

# La cimetidina en el tratamiento de la enfermedad péptica

*Dr. Jorge Patiño Masís*

Indudablemente, el advenimiento de la cimetidina en el armamentario terapéutico de la Gastroenterología, ha significado un hito de importancia trascendental y representa una de las pocas cosas nuevas "en el cielo estrellado del conocimiento de la enfermedad péptica".

La cimetidina ha permitido al gastroenterólogo y al médico general, al controlar la secreción ácido-péptica, tratar más adecuadamente todas las enfermedades que con ellas se relacionen, cursen o no con lesión anatómica debida a la hipersecreción. (1)

Pocos medicamentos han sido tan ampliamente investigados antes de salir al mercado y la experiencia clínica mundial sobre el tema es vastísima, proviene de los cinco continentes y prácticamente en todos los idiomas. Esto es debido indudablemente a la frecuencia tan alta de la enfermedad ácido-péptica en todos los rincones del mundo, sobre todo en los países desarrollados. Podemos decir, sin temor a equivocarnos, que no hay médico en el orbe, que dedicado a la práctica clínica no tenga su propia experiencia en el uso del medicamento. De aquí, el enorme volumen bibliográfico que podemos observar día a día en las revistas científicas de casi todas las especialidades. No creemos que exista en la historia científica de la profesión, un volumen bibliográfico tan grande, producido en tan poco tiempo. A pesar de lo anotado, creemos

que aun no está todo dicho sobre el tema y el devenir de los años, con seguridad ampliará nuestros horizontes en el conocimiento de la enfermedad ácido-péptica y su manejo terapéutico.

## MECANISMO DE ACCION

La secreción gástrica ácido-péptica se ha considerado tradicionalmente, por razones didácticas, como la resultante de tres estímulos que se sucedían en el tiempo: cefálico, gástrico e intestinal. Actualmente, con el mejor conocimiento de los mecanismos fisiológicos, podemos mirar a la secreción del ácido clorhídrico como el resultado final de una suma algebraica de acciones neuro-humorales capaces de estimular o de inhibir. Tales acciones son posibilitadas por la existencia de receptores en la membrana celular de la célula parietal, capaces de reconocer aquellos mecanismos de estímulo e inhibición. En última instancia, un segundo mensajero intracelular, nucleótido cíclico, activa otros grupos enzimáticos, posibilitando la respuesta celular.

Conocemos actualmente 4 agentes químicos capaces de estimular la secreción ácida del estómago:

1. La acetilcolina, que es liberada por las fibras postganglionares colinérgicas, en las cercanías de las células parietales y

de las células G productoras de gastrina.

2. La gastrina circulante, que procede de las células G del antro y del duodeno.
3. Los productos de la digestión proteica, que eventualmente pueden activar a las células oxínticas o productoras de ácido.
4. La histamina, que en gran parte procede de los mastocitos que se encuentran en las proximidades de las células parietales. Esta sustancia surge de la descarboxilación de la histidina y es rápidamente inactivada por deamidación o metilación, por lo cual no se le encuentra habitualmente en la circulación.

Merced al hallazgo de pequeñas cantidades de estas sustancias en el jugo gástrico de perros, estimulados por vía vagal o alimentaria, Macintosh y posteriormente Code, postularon que dicha sustancia era el mediador final para cualquier estímulo de la secreción ácida de la célula parietal. Desde 1937, cuando Bovet y Staur comunicaron su hallazgo sobre una serie de compuestos con actividad anti-histamínica, y especialmente a partir de 1946, con los trabajos sobre la difenhidramina y la tripelenamina, se han propuesto numerosas sustancias bloqueadoras de las manifestaciones alérgicas o anafilácticas provocadas por la liberación de histamina, pero sin modificar la secreción ácida del estómago. Este último hecho llevó al Dr. J. Black, en los laboratorios de Smith, Klyne y French, a desarrollar un programa de investigación que llevó posteriormente al descubrimiento de un nuevo tipo de histamina, denominada  $H_2$  para diferenciarla de la ligada con las reacciones alérgicas o tipo  $H_1$ . Concomitantemente, se investigaron sustancias capaces de bloquear los receptores de la histamina tipo  $H_2$ , en el interés de disminuir la secreción de ácido clorhídrico. En primera instancia se descubrió la burimamida (7) y posteriormente se obtuvieron la metiamida (con gran capacidad para reducir la secreción gástrica pero con efectos colaterales peligrosos); finalmente, la cimetidina (derivado cianogranflico), que es un antagonista selectivo muy potente y con pocos efectos colaterales. Actúa entonces como una antagonista competitiva selectiva de los receptores  $H_2$  de

