenos alérgicos. Por consiguiente, tales fármacos son incapaces de neutralizar otros efectos de

* Académico honorario. Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

la histamina, como el ejercido sobre la producción de ácido en el estómago.

Así las cosas, en 1966 Asch y Schild⁵ caracterizaron la existencia de un tipo de receptores de la histamina en la membrana de células de musculatura lisa, a través de los cuales se ejerce la acción sobre los músculos de bronquios y de ileon en el cobayo. Estos receptores fueron identificados por medio del efecto antagónico de los antihistamínicos hasta entonces conocidos, que al combinarse con el receptor, bloqueaban la acción de la histamina. Los mencionados autores denominaron H_1 a estos receptores específicos, y certificaron al mismo tiempo que otras acciones bien conocidas de la histamina, como el estímulo de la secreción gástrica, la inhibición de las contracciones del útero de la rata y el aumento de la frecuencia cardíaca en el cobayo no eran suprimidas por los mismos fármacos antihistamínicos.

Sobre estas premisas, Asch y Schild dedujeron que las acciones de la histamina sobre el estómago y el útero no eran ejercidas a través de los receptores H_1 , y que, en consecuencia, debería existir por lo menos otro tipo de receptores de la histamina en los diferentes tejidos.

En 1972, Black y colaboradores⁶ anunciaron el descubrimiento de un grupo de fármacos que bloqueaban las acciones de la histamina sobre la secreción ácida del estómago y la contracción del útero. Gracias a los trabajos de estos investigadores, se demostró la existencia de otros receptores de la histamina, que fueron denominados H_2 , y se demostró, así mismo, la posibilidad de ejercer efecto antagónico a nivel de los mismos, por medio de los nuevos antihistamínicos.

En resumen, se sabe actualmente que las diversas acciones de la histamina en el organismo se llevan a cabo mediante la combinación con dos clases de receptores celulares: los H_1 , a través de los cuales se ejerce el efecto sobre músculos lisos de bronquios e intestino y sobre manifestaciones alérgicas, y los receptores H_2 , mediante los cuales se ejerce el efecto sobre la secreción gástrica, el corazón y el útero. Otras acciones de la histamina, como las ejercidas sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos, se realizan mediante el efecto simultáneo en los receptores H_1 y H_2 .⁷ Al mismo tiempo, se conoce que las acciones de la histamina en cada uno de estos receptores pueden ser bloqueadas específicamente por medio de fármacos antagonistas de la propia histamina. La estructura química de estas sustancias es diferente según su capacidad de bloquear los receptores H_1 o H_2 ; en consecuencia, se trata de dos grupos distintos de medicamentos antihistamínicos. Por razones de brevedad, podrían denominarse respectivamente bloqueadores H_1 y H_2

de la histamina, a semejanza de los nombres aplicados a los agentes que bloquean los receptores adrenérgicos alfa y beta.

El descubrimiento de los bloqueadores H_2 , que constituyen un nuevo grupo de medicamentos antihistamínicos, significa importante adelanto en el conocimiento de los efectos fisiológicos y patológicos de la histamina. Pero además, representa un progreso terapéutico de consideración, al introducir fármacos capaces de inhibir eficazmente la secreción ácida del estómago, factor principal de la enfermedad péptica en la especie humana.

Referencias

1. Douglas, W. W.: Autacoids. En: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Goodman, L. S., y Gilman, A. (Eds.). Nueva York, MacMillan Publishing Co., Inc. 1975, p. 589.
2. Referencia (1), p. 590.
3. Bovet, D. y Staub, A.: *Action protectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique*. C. r. Séanc. Soc. Biol. 124:547, 1937.
4. Bovet, D.; Horclois, R., y Waltherth, M.: *Propriétés antihistaminiques de la N-p-méthoxybenzyl-N-diméthyl-aminoéthyl alfa amino-pyridine*. C. r. Séanc. Soc. Biol. 138:99, 1944.
5. Asch, A. S. F., y Schild, H. O.: *Receptor mediating some actions of histamine*. Brit. J. Pharmac. Chemother. 27:427, 1966.
6. Black, J. W.; Duncan, W. A. M.; Durant, C. J.; Ganellin, C. R., y Parsons, E. M.: *Definition and antagonism of histamine H_2 -receptors*. Nature (Lond.) 236:385, 1972.
7. Powell, J. R., y Brody, M. J.: *Identification and blockade of vascular H_2 -receptors*. Fed. Proc. 35:1935, 1976.

II HISTORIA, BIOQUÍMICA, FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA DE LA CIMETIDINA

BERNARDO SEPÚLVEDA *

Historia

Desde 1964, Black y colaboradores iniciaron el estudio de los antagonistas de la histamina con propiedades diferentes de los antihistamínicos conocidos hasta entonces, o sea los bloqueadores H_1 . El estudio se basó en la analogía con los receptores beta de las catecolaminas y sus antagonistas, así como en la estructura química de la histamina. Hasta 1972, cerca de 700 compuestos habían sido sintetizados y ensayados, y fue entonces, como ya se dijo, cuando se obtuvo la primera sustancia capaz de bloquear la histamina en los receptores H_2 . Esta sustancia fue denominada burimamida.¹

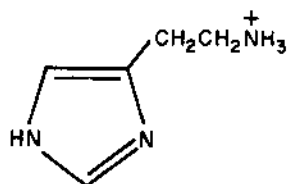
Sin embargo, la burimamida tenía el inconveniente de no ser absorbida por vía bucal. Las investigaciones continuaron y en 1973 se anunció el descu-

* Académico honorario, Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

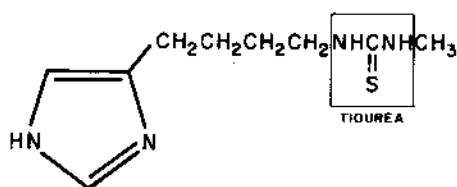
brimiento de una segunda sustancia, llamada metiamida, cuyo efecto inhibitor de la secreción gástrica era superior al de la burimamida y que sí era absorbida por el intestino.² Empero, estudios toxicológicos demostraron que la administración de metiamida a dosis altas producía lesiones renales y agranulocitosis en algunos perros.³ En ensayos clínicos, se comprobó la eficacia de la metiamida en el tratamiento de la úlcera duodenal y del síndrome de Zollinger-Ellison; pero se registraron también algunos casos de agranulocitosis en los pacientes estudiados,⁴ por lo cual se juzgó inutilizable en sujetos humanos. Por fin, en 1975 se descubrió la cimetidina,⁵ que pertenece a la tercera generación de esta familia de fármacos. La capacidad de la cimetidina para inhibir la secreción gástrica es por lo menos igual que la de la metiamida, sin tener los efectos tóxicos de esta última; en consecuencia, se ha usado en numerosos ensayos clínicos durante los dos años pasados para el tratamiento de la úlcera duodenal y otros padecimientos en que la secreción acidopéptica es el principal factor patogénico.

Bioquímica

La histamina y la burimamida tienen estructura química similar: ambas están constituidas por un anillo imidazólico con una cadena lateral. La presencia del anillo imidazólico es un carácter necesario para la combinación de los receptores H_2 y se repite en las dos generaciones siguientes de esta familia de fármacos, o sea en la metiamida y en la cimetidina. En cambio, la cadena lateral varía en cada una de ellas, y es precisamente en esta cadena lateral donde reside el efecto antagonista contra la histamina, así como otros caracteres que distinguen a los diferentes fármacos



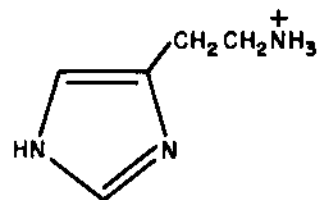
HISTAMINA



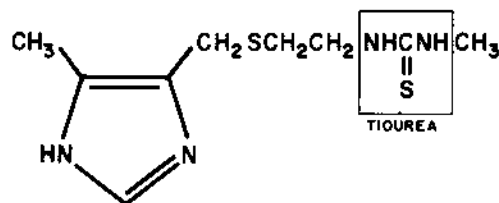
BURIMAMIDA

1 Comparación entre las fórmulas de la histamina y la burimamida.

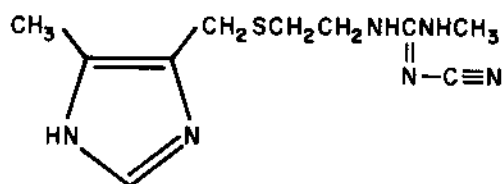
LA CIMETIDINA



HISTAMINA



METIAMIDA



CIMETIDINA

2 Comparación entre las fórmulas de la histamina, la metiamida y la cimetidina. Nótese la sustitución del grupo tiourea de la metiamida por el grupo cianoguanidina en la cimetidina.

de las tres generaciones. En el caso de la burimamida, la cadena lateral es más larga y el átomo de nitrógeno ha sido sustituido por un grupo tiourea (fig. 1).

La metiamida, absorbible en el intestino, difiere de la burimamida por haberse introducido en su fórmula dos modificaciones: la sustitución por un grupo metilo en el anillo imidazólico y el reemplazo de un grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) por una ligadura tioéter ($-\text{S}-$) en la cadena lateral. Sin embargo, conserva el grupo tiourea, y al igual que otras sustancias en cuya composición figura este grupo (el propiltiouuracilo, por ejemplo), la metiamida tiene el riesgo potencial de afectar la médula ósea y producir agranulocitosis, según se mencionó anteriormente.

En la cimetidina, cuya estructura química sigue siendo similar a las anteriores, el grupo tiourea ha sido sustituido por un grupo cianoguanidina, con lo cual se ha eliminado el efecto indeseable sobre la médula ósea (fig. 2).^{6,7} El medicamento es eficaz tanto por vía bucal como parenteral.

Farmacología

La cimetidina, al igual que los otros antagonistas de la histamina, ejerce con toda probabilidad su ac-

ción ocupando el sitio receptor en la célula efectora. Se trata entonces de una acción competitiva y, además, reversible. En el caso de la cimetidina y de los demás bloqueadores de los receptores H_2 la acción competitiva se ejerce particularmente en las células productoras de ácido y pepsina del estómago.

