

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Influencia de la cimetidina en la úlcera duodenal : estudio
prospectivo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

María Teresa Chantres Antoranz

DIRECTOR:

José Luis Rebollar Mesa

Madrid, 2015

TP
1983

114

María Teresa Chantres Antoranz



0-28-002418-1

INFLUENCIA DE LA CIMETIDINA EN LA ULCERA DUODENAL.
ESTUDIO PROSPECTIVO

Departamento de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad Complutense de Madrid
1983



BIBLIOTECA

Colección Tesis Doctorales. N^o

114/83

© María Teresa Chantres Antoranz
Edita e imprime la Editorial de la Universidad
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía
Noviciado, 3 Madrid-8
Madrid, 1983
Xerox 9200 XB 480
Depósito Legal: M-13743-1983



HOSPITAL CLINICO DE SAN CARLOS
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA
MADRID - 3

D. VICENTE GILSANZ GARCIA, CATEDRATICO DE PATOLOGIA
MEDICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICO: Que la Tesis Doctoral, titulada " INFLUENCIA
DE LA CIMETIDINA EN LA ULCERA DUODENAL. ESTU-
DIO PROSPECTIVO.", ha sido realizada por Dña.
M^{ra} TERESA CHANTRES ANTORANZ, bajo mi dirección
y la del Prof. J.L. REBOLLAR MESA, y la consi-
dero apte para presentarla como tal Tesis Doctoral.
Y para que conste firmo el presente en Madrid,
a treinta de Septiembre de mil novecientos
ochenta y uno.



V. Gilsanz

Fdo.: Prof. V. Gilsanz

- I -

INFLUENCIA DE LA CIMETIDINA EN LA ULCERA DUODENAL
ESTUDIO PROSPECTIVO

- - - - -

TRABAJO PRESENTADO COMO TESIS DOCTORAL POR

M^a TERESA CHANTRES ANTORANZ

LICENCIADA EN MEDICINA Y CIRUGIA

- - - - -

DIRECTORES:

PROFESOR V. GILSANZ GARCIA

PROFESOR J.L. REBOLLAR MESA

- - - - -

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, 1981.

- II -

A MIS PADRES.

Y

A MÍ HERMANO

- III -

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar deseo testimoniar mi gratitud, admiración y afecto al Profesor V. GILSANZ, y al Profesor J.L.REBOLLAR, quienes en todo momento me orientaron y dirigieron en la realización de este trabajo. Además, han sido principalmente ellos, los que me han infundido el cariño, la inquietud y el profundo respeto que siento por mi profesión, y han despertado en mí la vocación por la enseñanza. Gracias por su ejemplo, por su estímulo y por haber confiado en mí; *ellos han sido, son y serán siempre mis maestros.*

Mi agradecimiento también:

- A los Dres. C. Rosso, C.Pérez de Oteyza, y M.Ballarín, juntos colaboramos en varios trabajos cuya línea de investigación está íntimamente vinculada a la de este estudio. Sus ideas, consejos y enseñanzas, me han sido siempre de gran ayuda.

- A los Dres. J. García Paredes, V.Loscos y J. Simon, por su contribución en los estudios de endoscopia, y al Dr. V.García Morato por su colaboración en la investigación sobre la secreción gástrica.

- A todas aquellas personas: médicos, ATS, auxiliares, ... de los diversos Departamentos y Servicios del Hospital Clínico de San Carlos (Policlínica de la Cátedra de Patología Médica I, Laboratorio Central, Isótopos, Radiología, Endoscopias, Cirugía, Anatomía Patológica...), sin cuya inestimable ayuda no hubiese resultado posible la realización de este trabajo.

I N D I C E

	<u>Pág.</u>
AGRADECIMIENTOS.	III
CAPITULO I: JUSTIFICACION Y PROPOSITO	1
CAPITULO II: FISIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA DUO- DENAL	
- Introducción.	8
I.- Factores defensivos de la mucosa gástrica:	
A.- La barrera mucosa gástrica.	10
B.- Flujo sanguíneo mucoso local.	20
C.- Mecanismos intrínsecos de inhibición de la secreción gástrica	23
D.- Influencia de la velocidad del vaciamien- to gástrico en la ulcerogénesis	26
E.- Otros factores defensivos	28
II.- Factores agresivos de la mucosa gástrica:	
A.- Secreción clorhidropéptica.	31
B.- Papel de la pepsina gástrica en la ulce- rogénesis.	57
C.- Factores locales	60
- Resumen	61
CAPITULO III: CIMETIDINA	
A.- Generalidades	65
B.- Farmacología clínica.	72
C.- Toxicología	81
CAPITULO IV: MATERIAL Y METODOS	90
CAPITULO V : RESULTADOS	
Introducción	110

	<u>Pág.</u>
Rasgos clínicos	111
Controles biológicos y bioquímicos	136
Resultado final del tratamiento doble ciego	222
Métodos de diagnóstico complementarios (endoscopia y radiología)	250
Trabajo y enfermedad ulcerosa duodenal: Influencias mutuas	272
Tabaco y alcohol.	278
Consumo de antiácido.	281
Reacciones adversas al tratamiento.	287
Secreción gástrica	292
Severidad de la enfermedad ulcerosa duodenal.	294
Evolución de los pacientes curados.	297

CAPITULO VI: DISCUSION

Introducción	304
Evaluación de la severidad de la enfermedad U.D.	305
Efecto de la cimetidina sobre la curación de la U.D.	310
Influencia de la cimetidina sobre los síntomas y signos de la enfermedad U.D.	323
Influencia de la cimetidina sobre los parámetros biológicos y bioquímicos	334
Influencia que ha tenido la cimetidina sobre la evolución de los pacientes en los que cicatrizó la úlcera duodenal	337
Influencia de la cimetidina sobre el curso natural de la enfermedad U.D.	348
Influencia de la severidad inicial de la enfermedad ulcerosa sobre los resultados inmediatos y sobre la evolución a largo plazo	349
Pautas terapéuticas recomendables en función de la severidad de la enfermedad U.D.	353

	<u>Pág.</u>
Reacciones adversas al tratamiento	363
Reflexiones sobre los resultados obtenidos en este estudio	364
CAPITULO VII: CONCLUSIONES	367
BIBLIOGRAFIA	373

CAPITULO I

JUSTIFICACION Y PROPOSITO

La úlcera péptica duodenal constituye hoy día un importante problema social además de individual. Según el Anuario Nacional de Estadística de 1977, padecen en España de úlcera péptica -- 500.000 personas (esta cifra se estima optimista). De estos enfermos, 328.000 son población activa, y según un estudio realizado a nivel nacional, (45), el número total de días de trabajo perdidos en el año 1977 a consecuencia del absentismo laboral provocado - por la enfermedad ulcerosa duodenal fue de 4.254.000 días. Durante este mismo periodo de tiempo el costo económico del tratamiento terapéutico clásico aplicado a los enfermos tratados ambulatoriamente supuso una cifra de 5.238 millones de pesetas. Esto por sí solo justifica el interés actual por encontrar un tratamiento realmente eficaz para esta enfermedad.

De otra parte, la U.D. es una enfermedad sobre cuya patogenia se ha elucubrado bastante y de cuya etiología aún se sabe menos. Lo que se conoce mejor de esta enfermedad es su curso clínico, pero ni siquiera éste se caracteriza por tener un patrón fijo, sino que, por el contrario, lo que más distingue a la enfermedad U.D. es su evolución caprichosa, con fases espontáneas de recidiva y de remisión.

Por lo que hasta ahora se sabe sobre su fisiopatología, la enfermedad ulcerosa duodenal está íntimamente vinculada a un aumento de la acción de los factores agresivos sobre la mucosa, en especial con la provocada por la secreción clorhidropéptica; por lo tanto, resulta lógico que, careciendo de conocimientos sobre su etiología, el tratamiento de la enfermedad U.D. haya sido siem

pre enfocado desde un punto de vista fisiopatológico en un intento de conseguir, como objetivo fundamental, combatir a la secreción clorhidropéptica, ya fuese neutralizandola o impidiendo su producción.

En principio, el tratamiento se basaba fundamentalmente en la neutralización de la acidez del jugo gástrico mediante el empleo de antiácidos y posteriormente comenzaron a utilizarse drogas con capacidad antsecretora como los anticolinérgicos. No obstante ha sido el descubrimiento del primer antagonista específico H-2 histamínico (53), lo que ha abierto una nueva etapa en la terapéutica de la enfermedad U.D.

De esta familia de antagonistas de los receptores H-2 histamínicos, es la cimetidina la droga que ha conseguido ocupar el lugar más importante, dada su probada capacidad como inhibidora de la secreción gástrica ácida, y su escasa toxicidad, cuando se emplea a dosis de 1 g a 1,2 g al día, y durante un periodo de tiempo que oscila entre las 4 y las 8 semanas.

Pero cuando se intenta averiguar la eficacia de cualquier tipo de tratamiento de la enfermedad U.D., se precisa que se aplique según un sistema "doble ciego", por lo que ya comentábamos sobre el curso natural de esta enfermedad, ya que, de lo contrario, se podría juzgar como eficaz lo que únicamente es un fenómeno espontáneo. Y de esta manera es como en el año 1976 se comenzaron a realizar este tipo de estudios en varios países de Europa y posteriormente en los EE.UU.

Los trabajos publicados hasta el año 1977 comprendían una media de unos cuarenta pacientes en cada uno de ellos; empleaban

dosís variables de cimetidina, que oscilaban entre las 0,8 g y los 2 g al día, y el tiempo de tratamiento era de cuatro a ocho semanas. Seis grupos de investigadores coincidían en señalar la existencia de una diferencia significativa entre la cicatrización de la U.D. registrada con la cimetidina (72% a 90%), y la obtenida con placebo (25% a 60%) (26) (56) (62) (143) (174) (208) (342).

También se hizo una evaluación acumulativa de varios países que comprendió hasta Junio de 1977 y que reveló una eficiencia curativa de 71% en 348 pacientes tratados con cimetidina frente a un 37% de 300 que recibieron placebo (513).

No obstante existen también estudios realizados muy minuciosamente en los que la cimetidina no se muestra superior al tratamiento control en su logro de cicatrización de la úlcera (52) (250) (433).

Por otra parte también han surgido controversias acerca de la influencia de la cimetidina sobre uno de los síntomas que causan más morbilidad en la enfermedad U.D.: la epigastralgia. Si bien la mayoría de los autores están de acuerdo con que la cimetidina consigue un alivio significativo sobre el dolor ulceroso, (27) (52) (208) (234) (504), otros, sin embargo, no consideran que en este sentido la cimetidina supere la analgesia conseguida con un antiácido (250), o con un placebo (433).

Fueron todas estas razones, la importancia de la enfermedad ulcerosa duodenal en sí misma, por su incidencia y por las repercusiones sociales, y la controversia desarrollada ante un nuevo agente terapéutico que parecía poder ser útil para conseguir su curación, las que hicieron que el Prof. V. GILSANZ y el

Prof. J.L.REBOLLAR me encomendaran la realización del presente -
trabajo en Julio de 1977.

Siguiendo su consejo, decidimos no limitarnos a averiguar -
el resultado del tratamiento con la cimetidina a corto plazo, de
forma similar a lo que ya se venía haciendo por otros grupos de
investigadores, sino que, basándonos en que la enfermedad ulcero
sa recidiva con suma frecuencia, nos propusimos seguir durante -
dos años a los pacientes que curasen para averiguar de esta manera
ra, si en caso de que la cimetidina resultase eficaz como trata-
miento a corto plazo, esta eficacia pudiera considerarse como al
go más importante que el conseguir, simplemente, la remisión de
un brote de la enfermedad U.D. Pretendíamos estudiar su posible
influencia sobre el curso natural de la enfermedad. Y esto lo -
consideramos de suma importancia ya que la cimetidina es una dro
ga costosa -un tratamiento de seis semanas de duración supera en
siete veces lo que cuesta durante este mismo periodo un trata-
miento convencional con antiácidos, 5.700.- Pts. : 800.- Pts.- y
han de existir razones suficientes para que su uso esté justifi-
cado.

Otro de los motivos para su empleo puede ser el alivio sin-
tomático siempre y cuando no se corra el riesgo de que para obte
ner éste sea preciso usar la droga a unas dosis o durante un --
tiempo, sobre los que en la actualidad carecemos de la suficien-
te experiencia para poder asegurar que no vayan a surgir efectos
colaterales.

En resumen, al realizar este trabajo nos propusimos:

1.- Averiguar la eficacia de la cimetidina en el tratamiento de

la úlcera duodenal, empleando dosis de 1 g/día durante seis semanas.

- 2.-Comprobar su acción sobre la sintomatología ulcerosa duodenal y en especial sobre el dolor.
- 3.-Verificar si la cimetidina es capaz de influir sobre el curso natural de la enfermedad ulcerosa duodenal.