la histamina, pero sin que intervenga en forma significativa con los receptores beta de las catecoláminas, los receptores muscarínicos y los receptores  $H_1$ .

La administración de cimetidina por vía oral en sujetos normales, por otro lado, no produce cambios significativos en la secreción basal de pepsina ni en el factor intrínseco; por el contrario, produce una importante reducción en el débito de pepsina previamente estimulada con betazol. Estudios recientes, aunque no todos concordantes, parecen sugerir que los bloqueadores  $H_2$  reducen el débito de pepsina, sin modificar la concentración de pepsinógeno.

La enorme gama de estudios realizados en diferentes medios, demuestran que en sujetos sanos y en afectos de enfermedad péptica, la cimetidina disminuye en forma significativa la secreción ácida del estómago, basal, nocturna y la estimulada, ya sea por histamina, pentagastrina, cafeína, insulina, betanecol y los alimentos. Dichos estudios han demostrado que una sola dosis de 300 mg. de cimetidina por vía oral o parenteral, induce una disminución del volumen de secreción de jugo gástrico que varía de un 35 a un 75% y una reducción marcada de la concentración de hidrogeniones que oscila, según diferentes autores, entre un 75 y un 91% y reduce la secreción nocturna de ácido en un 80%.

Por otro lado, los niveles plasmáticos de gastrina, después de la administración de cimetidina, apenas se modifican, pero sí aumentan en forma significativa después de la ingesta de alimentos, probablemente como consecuencia de un aumento en el pH antral por el efecto bloqueador de la secreción de ácido por parte de la cimetidina. Aunque hasta el momento las publicaciones que hacen referencia a los efectos de esta hipergastrinemia secundaria han sido un poco disímiles y no del todo concluyentes, no debemos olvidar el efecto trófico de la gastrina sobre la mucosa gástrica fúndica y la posibilidad de alterar los mecanismos fisiológicos de regulación de las células parietales, de la población de las células G antrales, así como los fenómenos neuro-humorales de inhibición y estímulo. Por todo esto, después de una terapia prolongada con cimetidina, es recomendable la reducción gradual del medicamento en el interés de evitar una hiper-



secreción de ácido clorhídrico debido a la hipergastrinemia resultante y transitoria.

## INDICACIONES CLINICAS

En principio, los bloqueadores H<sub>2</sub> de la histamina tienen aplicación clínica en todas aquellas entidades patológicas en las que exista hipersecreción gástrica ácida. Específicamente en las siguientes:

### a) Úlcera Duodenal:

Múltiples experiencias realizadas en humanos y en casi todo el mundo (2), han demostrado que la cimetidina, en dosis que varían entre 0.8 y 2 grs. diarios, han probado, mediante estudios endoscópicos, una aceleración en la cicatrización de la úlcera. Estudios comparativos mediante el uso de cimetidina y placebo, después de 4 a 6 semanas de tratamiento, han demostrado un índice de cicatrización endoscópica de 70 a 80% con la cimetidina contra 30 a 40% con el placebo. Además, los pacientes que toman cimetidina tienen un alivio mucho más rápido del dolor ulceroso y ni la severidad ni la duración de los síntomas ni tampoco la existencia de úlceras múltiples son factores que influyen en la buena respuesta al tratamiento.