Por medio de extensa experimentación en animales, la cimetidina, administrada por vía bucal o parenteral, demostró su notable capacidad para inhibir la secreción acidopéptica del estómago.⁷ Posteriormente se ensayó en personas normales, y se comprobó repetidamente que el fármaco, a la dosis de 80 centigramos a un gramo dividida en cuatro tomas al día, disminuía en 70 a 72 por ciento la acidez gástrica durante las 24 horas. Con la dosis mencionada, se alcanza un nivel sanguíneo del medicamento de 2 a 4 micromolas por litro (equivalente de 0.5 a 1 microgramo por mililitro), suficiente para mantener el efecto inhibitorio sobre la secreción del estómago.⁸

Otros estudios demostraron la potencia inhibitoria de la cimetidina sobre la secreción gástrica del hombre, bajo circunstancias muy diversas. En efecto, el fármaco es capaz de inhibir consistentemente tanto la secreción del estómago estimulada por alimentos,⁹ histamina,^{4,7} insulina,¹⁰ cafeína¹¹ y pentagastrina,¹² como la secreción gástrica basal.¹³

A pesar del notable efecto de la cimetidina sobre la secreción acidopéptica del estómago, este medicamento no ejerce acción alguna sobre otras funciones de este órgano, de tal manera que no modifica el vaciamiento del estómago,¹⁴ ni la secreción del factor intrínseco.¹⁵ Tampoco ejerce efecto alguno sobre la presión del esfínter esofágico inferior,^{16,17} ni sobre la secreción de bilis o de jugo pancreático.¹⁸ En cuanto a la concentración de gastrina en el suero, puede elevarse moderadamente o bien permanecer dentro de límites normales.^{18,19} Al parecer, el nivel de gastrina sérica después de la administración de cimetidina, está en relación con el pH del contenido gástrico.¹⁹

El fármaco, administrado por vía bucal, es rápidamente absorbido; después de ingerir 200 mg., la concentración máxima se registra entre 45 y 75 minutos. La vida media del compuesto es de 123 ± 12 minutos. La cimetidina se excreta principalmente por el riñón; 75 por ciento de la dosis administrada se recupera en la orina, en su mayor parte bajo la forma de la sustancia sin modificar. Estos resultados en sujetos humanos son muy semejantes a los obtenidos en la experimentación animal.⁷

Toxicología

Los estudios toxicológicos han demostrado la notable tolerancia del medicamento en los animales y en el

hombre. En ratas sometidas a la administración de dosis muy elevadas de cimetidina por periodos de uno a tres meses, se observó leve disminución en el tamaño de testículos y vesículas seminales. En perros bajo condiciones semejantes se registró ligera disminución de la próstata. Sin embargo, no hubo efecto alguno sobre la fertilidad ni sobre la capacidad sexual de estos animales.²⁰

En algunos pacientes del sexo masculino se ha presentado ginecomastia. Hasta octubre de 1976, se habían publicado siete casos, registrados en más de mil pacientes,²¹ a los que hay que añadir otro observado por nosotros.

Las dosis de cimetidina variaron entre 1 y 1.6 g. por día y en los casos registrados en la literatura, la ginecomastia apareció entre tres y ocho meses de recibir el fármaco, lo que parecería indicar que este efecto colateral es de presentación tardía.²² Sin embargo, en nuestro caso la ginecomastia se hizo aparente a las cuatro semanas de administración de la sustancia. En general, el desarrollo mamario es unilateral, moderado y con leves molestias, que no obligan a suspender el tratamiento, aunque en nuestro caso tal desarrollo ha sido prominente y francamente doloroso.

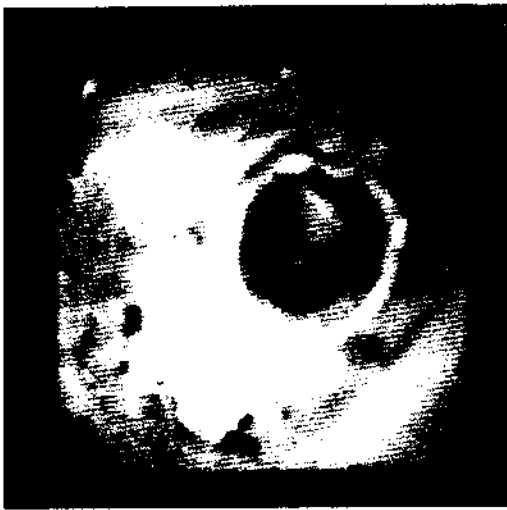
Los estudios endocrinológicos en estos pacientes, incluyendo determinación de hormona de crecimiento, gonadotropinas, prolactina, estradiol y testosterona, han dado resultados normales,²² lo cual parece indicar que la ginecomastia se debe a efecto directo del medicamento sobre la glándula, produciendo mastitis.

Por otra parte, también en algunos pacientes se ha encontrado en las pruebas de laboratorio elevación moderada y transitoria de la creatinina del suero, sin pruebas de alteración renal y sin relación con la dosis ni el tiempo de administración de la cimetidina.²³ Por añadidura, el fármaco ha sido administrado a la dosis de 400 mg. diarios a enfermos con gastritis erosiva por insuficiencia renal avanzada, sin que se haya observado empeoramiento de la función renal.²⁴

La buena tolerancia al fármaco ha sido constatada en tratamientos prolongados hasta por un año.

A continuación se presentarán los resultados de nuestra experiencia con la cimetidina * en el tratamiento a corto plazo de la esofagitis péptica y de la úlcera gastroduodenal, así como de la gastritis erosiva. Los estudios respectivos se llevaron a cabo en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social y tienen el carácter de comunicaciones preliminares, que serán seguidas de estudios a largo plazo y de investigaciones para precisar otras posibles indicaciones terapéuticas de la cimetidina.

* Gentilmente proporcionada por los Laboratorios Smith, Kline and French de México.



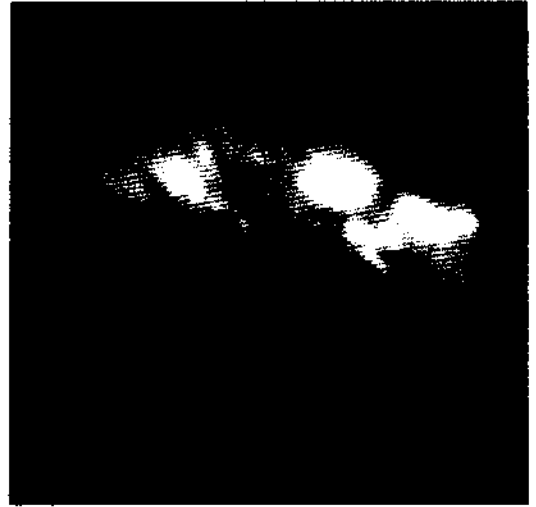
3 A



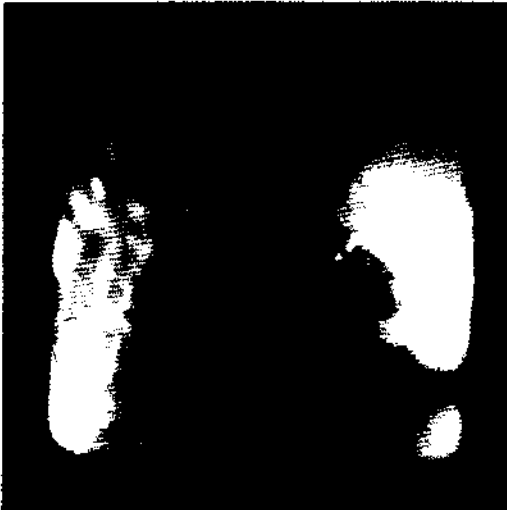
3 B



3 C



3 D



3 E



3 F

3 A, B y C. Esofagitis péptica y úlcera esofágica antes del tratamiento con cimetidina. D, E y F, posterior al tratamiento.

1. Black, J. W.; Duncan, W. A. M.; Emmett, J. C.; Ganellin, C. R.; Hesselbo, T.; Parsons, M. E., y Wyllie, J. H.: *Mettamide an orally active histamine H₂-receptor antagonist*. Agents and Actions. 3:133, 1973.
2. Brimblecombe, R. W.; Duncan, W. A. M., y Walker, T. F.: *Toxicology of metamide*. En: *International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists*. Ed. Wood, C. J. y Simkins, M. A. (Eds.). Smith, Kline and French Laboratories LTD. Welwyn Garden City, 1973, p. 53.
3. Isenberg, J. I.: *H₂-receptor antagonists in the treatment of peptic ulcer* (editorial). Ann. Int. Med. 84:212, 1976.
4. Brimblecombe, R. W.; Duncan, W. A. M.; Durant, G. J.; Ganellin, J. C.; Parsons, M. E., y Black, J. W.: *The pharmacology of cimetidine, a new H₂-receptor antagonist*. Brit. Pharmacol. 53:435, 1975.
5. Ganellin, C. R.; Durant, G. J., y Emmett, J. C.: *Some chemical aspects of histamine H₂-receptor antagonists*. Fed. Proc. 35:1924, 1976.
6. Brimblecombe, R. W.; Duncan, W. A. M.; Durant, G. J.; Emmett, J. C.; Ganellin, C. R., y Parsons, M. E.: *Cimetidine a non-thiourea H₂-receptor antagonist*. J. Int. Med. Res. 3:86, 1975.
7. Research and Development Division, *Smith Kline and French Laboratories*. Cimetidine (SK&F 92334). (Circular). Enero, 1975.
8. Pounder, R. E.; Williams, J. G.; Milton-Thompson, G. J., y Misiewicz, J. J.: *Effect of cimetidine on 24-hour intragastric acidity in normal subjects*. Gut. 17:133, 1976.
9. Pounder, R. E.; Williams, J. G.; Russell, R. C. G.; Milton-Thompson, G. J., y Misiewicz, J. J.: *Inhibition of food-stimulated gastric acid secretion by cimetidine*. Gut. 17:161, 1976.
10. Carter, D. C.; Logan, R.; Forrest, J. A. H.; Ansell, I.; Heading, R. C., y Shearman, D. J. C.: *Effect of the histamine H₂-receptor antagonist, cimetidine, on insulin-induced gastric secretion in man*. (Abs.). Brit. J. Surg. 62:664, 1975.
11. Cano, R.; Isenberg, J. L., y Grossman, M. I.: *Cimetidine inhibits caffeine-stimulated gastric acid secretion in man*. Gastroenterology 70:1055, 1976.
12. Adland, E.; Berstad, A., y Semb, L. S.: *The effect of cimetidine on pentagastrin stimulated gastric secretion in healthy man*. Proc. of the Second International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists. Burland, W. L. y M. Alison Simkins, M. (Eds.). Amsterdam, Excerpta Medica. 1977, p. 87.
13. Barbezat, G. O., y Bank, S.: *Basal acid output response to cimetidine*. *Ibid.*, p. 110.
14. Heading, R. C.; Logan, R.; McLoughlin, G. P., y Forrest, J. A. H.: *Effects of histamine H₂-receptor antagonists on gastric emptying, with particular reference to cimetidine*. *Ibid.*, p. 145.
15. Burland, W. L.; Horton, M.; Mills, J. G.; Mollin, D., y Sharpe, P. C.: *The effect of cimetidine on intrinsic factor secretion*. *Ibid.*, p. 177.
16. Osborne, D. H.; Lennox, J.; Henderson, M.; Lidgard, G., y Carter, D. C.: *The effect of cimetidine on lower oesophageal sphincter pressure in man*. (Abst.). Gut. 17:338, 1976.
17. Freeland, G. R.; Higgs, R. H., y Castell, D. O.: *Lower esophageal sphincter response to oral administration of cimetidine in normal subjects*. Gastroenterology 72:28, 1977.
18. Longstreet, G. F.; Go, V. L. W., y Malagelada, J. R.: *Postprandial gastric, pancreatic and biliary response to histamine H₂-receptor antagonists in active duodenal ulcer*. Gastroenterology 72:9, 1977.
19. Richardson, C. T.; Walsh, J. H., y Hicks, M. I.: *The effect of cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist, on meal-stimulated acid secretion, serum gastrin and gastric emptying in patients with duodenal ulcer*. Gastroenterology 71:19, 1976.
20. Leslie, G. B., y Walker, T. F.: *A toxicological profile of cimetidine*. Proc. of the Second International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists. Burland, W. L. y Simkins, M. A. (Eds.). Amsterdam, Excerpta Medica. 1977, p. 24.
21. Sharpe, P. C., y Hawkins, B. W.: *Efficacy and safety of cimetidine. Long term treatment with cimetidine*. *Ibid.*, p. 358.
22. Hall, W. H.: *Breast changes in males on cimetidine*. New Engl. J. Med. 295:841, 1976.
23. Burland, W. L.; Gleadle, R. I.; Mills, J. C.; Sharpe, P. C., y Wells, A. L.: *The effect of cimetidine on renal function*. Proc. of the Second International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists. Burland, W. L. y Simkins, M. A. (Eds.) Amsterdam, Excerpta Medica. 1977, p. 67.
24. Burland, W. L., y Parr, S. N.: *Experiences with cimetidine in the treatment of seriously ill patients*. *Ibid.*, p. 345.