CAPITULO II

FISIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

ULCEROSA DUODENAL

INTRODUCCION

La úlcera péptica crónica es por definición una úlcera localizada en cualquier parte del tubo digestivo sobre la que actúe el jugo gástrico.

Puede presentarse en la porción distal del esófago, en el estómago, en el duodeno o en el yeyuno después de una gastroyeyunostomía. En pacientes no operados, pero con un síndrome de Zollinger Ellison, la úlcera péptica puede asentar sobre las zonas distales del duodeno o en el yeyuno. Asimismo, la úlcera puede aparecer a nivel del ileón cuando se da la existencia de mucosa gástrica ectópica en un divertículo de Meckel.

Si bien el término de úlcera péptica (UP) engloba todas estas úlceras, es más práctico, desde un punto de vista clínico, designar a cada lesión ulcerosa de acuerdo a su localización anatómica, y así distinguimos: úlceras gástricas, duodenales, yeyunales, etc.

La importancia del factor clorhidropéptico está implícita en la propia denominación de la úlcera: úlcera péptica; y está ampliamente aceptado que la actividad clorhidropéptica es una condición *sine qua non* en la génesis de la lesión ulcerosa.

Sin embargo, aunque sea en último término el agente agresor responsable de la ulceración de la mucosa, no debemos interpretar este hecho como el que la secreción clorhidropéptica sea en sí misma la causa de la enfermedad ulcerosa péptica.

El ataque a la mucosa por la secreción ácida gástrica es -

de tipo general, mientras que la úlcera es una lesión localizada; por lo tanto, hay que admitir la existencia de otros factores que sensibilicen a la mucosa en relación a la digestión clorhidropéptica.

El desarrollo de la úlcera péptica crónica (UPC) viene determinado por dos grupos defactores que actúan sobre la mucosa digestiva de modo opuesto (469) (452) (255), uno de manera agresiva y el otro de forma defensiva. Normalmente existe un equilibrio entre este conjunto defactores, pero cuando se pierde esta armonía, ya sea por aumento de las fuerzas agresivas, por disminución de las defensivas, o por la concurrencia de estas dos circunstancias, aparece una alteración en la pared digestiva. De esta forma se entiende que el simple incremento de la secreción ácida gástrica no tiene, necesariamente, que producir una lesión ulcerosa, mientras que los mecanismos de defensa sean suficientemente eficaces. Por otra parte, una actividad clorhidropéptica relativamente baja, puede resultar suficiente para provocar una úlcera, si los mecanismos defensivos están alterados.

En definitiva, la aparición de una UPC no sólo depende de cuánto se incline la "balanza defensa-agresión" hacia la agresión, sino también influye de manera importante cuál sea la posición previa del fiel de la balanza.

I - FACTORES DEFENSIVOS DE LA MUCOSA

A) La barrera mucosa gástrica

De todas las mucosas del organismo humano, la que tapiza - la cavidad gastroduodenal es la que sufre permanentemente las más variadas e intensas agresiones; bañada constantemente por ácido - clorhídrico, en contacto permanente con potentes enzimas proteolíficos, atacada por alimentos y medicamentos, es capaz de resistir todas estas agresiones endógenas y exógenas merced a una defensa activa que le proporciona la barrera de la pared gastroduodenal o barrera mucosa gástrica (BMG). Esta barrera está constituida fundamentalmente por tres elementos: el moco, las células superficiales y la diferencia de potencial eléctrico.

La BMG, que se define más por su carácter funcional que - por el anatómico, tiene como misión importante el evitar la retrodifusión de los iones H^+ .

La función de la BMG fue primeramente estudiada por TEORELL en el año 1939 (478), pero fueron los estudios experimentales realizados por DAVENPORT en 1964 (128) (131), los que permitieron acercarse a comprender mejor su finalidad. Este autor, empleando - una bolsa gástrica denervada y mediante estímulo con histamina obtenía un jugo gástrico rico en iones H^+ y pobre en iones Na^+ .

La misma bolsa tratada con una sustancia lipolítica (eugenol), daba un jugo gástrico rico en Na^+ y pobre en H^+ . DAVENPORT supuso que lo que en realidad sucedía no era que la bolsa gástrica produjese menos ácido, sino que éste, una vez secretado, retro

difundía. Para probar su hipótesis, repitió el experimento introduciendo en la bolsa gástrica una solución de glicina capaz de "atrapar" los hidrogeniones secretados y de evitar así su retrodifusión. La hipótesis del trabajo quedó confirmada, pues la titulación de la glicina demostró que ésta había tamponado los H^+ vertidos al interior de la bolsa.

DAVENPORT definió la BMG como "la propiedad que tiene la mucosa gástrica para impedir la difusión de ácido desde la luz hacia la mucosa y la difusión de sodio desde el espacio intersticial mucoso hacia la luz gástrica" (109).

Tanto la localización exacta de la BMG, como su naturaleza, han sido objeto de numerosos estudios y aún no están definitivamente aclarados (441), pero todo parece indicar que se localiza a nivel de la membrana de las células epiteliales, que al igual que el resto de las membranas celulares, está compuesta por capas de lípidos y proteínas a través de las que discurren canales recubiertos de agua. Estas capas contactan estrechamente con las células adyacentes a nivel de su superficie superolateral.

El agua y las sustancias hidrosolubles (urea, glucosa...), pueden atravesar esta barrera pasando por los canales recubiertos de agua, de manera que no dañan su superficie. Por el contrario, las sustancias lipolíticas como los detergentes y otros citotóxicos (130) (131), eliminan la impermeabilidad a los hidrogeniones al destruir las células que integran esta barrera.

Se ha comprobado (128) que sustancias como los salicilatos, los ácidos grasos, el etanol y las sales biliares, actúan sobre la mucosa gástrica del perro, alterando la barrera mucosa al flu-

- 12 -

jo iónico, de manera que el ión H^+ difunde rápidamente desde la luz hacia la mucosa y los iones de Na difunden desde la mucosa hacia la luz.

Estudios análogos hechos en el estómago humano, han demostrado que los iones Na^+ y K^+ gozan de capacidad de difusión bidireccional, siendo el flujo neto de ambos mayor en dirección a la luz gástrica, y que se incrementa el flujo de Na^+ , K^+ , y Cl^- desde la mucosa hacia la luz después de la irrigación con ClH y ácido acetyl salicílico, sin que se objetive en este caso una movilización análoga del H^+ desde la luz hacia el tejido intersticial mucoso (355).

1.- Moco gástrico

Constituye la primera línea de defensa de la pared gástrica al actuar como un elemento tampón que se adhiere a los tejidos subyacentes. El moco se dispone sobre la mucosa formando una red de largas moléculas unidas entre sí por enlaces $-H^+$ y disulfuro - estabilizados eléctricamente. El constituyente fundamental son las glucoproteínas pero además contiene mucopolisacáridos, proteínas y mucoproteínas, éstas últimas formando parte de sustancias de los grupos sanguíneos.

Los disolventes circulan mal a través de esta red, que impide además el paso de moléculas del tamaño de la pepsina. No obs-

tante la disminución intensa del pH puede romper el equilibrio eléctrico de los enlaces $-H^+$ y disulfuro que se rompen y liberan ácido sialico. Las glucoproteínas adoptan caracter ácido o neutro dependiendo de la presencia o no de ácido sialico u otros residuos ácidos. Con respecto a la forma en que aparece sobre la mucosa gástrica, unas veces lo hace como gel disuelto en el jugo gástrico, mientras que otras veces lo hace como precipitado formando *el moco visible*; habitualmente la viscosidad del moco segregado por los enfermos ulcerosos es superior que la de las personas normales.

Los estímulos más potentes para su secreción son la irritación local de la mucosa y la estimulación colinérgica. Por el contrario, tanto la ingesta de alimento como el empleo de la gastrina o de la histamina resultan ineficaces en favorecer la secreción de moco. Algunos agentes como la ACTH, la cortisona, la aspirina y la fenilbutazona actúan sobre el moco gástrico disminuyendo su grado de secreción a la vez que influyen en el descenso de la concentración de las proteínas contenidas en él. (238) (333). Durante la secreción activa del ácido clorhídrico, el moco adherido a la mucosa le brinda a esta lubricación y mantiene la alcalinidad a nivel de superficie, pero no constituye una barrera protectora contra la difusión iónica, ya que el Cl^- y el H^+ discurren a través de él con la misma facilidad que lo hacen a través del agua.

El papel defensivo del moco depende de que su velocidad de movilización sea superior a la de la secreción clorhidropéptica y de la susceptibilidad de la capa mucosa a la degradación enzi-

mática por los enzimas proteolíticos existentes en la zona proximal del tubo digestivo.

Si esta primera línea defensiva falla, queda al descubierto la segunda línea de protección de la BMG, que es la que forman las células superficiales.

2.- Capa de células superficiales

Las células cilíndricas y cuboides que revisten la superficie de la mucosa y las criptas suplen el efecto defensivo del moco, cuando éste se desplaza en la superficie. La membrana de estas células está formada, fundamentalmente, por proteínas y lípidos cuya fracción hidrofóbica, no polar, se dirige hacia el interior, alejándose de la luz gástrica y, por tanto, del jugo gástrico. Por el contrario los grupos polares de los lípidos y de las proteínas completas están en contacto íntimo con la secreción gástrica en el exterior de la membrana, constituyendo la parte externa de las vellosidades superficiales. Esta disposición especial hace que la acción proteolítica de la pepsina se vea menoscabada, ya que por cada molécula proteica existen setenta moléculas de lípidos.

Las células superficiales gástricas solo pueden ser atacadas por el jugo gástrico si previamente sufren la desnaturalización de la capa proteica de su membrana, y esto es lo que sucede cuando se someten a la acción de ciertos agentes como el alcohol, los salicilatos y el propio ácido clorhídrico; todos ellos capaces de romper la unión de la superficie interna de la membrana con

el citoplasma, (442). Es esta necesidad de desnaturalización --
previa lo que distingue a estas células superficiales de sus --
homologas situadas a otros niveles del tubo digestivo, y que --
son por tanto más susceptibles de ser digeridas por el jugo á--
cido-péptico; un ejemplo de ello son las lesiones esofágicas --
entericas que aparecen fácilmente en situaciones de reflujo o --
de anastomosis respectivamente.

Otro factor determinante de la capacidad defensiva de las célu--
las superficiales es su capacidad de regeneración que en condi--
ciones fisiológicas es grande. La renovación celular esta vin--
culada con la existencia de los factores plásticos necesarios --
para su formación y depende en gran parte del grado de vasculari--
zación local, (142), de la influencia de factores hormonales, hor--
mona del crecimiento y de la de factores nerviosos por la vía --
vagal. Durante el embarazo y la lactancia, los estímulos para la --
proliferación celular están aumentados y esto podría explicar el --
que en estas situaciones sea frecuente la remisión de la úlcera --
péptica.

La resolución favorable de una agresión a la mucosa diges--
tiva depende, en parte, de que surja un aumento en el índice de --
descamación de estas células y una disminución en su velocidad --
de renovación. En este sentido, CROFT (116) ha demostrado que al --
irrigar el estómago humano con una solución de ácido acético sal--
icílico, se incrementa la concentración de DNA en el producto del --
lavado gástrico, lo que indica un aumento en la velocidad de des--

camación de las células epiteliales gástricas en respuesta al -
ataque. Asimismo se ha comprobado que la ACTH y la cortisona -
disminuyen el grado de renovación de las células epiteliales su-
perficiales mientras que la aspirina y la fenilbutazona aumen-
tan su índice de exfoliación (133).

En definitiva, todo incremento de la descamación de las -
células superficiales que no se siga de un aumento de su produc-
ción, facilita la aparición de una erosión en la mucosa gástri-
ca, que puede llegar a convertirse en una úlcera.

Existen algunos factores implicados en la constitución -
de la membrana de la célula superficial y en la calidad del moco
gástrico que parecen estar relacionados con la génesis de la U.
P. Así, por ejemplo, la membrana parece tener propiedades simi-
lares al revestimiento de los hematies del individuo, lo que ex-
plica la mayor incidencia de la U.P. en personas portadoras de
ciertos grupos sanguíneos. Asimismo, la posibilidad de padecer
U.P. duodenal es dos veces mayor entre las personas con antígeno
histico HLA-B₁₂ que en los casos que no lo poseen. Aquellos que
sean poseedores de un grupo sanguíneo O, un antígeno de Lewis, y
que no sean secretores de sustancias de grupo sanguíneo, tienen
cuatro veces más posibilidades de padecer U.P que aquellos que
no reúnan estas condiciones. Dado que estos antígenos no guar-
dan ninguna relación con la capacidad para secretar ácido, se -
les considera implicados en los mecanismos defensivos al formar
los mucopolisacáridos de las membranas celulares y del moco gá-
strico. (299) (452) (462).