En nuestro medio, como en otros, acostumbramos iniciar una dosis diaria de 900 a 1200 mg. diarios (1 comprimido de 300 mg. con cada comida y si los síntomas nocturnos son severos, se agrega otra dosis de 300 mg. al acostarse), con lo que por lo general, obtenemos un alivio prácticamente total de los síntomas al cabo de una semana de tratamiento. Si los síntomas son importantes y, sobre todo, si la úlcera está complicada (penetración, sangrado reciente, síndrome pilórico parcial, etc.), consideramos conveniente agregar alcalinos después de las comidas, con lo que indudablemente se obtiene una mejoría más rápida del dolor. Si además, por alguna circunstancia agregada se demuestra estasis gástrica, es conveniente asociar metoclopramida a la dosis de 10 a 20 mg. antes de las comidas, con lo que obtenemos una disminución del estímulo gástrico debido a la distensión mecánica y al estímulo químico a nivel antral. Estudios recientes han demostrado que la asociación de anticolinérgicos mejoran el porcentaje de éxitos terapéuticos.

Este esquema, someramente expuesto, lo mantenemos hasta la remisión clínica y preferiblemente hasta la comprobación endoscópica de la cicatrización de la úlcera, lo que obtenemos, en la mayoría de los casos, al cabo de 4 a 6 semanas de tratamiento. Es entonces cuando recomendamos al paciente una reducción gradual del tratamiento, indicando una dosis nocturna de 300 mg., con lo que logramos disminuir la secreción ácida en las horas de la madrugada, en donde el ácido es más dañino por la ausencia del "efecto buffer" de los alimentos. Recomendamos mantener esta dosis por uno a dos meses más, con lo cual obtenemos el alivio sintomático sostenido del paciente. Pero sin la úlcera duodenal recidiva durante el período con esta "dosis de sostén", debemos considerar la posibilidad quirúrgica, en vista de que la enfermedad continuará activa al menos que se mantenga el tratamiento de ataque. Para valorar tal decisión, es indispensable considerar la edad del paciente, la existencia de complicaciones de la enfermedad péptica o contraindicaciones quirúrgicas de otra índole. Aquí quisiera llamar la atención sobre el hecho de que en pacientes jóvenes, la persistencia o recidiva fácil de una úlcera duodenal, después del uso de la cimetidina, debe invitar al médico tratante a proponer una vaguectomía supraselectiva, antes de que se presenten alteraciones morfológicas duodenales que contraindiquen tal cirugía, que no es mutilante y tiene un alto índice de éxito y seguridad.

Finalmente, no debemos olvidar el aforismo de que "once ulcer, always ulcer" y que por lo tanto, el ulceroso duodenal con mucha probabilidad, recidivará tarde o temprano en su enfermedad péptica. Entonces, nuevamente debe repetirse el esquema terapéutico arriba anotado. Si tales recidivas son tan frecuentes que exigen un tratamiento casi permanente, de nuevo hay que valorar la solución quirúrgica, tomando en consideración los factores de riesgo e individualizando cada caso. (19)

### b) Úlcera Gástrica:

Como es bien sabido, la úlcera gástrica es el producto de una disminución en los mecanismos de defensa en la mucosa gástrica, más que el aumento en la producción de ácido, como sucede en la úlcera duodenal,



pero como sigue siendo válido el aforismo que reza: "no hay úlcera sin ácido", todo mecanismo que logre una reducción en la secreción del mismo, favorece la cicatrización ulcerosa. Y en este terreno es que la cimetidina tiene su lugar, lográndose según variadas estadísticas, curaciones que oscilan entre el 69 y el 75% de los casos, después de un tratamiento de 6 semanas. Hoy sabemos que la mayoría de las úlceras gástricas, específicamente las suprangulares, cursan con estasis gástrica y reflujo duodeno-gástrico de sales biliares, que rompen la barrera mucosa y favorecen la retrodifusión de hidrogeniones, por lo que el uso de metoclopramida acompañando a la cimetidina, es obligado, con lo que se logra elevar el porcentaje de curaciones.