III TRATAMIENTO DE LA ESOFAGITIS PEPTICA CON CIMETIDINA

JOSÉ RAMÍREZ-DEGOLLADO,* † ENRIQUE SEGOVIA-BALMES ‡
BERNARDO SEPÚLVEDA † §

Se estudiaron 12 pacientes con hernia hiatal y esofagitis péptica por reflujo. Cuatro de ellos tenían úlcera esofágica. Todos los pacientes recibieron cimetidina por vía bucal, 1 200 mg. al día durante cinco semanas. La evolución clínica de los pacientes fue satisfactoria; los síntomas desaparecieron después de la primera semana de tratamiento en 11 de los 12 pacientes y el estudio endoscópico de control practicado a la quinta semana demostró en los 11 pacientes la mucosa del esófago de aspecto normal o con signos de ligera inflamación. En uno de los enfermos persistió la úlcera esofágica, si bien disminuida de tamaño. No se observaron efectos secundarios.

La esofagitis péptica por reflujo es una complicación frecuente de la hernia hiatal.¹⁻³ El factor etiológico más común es la irritación de la mucosa esofágica por el ácido clorhídrico y la pepsina del contenido gástrico. En la competencia del esfínter esofágico inferior (EEI) intervienen factores anatómicos, fisiológicos y hormonales.^{4,5} La extensión y la gravedad de las lesiones no sólo dependen de la incompetencia de los mecanismos antirreflujo, sino también de la cantidad del material ácido o alcalino que pasa del duodeno o del estómago al esófago, el tiempo que permanece en contacto con la mucosa y la resistencia de ésta a la agresión.^{4,5}

Normalmente, el EEI impide el reflujo gastroesofágico mediante mecanismos intrínsecos y extrínsecos que originan, a ese nivel, una zona de alta presión, que puede ser demostrada con estudios manométricos. Aunque el EEI no tiene comprobación histológica, su actividad fisiológica se demuestra fácilmente al medir las presiones intraluminales del esófago.⁶⁻⁸ Durante el

* Miembro de la Academia Nacional de Medicina.
† Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.
§ Académico honorario.

peristaltismo o con la estimulación vagal, el esfínter se relaja; la secretina, la colecistoquinina, el glucagón y las prostaglandinas disminuyen la presión basal y, por el contrario, la gastrina aumenta su tono.⁹

Entre los factores mecánicos y anatómicos, que se considera forman parte del mecanismo antirreflujo, se deben mencionar: el músculo liso del EEI, el diafragma, el ángulo de Hiss, las fibras oblicuas del estómago, el ligamento frenoesofágico, el segmento abdominal del esófago, la válvula de Gubaroff, la gravedad y la posición erecta.

El epitelio escamoso estratificado es muy sensible a la acción digestiva del jugo gástrico, de tal manera que al perderse la actividad normal del EEI y del peristaltismo se hacen aparentes los síntomas pépticos por el reflujo, que son manifestaciones de la inflamación de la mucosa del esófago, ocasionada por los hidrogeniones y la pepsina del contenido gástrico.

La esofagoscopia y la biopsia tomada bajo visión directa son el método en que se funda el diagnóstico de la esofagitis.¹⁰ La neutralización del contenido ácido del estómago es, en algunos de los casos, suficiente para aliviar los síntomas ocasionados por el reflujo; sin embargo, en la mayoría de los pacientes los antiácidos y los anticolinérgicos, en las dosis en que pueden ser empleados en la práctica, no son eficaces para alcanzar, ni en intensidad ni en duración, el bloqueo adecuado de la actividad acidopéptica.

Por los trabajos publicados se sabe que la cimetidina bloquea el efecto de la histamina en los receptores H₂ y en esta forma disminuye la secreción ácida del estómago;^{11,12} además, no tiene efecto alguno sobre la presión del EEI¹³ y es bien tolerada por el paciente.

La finalidad de este trabajo fue conocer el efecto de la cimetidina, administrada a un grupo de pacientes con esofagitis péptica por reflujo y hacer una valoración de los resultados.

Material y métodos

Se estudiaron 12 pacientes en nuestros Servicios de Gastroenterología y Endoscopia. De ellos siete fueron hombres y cinco mujeres. Sus edades variaron entre 32 y 76 años. Con los enfermos se recabaron la historia clínica y estudios de laboratorio y gabinete que incluyeron biometría hemática, glucosa, urea y creatinina sanguíneas así como análisis general de orina, radiografías del esófago, esofagoscopia y biopsia. El estudio endoscópico se llevó a cabo de acuerdo a técnicas establecidas, con esofagoscopio EF-B y panendoscopios GIF-2 y GI-P2 Olympus, la biopsia se tomó bajo visión directa. Todos los enfermos tenían hernia hiatal con esofagitis y cuatro úlcera péptica esofágica.

El diagnóstico de esofagitis se fundamentó en los hallazgos endoscópicos y en el estudio histológico de la biopsia.

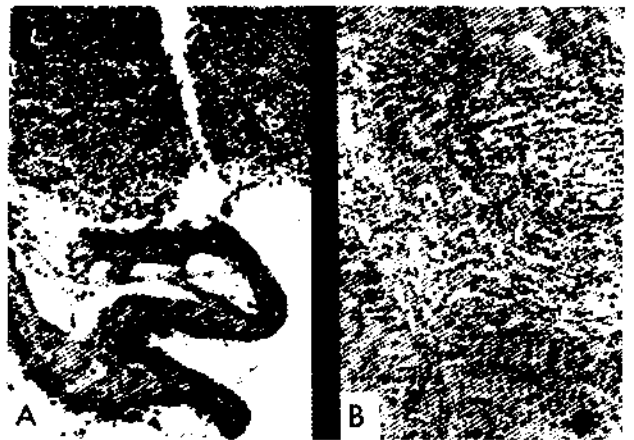
El medicamento en estudio se administró por vía bucal a razón de 1 200 mg. al día, dividido en cuatro tomas, durante cinco semanas, asociado a una dieta blanda. Los síntomas se valoraron después de cada semana de tratamiento. Al finalizar la tercera semana, se practicó endoscopia de control y al terminar el tratamiento, estudio radiológico del esófago y esofagoscopia.

Se tomaron fotografías endoscópicas del esófago en todos los casos y en algunos de ellos cinefotografía, con el fin de hacer un estudio comparativo de la evolución de las lesiones durante el tratamiento.

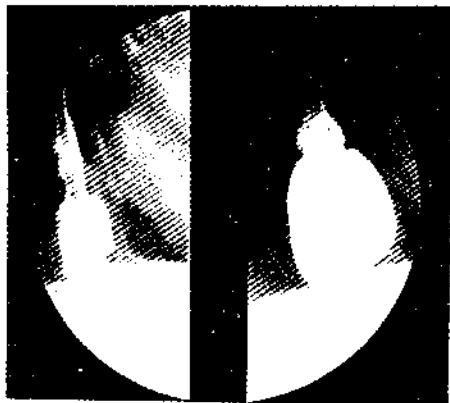
Resultados

En este grupo de pacientes, los síntomas más frecuentes previos al tratamiento fueron: regurgitaciones ácidas, dolor retrosternal y disfagia. El estudio radiológico del esófago en los doce pacientes, demostró en todos ellos hernia hiatal y reflujo gastroesofágico, en dos alteraciones en el contorno del esófago por esofagitis y en cuatro casos, estenosis y úlcera péptica esofágica. La esofagoscopia comprobó esofagitis péptica en todos los casos, caracterizada por enrojecimiento, irregularidad y hemorragia de la mucosa, erosiones lineales y en cuatro úlceras lineales confluentes o circulares y estenosis (fig. 3).

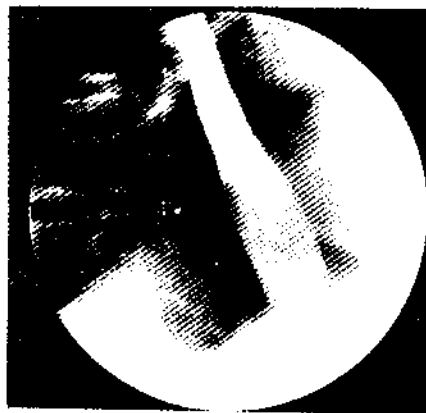
En las doce biopsias practicadas se identificó esofagitis crónica en ocho pacientes y en cuatro, aguda y crónica. Los cambios histológicos más frecuentes fueron hiperemia, edema, infiltración de células redondas o polimorfonucleares en la lámina propia, granulación y fibrosis (fig. 4).



4 A. Se observa una úlcera con gran cantidad de polimorfonucleares y fibrina (H.E. 15 x). B. Por debajo del epitelio hay fibrosis leve e infiltración de linfocitos (H.E. 50 x).



A



B



C



D

5. A. Pliegues gástricos por arriba del diafragma e irregularidad en el contorno del esófago por esofagitis péptica, antes del tratamiento con cimetidina.