3.- Diferencia de potencial eléctrico (DPE)

Normalmente existe una diferencia de potencial eléctrico en la superficie de la mucosa gástrica que impide el paso de los iones H^+ desde la luz gástrica hacia la mucosa.

Comparada con la superficie serosa, la superficie mucosa gástrica es eléctricamente negativa. Esta diferencia de potencial eléctrico es distinta según sea el área considerada, así tenemos que en el esófago es de -15 mV, en el cuerpo gástrico es de -44 mV, en el antro gástrico: -35 mV, en el bulbo duodenal: -7 mV y en la zona post-bulbar del duodeno: \pm 1,8 mV. (469) (411).

El grado de resistencia varía en razón de la importancia del potencial negativo de la membrana de revestimiento de la célula mucosa. La disminución de esta DPE permite la difusión hacia el interior de la pared de los iones agresores (H^+) que iniciarán una lesión cuyo mantenimiento va a completarse con la digestión péptica.

Aún no se conoce bien cuál o cuales son las células responsables de la generación del potencial eléctrico, pero se sabe que, tanto las células oxínticas como las de las glándulas del área pilórica, son capaces de mantener un potencial eléctrico negativo, por lo cual resulta lógico aceptar el que intervengan en la producción de la DPE en sus respectivos niveles.

En última instancia, la causa fundamental de la DPE es el transporte activo de los iones cloro desde el espacio intracelular hacia fuera del mismo, en contra de su concentración y del gradiente eléctrico.

Durante la producción de ácido la secreción de iones H^+ está acoplada con la secreción de una cantidad adicional y equivalente de iones Cl^- y, por tanto, el potencial eléctrico no aumenta; pero al estimular la secreción ácida, se crea un potencial eléctrico positivo, porque se mantiene la secreción de iones H^+ , mientras que el sulfato es sustituido por el cloro en el fluido de las serosas.

También aquí las células epiteliales de la mucosa juegan un papel importante, ya que al ser más permeables al cloro que al sodio, permiten que el primero difunda más rápidamente hacia su interior, mientras que el segundo sale y difunde hacia fuera. El resultado final es que el interior de las células de la mucosa gástrica está cargado más negativamente que el fluido extracelular, pero la luz gástrica está aún más negativamente cargada (411).

La BMQ, además de favorecer la acidez del jugo gástrico mediante su participación en el mantenimiento de la DPE, evita la digestión ácido-péptica de las propias células epiteliales de la mucosa. Cualquier agente que altere esta DPE ejercerá un efecto lesivo sobre la mucosa, ya que al permitir la penetración de los hidrogeniones en las células epiteliales, facilitará la destrucción de las mismas, y viceversa, toda disrupción de la membrana mucosa originará una alteración en la DPE.

La aspirina, el alcohol, las sales biliares, los detergentes sintéticos, algunas fosfolipasas, el EDTA, ciertos anestésicos locales, la acetazolamida, etc..., alteran la permeabilidad de la barrera epitelial y favorecen la retrodifusión del -

CIH (452). Esto da lugar a la lesión de los tejidos subyacentes, especialmente de los vasos sanguíneos y se produce, asimismo, una liberación de histamina que estimula la secreción clorhidropéptica e incrementa la permeabilidad capilar para las proteínas; la mucosa se edematiza y, si el daño de los capilares es suficientemente intenso, se origina una hemorragia intersticial.

El grado de resistencia de la membrana mucosa frente a los agentes agresores está en función del potencial eléctrico de la misma, de tal modo que donde es mayor es a nivel del fundus gástrico (-44mV), aquí la mucosa es prácticamente impermeable a los iones H^+ . En el antro pilórico (-35 mV) la resistencia es menor y los iones difunden algo a través de su mucosa. A nivel del duodeno, aunque la DPE es pequeña (-7 mV), existe una protección adicional por el carácter alcalino de las secreciones duodeno-pancreático-biliares; no obstante, esta defensa es incompleta en la zona bulbar y de ahí su mayor frecuencia como lugar de asiento de las úlceras pépticas.

La aplicación práctica de la medida de la DPE en el hombre es limitada. Sería un método muy sensible para detectar daños en la BMG y podría ser útil para determinar el lugar de la unión gastro-duodenal, pero no resulta eficaz para esclarecer el límite entre las glándulas fúndicas y pilóricas de la mucosa, porque la diferencia a este nivel no es tan grande, y en algunos individuos no hay zonas claras de cambios eléctricos.

B) Flujo sanguíneo mucoso local

En un intento de explicar el carácter circunscrito de la lesión ulcerosa, son numerosos los autores que, junto con VIRCHOW (1856) señalan una alteración en la circulación gastroduodenal.

VIRCHOW, basándose en la forma cónica de muchas úlceras, que semeja un infarto, sugirió que la oclusión de pequeños vasos nutricios de la mucosa o submucosa, producida por espasmo, trombosis, embolismo, o endarteritis, podría causar una necrosis localizada con la consecuente formación de una úlcera (469).

Clínicamente al factor vascular se le concede un papel primordial en lo que respecta al retraso en la curación y a la mayor frecuencia de hemorragias graves en las UP de los enfermos ancianos. Esta importancia del factor vascular preconizada por VIRCHOW y posteriormente confirmada ha hecho que en ciertos casos se emplee el término de "úlcera arteriosclerótica de Virchow".

Otro hecho que se ha señalado es la relativa frecuencia con que la UP se asocia al estasis venoso secundario a la hipertensión portal en el caso de enfermedades hepato-esplénicas. (7) (452).

M.W. HERZOG (235), basándose en estudios histológicos y de microarteriografía realizados en piezas de gastrectomía, confirmó que la vascularización del estomago posee además del sistema arterio-venoso habitual, unas anastomosis arterio-venosas, los canales de Sucquet, con una estructura anatómica que les permite

regular el caudal sanguíneo mediante obturaciones oportunas, de forma que tanto la sangre del bypass del lecho capilar como la cantidad actual del flujo sanguíneo de la mucosa están en función no solo del flujo sanguíneo total, sino también de la capacidad funcional de estos shunts. Por otra parte H. JACOBY (262) mediante estudios de microscopia vital, observa la microcirculación del labio inferior de los enfermos con UP y señala que existe un estrechamiento de los precapilares y capilares arteriales, con aumento del calibre de los capilares venosos, que da lugar a una disminución del flujo sanguíneo con estasis venosa. Este autor piensa que la insuficiencia circulatoria periférica juega un papel importante en la génesis de la enfermedad úlcerosa.

También se ha comprobado que en los pacientes ulcerosos las lesiones arteríticas muestran una gran riqueza en fibras elásticas y esto ha inducido a pensar que en vez de ser la arteritis un proceso secundario a la úlcera, sea la degeneración de las arterias terminales el proceso primario al originar una isquemia parietal. Este hallazgo es especialmente frecuente en el caso de las úlceras agudas perforadas.

En lo que respecta al grado de secreción ácida, existe una relación entre esta y el flujo sanguíneo de la mucosa. Algunos secretagogos como la gastrina, la histamina, la insulina e incluso el alimento incrementan la irrigación de la mucosa digestiva; otros agentes, en cambio, tienen efectos contrarios sobre el flujo sanguíneo y la secreción gástrica, como sucede con el isoproterenol, que en ciertas dosis aumenta el flujo, a la vez

que disminuye la secreción gástrica ácida.

Aunque el simple aumento del flujo sanguíneo mucoso no provoca por sí mismo un estímulo en la secreción clorhidropéptica gástrica, puede facilitar la acción de los secretagogos en este sentido.

Recientemente (año 1978), los trabajos de GUTH y SMITH (222) han venido a corroborar esta hipótesis. Estos autores han estudiado in vivo los cambios del diámetro arteriolar del estómago de gatos y perros a los que perfunden con histamina a la vez que les administran antagonistas histamínicos tipo H-1 ó H-2; de esta forma han conseguido confirmar la existencia de ambos tipos de receptores en las arteriolas del antro y del cuerpo gástrico. A nivel del antro gástrico la respuesta vasodilatación es mayor para el estímulo de los receptores H-1 que para los receptores H-2 a la de los H-1. Sin embargo, a nivel del cuerpo gástrico el efecto vasodilatador de los receptores histamínicos H-1 y H-2 es similar e independiente uno del otro.

Basandose en que las arteriolas de la submucosa gástrica regulan el flujo sanguíneo de la mucosa, de manera que cuando estas arteriolas se constriñen se produce un descenso en el flujo mucoso y viceversa cuando se vasodilatan, se puede aceptar que los receptores H-2 histamínicos podrían actuar también sobre la célula parietal a través de un aumento de su perfusión sanguínea, logrando así, por un efecto metabólico indirecto, un incremento en la secreción ácida. No obstante existen opiniones dispares con respecto a la acción de los receptores H₂ histamínicos sobre el

flujo sanguíneo a nivel de la mucosa gástrica (4) (281).

C) Mecanismos intrínsecos de inhibición de la secreción gástrica.

La obtención de purificados de hormonas gastrointestinales ha contribuido de manera importante al esclarecimiento de los mecanismos fisiológicos de la inhibición de la secreción gástrica. Son fundamentalmente dos las vías de inhibición intrínsecas; una se sitúa a nivel del antro gástrico y la otra se localiza pasado el piloro por lo que a esta última se la conoce como "el freno duodenal". (255)(452)(469).

1.- Acidificación del antro ($\text{pH} < 2,5$)

La inhibición originada en el antro gástrico fue primeramente señalada por WILHELMJ en 1936 (512) y posteriormente WOODWARD (516) demostró que la gastrina antral dejaba de ser liberada cuando se bañaba el antro con una solución ácida a concentración suficiente, de manera que se lograra un pH local inferior a 2,5. Así mismo se pudo comprobar que los pacientes con anemia perniciosa tenían unos niveles de gastrina sérica muy elevados y que esto se correlacionaba bien con una falta de inhibición antral secundaria a la aquilia (328). YALOW y BERSON refuerzan esta hipótesis al demostrar que la ingestión de ClH 0,1N provoca un descenso brusco de los niveles séricos de gastrina en los pacientes con anemia perniciosa (524).

La acidificación del antro gástrico, además de inhibir la

liberación de gastrina, podría provocar la suelta de una hormona inhibidora de la secreción clorhidropéptica, pero esto no ha sido aun confirmado. En ocasiones se han encontrado inhibidores endógenos de la secreción en pacientes con aquilia, (11); los productos en los que se han aislado estas sustancias son diversos, jugo gástrico, orina, saliva y linfa, denominando a los inhibidores en consonancia con el lugar de su extracción, gastrogastrona, urogastrona, sialogastrona y quilogastrona. En general su significado fisiológico, si es que existe, no está claro ya que su acción inhibidora podría ser el resultado de un efecto inespecífico.

2.- El freno duodenal

Los mecanismos inhibidores de la secreción clorhidropéptica situados distales al píloro, en el intestino proximal, suelen localizarse a nivel duodenal y por esto se les conoce como freno duodenal. (duodenal brake).

SOKOLOV (1904) fue quien primero estudió estos mecanismos (444) en los laboratorios Pavlov, le siguieron FARRELL e IVY que observaron que la ingesta de aceite de oliva provocaba una inhibición de la actividad motora gástrica (174). FENG, fué quien proporcionó la primera evidencia sobre el carácter hormonal de este tipo de inhibición de la secreción gástrica (178).

El concepto de "enterogastrona" es obra de KOSAKA y LIM,

Estos autores prepararon un extracto de mucosa intestinal, que al ser administrado parenteralmente provocaba inhibición de la secreción ácida gástrica y disminución de la motilidad del estomago; al principio activo de este extracto lo denominaron enterogastrona (289). Años más tarde se aisló una enterogastrona del duodeno, capaz de inhibir la secreción gástrica estimulada por la histamina y por la gastrina y sin efecto sobre la contracción de la vesícula biliar ni sobre la secreción pancreática (78).

En la actualidad se incluyen bajo el termino de enterogastronas una amplia serie de sustancias humorales originadas en el intestino proximal, con capacidad de inhibición de la secreción ácida gástrica y que se liberan en respuesta a diversos estímulos: grasas, ácidos, soluciones hipertónicas, etc... (362).

La mayoría de estas enterogastronas son polipeptidos que se sintetizan en células gastrointestinales que tienen en común algunas características titoriales, estas son las denominadas - células APUD-Amino Precursor Uptake and Decarboxylation = Captación del precursor amino y descarboxilación (362)(507).

Entre estas sustancias tenemos la pancreocimina o colecistquinina, la bulbogastrona, la secretina y sus tres homologos - químicos, el enteroglucagón, el péptido inhibidor gástrico (GIP) y el péptido inhibidor vasoactivo (VIP). (125)(459).