El gastroenterólogo con frecuencia utiliza la cimetidina en la úlcera gástrica no sólo con fines terapéuticos sino también diagnósticos, pues el porcentaje de curación es tan alto, que si después de un ciclo terapéutico de más de 6 semanas no se logra la cicatrización, interpreta este hecho como un signo de alarma, indicativo que la úlcera puede ser neoplásica, aunque la endoscopia y la histología hayan sido negativas para enfermedad maligna y orientan al clínico hacia la solución quirúrgica del caso, hecho especialmente cierto en nuestro país, en que la frecuencia del cáncer gástrico es desafortunadamente muy alta.

#### **c) Reflujo gastro-esofágico:**

El síndrome de reflujo gastro-esofágico es de una frecuencia muy alta y todos hemos tenido la experiencia de sentir sus síntomas alguna vez. Aunque la cimetidina no modifica la capacidad de contracción del esfínter esofágico inferior, su utilidad en este cuadro es evidente, pues disminuye la pirosis, el dolor retroesternal y el hipo, además de que reduce la frecuencia de las complicaciones, como la esofagitis péptica, la úlcera de Barrett y las estenosis esofágicas consecuentes.

#### **d) Sangrado digestivo alto:**

En las lesiones agudas de la mucosa esófago-gastroduodenal que cursan con sangrado, la secreción ácido-péptica interviene, junto con otras múltiples causas, en su perpetuación (4). El uso de los bloqueadores  $H_2$  de histamina ha demostrado que es

posible prevenir los sangrados digestivos altos en un buen número de casos de pacientes gravemente enfermos, con insuficiencia hepática severa, uremia, sepsis (9), quemaduras graves y postoperatorios de cirugía mayor, manteniendo el pH intragástrico en una cifra por encima de 5. También es eficaz en el tratamiento de la gastritis erosiva inducida por aspirina. (14)

Sin embargo, algunos estudios recientes han demostrado que el uso continuo y frecuente de antiácidos, protegen en forma muy similar a como lo hace la cimetidina en los casos anotados, pero con la desventaja de que aquéllos sólo pueden ser administrados por vía oral. (16)(17).

#### **e) Síndrome de Zollinger-Ellison:**

La gastrectomía total ha sido clásicamente la única solución terapéutica del gastrinoma (8), pero con el advenimiento de los bloqueadores  $H_2$ , se ha logrado el control de las úlceras múltiples y severamente activas que caracterizan el síndrome de Zollinger y Ellison. Claro está, esto no influye en la evolución tumoral del gastrinoma, que como se sabe, en el 60% de los casos es maligno, por lo que la solución quirúrgica para la extirpación del tumor, dentro o fuera del páncreas, es impostergable, pero si existe alguna contraindicación quirúrgica (cardiopatía, etc.) o si no se logra la extirpación de la masa tumoral, la terapia con cimetidina es salvadora, pues evita una cirugía tan mutilante como una gastrectomía total.

#### **f) Misceláneos:**

En la insuficiencia pancreática (6), la utilización conjunta de cimetidina y enzimas pancreáticas por vía oral, al reducirse la acidez y el volumen intragástrico postprandial, se evita la inactivación de las enzimas a nivel duodenal. De esta manera se puede corregir en tales casos, al menos una buena parte de la malabsorción y la esteatorrea.

Algunos colegas están utilizando, al parecer con buenos resultados, las dosis nocturnas de cimetidina en los pacientes con hipertensión portal, para procurar que el reflujo gastroesofágico, tan frecuente, tenga menos contenido ácido y de esta manera disminuir la posibilidad de sangrado digestivo por ruptura de varices esofágicas (12).