B. Después del tratamiento se aprecia el contorno del esófago normal.

C. Hernia hiatal, estenosis y úlcera esofágica, antes del tratamiento.

D. Después del tratamiento con cimetidina se observa la desaparición de la úlcera.

Al terminar la primera semana de tratamiento, once de los doce enfermos estaban asintomáticos y sólo en un caso persistieron los síntomas después de la quinta semana. Cinco pacientes presentaban reflujo, principalmente en decúbito, pero éste no era ácido. El estudio endoscópico practicado a la tercera semana de tratamiento, demostró en diez pacientes la mucosa del esófago normal o ligeramente enrojecida o irregular. En dos casos la úlcera persistió aunque de menor tamaño. En uno de ellos desapareció a la quinta semana de tratamiento. En el estudio radiológico de control, los signos de esofagitis desaparecieron y sólo se demostró la hernia y la estenosis (fig. 5).

El estudio comparativo de las fotografías endoscópicas recabadas antes y después del tratamiento ratificó la evolución satisfactoria de las lesiones, hasta su curación en once de los doce pacientes que se estudiaron.

No se observaron efectos secundarios con el uso del fármaco y en los análisis de laboratorio de control no hubo alteraciones.

Comentario

En este grupo de doce pacientes con esofagitis péptica tratados con cimetidina, los síntomas desaparecieron al terminar la primera semana de tratamiento en once de ellos y la esofagoscopia demostró en el estudio practicado al finalizar el tratamiento, la mucosa de color normal y en algunos casos ligeramente irregular. Sólo en un paciente con úlcera esofágica, los síntomas persistieron al finalizar la quinta semana de tratamiento, aunque en la esofagoscopia de control, la úlcera se encontró disminuida de tamaño y más superficial. La disfagia desapareció después de la primera semana de tratamiento, posiblemente debido a la disminución de la acidez del reflujo y del edema de la mucosa esofágica.

En la literatura revisada, sólo se encontró un trabajo sobre esofagitis péptica tratada con cimetidina, y los resultados fueron semejantes a los obtenidos en el presente estudio, en el sentido de que demuestran la utilidad de la cimetidina en el tratamiento de la

esofagitis péptica. Su acción es mayor que los anti-colinérgicos habituales para disminuir la acidez gástrica. Carece de efecto sobre el esfínter esofágico inferior y no se han demostrado efectos secundarios durante el tratamiento.

Referencias

1. Winkelstein, A.: *Peptic esophagitis: a new clinical entity*. J.A.M.A. 104:906, 1935.
2. Ramírez Degollado, J., y Guarner, V.: *Esofagitis péptica*. Rev. Gastroenterol. Méx. 34:197, 1969.
3. Guarner, V.; Ramírez Degollado, J., y Toro, M. N.: *A new antireflux procedure at the esophagogastric junction*. Arch. Surg. 110:101, 1975.
4. Pope, E. C. H.: *Progress in gastroenterology. Pathophysiology and diagnosis of reflux esophagitis*. Gastroenterology 70:445, 1976.
5. Castell, D. O.: *The lower esophageal sphincter: physiologic and clinical aspects*. Ann. Intern. Med. 83:309, 1975.
6. Fisher, R. S.; Malmud, L. S.; Roberts, G. S., y Lobis, I. F.: *The lower esophageal sphincter as a barrier to gastroesophageal reflux*. Gastroenterology 72:19, 1977.
7. Dodds, W. J.; Hogan, W. J., y Miller, W. N.: *Reflux esophagitis*. Digest. Dis. 21:49, 1976.
8. Ramírez Degollado, J.; Guarner, V., y Pazmiño, F.: *Alterations in motility of the esophagus in peptic esophagitis*. Am. J. Proctology 19:67, 1968.
9. Goyal, K. R., y McGuigan, J. E.: *Gastrin: a major determinant of basal lower esophageal sphincter pressure?* J. Clin. Invest. 57:291, 1976.
10. Simposia on Gastroenterological Endoscopy. Japan Endoscopy Society. Editorial, 1970, p. 31.
11. Black, J. W.; Duncan, W. A. M., y Durant, C. J.: *Definition and antagonism of histamine H₂-receptors*. Nature (Lond.) 236:385, 1972.
12. Isenberg, J. I.: *H₂-receptor antagonist in the treatment of peptic ulcer*. Ann. Intern. Med. 84:212, 1976.
13. Freeland, G. R.; Higgs, R. H., y Castell, D. O.: *Lower esophageal sphincter response to oral administration of cimetidine in normal subjects*. Gastroenterology 72:28, 1977.
14. McCluskie, R. A.; Barden, K. D.; Sauld, N.; Duthie, H. L.; Greaney, M. G., e Irvin, T. D.: *Cimetidine in the treatment of oesophagitis*. Proc. of the Second International Symposium on Histamine H₂-Receptor Antagonists. Burland, W. L. y Simkins, M. A. (Eds.). Amsterdam, Excerpta Medica. 1977, p. 297.

IV TRATAMIENTO A CORTO PLAZO DE LA ÚLCERA PEPTICA CON CIMETIDINA

ESTUDIO "DOBLEMENTE CIEGO"

ENRIQUE SEGOVIA-BALMES,* JOSÉ RAMÍREZ-DEGOLLADO * †
BERNARDO SEPÚLVEDA * §

Pacientes con úlcera péptica gástrica o duodenal fueron tratados con cimetidina o con placebo de acuerdo a un protocolo de estudio "doblemente ciego". La valoración de la curación de la úlcera se hizo sobre la base del estudio de endoscopia. De los 19 enfermos

* Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

† Miembro de la Academia Nacional de Medicina.

§ Académico honorario.

que recibieron cimetidina, en 18 se confirmó la cicatrización de la úlcera y los síntomas pépticos remitieron desde los primeros días del tratamiento. De los 18 pacientes que recibieron placebo, en 12 se confirmó endoscópicamente la desaparición de la úlcera aunque el curso de los síntomas pépticos fue variable. No se observaron efectos colaterales indeseables de importancia con la administración de cimetidina.

La cimetidina es un bloqueador de los receptores H₂ de la histamina¹ que disminuye la secreción ácida gástrica en el hombre, basal o la estimulada por alimentos y diversas sustancias y que ha sido empleada en el tratamiento de la úlcera péptica gástrica o duodenal.²⁻⁷

En este trabajo se presentan los resultados de un ensayo terapéutico controlado en 37 pacientes con úlcera péptica tratados con cimetidina o con placebo y se comparan los resultados obtenidos en ambos grupos.

Pacientes y métodos

Los pacientes fueron distribuidos al azar en dos grupos: los que recibieron cimetidina y los que recibieron placebo. Se utilizó idéntico protocolo para ambos grupos y todos los pacientes brindaron su consentimiento para ser incluidos en la valoración terapéutica. Diez y siete pacientes fueron tratados como externos y examinados cada ocho días durante las seis semanas de tratamiento, en la consulta de Clínica del Estómago del Servicio de Gastroenterología; en cada visita se hicieron preguntas específicas acerca de síntomas y de posibles reacciones adversas. Veinte enfermos fueron internados en el hospital para su tratamiento, por presentar dolor rebelde o hemorragia gastrointestinal. En la fase inicial, previa al inicio del tratamiento, se comprobó la úlcera péptica por estudio de endoscopia gastroduodenal y se realizaron exámenes de laboratorio, así como determinación de la acidez gástrica basal y la estimulada con Histalog® en dosis de 1.5 mg. por Kg. de peso. Los exámenes de laboratorio fueron repetidos en la tercera y sexta semanas e incluyeron biometría hemática con diferencial de leucocitos y cuenta de plaquetas, bilirrubina sérica, transaminasa glutamicoxalacética, fosfatasa alcalina, urea, creatinina y examen general de orina. El estudio de la acidez gástrica se repitió al finalizar el tratamiento.

Los estudios de control de endoscopia se hicieron al finalizar la tercera y sexta semanas y el resultado se registró como curación o persistencia de la úlcera. Se definió la curación como la epitelización completa del sitio de la úlcera. La evaluación del resultado del tratamiento se hizo sobre la confirmación, por endos-

Cuadro 1 Estudio doblemente ciego

1. Total de pacientes	37
2. Recibieron placebo	18
15 con úlcera duodenal	
3 con úlcera gástrica	
3. Recibieron cimetidina	19
13 con úlcera duodenal	
6 con úlcera gástrica	

copia, de la curación o persistencia de la úlcera. Tanto en el grupo de placebo como en el de cimetidina, los pacientes tomaron cinco tabletas al día, con semejantes características físicas, una después de cada alimento y dos en la noche antes de retirarse. Ambos grupos fueron sometidos a dieta blanda. Aparte de la cimetidina, no se prescribió medicamento alguno, con la excepción de antiácido bajo la forma de sales de aluminio y magnesia, como tratamiento sintomático de pirosis y de dolor. Las tabletas con el principio activo contenían 200 mg. de cimetidina; por lo consiguiente, la dosis diaria de este medicamento fue de un gramo.*

Resultados

El cuadro 1 señala los enfermos que recibieron cimetidina y los que recibieron placebo. De los 19 pacientes que recibieron cimetidina, 18 manifestaron rápida remisión de los síntomas pépticos, habitualmente obtenida en los primeros siete días de tratamiento; en el restante, con úlcera duodenal, no se obtuvo ningún cambio clínico ni endoscópico de la úlcera. En 12 de los 18 enfermos que recibieron placebo, se confirmó la desaparición de la úlcera (cuadro 2). En la comparación de los síntomas pépticos con la evolución endoscópica de la úlcera en el grupo de placebo, cinco pacientes no presentaron mejoría clínica ni endoscópica del proceso ulceroso; en otro enfermo desaparecieron los síntomas pero persistió la úlcera y en tres más continuaron las molestias pépticas durante el tra-

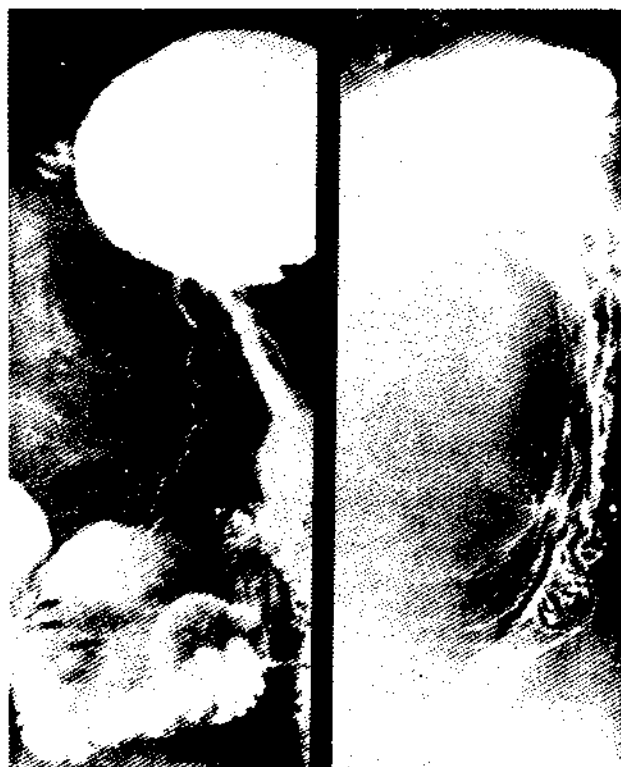
* Las tabletas con 200 mg. de cimetidina fueron utilizadas solamente en el presente estudio doblemente ciego. En la investigación sobre el tratamiento de la esofagitis péptica y de la gastritis erosiva se usaron tabletas con 300 mg. de cimetidina.