En el hombre, la colecistquinina actúa sobre la gastrina en su efecto sobre la secreción ácida, como agonista parcial cuando interviene a dosis pequeñas y como inhibidor competitivo cuando lo hace a dosis farmacológicas (124)(204)(455).

La bulbogastrona inhibe la secreción ácida estimulada -- por la gástrina, pero resulta ineficaz ante la estimulada por -- la histamina. Lo mismo sucede con la secretina o enterogastrona cuando se estudia su efecto sobre el estomago del perro (204); y se ha podido comprobar que este inhibidor del estímulo por la -- gastrina no es de tipo competitivo ya que la secretina actua -- sobre un réceptor distinto al de la gástrina. (266)(418). En el hombre, la secretina es capaz de inhibir la secreción gástrica estimulada con dosis bajas de pentagastrina (0,12 $\mu\text{g}/\text{kg h}$) o dosis también bajas de histamina (0,02 mg/kg-h), pero no es -- eficaz en la supresión de la secreción estimulada con dosis altas de pentagastrina (6 $\mu\text{g}/\text{kg-h}$) o de histamina (0,04 mg/kg-h), (469)(369). La secretina tampoco consigue inhibir la secreción gástrica producida por estimulación colinérgica directa de las células parietales, pero contrarresta el efecto hiperplasiante de la gastrina sobre la masa de las células parietales, dificultando además el desarrollo normal de este tipo de células.

Los tres compuestos de la familia de la secretina, entero glucagón, GIP y VIP, son capaces de inhibir la secreción ácida -- estimulada por la gástrina y el GIP inhibe además la secreción -- estimulada por la histamina y la secreción de la pepsina (492).

D) Influencia de la velocidad del vaciamiento gástrico en la ulcerogénesis.

La velocidad del vaciamiento gástrico es proporcional al

volumen del contenido; cuanto más sólido y ácido es este, tanto más se retarda la evacuación del estomago. La velocidad de vaciamiento también se enlentece si son las grasas el elemento predominante en la composición de lo que se ingiere, mientras que por el contrario, se acelera si lo que predominan son los hidratos de carbono.

La inhibición del vaciamiento gástrico se lleva a cabo a través de reflejos neuro-humorales y ésta mediada por los nervios vagos y hormonas del tipo de las enterogastronas.

El material evacuado desde el estomago se acumula en el intestino proximal hasta que uno de los numerosos factores estimulantes, proteasas, péptonas, aminoácidos, azúcares, hidrogeniones, sustancias osmoticamente activas, irritantes inespecíficos y especialmente las grasas, alcanzan el umbral de la estimulación y se produce entonces una disminución del tono y de la actividad peristáltica del estomago, con lo cual se reduce el gradiente de presión que se desarrolla en cada ciclo gástrico y que es el responsable del paso del contenido a través del píloro. Con inhibidores potentes como las grasas, el gradiente puede ser invertido, de forma que el contenido duodenal puede revertir hacia el estomago.

FORDTRAN (188), empleando una comida corriente a base de carne de vaca, agua y pan, observó que los pacientes con úlcera duodenal presentaban un vaciamiento rápido del contenido gástrico, de forma que se perdía pronto la capacidad de neutralización o amortiguadora propia del alimento. Además observó que existía un incremento concomitante en la tasa de secreción de ácido por

ser mayor el efecto estimulante de las proteínas en este tipo de enfermos que en los individuos no ulcerosos. FORDTRAN postuló -- que la progresión rápida del amortiguador, la hipersecreción del ácido y la hiperreactividad de las células parietales, podían -- ser manifestaciones de una única anomalía subyacente, esto es un mayor tono vagal o un defecto en la inhibición hormonal de la motilidad y secreción gástricas por los inhibidores intrínsecos. CANO e ISENBERG (89) también han señalado que los UD tienen una acidez gástrica superior a la de los individuos normales, durante la segunda media hora post-ingesta y que en algunos casos -- esto podía explicarse por la mayor velocidad en el vaciamiento -- gástrico, aunque la respuesta secretoria al estímulo que provocaba el alimento permanecía normal.

E) Otros factores defensivos.

E₁.- Prostaglandinas:

La síntesis de prostaglandinas por la mucosa gástrica humana y su secreción hacia el jugo gástrico ha sido demostrada hace pocos años, (44)(123). BACKER y col-1978(16), encuentran una buena correlación entre el contenido acidopéptico de la secreción -- gástrica estimulada con pentagastrina o con insulina y la concentración máxima de prostaglandinas E y F; pero así como la PGF se secreta en pequeña cantidad y no parece tener un papel importante en la secreción gástrica, la PGE en cambio sí que influye sobre -- la misma. Se ha comprobado que tanto la forma natural de PGE, como sus derivados sintéticos, son capaces de inhibir la secreción --

la secreción basal y estimulada, (16)(283), tanto en cuanto a la acidez como en el contenido de pepsina. De acuerdo con esto se ha postulado que la PGE puede tener un papel fisiológico en el control de la secreción gástrica y este según HORTON-1969, (247), se realizarla mediante un mecanismo de tipo feedback negativo.

Por otra parte se atribuye a la PGE₂ un efecto directo citoprotector de la mucosa gástrica que se admite sin reservas. (107) -- (199)(264)(399)(415).

ROBERT-1975, (378), afirma que los pacientes con úlcera duodenal tienen disminuida la concentración de PGE tanto en el jugo gástrico como en el plasma y que esto podría ser un factor etiológico importante en la génesis de la U.P. Sin embargo otros autores discrepan de esta afirmación (17). También se ha postulado el que pudiese existir una alteración en el ritmo de secreción de la PGE en los casos de U.P. (123).

Recientemente también se ha demostrado que la prostaciclina generada por la mucosa gástrica puede inhibir la secreción ácida con más intensidad de lo que es capaz de hacerlo la PGE₂, (511), pero las diferencias entre la estabilidad y la destrucción a nivel del pulmón de estos compuestos hace difícil una comparación satisfactoria en la actualidad.

E₂.- Dopamina:

Son varios los autores que afirman el que la dopamina y las drogas dopaminérgicas producen un efecto inhibitor sobre la secreción gástrica (488). A este respecto se piensa que la intole

lerancia gástrica que sufren algunos pacientes que toman bromocriptina, se debe a que se estimulan excesivamente los receptores dopaminérgicos y esto puede producir por un mecanismo de + bloqueo, la transformación del receptor agonista en antagonista, (471). Como dato curioso cabe señalar que los parkinsonianos, - que tienen niveles bajos de dopamina, sufren una mayor incidencia de U.D. que las personas de su edad sin enfermedad de parkinson y lo contrario sucede con los esquizofrénicos que tienen valores elevados de dopamina y rara vez padecen U.P.

II - FACTORES AGRESIVOS DE LA MUCOSA GASTRICA

A) Secreción clorhidropéptica

Está ampliamente aceptado que la presencia de ácido clorhídrico y pepsina es condición sine qua non para que pueda desarrollarse una úlcera péptica. Son varios los razonamientos que sustentan la importancia de la actividad clorhidropéptica en la ulcerogénesis: En estudios experimentales realizados con perros se ha conseguido inducir la formación de úlceras duodenales mediante la provocación de una hipersecreción gástrica mantenida con estímulo por histamina (469), pero la UD no aparece si se les realiza previamente una gastrectomía. También se ha logrado producir úlceras pépticas en perros por medio de la instalación continua de ClH 0,1N en la luz gástrica (118) y lo mismo sucede cuando se emplean ácido y pepsina (9). En cualquier caso, la formación de estas úlceras puede evitarse si se contrarresta la acción del ácido mediante la perfusión IV de bicarbonato sódico (5).

Estos resultados inducen a pensar que el factor clorhidropéptico basta por sí solo para producir una úlcera, pero lo cierto es que cuando se trata de transpolarlos al ser humano, único en quien incide la enfermedad ulcerosa péptica como tal, se comprueba que el mecanismo de la ulcero-génesis es más complejo.

Los autores de los trabajos experimentales piensan que la úlcera inducida por el estímulo con histamina, puede ser, al

menos parcialmente, el resultado de unos efectos angiotóxico y -
citotóxico de la propia droga y que la hipersecreción contribu-
ye de modo complementario al digerir una mucosa previamente da-
ñada. Apoyan esta hipótesis con el siguiente razonamiento: *Siem-
pre que se incrementa la acidez de la perfusión ácido-peptica -
desde el 0,1 N al 0,15 N se obtiene un efecto lesivo contra el
que los mecanismos defensivos de la mucosa resultan ineficaces,
y esto sucede incluso cuando se contrarresta la acidosis.* (187)

Otro argumento a favor de la necesidad del componente
clorhidropéptico del jugo gástrico en la ulcerogénesis es el --
hecho de que la UP se localice siempre y exclusivamente en luga-
res bañados por la secreción gástrica.

En la actualidad tampoco cabe duda alguna acerca de la
estrecha relación que existe entre la alta incidencia de úlceras
pepticas múltiples y la hipersecreción clorhidropéptica que se -
observa en algunas enfermedades (S. de Zollinger-Ellison, enfer-
medad de Wermer...).

Por otra parte varios de los casos descritos en la li-
teratura acerca de UP aparecidas en sujetos con aquilia completa
son difíciles de aceptar sin reservas. (187)(232); en alguno de
ellos la aclorhidria se asentó sobre la base de un solo test de
estimulo, realizado frecuentemente con un producto distinto a la
histamina o de la gastrina; en otros casos, en los que se empleó
la histamina como estimulante de la secreción gástrica, el jui-
cio de aquella se basó en el estudio de una sola muestra del ju-
go gástrico; a veces el error puede atribuirse al empleo de una
dosis inadecuada de la histamina o a un defecto en la actividad

•

del producto empleado como estimulante. En ocasiones el fallo está en una valoración incorrecta de la acidez libre al considerar a esta como la medida absoluta de la secreción ácida gástrica. (34)(439).

PALMER y NUTTER (357), en una revisión de 2200 casos de UP, que incluyen úlceras gástricas y duodenales, no encuentran un solo paciente con aquilia completa y falta de respuesta al estímulo con histamina. BOCKUS (59) confirma esta opinión basándose, también, en una experiencia similar.

Llegados a este punto, en que resulta evidente la necesidad de la presencia de la secreción ácida gástrica para que se desarrolle una UP; cabe el plantear la pregunta siguiente:

¿Tiene el paciente con UD aumentada la capacidad para secretar ácido clorhídrico y pepsina?

Han sido varios los estudios realizados con el fin de aclarar esta cuestión y la mayoría de ellos coinciden en sus conclusiones; como ejemplo resulta interesante el llevado a cabo por BARON en 1972 (33), en el que se observa que aproximadamente un 50% de los enfermos de UD tienen hipersecreción e hiperacidez en cualquier momento en que se les haga un estudio de su jugo gástrico: periodo interdigestivo, fase diurna, fase nocturna y post-estímulo con alimento, con histamina, con insulina o con cafeína. El 50% restante de los pacientes muestran una secreción clorhidropéptica similar a la de los individuos no ulcerosos.

WORMSLY y GROSSMAN (517) encuentran en los hipersecretadores típicos de la enfermedad ulcerosa duodenal un valor prome

dio de la MAO de unos 40 mEq/h, que viene a ser el doble del valor normal. Sin embargo, el que aproximadamente la mitad de los ulcerosos duodenales muestren unas cifras analogas a las de los no ulcerosos, resta valor a la utilidad de los estudios de la secreción gástrica como prueba diagnóstica de la enfermedad.

Son diversos los factores que pueden influir en la mayor capacidad secretora clorhidropéptica en la enfermedad ulcerosa duodenal:

1.- Masa de células parietales

Según la teoría de "los dos componentes", referida a la composición iónica del jugo gástrico, defendida por PAVLOV y HOLLANDER (242), las células parietales secretan ácido clorhídrico puro y el resto de los iones derivan de la secreción no parietal. Por su parte, TEORELL (477), afirma que la secreción primitiva de la célula parietal es una solución isosmótica de ácido clorhídrico y cloruro potásico; y que lo que sucede durante la secreción es que tiene lugar un intercambio a través de la mucosa, de los hidrogeniones con iones de sodio -teoría de la retrodifusión-, de manera que cuanto más lenta es la velocidad de la secreción gástrica, tanto mayor es el grado de la retrodifusión. Lo más probable es que ambas teorías, la de los dos componentes y la de la retrodifusión no se excluyan entre sí. Otra hipótesis fue expuesta por la Escuela del Prof. -

ENRIQUEZ DE SALAMANCA, y cols. ;según ellas existiría una tercera secreción gástrica proveniente del epitelio superficial, *componente diluyente de García Morato, (197)* y TAMARIT afirma que aparte de las secreciones mucoide y oxíntica *podría hacerse una estimación de factores diluyentes que no contienen cloro y que sólo son portadores de sustancias orgánicas (169)*.