En fin, con el devenir de los años, es probable que se vayan publicando algunas otras indicaciones para el uso de cimetidina (5)(15), en padecimientos relacionados con la secreción ácido-péptica del estómago. Cada una de ellas debe ser analizada con juicio crítico y esperar que sea la experiencia repetitiva la que finalmente diga la última palabra (21), pues si bien es cierto que hoy en día la cimetidina es quizá el mejor tratamiento para la enfermedad péptica, tampoco es una panacea, y su uso no está exento en absoluto de riesgo, como veremos a continuación.

## EFFECTOS COLATERALES

Desde 1976, fecha en que el producto salió a la venta, hasta 1980, la compañía S,K y F. había recibido alrededor de 800 reportes de casos de efectos colaterales observados en alrededor de 750.000 pacientes tratados, lo cual indica que la frecuencia de tales efectos es efectivamente muy baja; sin embargo, es importante tenerlos presentes cada vez que tratamos a un paciente con cimetidina. En general, los más frecuentemente reportados son:

### a) Ginecomastia:

Se han descrito algunos casos de ginecomastia como un efecto colateral muy infrecuente y casi exclusivo de los casos de Zollinger-Ellison, que han necesitado altas dosis de cimetidina por períodos muy prolongados. Algunas publicaciones hablan de una frecuencia de 0.1% para esta complicación, que además, desaparece tan pronto se suspende el tratamiento. Por otro lado, no hay reportes de otros signos de feminización. Al parecer, algunas publicaciones iniciales de hipotrofia testicular, no han repetido, y finalmente, sólo en algunos casos se ha demostrado aumento de la prolactina (10) que expliquen la ginecomastia.

### b) Confusión mental:

Es quizá este terreno en donde personalmente hemos visto mayor número de efectos colaterales. Las manifestaciones mentales tienen una gran variabilidad y puede ir desde confusión mental, cuadros depresivos, síndrome de excitación psicomotora y hasta psicosis aguda transitoria, como hemos observado recientemente. Tales fenó-

menos, aunque excepcionales, siempre hay que tenerlos presentes y generalmente se dan en sujetos con antecedentes de trastornos emocionales y de personalidad. Por lo demás, son transitorios y suelen desaparecer en 24 a 48 horas.

### c) Nefritis intersticial:

Se han reportado raros casos de nefritis intersticial consecutivamente al uso de cimetidina, algunos perfectamente documentados, sobre todo en USA (14). En todos ellos, la función renal regresa rápidamente a lo normal con la suspensión de la terapia.

### d) Efecto anticoagulante:

En algunos pacientes que reciben anti-coagulantes, se ha observado prolongación del tiempo de protrombina si se asocia la cimetidina con cumarínicos.

### e) Perforación de úlcera péptica:

Raros casos han sido publicados de perforación de úlcera en pacientes bajo tratamiento con cimetidina, para lo cual no existe explicación. La frecuencia de tal complicación es mucho más baja que la de los casos tratados con alcalinos y anticolinérgicos; parece que significa un fracaso terapéutico más que un efecto colateral.

### f) Alteraciones de la fórmula blanca:

Excepcionalmente se han informado casos de neutropenia (3) o de depresión general de médula ósea (pancitopenia) (20). Personalmente no hemos observado alteraciones en este renglón.

### g) Misceláneos:

Se han descrito casos de arritmia cardíaca en pacientes con cardiopatía previa, que han tomado cimetidina, pero son casos no bien documentados y en general, los investigadores coinciden en que el medicamento no es miocardotóxico. (13)(15).

Se habla mucho más de lo que se publica, sobre el efecto de la cimetidina en el área sexual, produciendo impotencia y disminución de la libido. Los estudios endocrinológicos en tales casos no son concordantes; pero de hecho, algunos pacientes, en forma excepcional, refieren al menos disminución de la libido, que mejora con la suspensión del medicamento (12). No se han informado casos de infertilidad. Por otro lado, hasta el

momento no tenemos informes de que la F.D.A. haya autorizado el uso de cimetidina en pacientes embarazadas, pero hasta el momento no se han descrito efectos teratogénicos ni sobre la mucosa gástrica de los fetos.

