

Enfermedad ácido péptica

Terapéutica

Jaime Alvarado

Los cambios en la concepción fisiopatológica de la enfermedad ácido péptica han traído como consecuencia la aparición de nuevas modalidades terapéuticas, basadas éstas en un claro conocimiento de la bioquímica celular de la producción del ácido, de la existencia de la barrera mucosa, del mecanismo de citoprotección, del posible papel deletéreo del *Helicobacter pylori* y la acción sobre los tejidos de los radicales superóxido.

El objetivo de esta revisión es el de resumir el "estado del arte" de la farmacología útil en este campo, describiendo tres áreas: 1. Qué hay de nuevo. 2. Qué es lo nuevo de los medicamentos ya conocidos, y 3. Qué medicamentos viejos han sido redescubiertos.

Todo el desarrollo farmacológico en esta área tiene justificación en el hecho reconocido de la altísima posibilidad de recurrencia de la enfermedad ulcerosa, espe-

cialmente la duodenal, de la existencia de factores de riesgo difícilmente modificables [alcohol, cigarrillo, antiinflamatorios no esteroideos (AINE)] y de la morbi-mortalidad asociada con esta enfermedad.

Medicamentos disponibles

Existe una amplia gama de medicamentos que pueden agruparse de esta manera:

1. Neutralizantes: compuestos de hidróxido de aluminio y magnesio.
2. Bloqueadores H₂: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, roxatidina, SKF 99482 y otras.
3. Citoprotectores: análogos de prostaglandinas (misoprostol, nocloprost, etc.), sucralfate, glicopéptido sulfatado, inhibidores de MAO y sales de bismuto.
4. Inhibidores enzimáticos: omeprazol, lanzoprazol, E3810, AG 1749 y otras.
5. Otros: somatostatina, antibacterianos y alginates.

Los denominados neutralizantes cuya farmacología y utilidad son ampliamente conocidos no serán revisados.

Dr. Jaime Alvarado B.: Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana, Jefe Unidad de Gastroenterología, Hospital San Ignacio, Bogotá.

1. Bloqueadores H2

Luego de la síntesis de la cimetidina (primera generación), aparecieron nuevos miembros de esta familia: ranitidina (segunda generación), famotidina y nizatidina (tercera generación), roxatidina y el compuesto SKF 99487 (cuarta generación); cada una de estas generaciones tiene ventajas sobre la anterior, dadas fundamentalmente por la menor presencia de efectos colaterales antiandrogénicos o de interferencia con el sistema del citocromo p450.

Estos medicamentos han influido notablemente en la disminución de la incidencia de la úlcera duodenal en la última década.

Los esquemas complejos de dosificación inicial con cimetidina que requerían de 4 a 5 tomas por día se han ido simplificando conservando su eficacia. Actualmente se acepta como útil la monodosis nocturna o aún lavesperal con iguales resultados a los obtenidos con varias dosis diarias. Puede, inclusive en pacientes con reconocida tendencia a la recurrencia, permitirse la autodosificación diaria o en tiempo total que crea necesitar el paciente, lográndose buena respuesta terapéutica, similar a la obtenida con un esquema fijo. Los bloqueadores H2 de cuarta generación pueden ser administrados también por vía parenteral lográndose una vida media prolongada (roxatidina, SKF 94482) que puede llegar a las 12 horas.

2. Citoprotectores

Tradicionalmente el énfasis farmacológico en esta entidad se dirigía a evitar la acción del ácido o a frenar su producción; los últimos años han mostrado cómo el interés se ha dividido entre este primer aspecto y el fortalecer los mecanismos de defensa (moco, flujo vascular, producción de prostaglandinas endógenas y aumento de bicarbonato intra y extracelular).

La síntesis de análogos de prostaglandinas permite definir el concepto de citoprotección y lanzar al mercado los primeros fármacos de este grupo; posteriormente se aclara el mecanismo de acción de otras drogas empleadas empíricamente por muchos años (sucralfate, bismuto).

a. Análogos de prostaglandinas. Ya son suficientemente conocidos los efectos citoprotectores del misoprostol y otros análogos de acción sistémica. Su primera utilidad se centró en la prevención de la enfermedad gástrica secundaria a los AINE o en evitar la recurrencia de la úlcera duodenal en pacientes fumadores. Recientemente se investiga otro análogo de acción casi exclusivamente intraluminal denominado nocloprost que tiene la característica de tener vida media más larga y ausencia de efectos secundarios sistémicos.

b. Sucralfate. Este medicamento es uno de los grandes redescubrimientos farmacológicos de los años 90. Existe ya suficiente claridad sobre las indicaciones y mecanismos de acción.

Resulta paradójico que una molécula tan simple (sucrosa + 8 sulfatos + 8 aluminio), tenga tal utilidad, ya comprobada en la prevención del sangrado, en evitar la recurrencia o en el manejo de la enfermedad ulcerosa crónica. Tiene al menos tres mecanismos claros de acción: favorece la integridad vascular, aumenta la producción de moco y bicarbonato y ejerce un efecto de "curita" sobre la lesión abierta.