La composición del jugo gástrico varía en función de las proporciones relativas de las secreciones parietal y no parietal. Cuando la tasa de secreción gástrica es elevada, lo que predomina es el componente parietal, mientras que cuando es baja, el porcentaje mayor lo constituye la secreción no parietal.

Según MAKHLOUF (316), cada litro de secreción parietal contiene 149 mEq de H^+ , 17 mEq de Na^+ y 166 mEq de Cl^- . El componente no parietal lo identifica con el líquido intersticial de forma que su contenido en Na^+ es de 137 mEq/l, en K^+ : 6mEq/l, en Cl^- : 117 mEq/l, en CO_3H^- : 25 mEq/l y tiene además pequeñas cantidades de magnesio, calcio y fosfato.

Es interesante considerar el papel que pueden desempeñar en la patogenia de la UD el número de las células parietales presentes en la mucosa gástrica, que se ha convenido en llamar *masa de células parietales*. Este hecho sólo ha sido valorado con más énfasis en los últimos 25 años, aunque ya en 1948, MEYERS (335) comunicó que había encontrado un número mayor de células parietales en el estómago de los pacientes con UD que en el de los enfermos con UG. Sin embargo, fue COX quién en 1952 (109) publicó un magnífico trabajo basado en el estudio de 135 piezas gástricas humanas obtenidas de autopsias de pacientes de ambos sexos,

con edades comprendidas entre 17 y 85 años. En el estudio pudo observar 28 UP, gástricas y duodenales y COX comprobó que el estómago, en individuos no ulcerosos, contiene una población media de células parietales que es de $1,09 \cdot 10^9$ en el varón y de $0,82 \cdot 10^9$ en la mujer. En los casos de UD la masa de células parietales es aproximadamente de $1,8 \cdot 10^9$ y en los de UG simple de unos $0,8 \cdot 10^9$. Según estos hallazgos el estómago de un paciente varón con UD tiene una masa de células parietales que es casi el doble de la que contiene el estómago de un sujeto no ulceroso.

En 1956 MARKS (319), utilizando el método de Kay, del estímulo máximo post-histamínico, encontró una alta correlación entre el número de células parietales y la capacidad de secreción ácida gástrica. Este estudio lo hizo determinando la contribución de la porción gástrica reseca en la MAO del estómago íntegro; para ello restó el valor de la MAO obtenida post-resección al logrado antes de la operación. Y basándose en éste y otros trabajos, CARD y MARKS (92), pudieron establecer que, con estímulo histamínico, se obtiene 1 mEq/h de ClH por cada 40 millones de células parietales.

Por otra parte, se ha señalado la existencia de una relación inversa entre la capacidad de secretar ácido y el grado de proliferación celular a nivel del antro y fundus gástricos. (475) Y en la úlcera duodenal sucede precisamente esto, en ella es frecuente el hallazgo de hiperacidez junto con índice de actividad mitótica normal o descendido, sobre todo si se le compara con el que muestran la úlcera gástrica o el cáncer gástri

co, mientras que hay una buena correlación entre la MAO y la masa de células parietales. HART HANSEN (231), apunta la posibilidad de que el incremento de la renovación de las células parietales, en los casos de secreción ácida baja, se combine con una diferenciación celular deficiente, lo cual daría lugar a un descenso en la masa real de las células parietales (350).

El enfermo con UD que presenta hipersecreción clorhidropéptica, a menudo continúa teniéndola una vez que cura de su úlcera; por este motivo se admite que la masa de las células parietales sólo es un factor más en la etiopatogenia de la UD, de la misma manera que lo son otros mecanismos encaminados a aumentar los factores agresivos. Si bien su mayor cantidad no tiene por qué disminuir las defensas de la mucosa, el simple hecho de aumentar su masa hace mayor la posibilidad de que surja la úlcera.

Por otra parte, la mayor proporción de células parietales en la mucosa gástrica del hombre con respecto a la de la mujer, puede ser uno de los factores que en parte contribuya a la mayor incidencia de UD en el varón.

Este aumento de la masa de células parietales en el paciente con UD puede que sea de origen congénito o bien pudiera ser el resultado de una hiperplasia adquirida. Se ha comprobado que la administración prolongada de pentagastrina provoca en las ratas un incremento en la MAO, aumento de la mucosa fúndica y, asimismo, aumento de la masa de las células parietales (212) secundario a una hiperplasia de las mismas. Esta hiperplasia se explica por un efecto trófico directo de la gastrina, ya que tanto ésta como su homóloga -la pentagastrina-, favorecen la incorporación

de la leucina en la proteína de la mucosa gástrica y duodenal (265) (267).

2.- Estimulación de la secreción gástrica

Siguiendo en el intento de explicar por qué puede estar aumentada la secreción clorhidropéptica en el paciente con UD, cabe también el considerar la posibilidad de que el estímulo - para la secreción sea mayor en este tipo de enfermos que en los individuos sin úlcera, y por lo que hasta ahora conocemos sobre los mecanismos de estimulación de la secreción gástrica, son - principalmente tres los factores a tener en cuenta: la gastrina, el sistema vagal y la histamina.

2_a.- Papel de la gastrina en la secreción gástrica

La gastrina fue aislada en forma pura, por vez primera, en el año 1964, por GREGORY Y TRACY, quienes emplearon extracto de mucosa antral porcina (214); posteriormente ellos mismos determinaron su estructura química (213) y lograron sintetizarla (10).

Existen diferentes tipos moleculares de gastrinas: a) La gastrina pequeña -little gastrin, (LG)-, también llamada gastrina de Gregory, que tiene 17 aminoácidos (G-17), y es la que predomina en las células G del antro. b) El tetrapéptido terminal, - constituido por los residuos 14 al 17 de la gastrina pequeña y que es el mínimo fragmento con el espectro completo de la actividad biológica de la hormona, aunque su potencia equivale a la

décima parte de la de la molécula G-17. c) La macrogastrina -big gastrin, (BG)- con 34 aminoácidos, (G-34), que fue aislada en 1970 por YALOW y BERSON (523), esta molécula tiene una secuencia de la porción carboxílica terminal idéntica a la de la pequeña gastrina (G-17). d) La minigastrina, de 13 aminoácidos, (G-13); tri-decapéptido terminal de la gastrina pequeña. e) La megagastrina -big big gastrin, (BBG)- con 68 aminoácidos (G-68), que constituye la forma predominante en el suero de los sujetos sanos durante el periodo de ayuno y en los que padecen de UD; esto se ha pretendido explicar por una posible relación entre el tamaño de la molécula y su vida media (391).

En lo que respecta al catabolismo de esta hormona, se sabe que participan en su metabolización el intestino delgado (458) y el hígado (520), pero el principal órgano inactivador es el riñón (287).

La pentagastrina es el sintetizado comercial de la gastrina; está compuesta por el tetrapéptido terminal al que se añade beta alanina y hoy en día constituye el preparado estimulante de elección para determinar la MAO gástrica (378).

Las células productoras de gastrina han podido ser identificadas mediante técnicas inmunohistoquímicas (329), y de microscopía electrónica (215) y se ha confirmado su localización en el antro gástrico y duodeno proximal (células G-, y a nivel del páncreas -células delta-. La determinación de la concentración de los diferentes subtipos de gastrina, tanto en el suero como en los extractos de tejidos, se realiza habitualmente combinando técnicas de radioinmunoensayo con métodos cromatográficos (139), (390), (524). La gastrinemia normal, en ayunas, es inferior a -

100 pico-g./ml.

La principal acción fisiológica de esta hormona consiste en la estimulación de la secreción hidroelectrolítica, no sólo a nivel gástrico, sino también a nivel pancreático, hepático e intestinal. Otra acción importante de la gastrina es su efecto trófico sobre las células del tubo digestivo y del páncreas - (362).

El alimento constituye el estímulo fisiológico para la liberación de la gastrina al actuar a través de tres mecanismos: a) Acción directa sobre las células G; en el hombre las comidas de alto contenido protéico, la caseína, los aminoácidos, (sobre todo la glicina), y el alcohol se han mostrado como los más potentes liberadores de esta sustancia. Por el contrario, las grasas y los hidratos de carbono, estimulan debilmente su liberación (286). b) Distensión mecánica del antro y fundus gástricos; ésta forma de estímulo está mediada por un reflejo nervioso a nivel local y puede inhibirse con atropina. c) Estimulación sensorial por el alimento que también se ejerce a través de una vía vagal y constituye un magnífico incentivo de la secreción ácida gástrica (217).

Además de los alimentos existen algunos agentes que pueden facilitar la liberación de la gastrina, entre ellos tenemos la acetilcolina que actúa por estimulación directa a nivel del antro, el calcio, la adrenalina y la insulina (156).

La regulación de la liberación de gastrina se realiza fundamentalmente a través de la acidificación del antro gástrico - que produce inhibición en su secreción (121). Otra forma de con

trol en la liberación es la que llevan a cabo la serie de hormonas de la familia de la secretina-secretina, enteroglucagón, GIP y VIP -que también actúan dificultando la salida de la hormona, (125) (459) (492). Por otra parte, parece ser que la calcitonina tiene una función reguladora, tanto en la liberación como posiblemente en el catabolismo de la gastrina.

Con respecto a la influencia de la gastrina en la génesis de la úlcera péptica, la propia Naturaleza nos muestra diversas entidades clínicas en las que la existencia de UP parece estar estrechamente ligada a un nivel alto de la gastrinemia; como ejemplo de algunas de ellas tenemos el síndrome de Zollinger - Ellison, el síndrome del antro retenido, la hiperplasia de las células G del antro y la insuficiencia renal crónica (472).

El síndrome de Zollinger Ellison fue descrito en 1955(120); los sujetos que lo padecen muestran unos niveles de gastrinemia, en ayunas, de 5 a 10 veces superiores al valor normal, de manera que una cifra de 500 pico-g./ml es muy sugestivo de padecer esta enfermedad, y valores superiores a 1000 pico-g./ml de gastrinemia, en sujetos con hipersecreción ácida gástrica, son de diagnóstico seguro. La enfermedad está relacionada con la presencia de uno o varios tumores de células insulares no beta del páncreas que secretan gastrina. A veces estos tumores se localizan fuera del páncreas, en la pared gástrica, y con menor frecuencia en lugares extra-gastrointestinales. Rara vez la enfermedad depende de la hiperplasia difusa de los islotes pancreáticos. (252) (376).

En el 60% de los casos el síndrome de Zollinger Ellison curso como una enfermedad ulcerosa fulminante o recurrente de ca

racter grave. En el 25% de los casos la UP muestra una localización atípica, post-bulbar, yeyunal... La coexistencia de hiper--gastrinemia, hipersecreción clorhidropéptica y diarrea, se da en un 70% de los pacientes. Y en el 20% esta enfermedad se asocia - con la presencia de otros adenomas endocrinos localizados en la hipófisis y en las suprarrenales (MEN tipo I) o en las paratiroides. Otra forma de presentación es como integrante de un síndrome paraneoplásico endocrino.

El síndrome del antro retenido surge cuando, inadvertidamente, se deja el antro al realizar una gastrectomía parcial con una gastroyeyunostomía (Billroth II), (498). El antro, aislado - de la corriente de ácido, no sufre la inhibición de la secreción de gastrina y esto da lugar a hipergastrinemia, hipersecreción - clorhidropéptica y finalmente UP, que suele asentar en la boca - anastomótica gastroyeyunal.

Los pacientes con hiperplasia de las células antrales productoras de gastrina muestran una clínica común a la de los que padecen un S. de Zollinger Ellison, pero en este caso, el origen de la hipergastrinemia, se debe a una hiperplasia de las células G del antro gástrico inducida por la propia gastrina (196) (276).

En la insuficiencia renal crónica, la hipergastrinemia se ha pretendido explicar por un defecto en la inactivación de la hormona a nivel renal (137); pero aunque algunos pacientes con - insuficiencia renal muestran una elevada incidencia de UP, no ha sido aún demostrado el que exista una clara relación entre la - gastrinemia, la secreción gástrica y la tasa de UP en ellos.

Estos estados hipergastrinémicos pueden diferenciarse en--

tre sí mediante el estudio de la respuesta de los niveles de la gastrina sérica a distintos estímulos. Así, tenemos que, en la hiperplasia de las células G del antro, la ingesta de concentrados proteícos de origen animal produce una elevación importante de la gastrinemia, cosa que no sucede en el S. de Zollinger Ellison (498). La administración de calcio intravenoso provoca un estímulo sobre la secreción de gastrina en los enfermos con S de ZOLLINGER Ellison que es el doble de la que se aprecia en los pacientes con UD común. Si se les inyecta secretina IV, los que padecen un S. de Zollinger Ellison responden duplicando su nivel basal de gastrina, mientras que los que representan hiperplasia de las células G antrales o un síndrome del antro retenido (o excluido) muestran unos valores inferiores a los basales (481).