Recientemente se han reportado casos de cáncer gástrico en pacientes bajo tratamiento con cimetidina, que se han asociado hipotéticamente con la formación de nitrosaminas en el estómago. Los informes son preliminares y no concluyentes. En nuestro país, en donde dicha enfermedad es tan frecuente, personalmente no nos ha tocado observar este hecho, pero es un punto que debemos tener presente para su observación y esperar nuevas publicaciones en esta área de tanta significación. (18).

### BIBLIOGRAFIA

1. Anonymous Editorial. New drugs for peptic ulcer. *Br Med J* 281: 95-96, July 12, 1980.
2. Bardhan, Kd. Intermittent treatment of duodenal ulcer with cimetidine. *Br Med J* 2: 20-22, 1980.
3. Carlos, H.W., Tavassoli, M & McMillan, R. Cimetidine induced granulocytopenia. *Ann Intern Med.* 93 (1, Part 1): 57-58, July 1980.
4. Hubert, JP Jr, et al. The surgical management of bleeding stress ulcers. *Ann Surg* 191 (6): 672-679, June 1980.
5. Kaiser, HB et al. Cimetidine in chronic urticaria. *Lancet* 2: 206, July 26, 1980.
6. Knigge, U et al. Histamine H<sub>2</sub>-receptors and parathyroid hormone secretion. *Lancet* 2: 212, July 26, 1980.
7. Konturek, SJ et al. Comparison of ranitidine and cimetidine in the inhibition of histamine, sham feeding, and meal induced gastric secretion in duodenal ulcer patients. *Gut* 21 (3): 181-186. March 1980.
8. Marshall, JB & Settles, RH. Zollinger-Ellison Syndrome —a clinical update. *Postgrad Med* 68 (1): 38-Passim, July 1980.
9. Martin, LF et al. Failure of gastric pH control by antacids or cimetidine in the critically ill —a valid sign of sepsis. *Surgery* 88 (1): 59-68, July 1980.
10. Masala, A et al. Prolactin secretion in man following acute and long-term cimetidine administration. *Acta Endocrinol (Copenh)* 93 (4): 392-395, April. 1980.
11. Roberts, JP & Saik, RP. Cimetidine for prevention of acute gastrointestinal bleeding. *N. Engl J Med* 303 (2): 109. July 10, 1980.
12. Rothman, Cm. Cimetidine used indiscriminately. *N. Engl. J. Med.* 303 (1): 47, July 3, 1980.
13. Rudell, WSJ & Losowsky, MS. Severe diarrhea due to small intestinal colonization during cimetidine treatment. *Br Med J* 28<sup>1</sup>: 273, July 26, 1980.
14. Seidelin, R. Cimetidine and renal failure. *Postgrad Med J* 56 (656): 440-441, June 1980.
15. Simon, MR. Cimetidine and Immunologic response. *Ann Intern Med* 93 (1, Part 1): 152, July 1980.
16. Siepler, JK et al. Cimetidine for prevention of acute gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 303 (2): 108, July 10, 1980.
17. Spenny, JG. & Hirschowitz, BI. Cimetidine for prevention of acute gastrointestinal bleeding. *N. Engl J. Med* 303 (2): 108, July 10, 1980.
18. Stoddard, CJ et al. Cimetidine, delay in diagnosis, and carcinoma of the stomach. *Lancet* 2: 199-200, July 26, 1980.
19. Thomsen, F et al. Cimetidine treatment of recurrent ulcer after vagotomy. *Acta Chir Scand* 146 (1): 35-39, 1980.
20. Tonkonow, B et al. Aplastic anemia and cimetidine. *Arch Intern Med* 140 (8): 1123-1124, August 1980.
21. Toung, T & Cameron, JL. Cimetidine as a preoperative medication to reduce the complications of aspiration of gastric contents. *Surgery* 87 (2): 205-208, February 1980.