Cuadro 2 Resultado endoscópico de 37 pacientes ulcerosos según tratamiento

Resultado	Tratamiento	
	Cimetidina	Placebo
Desaparición de la úlcera	18	12
Persistencia de la úlcera	1	6
Total	19	18

T = 2.28 P = 0.0113 a 1 cola.

Las diferencias encontradas son significativas estadísticamente.

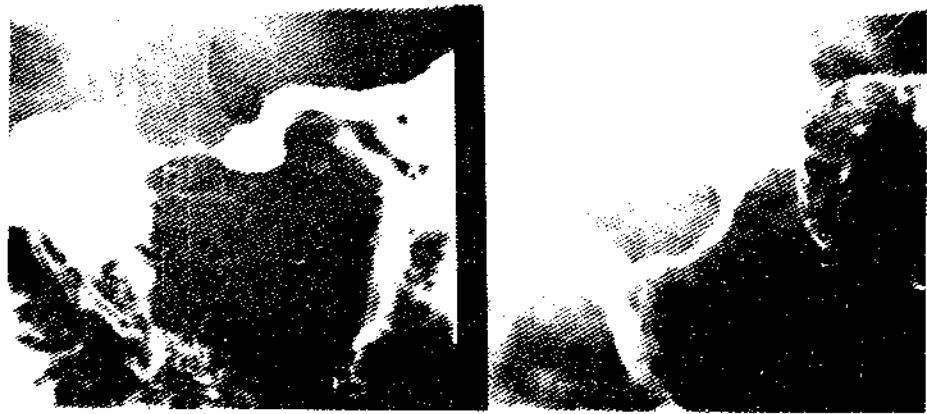


6 Úlcera de curvatura menor del estómago. Radiografías antes y después del tratamiento con cimetidina.

tamiento, aunque se comprobó desaparición de la úlcera. En 15 de los enfermos que recibieron cimetidina, se confirmó la cicatrización de la úlcera al finalizar la tercera semana de tratamiento (fig. 6 a 9), en otros tres se observó disminución importante del tamaño de la úlcera en esta fase intermedia del tratamiento corroborándose la cicatrización o desaparición de la úlcera al término de las seis semanas de medicación. Solamente en un paciente de este grupo que recibió cimetidina persistió la úlcera a las seis semanas del tratamiento.

En varios pacientes que recibieron cimetidina se determinó la acidez gástrica, en las primeras cuatro o cinco horas después de la administración de 200 mg. del medicamento, confirmando la inhibición de la secreción ácida, sobre todo de la secreción basal (fig. 10 y 11).

La cimetidina fue bien tolerada por los 19 pacientes y no se observaron efectos indeseables, ni clínicos ni bioquímicos, con la excepción de prurito anal en siete casos, que apareció entre la segunda y la cuarta semanas del tratamiento, no requirió de medicación alguna y desapareció al finalizar las seis semanas del ensayo terapéutico.



8 Duodenoscopia. Cicatrización de úlcera duodenal al finalizar el tratamiento con cimetidina.

Discusión

La cimetidina es un bloqueador de los receptores H_2 de la histamina que reduce eficazmente la producción de ácido por el estómago y consecuentemente la actividad de la pepsina.⁹ Su absorción en el intestino, sobre todo administrada después de los alimentos, es efectiva.⁹

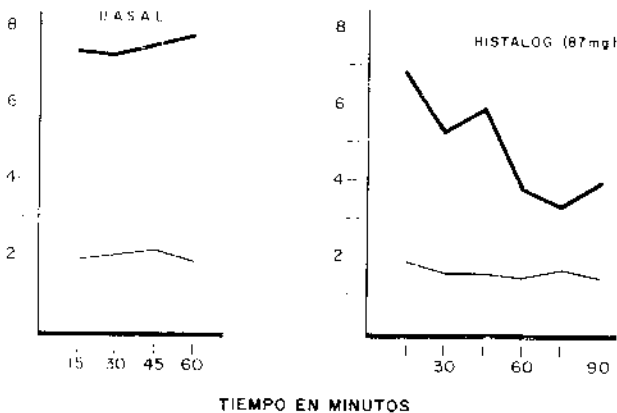
Después de una dosis por vía bucal de 200 a 300 mg, se obtiene disminución de la acidez gástrica, mayor que la obtenida por los anticolinérgicos, durante las cuatro o cinco horas posteriores a su administración;¹⁰ la vida media en sangre se ha estimado en alrededor de 125 minutos.¹¹

En el presente estudio la remisión de los síntomas de úlcera péptica con la cimetidina fue rápidamente obtenida en los primeros días de tratamiento; en cambio, el curso clínico natural de la úlcera fue variable en los que recibieron placebo, si bien en este grupo se demostró por endoscopia la curación espontánea de

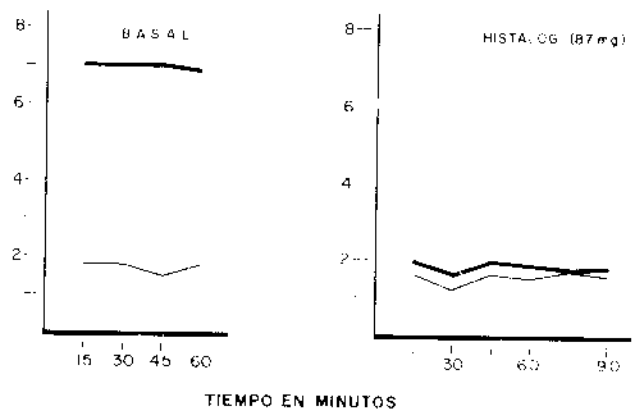
la úlcera en un porcentaje sorprendentemente alto. La confirmación de la cicatrización de la úlcera en el estudio de endoscopia es el medio más eficaz en estos casos para la valoración de la eficacia del medicamento en la comparación con un grupo testigo. La cimetidina fue bien tolerada por los enfermos y no se registraron efectos colaterales indeseables de importancia.

Como ya ha sido señalado en otros estudios, la cimetidina proporciona una adecuada disminución de la secreción nocturna basal, lo cual favorece un mayor efecto curativo en la úlcera péptica duodenal.¹²

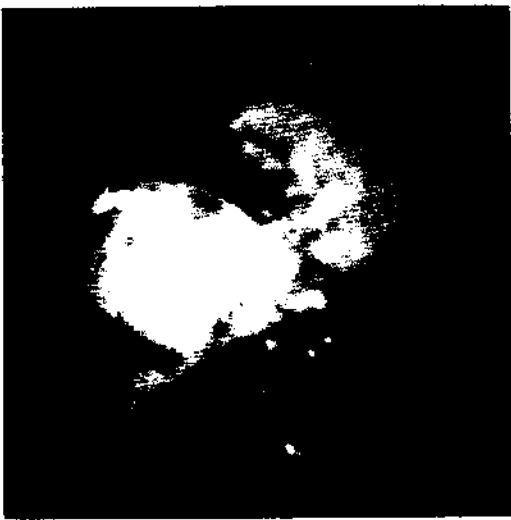
El progreso en el conocimiento de los efectos colaterales de la cimetidina proporcionará bases para la posibilidad de su administración por tiempo más prolongado y con dosis de sostenimiento menores, indicadas principalmente en las noches, para evitar las recidivas a corto plazo de la úlcera péptica, que pueden ocurrir tiempo después de haber suspendido el medicamento.



10 Quimismo gástrico en un paciente con úlcera gástrica, antes del tratamiento con cimetidina (línea delgada) y durante la quinta semana de tratamiento. Se inició 3 horas después de una dosis de 200 mg.



11 Quimismo gástrico en un paciente con úlcera duodenal, antes del tratamiento (línea delgada) y durante la cuarta semana de tratamiento con cimetidina. Se inició una hora y media después de una dosis de 200 mg.



7A



7B



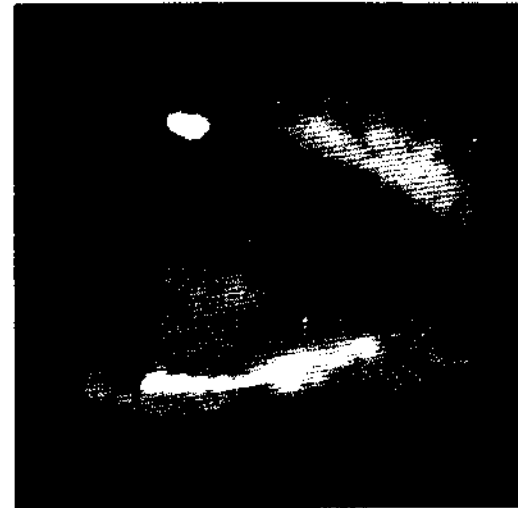
9A



9B



9C



9D

7 Confirmación endoscópica de la úlcera péptica gástrica antes del tratamiento y desaparición de la misma, después de 21 días de cimetidina.

9 Úlcera duodenal antes y después del tratamiento.