El hecho de que la mayoría de los autores encuentren valores normales o incluso bajos de gastrinemia en la UD común, ha contribuido a que sean muchos los que resten importancia a la gastrina como factor patogénico en esta enfermedad (404). Sin embargo, algunas consideraciones sugieren que la concentración de la gastrina sérica no es normal en la UD, ya que lo que cabría esperar es que con un pH intragástrico descendido, la gastrinemia fuese inferior a lo normal, de modo que el hecho de encontrar valores normales de ella en estos pacientes puede equivaler a un cierto grado de autonomía por parte de las células que la producen. WESDROP y FISCHER (508) demostraron que en los UD aumenta el nivel de la gastrinemia en el periodo post-prandial y lo mismo sucede en respuesta a los estímulos que desencadenan hipoglucemia. Si bien esto no tiene por qué estar necesariamente vinculado a

un aumento en la masa de las células G del antro, quizás si pudiera relacionarse con un defecto en la inhibición de la gastrina por un mecanismo de feedback.

También ha sido postulada, en este caso por FORDTRAN(499), la posibilidad de que las células G sean menos sensibles al efecto inhibitorio de la acidez del jugo gástrico en los pacientes con UD que en los sujetos no ulcerosos, en los que este tipo de inhibición resulta ser el más eficaz.

Por otra parte, en lo que respecta a los mecanismos hormonales inhibidores, sucede que hasta ahora los estudios realizados emplean dosis farmacológicas de los péptidos relacionados con la secretina-secretina, enteroglucagón, GIP y VIP para lograr un efecto inhibitorio sobre la secreción estimulada de gastrina y sobre la secreción ácida gástrica, de manera que por el momento se desconoce su verdadera actividad fisiológica. No obstante, no resulta aventurado pensar que pudiera haber un defecto en la síntesis o en la liberación de alguno de estos péptidos, que alterase o disminuyese la inhibición de la liberación de la gastrina en el caso de la UD.

Otro hecho que se ha señalado es la posibilidad de que los pacientes con UD tengan, en ayunas, niveles relativamente más elevados de alguno de los subtipos de la gastrina, aunque la gastrinemia total sea normal y también lo sea el contenido de gastrina en el antro (125).

En resumen, podemos concluir, que la gastrina contribuye a la patogénesis de la UD, aunque no se ha demostrado que pueda considerarse un agente etiológico.

2_b.- Influencia del componente vagal en la secreción gástrica del paciente con UD.

Desde hace ya tiempo, se ha pretendido relacionar el aumento de la secreción clorhidropéptica con una hiperactividad vagal (148) y han sido varios los estudios cuyos resultados parecen confirmar esta teoría (284) (468).

El vago actúa, fundamentalmente, sobre la secreción espontánea, interviniendo como principal estimulante en la fase cefálica de la secreción gástrica. Los mecanismos a través de los cuales actúa el vago son diversos, unos de tipo directo, como son el estímulo de las glándulas oxínticas, responsables de la secreción clorhidropéptica, y el estímulo de las glándulas pilóricas o antrales liberadoras de la gastrina (275). Otros mecanismos por los que el vago influye sobre la secreción gástrica son de tipo indirecto, ya que interviene potenciando a diferentes medios de estimulación como, por ejemplo, el efecto de la gastrina sobre la masa de las células parietales, la acción del alimento sobre la mucosa antral y la fase intestinal de la secreción gástrica. Asimismo, interviene en la transmisión de los estímulos desencadenados por la distensión gástrica (220). Según señala GROSSMAN, (217), existen mecanismos reflejos, que partiendo del fundus y antro pilórico, son capaces de estimular la secreción gástrica directamente, sin intervención de la gastrina. La distensión local por los alimentos provoca un estímulo secretor a través de reflejos cortos y largos vago-vagales, que desaparece tras la vagotomía troncular y que además no se influye por la acidificación del antro que como se sabe inhibe la secreción de

gastrina.

Los impulsos responsables del efecto neural sobre la secreción gástrica, en condiciones de estimulación sensorial, se han localizado a nivel de la corteza cerebral, hipotálamo, amígdala y los núcleos pálido y caudado; también se ha postulado que el tálamo y el quiasma óptico podrían estar implicados. Además, se sabe que en situaciones de stress, grandes quemaduras y sobre todo en traumatismos craneales, está aumentada la aparición de úlceras agudas. Esto se ha correlacionado con la existencia de hipersecreción clorhidropéptica secundaria al estímulo vagal, aunque no siempre se ha podido confirmar esto (230). Por otra parte, el vago también influye indirectamente sobre la secreción gástrica de pepsina a través de su efecto liberador de gastrina (149). Y esto ha podido confirmarse al comprobar que la pepsina secretada post-vagotomía disminuye hasta en un 75% con respecto al nivel preoperatorio.

El efecto permisivo del vago sobre la respuesta secretora ácida inducida por el estímulo de la gastrina y otros secretagogos, se demuestra de manera análoga, por el hecho de que se precisen dosis mayores de estos estimulantes para lograr la respuesta máxima después de hacer una vagotomía. OBERHELMAN y DRAGSTEDT (352), en estudios realizados con perros vaguectomizados, encuentran que el MAO post-estímulo con histamina disminuye de un 60% a un 77%, y este resultado es análogo al que se obtiene al administrar atropina estando intactos los nervios vagos.

El mecanismo íntimo en el que se basa este efecto permisivo del componente vagal sobre la acción de los secretagogos no

está aún aclarado, pero en lo que respecta a la gastrina y a la histamina, se piensa que el vago actúa aumentando la afinidad de los receptores celulares respectivos (320).

En definitiva, la hiperactividad vagal como causa de secreción clorhidropéptica aumentada en pacientes con UD tiene importancia, no solo en lo que concierne a sus acciones directas sobre la secreción gástrica, sino que también en cuanto a que es capaz de potenciar la respuesta a otros medios de estimulación fisiológica en todas las fases de la secreción gástrica.

2_c.- Papel de la histamina en la secreción gástrica.

DALE y LAIDLAW fueron los primeros en estudiar los efectos biológicos de esta sustancia, cuya síntesis había sido lograda en 1907 (39)(40)(157). Estos autores observaron la similitud entre los síntomas producidos por la inyección de histamina y el shock anafiláctico: hipotensión por vasodilatación; contracción del músculo liso que daba lugar a broncoespasmo, aumento de la motilidad intestinal y contracción del útero. En 1920 POPIELSKI (379) añadió a las observaciones anteriores el efecto estimulador de la secreción gástrica y en 1960 TRENDALLENBERG (485) señaló la acción cronotrópica de la histamina.

El efecto de la histamina sobre la secreción gástrica ha sido ampliamente estudiado (15), se ha comprobado que existe una relación específica entre la dosis empleada de esta droga y la respuesta secretora obtenida, de manera que aumentando la cantidad de histamina de forma adecuada se consigue una estimulación de las células parietales capaz de provocar una respuesta máxima (410)(369).

Esta "respuesta secretora máxima" no equivale a la capacidad secretora máxima del estomago como lo demuestra el hecho de que al añadir una droga parasimpaticométrica se obtenga un nivel de secreción más elevado que el conseguido con el estímulo único de la histamina. Sin embargo la respuesta secretora máxima post-estímulo con histamina si que se correlaciona estrechamente con el número total de células parietales de la mucosa gástrica, como demostraron CARD y MARKS en 1960 (92) basandose en estudios experimentales realizados con perros y en trabajos hechos con -- piezas gástricas humanas procedentes de gastrectomias.

Se ha comprobado la presencia de altas concentraciones de histamina en el estomago, a nivel de las inmediaciones de las -- células parietales, generalmente en forma de deposito en los mas tocitos, en la muscularis mucosae y en las paredes de los vasos sanguíneos (410). También se detectan pequeñas cantidades de his tamina en el jugo gástrico y en la orina durante la fase de se-- creción gástrica activa. Como hecho curioso cabe resaltar que la histaminasa, enzima destructora de la histamina, está ausente en la mucosa gástrica.

En estudios realizados inyectando a ratas por vía intravenosa histamina marcada con C^{14} , se ha visto que la histamina mar cada aparece rapidamente en la luz gástrica mientras que en la - mucosa se detectan escasas cantidades. A nivel del fundus la con centración mayor de histamina se localiza en la muscularis muco- sa y en las paredes de las arterias y arteriolas. Otros lugares en los que se objetiva un índice alto de la histamina marcada son los riñones y los villis del intestino delgado indicadores respec

tivamente de la vía de excreción y metabolismo.

En las arterias " el marcaje " es superior que en las venas, mientras que en el plasma la radioactividad viene a ser igual a la que se detecta en la mucosa gástrica (117).

Por lo que respecta al mecanismo de actuación de la histamina son varios los puntos a considerar: En primer lugar, la -- descarga de la histamina desde la célula que la contiene. Y en segundo lugar, el mecanismo a través del cual produce el estímulo de la secreción gástrica (256). En la liberación de histamina, a su vez, conviene separar experimentalmente dos pasos: en el primero, la célula es activada por la unión de un antígeno - al anticuerpo reagínico (Ig E) en la superficie de la célula; este paso no requiere la presencia de calcio ni energía metabólica. Una vez activada la célula tiene lugar el segundo paso - que conduce a la degranulación celular. Este último paso precisa el concurso de calcio y energía metabólica, y se supone que en él están implicadas reacciones enzimáticas y la agregación de los microtúbulos celulares. Es modulado, de forma aún no bien conocida, por los niveles intracelulares de los nucleótidos cíclicos, de manera que un contenido alto en monofosfato cíclico de adenosina provoca inhibición en la descarga de histamina, y por el contrario, la liberación se ve favorecida por los niveles altos del monofosfato cíclico de guanidina (105).

La misma histamina y agentes tales como las drogas beta--adrenérgicas y las prostaglandinas, interaccionan con recepto--res específicos y activan a la adenilciclase; esto da como re--sultado un aumento en la síntesis del AMP-c y, por lo tanto, -

una inhibición en la descarga de histamina. Los agentes colinérgicos actúan de modo opuesto, ya que a través de un mecanismo similar, lo que consiguen es una activación de la guanidinciclasa que, a su vez, da lugar a un aumento en la síntesis del GMP-c y como consecuencia una mayor liberación de histamina (193) (411).

Algunos agentes inhiben la suelta de histamina por ser similar su molécula a la del AMP-c, como sucede con el dibutiril-AMP-c, ó mediante el bloqueo del metabolismo del mismo por inhibición de la enzima fosfodiesterasa como lo hace la teofilina.

En la última etapa de la liberación de la histamina, tiene lugar la fusión de las membranas perigranulares y celulares. Los microtúbulos celulares intervienen en el proceso de la granulación mediante un mecanismo de interagregación; la colchicina, al actuar impidiendo esta agregación, influye negativamente sobre la descarga de histamina. El contenido granular es un complejo iónico constituido por histamina, heparina y una proteína; y cuando se produce la liberación de histamina se descargan también sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A) (229).

EARCIER (411) fue de los primeros en postular que la estimulación de la secreción gástrica fuese una función fisiológica de la histamina endógena; ésta actuaría directamente sobre las células parietales, como se comprobaba al lograr la estimulación de la secreción en bolsas gástricas transplantadas a perros, en las que el plexo de Auerbach había sido suprimido. No obstante, es el descubrimiento de los receptores H-2 histamínicos el que proporciona una nueva vía en la interpretación del papel que desempeña la histamina en la secreción gástrica (53), y por su importancia merece que le dediquemos el siguiente apartado:

Receptores H-2 histamínicos

Un receptor celular es una macromolécula protéica o lipido-
protéica (76), que reconoce de manera específica la molécula efec-
tora con la que se corresponde para establecer con ella una unión
que activa, a su vez, un determinado sistema biológico. Esta in-
teracción de una sustancia farmacológica con un receptor es com-
pleja y depende de dos propiedades inherentes a su constitución -
fisicoquímica: 1) Facultad de ocupar el receptor, que se denomina
afinidad, y 2) Facultad de activar el receptor, que se conoce co-
mo actividad intrínseca.

Los antagonistas poseen, asimismo, afinidad por el mismo re-
ceptor, pero carecen de actividad intrínseca. Por ello sus efec-
tos son la consecuencia de la pérdida del efecto de agonista. Ago-
nistas y antagonistas pueden estar relacionados y esta relación -
provoca, en ocasiones, una transición gradual desde el agonismo
hasta el antagonismo, a través de compuestos con propiedades in-
termedias. Son los denominados agonistas parciales o dualistas.