Por ser un medicamento con pocos efectos sistémicos y relativo bajo costo, cada vez será mayor su utilización como monoterapia o en la fase de mantenimiento de esta enfermedad.

c. Sales de bismuto coloidal. El citrato y subsalicilato de bismuto han pertenecido a la farmacología popular de la úlcera por muchísimos años y sólo recientemente se ha ubicado su rol en el manejo actual de ella. Si bien, al contrario del sucralfate, tienen la posibilidad de neurotoxicidad o daño renal si se sobrepasa el rango terapéutico (50-100 m/ml), utilizados racionalmente son muy útiles en las lesiones crónicas o en la prevención de la gastropatía aguda por ulcerogénicos. Es reconocida además su actividad bactericida sobre el *Helicobacter pylori*.

d. Inhibidores de la monoaminooxidasa. Todas las sustancias que bloqueen la acción de esta enzima impedirán la presencia de radicales libres oxidados con efecto citolítico. Medicamentos como la furazolidona, nicotinamida o isoniazida han sido utilizados ya en estudios clínicos controlados contra placebo y bloqueadores H2, obteniéndose tasas de curación hasta del 80% especialmente en las úlceras de estrés.

No deberían ser empleadas aún en forma indiscriminada en la práctica diaria.

3. Inhibidores enzimáticos

La existencia del complejo enzimático de la H⁺/K⁺ ATPasa situada en el borde en cepillo de la célula parietal y su papel de "grifo" final en la producción del ácido, permitió el desarrollo de los medicamentos antiulcerogénicos que predominarán en la década siguiente.

Las dudas iniciales sobre la excesiva anacidez que se lograba y la posibilidad de desarrollo de tumores endocrinos secundarios o de carcinogénesis por mutación química o bacteriana han perdido peso en la medida en que se han utilizado por más tiempo y en un número grande de pacientes.

Existen al menos los siguientes compuestos de esta familia: omeprazol, lanzoprazol, E3810, AG 1749, cada uno de ellos más potente, más efectivo y menos "peligroso" que el anterior. Pueden actuar farmacológicamente por inhibición covalente (omeprazol) o por antagonismo competitivo (AG 1749) lo cual determinará o no el mayor tiempo de acción.

Su alto costo y la existencia de otros medicamentos útiles hace necesario que sean utilizados racionalmente, especialmente en pacientes con enfermedad muy se-

vera o rebeldía al manejo usual.

4. Somatostatina

Esta hormona y su análogo sintético, el ocreótido, son potentes inhibidores de todos los procesos digestivos con una vida media muy corta.

Han demostrado su utilidad clínica en el manejo de gastrinomas, estados hipergastrinémicos, úlcera intratable y fundamentalmente en el manejo del sangrado digestivo severo.

Esquemas terapéuticos

Indudablemente el manejo farmacológico en el futuro tendrá variaciones respecto al actual. Algunas posibilidades podrían ser las siguientes:

1. Esofagitis por reflujo

Leve: medidas generales + procinéticos.

Moderada: igual + bloqueadores H2 y/o sucralfate

Severa: igual + omeprazol

Mantenimiento: igual + sucralfate.

2. Gastropatía por AINE

Tratamiento: igual a úlcera gástrica.

Prevención: AINE + sucralfate o bismuto o prostaglandina o IMAO

3. Sangrado digestivo

Masivo: ocreótido

Isquemia gástrica: sucralfate o bismuto o prostaglandinas. Los bloqueadores H2 o el omeprazol se emplearán para el tratamiento de la enfermedad de base.

4. Úlcera gástrica

Aguda: procinéticos + citoprotectores + bloqueadores H2

Mantenimiento: citoprotectores

Úlcera gigante benigna: omeprazol

5. Úlcera duodenal

Aguda: bloqueadores H2

Mantenimiento: sucralfate o prostaglandinas o IMAO

Recurrencia: omeprazol.

BIBLIOGRAFIA

1. **Holt S, et al.** Somatostatin and the gastrointestinal tract: Physiology and therapeutic Potential. *Gastroenterology* 1990; 11 (7).
2. **McQuaid K, et al.** Duodenal ulcers: New Views on Pathophysiology and Treatment. *Contemporary Internal Medicine* October 1989.
3. **Sanowski R.** The changing spectrum of therapy for active peptic ulcer disease. *Modern Medicine* 1990; **58**: 50-55.
4. **Sanowski R.** Peptic ulcer disease: update in its etiology and diagnosis. *Modern Medicine* 1990; **58**: 46-49.
5. **The World Congresses of Gastroenterology.** Sidney, Australia. Abstracts 1. August 1990.
6. **Vinayek, et al.** Intravenous omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome undergoing surgery. *Gastroenterology* 1990; **99**: 10-16.