Referencias

1. Black, J. W.; Duncan, W. A. M.; Durant, C. J.; Ganellin, C. R., y Persons, F. M.: *Definition and antagonism of histamine H₂-receptors*. Nature (Lond.) 236:385, 1972.
2. Pounder, R. E.; Williams, J. G.; Milton-Thompson, G. J., y Misiewicz, J. J.: *Effect of cimetidine on 24-hours intragastric acidity in normal subjects*. Gut. 17:133, 1976.
3. Pounder, R. E.; Williams, J. G.; Russell, R. C. G.; Milton-Thompson, G. J., y Misiewicz, J. J.: *Inhibition of food-stimulated gastric acid secretion by cimetidine*. Gut. 17:161, 1976.
4. Hollander, D.; Hossain, Z., y Sufi, A. M.: *Inhibition of nocturnal acid secretion in duodenal ulcer patients by an H₂ histamine antagonist-Cimetidine*. Amer. J. Dig. Dis. 21:361, 1976.
5. Richardson, C. T.; Walsm, J. H., y Hicks, M. I.: *The effect of cimetidine a new histamine H₂-receptor antagonist, on meal-stimulated acid secretion, serum gastrin, and gastric emptying in patients with duodenal ulcer*. Gastroenterology 71:19, 1976.
6. Cano, R. C.; Isenberg, J. L., y Grossman, M. I.: *Cimetidine inhibits caffeine-stimulated gastric acid secretion in man*. Gastroenterology 70:1055, 1976.
7. Pounder, R. E.; Hunt, R. H.; Stekelman, M.; Milton-Thompson, G. J., y Misiewicz, J. J.: *Healing of gastric ulcer during treatment with cimetidine*. Lancet i:337, 1976.
8. Piper, D. W., y Fenton, B. H.: *pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance*. Gut 6:506, 1965.
9. Spence, R. W.; Creak, D. R., y Celestin, L. R.: *Influence of a meal of the absorption of cimetidine*. Digestion 14:127, 1976.
10. Henn, R. M.; Isenberg, J. L.; Maxwell, V., y Sturdevant, A. L.: *Inhibition of gastric acid secretion by cimetidine in patients with duodenal ulcer*. New Engl. J. Med. 293:371, Cimetidine a non-thiourea H₂-receptor antagonist. J. Int. Med. 1975.
11. Brimblecombe, R. W.; Duncan, W. A. M., y Durant, G. J.: *Cimetidine a non-thiourea H₂-receptor antagonist*. J. Int. Med. Res. 3:86, 1975.
12. Longstreth, G. F.; Go, V. L. M., y Malagelada, J. R.: *Cimetidine supresion of nocturnal gastric secretion in active duodenal ulcer*. New Engl. J. Med. 294:801, 1976.

V EL TRATAMIENTO DE LA GASTRITIS EROSIVA CON CIMETIDINA

LUIS LANDA,* JOSÉ RAMÍREZ-DEGOLLADO *
BERNARDO SEPÚLVEDA †

Ya que la hemorragia de la porción superior del tubo digestivo por gastritis erosiva se presenta con gran frecuencia, se estudió el efecto terapéutico de la cimetidina endovenosa, comparada con el tratamiento convencional en grupos de pacientes con gastritis por ingestión de aspirina o alcohol, o por úlceras de stress.

No hubo diferencias entre ambos tratamientos en las gastritis erosivas por aspirina o alcohol, ya que curaron el mismo número de pacientes en ambos grupos. En cambio, en las úlceras de stress, que fueron

casos graves, con el tratamiento convencional curó uno de tres y los otros dos fallecieron, en tanto que con la cimetidina, curaron los cinco casos así tratados.

Se concluye que la cimetidina endovenosa es un recurso terapéutico útil en el tratamiento de la hemorragia de la porción superior del tubo digestivo, por úlceras de stress.

Las hemorragias de la parte superior del tubo digestivo constituyen la segunda causa en frecuencia de ingreso de pacientes en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General del Centro Médico Nacional. La etiología más frecuente es la gastritis erosiva; en segundo lugar la úlcera péptica y en tercero, la ruptura de varices del esófago.

La secreción del jugo gástrico¹ implica el paso de iones hidrógeno de las células parietales hacia la luz gástrica (fig. 12), en donde activan la transformación de pepsinógeno a pepsina. La capa de mucopolisacáridos que cubre a la mucosa, impide que este proceso sea reversible² (fig. 13).

La gastritis erosiva es provocada por la ruptura de la barrera de la mucosa gástrica para la difusión retrógrada de los iones hidrógeno³⁻⁹ (fig. 14), con activación intraparietal del pepsinógeno a pepsina y destrucción tisular subsecuente. El daño vascular produce hemorragia, que es el síntoma principal de la gastritis aguda.

Con alguna frecuencia, diversos medicamentos como aspirina, salicilatos, indometacina, fenilbutazona, reserpina y otros, así como el alcohol, pueden causar esta reacción en la mucosa gástrica. Otras veces aparece como respuesta al *stress* por cirugía mayor, traumatismos, quemaduras, o en pacientes graves con hipoxia, fiebre o estado de choque.

En la gastritis erosiva no hay predilección de edad o sexo; ocasionalmente se acompaña de dolor epigástrico, náusea o vómitos. A la exploración física no hay signos, excepto los de pérdida de sangre y los de las enfermedades intercurrentes. La radiología convencional con bario no demuestra anomalía alguna, a menos que haya lesiones concomitantes.

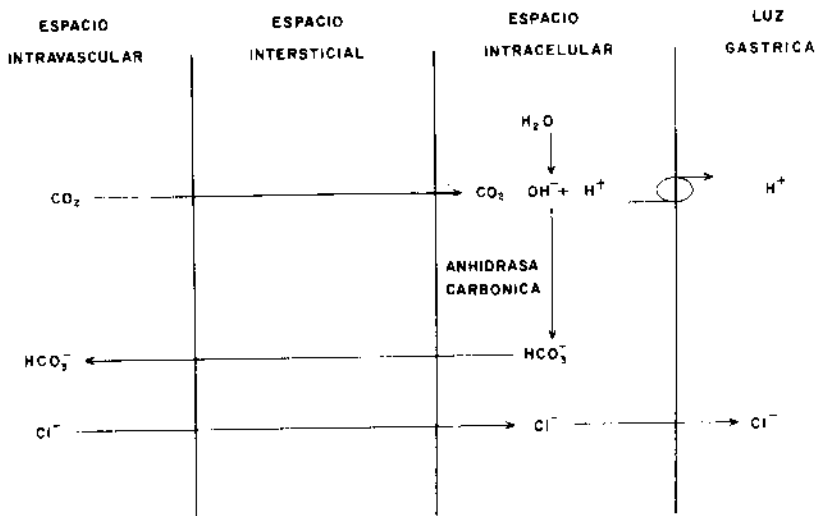
El diagnóstico clínico se confirma con la gastroscopia, que demuestra enrojecimiento de la mucosa (fig. 15), con zonas de hemorragia submucosa y erosiones superficiales sangrantes.

La gastritis erosiva es una enfermedad autolimitada y si el agente etiológico deja de actuar, la regeneración de la mucosa ocurre entre el primero y el cuarto días.

El tratamiento convencional consiste en el control de la hemorragia y la conexión de la etiología, ya sea suprimiendo la ingesta de medicamentos irritantes o de alcohol, o la causa del *stress*. El 60 por ciento de los casos amerita transfusión de sangre, además de lavado

* Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Hospital General, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

† Académico honorario. Hospital General. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.



12 Secreción de HCl por la mucosa gástrica. Obsérvese el papel de la anhidrasa carbónica en la secreción de iones hidrógeno.

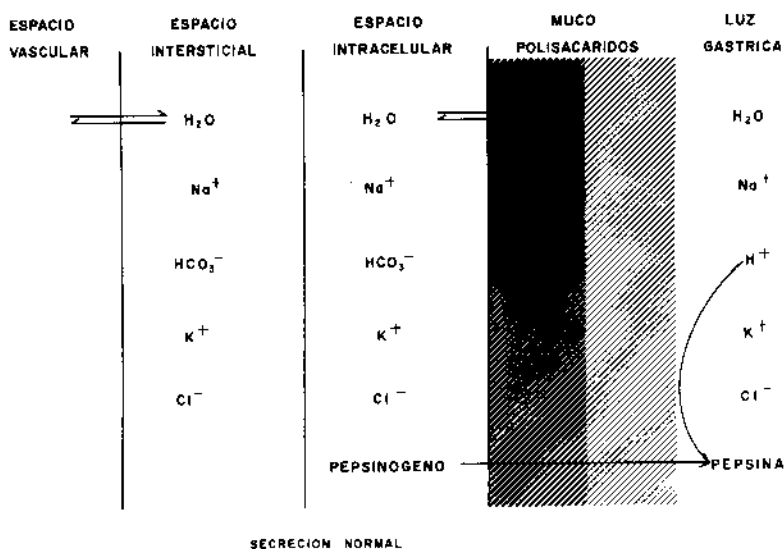
gástrico con agua helada, anticolinérgicos, antiácidos y dieta láctea. Las medidas conservadoras fallan en 10 por ciento de los casos, los que requieren intervención quirúrgica: vagotomía y derivación,¹⁰ o gastrectomía parcial o total. La cirugía de las úlceras de *stress* tiene gran riesgo, ya que los pacientes están en estado crítico, por la enfermedad original y sus complicaciones.

Como con toda probabilidad las erosiones gástricas son causadas por el jugo gástrico ácido, una sustancia que inhiba la formación de los iones hidrógeno debe ser útil. Hay algunos estudios en la literatura médica del último año¹¹⁻¹⁶ sobre el efecto de los antagonistas de la histamina en los receptores H_2 , en el tratamiento de la gastritis erosiva y en la prevención de las

úlceras de *stress*, con resultados satisfactorios, por lo que se decidió hacer este estudio.

Material y métodos

Se estudiaron once pacientes con hemorragia de la porción superior del tubo digestivo, manifestada por hematemesis o melena, con síntomas de anemia aguda tales como lipotimias, sudor frío y descenso de la hemoglobina de la sangre a 10 g./1 dl. o menos, internados en hospitales del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. Además de los estudios clínicos y de laboratorio, el diagnóstico se hizo por panendoscopia.



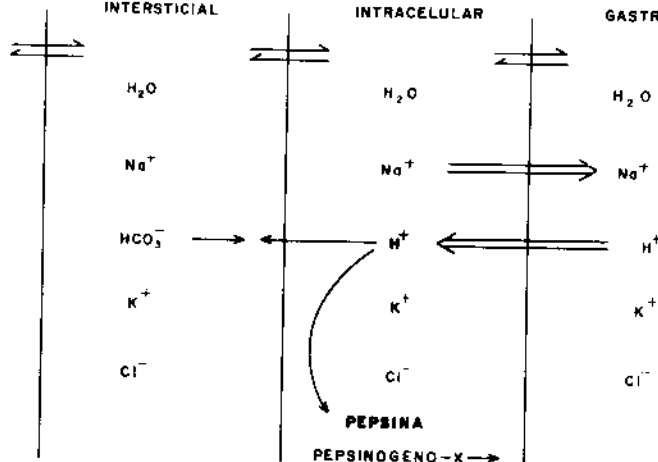
13 Papel que tiene la capa de mucopolisacáridos en la secreción gástrica.

ESPACIO VASCULAR

ESPACIO INTERSTICIAL

ESPACIO INTRACELULAR

LUZ GASTRICA



DIFUSION RETROGRADA DE IONES H⁺

DAVENPORT

14 Cuando se pierde la capa de mucopolisacáridos, la difusión retrógrada de los iones H⁺ causa daño intraparietal, igual que la activación *in situ* de pepsinógeno a pepsina.