Los antagonistas pueden ser competitivos y no competitivos.
Los antagonistas del primer tipo "compiten" con los agonistas por
los mismos receptores y causan desplazamiento de las curvas agonis-
tas hacia las zonas de concentraciones más elevadas, manteniendo
siempre un paralelismo y alcanzando, siempre también, el mismo e-
fecto en función de la dosis. El agonista "encaja" en el receptor
de forma óptima, en tanto que el antagonista puede ocupar áreas -
adicionales (489), por esto no es necesaria una estrecha relación
estructural entre los agonistas y sus antagonistas competitivos,

al contrario de lo que sucede para los agonistas (12), y tampoco es preciso que todos los antagonistas competitivos de un mismo agonista deban interaccionar con áreas idénticas del receptor.

Basándose en todo lo anteriormente expuesto, ASH y SCHILD, (15), propusieron en 1966 la existencia de más de un tipo de receptor para la histamina, un segundo receptor al cual no podrían fijarse los antihistamínicos clásicos, lo que sería el motivo de que dichas drogas fueran incapaces de bloquear la secreción ácida del estómago. Denominaron "receptor H-1" a aquel que era antagonizado por los antihistamínicos convencionales, (mepiramina...) y propusieron que se llamasen receptores "no H-1" a aquel o aquellos tipos de receptores histamínicos que mediaban las acciones no antagonizadas por los primeros, como eran la secreción gástrica, la contracción del útero de la rata y la frecuencia del latido espontáneo de la aurícula derecha aislada del cobaya.

En 1964, dos años antes del postulado de ASH y SCHILD sobre la existencia de los receptores "no H-1", BLACK y col., (53) habían iniciado un programa de investigación encaminado en este mismo sentido. Su estudio se basaba en la observación de que los receptores beta-adrenérgicos, (propranolol) se había logrado actuar sobre el anillo de la molécula de un agente beta-adrenérgico, (isoproterenol). De esta manera consiguieron obtener una serie de compuestos, en número aproximado de setecientos, que tenían carácter de agonistas específicos H-1 o H-2, según que metilasen el anillo de la histamina en diversas posiciones.

En 1972 lograron demostrar, al fin, la existencia del recep

tor H-2 histamínico mediante la obtención de un antagonista específico: la burinamida.

Mecanismo de acción de la histamina sobre la secreción gástrica

Con el descubrimiento por BLACK, en 1972 (53) del primer antagonista específico de los receptores H-2 histamínicos, se abre una nueva vía en la interpretación del mecanismo de actuación de la histamina sobre el estómago. La histamina puede activar los receptores H-1 en el estómago originando una rápida e intensa vasodilatación, con incremento del flujo sanguíneo a nivel de la mucosa gástrica, y un aumento de la permeabilidad capilar (222), todo esto repercute de forma indirecta sobre la secreción gástrica, pero sin que exista una intervención directa de los receptores histamínicos H-1 (237).

Es a través del estímulo de los receptores H-2 histamínicos como la histamina ejerce su acción sobre la secreción clorhidro-- péptica, como se demuestra con el bloqueo de esta acción mediante sus antagonistas específicos. Estos receptores han podido ser identificados en el estómago con técnicas de radioisótopos marcando a los antagonistas, y se ha visto que se localizan preferentemente a nivel de las células parietales, en el citoplasma, tanto en su superficie como en su interior; aunque no está aún claro si esta localización en el interior del citoplasma de la célula parietal pudiera corresponder en realidad a una disposición de los receptores H-2 histamínicos sobre las ramificaciones de los canales secretores que forman una red por toda la célula (117) (119).

Hasta el descubrimiento de los antagonistas de los receptores H-2, se barajaban dos teorías fundamentales respecto al mecanismo de actuación de la histamina sobre la secreción gástrica. Los puntos de discusión eran, de una parte, interpretar el papel que juega la histamina de la mucosa gástrica que es liberada - cuando se aplican distintos estímulos secretores del jugo gástrico (comida, estímulo vagal, pentagastrina, . . .), y por otra parte quedaba el poder aceptar que estos estímulos activasen la histidin-decarboxilasa, enzima de la mucosa que sintetiza la histamina. (402).

1) Teoría de Code: "*La histamina como quimioestimulante local local y común*".- Según sus defensores, (105) (157), los estímulos secretagogos provocan una deplección de la histamina de la mucosa; esto da lugar a la activación de la histidin-decarboxilasa, que produce histamina a partir de la histidina, decarboxilandola (269).

La histamina liberada, junto con la producida "de novo" - dispararían el mecanismo íntimo de la célula parietal dando lugar a la secreción de hidrogeniones. A su vez la histamina producida por la actuación de la histidin-decarboxilasa iría a rellenar los depósitos de histamina de la mucosa que había sido consumida durante el estímulo.

CODE y DOUSA (146) han estudiado el efecto que tienen la histamina y un bloqueante de los receptores H-2, metiamida, sobre la concentración del AMP-c intracelular. Llegan a la conclusión de que la histamina produce una activación de la adenilci-

clasa, que a su vez provoca un aumento del AMP-c intracelular que es lo que pone en marcha el mecanismo productor del ácido clorhídrico. El efecto antisecretor de la metiamida se produciría por inhibición competitiva de la estimulación de la adenilciclase.

II) Teoría de Johnson: "*Estimulación directa*".- Este autor, basándose en estudios suyos previos y en los realizados por otros autores (268) (269) sugiere, a nivel de hipótesis, que la gastrina es un intermediario obligado en la estimulación de la histidin-decarboxilase, de manera que la gastrina y la histamina exógena actuarían sobre receptores diferentes, sin que se pueda explicar el papel que juega la liberación de la histamina de la mucosa y la activación de la histidin-decarboxilase; Johnson piensa que la histamina de la mucosa gástrica podría intervenir de alguna manera en la regulación del metabolismo de la célula parietal.

Teoría de los receptores múltiples.- A raíz del descubrimiento de los antagonistas de los receptores H-2 histamínicos, GROSSMAN y KONTUREK (218); HIRSCHOWITZ (240) y KONTUREK y BIERNAT (282), han realizado estudios sobre la secreción gástrica estimulada y la respuesta a los bloqueantes de los receptores H-2. Estos autores han obtenido resultados que les llevan a modificar la teoría del efector final común propugnada por Code, ya que se encuentran con dos hechos no explicables por esta teoría. Por una parte encuentran que la atropina inhibe todos los estímulos menos el inducido por la histamina y a su vez la atropina es capaz de inhibir la secreción producida por la pentagastrina, que según Code, esta

ría mediada por el efector final común: la histamina.

Para comprender estos hechos, aparentemente contradictorios, y explicar el efecto de sumación que se produce al dar simultaneamente anticolinérgicos y antagonistas de los receptores H-2 histamínicos, se ha recurrido a la teoría de los receptores múltiples, según dos variantes:

a) Teoría de los tres receptores finales.-

La célula parietal tendría receptores independientes para la histamina, la gastrina y la acetil colina, siendo preciso, para obtener una óptima respuesta secretoria, que todos ellos estén íntegros, ya que el bloqueo de uno cualquiera de ellos llevaría a un cambio en las propiedades de los otros dos, y, por lo tanto, a la disminución o anulación de la respuesta secretoria (395). No obstante los datos experimentales hasta ahora conocidos no parecen favorecer la existencia de un receptor específico para la gastrina en la célula parietal (218) (250) (282) (480).

b) Teoría de los dos receptores finales.-

Según esta teoría la célula parietal tendría un receptor para la histamina y otro para la acetil colina; la gastrina para poder actuar, precisaría unirse simultaneamente a los dos receptores.

La interacción entre estos receptores se haría de tal forma que la inhibición del receptor H-2 inactivaría, practicamente, el receptor de la acetil colina, mientras que la inhibición de este último tan sólo produciría una menor afinidad de la histamina por

el receptor H-2.

Con esta teoría puede explicarse el por qué la atropina inhibe la secreción gástrica estimulada por la histamina y que al inyectar más histamina se produzca un escape de ésta. También puede ser válida para comprender el que la secreción gástrica inducida por la pentagastrina sea inhibida tanto por la atropina como por los bloqueantes H-2. En el primer caso se debería a que la menor afinidad del receptor H-2 por la histamina estaría compensada por una mayor cantidad de histamina; y en el segundo caso la explicación sería que, como la gastrina necesita de la integridad de los dos receptores, al estar inhibido uno de ellos, no podría ejercer su acción. Además esta teoría permite explicar la posible potenciación y prolongación del efecto inhibitorio de los bloqueantes H-2 al administrarlos junto con drogas anticolinérgicas (393) (395), puesto que sería debido al bloqueo simultáneo de los dos receptores (445).

En cuanto a la importancia de la histamina en la ulcerogénesis, podemos resumir que dada la falta de exclusividad del factor clorhidropéptico en la etiología de la UD, no se le puede asignar un papel único, pero se tiende a considerarla como factor primordial en el desarrollo y mantenimiento de la lesión ulcerosa iniciada o establecida por uno o varios motivos.

B) Papel de la pepsina gástrica en la ulcerogénesis

La pepsina es la enzima proteolítica más importante contenida en el jugo gástrico; se sintetiza en su forma inactiva -pepsinógeno- en las células principales, en el área de las glán

dulas oxínticas y también en algunas células del área de las glándulas pilóricas. Su almacenamiento tiene lugar en forma de gránulos de zimógeno entre las células que la sintetizan (410).

El pepsinogeno, inactivo, se convierte en la enzima proteolítica activa -pepsina- mediante acidificación, la cual se realiza al separarse de la molécula pequeños péptidos básicos. La misma pepsina activa a su vez el pepsinógeno, de manera que el proceso adquiere un caracter autocatalítico. Con respecto a su comportamiento en función al pH del medio, el pepsinógeno es estable cuando la solución es neutra y la pepsina solo es activa - en pH ácido, inactivandose cuando éste es neutro o alcalino. La digestión de proteínas por el jugo gástrico humano se realiza de manera óptima cuando el pH oscila entre 2 y 3,2; en esta situación, la pepsina digiere las proteínas atacando a los péptidos - en los puntos en que los grupos amino están unidos a los aminoácidos aromáticos. Los productos resultantes de esta digestión son, preferentemente, proteasas y péptonas y en menor proporción aminoácidos y polipéptidos (314).

En el hombre la secreción basal de pepsinógeno es pequeña, pero constante; su nivel en el jugo gástrico se correlaciona bien con la concentración del mismo en la sangre venosa procedente - del territorio gástrico pero no sucede igual con respecto a la concentración en la circulación sistémica, y esto se explica por la influencia del grado de excreción de la enzima por la orina. Asimismo, existe una estrecha correlación entre las secreciones gástricas máximas de pepsinógeno y de ácido clorhídrico (410).

El mayor estímulo para la liberación de pepsina es de tipo colinérgico, ya sea por la activación vagal o por estimulación

local. La insulina también favorece su secreción, pero la respuesta máxima de pepsina requiere dosis de insulina muy superiores a las que se precisan para obtener una secreción máxima de ácido; lo mismo sucede con algunos otros estimulantes de la secreción gástrica como son la gastrina y la histamina.

Por el contrario, la secretina, endógena y exógena, y su homólogo químico, el glucagón, ambos inhibidores de la secreción ácida basal y de la estimulada, son capaces de estimular la secreción de pepsina. Los restantes inhibidores de la secreción gástrica ácida actúan sobre la liberación de pepsina de manera análoga a como lo hacen sobre el componente ácido del jugo gástrico.

Por electroforesis se han aislado al menos siete pepsinógenos en la mucosa gástrica humana (68) (239) (420); éstos a su vez han sido divididos en dos grupos, basándose en sus características inmunológicas: el grupo I, que comprende los pepsinógenos que se ha convenido en numerar como del 1 al 5 y el grupo II que incluye los pepsinógenos 6 y 7. El grupo I se localiza en la zona de las glándulas oxínticas y el grupo II en la mucosa donde asientan algunas glándulas oxínticas, en la mucosa pilórica y en la mucosa duodenal. Ambos grupos de pepsinógenos se hallan en la sangre, sin embargo en la orina sólo está presente el grupo I. Aproximadamente el 14% de los individuos de raza blanca, de hábito no ulceroso, tienen un déficit de pepsinógeno 5 que parece depender de un mecanismo simple de herencia autosómica recesiva (410).

En 1975 SAMLOFF y LIEBERMAN (419) demostraron que los pacientes con UD tenían unos niveles sistémicos mayores de pepsinógenos del grupo I que los sujetos sanos. Mientras que el 64% de los UD

tenían una concentración de pepsinógeno circulante de 175 ng/ml o mayor, sólo un 8% de los individuos testigos no ulcerosos alcanzaban estos niveles; asimismo confirman la existencia de una correlación indudable entre la secreción máxima de ácido y el nivel de pepsinógeno circulante.