Los pacientes fueron tratados con transfusiones de sangre en cantidad necesaria para corregir la hipovolemia y con cimetidina a la dosis de 200 mg. cada tres horas, por vía intravenosa, durante 48 horas, y luego por vía bucal, 300 mg. cuatro veces al día por tres días. Durante los primeros dos días no se les administró alimento y al tercero, se inició dieta láctea.

El grupo testigo estuvo formado por doce enfermos con características similares, que recibieron el tratamiento convencional con transfusiones de sangre, lavados gástricos con agua helada, anticolinérgicos, antiácidos y dieta láctea.

De los once pacientes estudiados, seis eran del sexo masculino y cinco del femenino; la edad promedio fue de 46 años (26 el menor y 72 el mayor). Cuatro habían ingerido ácido acetilsalicílico; dos, grandes cantidades de alcohol y cinco tenían úlceras de *stress* secundarias a cirugía mayor.

Del grupo testigo, siete fueron del sexo femenino y cinco del masculino; la edad promedio fue de 39 años. Cuatro habían tomado ácido acetilsalicílico; tres alcohol, uno las dos sustancias, uno butazolidina y tres tuvieron úlceras de *stress* postcirugía mayor.

En ambos grupos se estudió la evolución clínica, la de laboratorio, se registró la cantidad de sangre transfundida y se practicó endoscopia al tercero y al quinto días de iniciado el tratamiento. Así mismo, se determinó la necesidad de intervención quirúrgica y la mortalidad.

Resultados

Los casos de gastritis erosiva provocados por la ingestión de medicamentos antirreumáticos o por alcohol

tuvieron evolución favorable desde el punto de vista clínico y endoscópico, tanto en el grupo con tratamiento convencional, como en el grupo con cimetidina (cuadro 3, fig. 16). La cantidad de sangre transfundida en el grupo testigo fue, en promedio, de 1 200 ml. y en el grupo problema, de 900 ml.

Los casos de úlceras de *stress* fueron mucho más graves y la hemorragia, más profusa; el promedio de sangre transfundida fue de 1 500 ml. en el grupo testigo y de 1 600 ml. en el problema. De los tres casos que recibieron tratamiento convencional, uno se recuperó y dos fallecieron; éstos tenían mal estado general, que contraindicó la cirugía gástrica.

Los cinco casos de úlceras de *stress* tratados con cimetidina, tuvieron evolución clínica y endoscópica favorable; el sangrado cesó entre las 6 y las 24 horas de haber iniciado el tratamiento (fig. 17). Uno de

Cuadro 3 Resultados del tratamiento convencional y de la cimetidina en la gastritis erosiva y úlceras de *stress*.

Gastritis erosiva por aspirina o alcohol

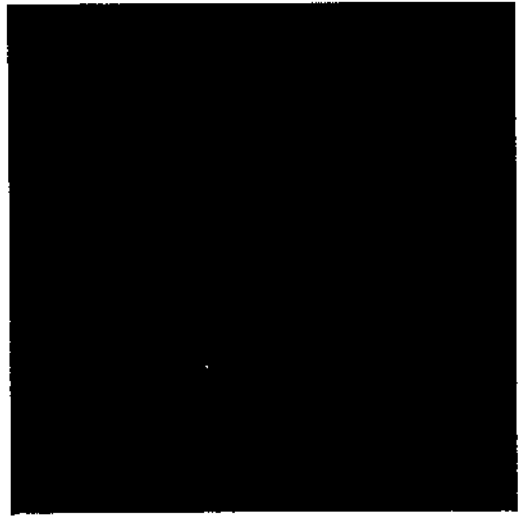
	Tratamiento convencional	Cimetidina
No. de casos	9	6
Curación	9/9	6/6

Úlceras de *stress*

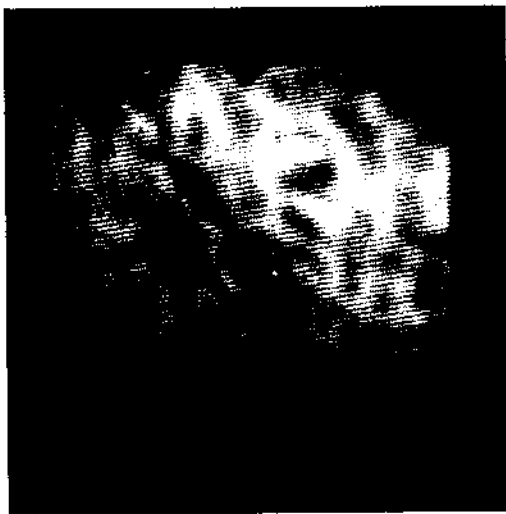
	Tratamiento convencional	Cimetidina
No. de casos	3	5
Curación	1/3	5/5



15 A



15 B

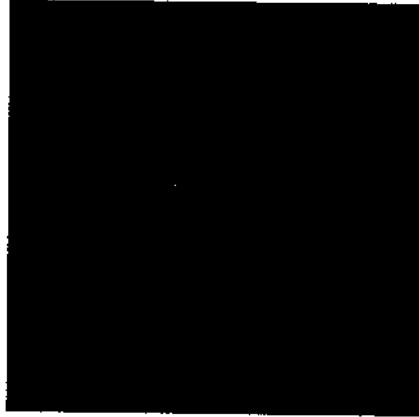
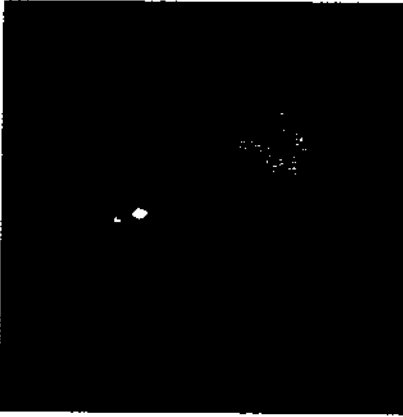


15 C

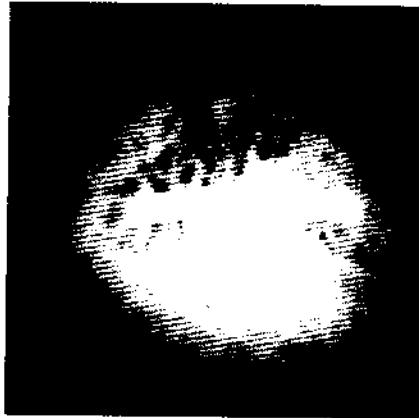


15 D

15 Ejemplos endoscópicos de hemorragia por gastritis erosiva.



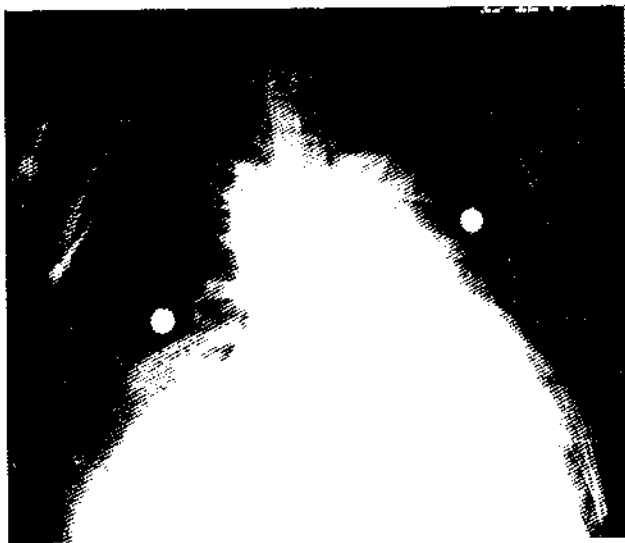
16



17

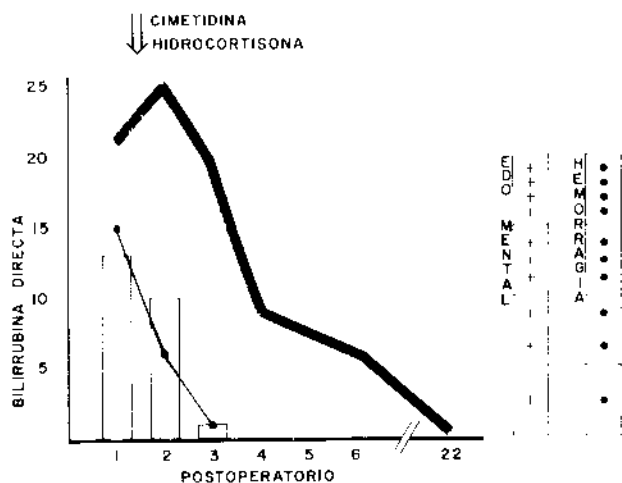
16 Evolución endoscópica de las lesiones hemorrágicas en un caso de gastritis erosiva tratada con cimetidina. Obsérvese la mejoría el 3º y el 5º días.

17 Evolución endoscópica de las lesiones hemorrágicas de otro caso de úlcera de *stress* tratada con cimetidina. El último estudio es ya normal.



18 Radiografía del tórax de una paciente operada de tres válvulas tipo Kaster-Lillehei.

ellos, con triple prótesis valvular en el corazón (fig. 18), desarrolló ictericia en el postoperatorio inmediato (fig. 19), con tasa de bilirrubina directa que ascendió hasta 23 mg./1 dl. y empezó a tener síntomas de precoma hepático y después aumento de la tendencia hemorrágica y sangrado gástrico. En estos casos el tratamiento con corticosteroides puede mejorar la lesión hepática, pero aumenta la gastritis erosiva por úlceras de stress, lo que generalmente acaba con la vida del enfermo. En esta paciente se administraron al mismo tiempo hidrocortisona y cimetidina. Puede observarse el descenso de la bilirrubina, la mejoría del cuadro neurológico y de la hemorragia. La paciente se dio de alta al 22o. día.



19 Stress postcirugía cardiovascular. Evolución de la bilirrubina, cuadro neurológico y hemorragia, de la paciente de la figura 18, bajo tratamiento con hidrocortisona y cimetidina.

Comentario

Los resultados obtenidos en esta serie, en los casos de gastritis erosiva por aspirina o por alcohol, parecen mostrar que la evolución puede ser igualmente favorable con los dos procedimientos terapéuticos y quizá sólo se demuestre disminución en el consumo de sangre en el grupo tratado con cimetidina.

En cuanto a la hemorragia gástrica por úlceras de stress, conviene insistir en que es una enfermedad grave, que se presenta generalmente como complicación de otro padecimiento también grave, o de intervenciones de cirugía mayor, y se acompaña de morbilidad y mortalidad elevadas. Aunque el número de casos estudiados es corto, el uso de la cimetidina endovenosa fue de gran ayuda para detener el sangrado y mejoró considerablemente el pronóstico.

Referencias

- Code, C. F.; Higgins, J. A., y Moll, J. C.: *The influence of acid on the gastric absorption of water, sodium and potassium.* J. Physiol. 166:110, 1965.
- Davenport, H. W.; Warner, H. A., y Code, C. F.: *Functional significance of gastric mucosal barrier to sodium.* Gastroenterology 47:142, 1964.
- Davenport, H. W.: *Gastric mucosal hemorrhage in dogs: effects of acid, aspirin and alcohol.* Gastroenterology 56:139, 1969.
- Lucas, G. E.; Sugawa, C.; Riddle, J.; Rector, F.; Rosenberg, B., y Walt, A.: *Natural history and surgical dilemma of "stress" gastric bleeding.* Arch. Surg. 102:266, 1971.
- Goodman, A. A., y Frey, C. F.: *Massive upper gastrointestinal hemorrhage following surgical operation.* Ann. Surg. 167:180, 1968.
- Hanza, K. N., y Den Besten, L.: *Bile salts producing "stress" ulcer during experimental shock.* Surgery 71:161, 1972.
- Ritchie, W. P.: *Acute gastric mucosal damage induced by bile salts, acid, and ischemia.* Gastroenterology 68:699, 1975.
- Davenport, H. W.: *Preliminary communication: Salicylate damage to the gastric mucosal barrier.* New Engl. J. Med. 276:1307, 1967.
- Skiffman, J. J.; Gould, S. A.; Chung, R. S. K., y Silen, W.: *The gastric mucosa: clinical and experimental studies in critically ill and normal man, and in the rabbit.* Ann. Surg. 172:561, 1970.
- Sfaie-Shirazi, S.; Den Besten, L., y Hamza, K. N.: *The role of vagotomy in preventing bile salt induced "stress" ulcers during hemorrhagic shock.* Trauma 13:678, 1972.
- Bailey, R. J.; MacDougall, B. R. D., y Williams, R.: *A controlled trial of H₂-receptor antagonists in prophylaxis of bleeding from gastrointestinal erosions in fulminant hepatic failure.* Gut 17:589, 1976.
- Sewing, K. P.: *Histamine H₂-receptor antagonist.* Acta Hepato-Gastroenterol. 23:221, 1976.
- Pounder, R. E.; Williams, J. G.; Milton, G. J., y Misiewicz, J. J.: *The effect of cimetidine on 24 hour intragastric acidity in normal subjects.* Gut. 17:135, 1976.
- MacDonald, A. S.; Steele, B. J., y Bottomley, M. G.: *Treatment of stress-induced upper gastrointestinal hemorrhage with metamide.* Lancet 1:68, 1976.
- MacKercher, P. A.; Ivery, K. J.; Baskin, W. N.; Krause, W., y Jeffrey, G. E.: *Effect of cimetidine on aspirin-induced human gastric mucosa damage.* Proc. Am. Gastroenterol. Ass. 24:5, 1976.
- Safaie-Shirazi, S.; Foster, L. D., y Hardy, B. M.: *The effect of metamide, an H₂-receptor antagonist, in the prevention of experimental stress ulcers.* Gastroenterology 71:121, 1976.

VI COMENTARIO FINAL

BERNARDO SEPÚLVEDA *

Los resultados del presente estudio confirman plenamente investigaciones realizadas en otros centros, sobre la acción inhibidora de la cimetidina en la secreción gástrica y sobre la eficacia del fármaco en el tratamiento de la esofagitis péptica, de la úlcera gastroduodenal y de la gastritis erosiva. Efectivamente, se demostró en nuestros pacientes, por una parte, la notable reducción en la acidez gástrica bajo la influencia del medicamento, y por la otra, la elevada proporción de curaciones en cada uno de los padecimientos mencionados. Así mismo, se comprobó la buena tolerancia al fármaco, por el mínimo de efectos colaterales observados.

Nuestra experiencia con esta sustancia coincide, en términos generales, con la acumulada por numerosos investigadores en diversos países. En el cuadro 4 se resume el conjunto de los resultados obtenidos en el tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal, que se presentaron en el Segundo Simposio Internacional sobre Antagonistas de la Histamina en los Receptores H_2 , celebrado en Londres en octubre de 1976.¹ Los estudios fueron doblemente ciegos, como el presente; puede verse que mientras la proporción de curaciones con el placebo fue de 40 por ciento en la úlcera duodenal y de 35 por ciento en la gástrica, con la cimetidina la curación se obtuvo en el 75 por ciento de la úlcera gástrica y en el 83 por ciento de la duodenal. La diferencia entre estos resultados, al igual que en nuestros casos, tiene significación estadística.

La experiencia en el tratamiento de la esofagitis péptica y de las gastritis erosivas con cimetidina es menos extensa,²⁻⁴ pero también los resultados favorables son semejantes a los aquí presentados.

La cimetidina ha demostrado también su eficacia en la terapéutica del síndrome de Zollinger-Ellison, que anteriormente era resistente al tratamiento médico⁵ y, así mismo, ha comprobado su efectividad en el caso de úlceras duodenales de evolución grave y manejo difícil, ya sea por la presencia de hemorragias, por la rebeldía al tratamiento médico o por la coexistencia de padecimientos asociados que contraindiquen la cirugía.⁴ En dos de nuestros pacientes con úlcera duodenal, candidatos a la intervención quirúrgica por hemorragias profusas y resistencia a la terapéutica médica, la lesión cicatrizó con la administración por vía bucal de cimetidina durante seis semanas.

* Académico honorario. Hospital General, Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Cuadro 4 Comparación de resultados en el tratamiento de la úlcera péptica

Diagnóstico	Curación	
	Placebo	Cimetidina
Úlcera gástrica	19/48 (40%)	40/53 (75%)
Úlcera duodenal	34/97 (35%)	155/186 (83%)

En comparación con medicamentos anteriormente empleados, la superioridad de la cimetidina es evidente. En efecto, mientras que la dosis máxima tolerada de anticolinérgico inhibe la secreción ácida sólo en 23 por ciento,⁶ la cimetidina, como ya se dijo, reduce la propia secreción hasta en 72 por ciento. Otro fármaco también utilizado desde hace tiempo, la carbenoxolona, resultó inferior a la cimetidina en el tratamiento de la úlcera gástrica, en un ensayo terapéutico controlado que se llevó a cabo recientemente.⁶ Además, los anticolinérgicos y la carbenoxolona tienen efectos colaterales indeseables de que carece la cimetidina.

Por otra parte, sin negar lo mucho que se ha avanzado en el conocimiento de los efectos biológicos y terapéuticos de la cimetidina, es preciso reconocer que todavía quedan incógnitas pendientes de resolver. Entre las más importantes, podrían formularse las siguientes:

¿Cuál debería ser la duración del tratamiento de sostén para prevenir las recaídas de las úlceras y de la esofagitis?

¿Qué consecuencias tendrá la inhibición de la secreción acidopéptica a largo plazo?

¿Qué efectos nocivos podrá tener la administración prolongada de cimetidina?

Solamente estudios cuidadosos por largo tiempo, que ya están llevándose a cabo, darán respuesta a estas preguntas. Mientras tanto, es aconsejable, una vez obtenida la cicatrización, continuar el tratamiento a dosis menores, por un periodo cuya duración puede variar según el caso particular. Como esquema necesariamente flexible, se ha adoptado el siguiente para el tratamiento en conjunto de los casos de úlcera gastroduodenal y de esofagitis péptica:

— Primera etapa:

300 mg. cuatro veces al día, durante seis semanas.

— Segunda etapa:

300 mg. cada 12 horas, durante cuatro semanas.

— Tercera etapa:

300 mg. al acostarse, durante seis meses. En esta forma puede inhibirse suficientemente la secreción ácida nocturna.⁷

Este esquema tiene su apoyo en estudios preliminares, en los cuales se ha observado que la adminis-

tración prolongada de cimetidina disminuye el riesgo de recaídas." Por otra parte, en caso de reaparición de la úlcera, está indicada la repetición del tratamiento inicial, que vuelve a ser tan efectivo como al principio."

En conclusión, y aun con las reservas antes expresadas, puede afirmarse que, actualmente, la cimetidina es el medicamento más eficaz y mejor tolerado para el tratamiento de la úlcera gastroduodenal y de otras manifestaciones de la enfermedad péptica, y que su descubrimiento representa un avance de gran importancia, tanto en los conocimientos sobre la fisiología de la secreción gástrica, como en lo referente al control de esta secreción con fines terapéuticos; tal control es tan efectivo, que resulta comparable al que se obtiene con la mayoría de las operaciones para el tratamiento quirúrgico de la úlcera péptica.

Puede también concluirse, con una perspectiva más general, que las investigaciones sobre los antagonistas de la histamina en los receptores H_2 , representan contribuciones de gran interés, tanto desde el punto de vista doctrinario como práctico, ya que abren nuevos caminos para el estudio de las acciones fisiológicas y patológicas de esta ubicua sustancia, así como para las

pesquisas orientadas a descubrir los agentes capaces de neutralizar sus efectos nocivos.

Referencias

1. Avery Jones, F.: *A summary of the Second International Symposium on Histamine H_2 -Receptor Antagonists. Proc. of the Second International Symposium on Histamine H_2 -Receptor Antagonists.* Burland, W. L. y Simkins, M. A. (Eds.) Amsterdam, Excerpta Medica. 1977, p. 368.
2. McCluskie, R. A.; Bardhan, K. D.; Saul, D. M.; Duthie, H. L.; Greaney, M. G., e Irvin, T. P.: *Cimetidine in the treatment of oesophagitis.* *Ibid.*, p. 297.
3. MacDougall, B. R. D.; Bailey, R. J., y Williams, R.: *Histamine H_2 -receptor antagonists in the prophylaxis and control of acute gastrointestinal haemorrhage in liver disease.* *Ibid.*, p. 329.
4. Burland, W. L., y Parr, S. N.: *Experiences with cimetidine in the treatment of seriously ill patients.* *Ibid.*, p. 345.
5. Isenberg, J. L.: *H_2 -receptor antagonists in the treatment of peptic ulcer* (Editorial). *Ann. Intern. Med.* 84:212, 1976.
6. Hunt, R. H.; Vincent, S. H.; Milton-Thompson, G. J.; Pounder, R. E.; Taylor, R.; Mistewicz, J. J.; Golding, P. L., y Colin-Jones, D. G.: *Cimetidine in the treatment of gastric ulcer. Proc. of the Second International Symposium on Histamine H_2 -Receptor Antagonists.* Burland, W. L. y Simkins, M. A. (Eds.). Amsterdam, Excerpta Medica. 1977, p. 293.
7. Blackwood, W. S., y Northfield, T. C.: *Nocturnal gastric acid secretion effect of cimetidine and interaction with anticholinergics.* *Ibid.*, p. 124.
8. Northfield, T. C., y Blackwood, W. S.: *Controlled clinical trial of cimetidine for duodenal ulcer.* *Ibid.*, p. 272.
9. Panel discussion. *Ibid.*, p. 281.