Hay otros enzimas en el jugo gástrico que pueden contribuir al desarrollo de la úlcera péptica, pero su influencia es muy inferior a la de la pepsina; como ejemplo de algunas de ellas tenemos: la lipasa, la gelatinasa, la lisozima, la ureasa y la anhidrasa carbónica; esta última se encuentra en pequeña cantidad en el jugo gástrico y en altas concentraciones en las células parietales donde juega un papel importante en el proceso de formación del ácido clorhídrico.

C) Factores locales

Tanto la agresión clorhidropéptica como la insuficiencia en los medios de defensa de la mucosa gástrica parecen combinar sus efectos sea cual sea el asiento de la úlcera péptica.

Aunque el ataque clorhidropéptico a la mucosa es de tipo general, la UP es una lesión localizada, por tanto hay que admitir la existencia de otros factores que sensibilicen localmente, de forma circunscrita, a la mucosa en relación a la digestión clorhidropéptica. Entre estos factores figuran: El diferente grado de resistencia de la BMG según sea el nivel del segmento de la mucosa digestiva considerado; en general la resistencia disminuye en sentido distal al estómago. La disposición anatómica de los haces

musculares. El relativo déficit irrigatorio sanguíneo a nivel de las caras anterior y posterior del duodeno. La pobreza en glicógenos de la mucosa, preferentemente en las regiones del fundus y cuerpo del estómago. Y también disminuye la protección parietal si hay un defecto en la secreción alcalina, que a nivel del duodeno está constituida por los fluidos duodeno-bilio-pancreáticos.

RESUMEN

En resumen, en la fisiopatología de la enfermedad ulcerosa duodenal intervienen toda una serie de factores, que por diversos mecanismos conducen a un aumento de los factores agresivos, alterando el equilibrio fisiológico por medio del cual la mucosa se defiende.

En el desarrollo de la úlcera duodenal crónica, lo más evidente es la hipersecreción clorhidropéptica, aunque éste aumento de la secreción no exista en condiciones basales. Y así vemos que el enfermo con úlcera duodenal presenta frecuentemente una combinación de varias de las siguientes anomalías:

1.- Aumento de la masa de células parietales

- 2.- Aumento en la capacidad secretora ácidopéptica
- 3.- Incremento de la sensibilidad de la célula parietal a la acción de las sustancias secretagogas.
- 4.- Mayor liberación de gastrina en respuesta al estímulo fisiológico que representa la ingesta de alimento
- 5.- Aumento del "tono" vagal
- 6.- Mayor rapidez en el vaciamiento gástrico

Quizás la mayoría de estos factores están en dependencia de estímulos superiores provenientes del sistema nervioso central, ya que gran número de los mismos son privativos de la especie humana, y así, elaboraciones psíquicas complejas, como aquellas que conducen a la depresión o a situaciones de excitación reprimida, son capaces de provocar aumento de la secreción clorhidropéptica. Por otra parte, aún está por demostrar, de modo objetivo, hasta que punto puede existir una predisposición genética en la enfermedad ulcerosa duodenal, ya que lo que sí se ha comprobado es que sobre factores genéticos, y bajo la influencia de ciertas situaciones sociológicas y emocionales, hay una tipología ulcerosa bastante definida (65) (298) (299) (452) (465).

En contraposición, los factores de resistencia de la mucosa gástrica no están muy alterados en la U.D., a diferencia de lo que sucede en la úlcera gástrica, y una prueba de ello es que habitualmente no existe una U.G. aunque haya hipersecreción. No obstante, trabajos experimentales recientes y diversas observaciones clínicas apuntan a que los factores de inhibición y de neutralización intrínsecos tienen mayor importancia de la que se

- 63 -

le había dado hasta ahora: secretina, somatostatina, GIP, VIP, bul
bogastona, glucagon, prostaglandinas, dopamina... (120) (125)(459)
(488).

64

CAPITULO - III

CIMETIDINA

Los antihistamínicos "clásicos", descubiertos en la década de los años cuarenta, son antagonistas específicos competitivos de algunas de las acciones de la histamina, como la contracción de la musculatura lisa: ileón del cobaya, bronquio..., bloquean parcialmente el efecto vasodilatador de grandes dosis de histamina, y por el contrario, no ejercen ningún efecto sobre la secreción ácida estimulada por la histamina. Posteriormente se comprobó que también fracasaban en la inhibición de otras dos acciones observadas in vitro con estimulación histamínica: aumento de la frecuencia del latido espontáneo de la aurícula derecha del cobaya (en preparación aislada) y contracciones evocadas del útero de la rata (15) (177).

La obtención del primer antagonista de los receptores H-2 histamínicos se realizó merced al descubrimiento de que un análogo de la guanidina de histamina -N^α- guanilhistamina-, era un agonista parcial que, empleado a altas dosis, antagonizaba la secreción ácida gástrica inducida por la histamina (154).

La actividad como antagonista de este compuesto era apenas detectable, pero proporcionaba una base para el desarrollo de la droga. Los estudios sobre la estructura y la actividad indicaron que las guanidinas, per se, no actuaban como antagonistas, sino que parecía ser necesaria la presencia del anillo imidazol; esto sugirió que probablemente los grupos imidazol y guanidina actuaban cooperativamente. Asimismo se encontró que la actividad dependía de la longitud de la cadena lateral, y al ampliar ésta se sintetizaron compuestos más eficaces como antagonistas pero que aún conservaban algo de carácter agonista.

Un rasgo característico de estas estructuras es que constituyen bases potentes que, con pH fisiológico, aceptan un protón y pasan a estar cargadas positivamente. Esto indica una gran semejanza entre estas estructuras y la histamina, en cuanto a que llevan incorporado un anillo imidazol y una cadena lateral catiónica; de esta manera se explica el que puedan actuar como antagonistas competitivos, a la vez que como agonistas parciales, dado su mimetismo con la histamina. Tratando de separar la actividad antagonista de la agonista, el grupo guanidina, fuertemente básico, fue sustituido por grupos no básicos, que aunque polares, no estarían cargados. Por este camino se consiguió sintetizar el derivado de tiourea SK&F- 91581 (75), que únicamente actuaba como débil antagonista, sin ningún efecto agonista.

Otras investigaciones revelaron que con esta estructura base, el aumento de longitud de la cadena alquileo daba como resultado un notable aumento de la potencia antagonista y de esta forma se consiguió sintetizar la burimamida (519).

La burimamida resultó ser cien veces más activa que la N^{α} -guanilhistamina como antagonista del receptor H-2, y no tenía efectos agonistas con la histamina; la demostración de su alta especificidad como antagonista de la histamina sobre los sistemas de tejido "no-H-1", permitió la definición de los receptores H-2 (53). El estudio farmacológico aplicado al hombre mostró que este compuesto carecía de la actividad adecuada para la aplicación clínica, ya que su efecto antihistamínico sobre la secreción ácida gástrica era escaso y no era capaz de inhibir la secreción estimulada por vía vagal; además únicamente era eficaz por vía intravenosa.

La modificación de la estructura de la burimamida, encaminada al aumento en la concentración de equilibrio de la especie imidazol, que se consideraba como probablemente más activa, dió lugar a la síntesis de la metiamida (54) (518), compuesto 8-9 veces más activo que la burimamida in vitro y 4-6 veces más potente in vivo. Este preparado inhibía también la secreción gástrica estimulada por la vía vagal y era eficaz tanto por vía oral como por vía intravenosa. Un estudio multicéntrico realizado en 1975 (19), demostró su utilidad en el tratamiento de la úlcera duodenal. Sin embargo en este mismo año fueron descritos por FORREST (189) y por BURLAND (80) unos casos de neutropenia en pacientes con úlcera duodenal tratados con metiamida, neutropenia que remitió al suspender el tratamiento; por esta razón se suspendió el uso de la metiamida en la fase de la experimentación clínica.

Este efecto colateral, que ya se había sospechado durante la fase de experimentación con animales (71), se atribuyó a la presencia de un radical tiourea en la molécula de metiamida, (158) (253), que queda libre durante el proceso de la degradación metabólica.

BRIMBLECOMBE y col., sintetizaron entonces un nuevo compuesto: la cimetidina (73) que sustituye en su molécula el grupo tiourea por un grupo cianoguanidina (75).

La cimetidina, como la histamina, es un derivado del imidazol y una molécula muy polar. La cadena lateral es estructuralmente específica, pero difiere de la de la histamina por su longitud, ya que es más larga, y también en que a pH fisiológico -

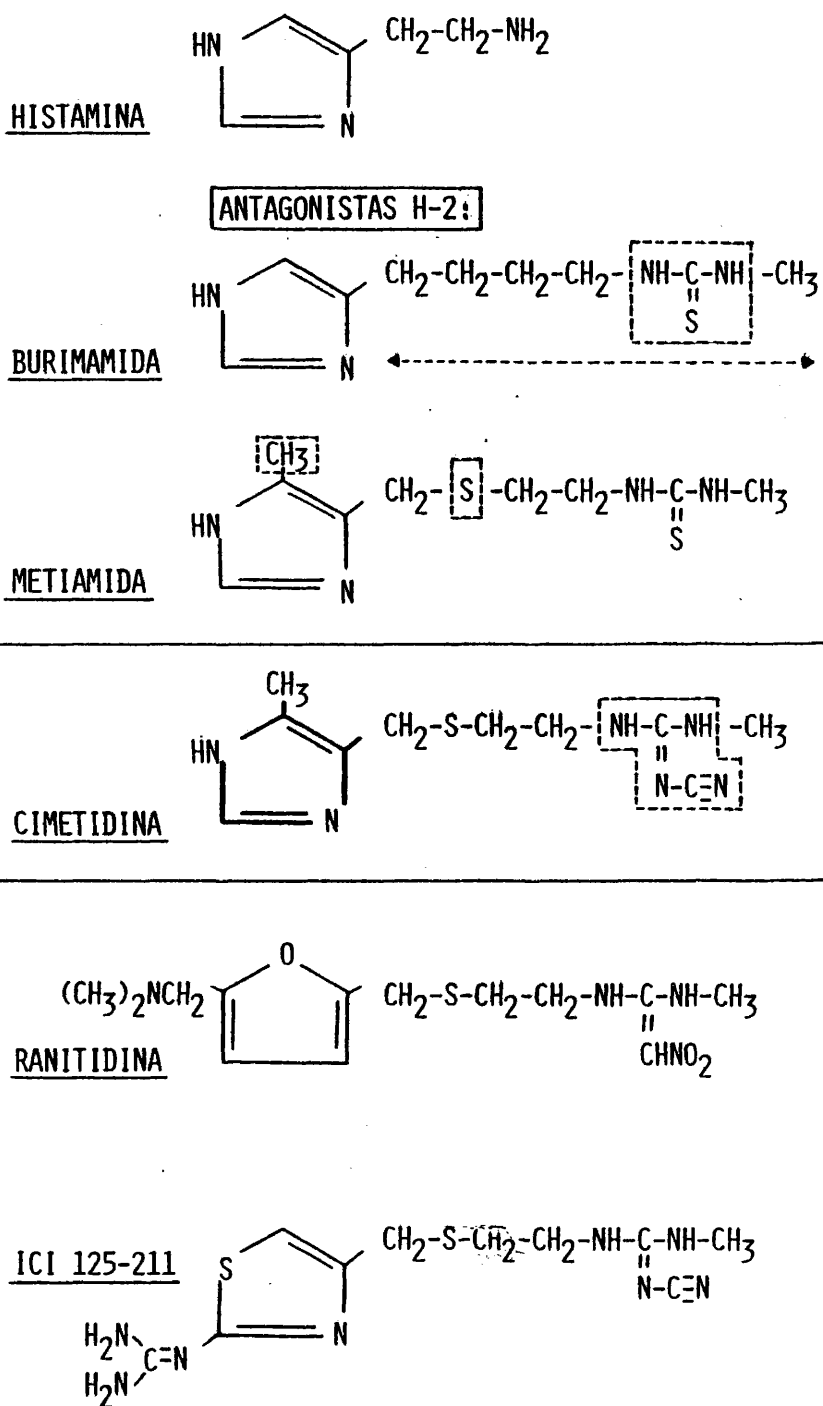
está totalmente descargada (Fig. 1) (Cuadro 1).

Se cree que el anillo de imidazol es el responsable del reconocimiento del receptor H-2 histamínico, y que los grupos cianoguanidina e imidazol, al actuar cooperativamente, brindan al receptor la posibilidad de su unión con el antagonista competitivo (75) (219) (426) (495).

En lo que respecta a las diferencias sustanciales entre los dos tipos de antagonistas H-1 y H-2 histamínicos, en lo que se refiere a sus acciones biológicas, estas diferencias vienen dadas por sus distintas propiedades químicas (153) ya que los anti-histamínicos clásicos, antagonistas H-1, son típicamente aminas lipofílicas de carácter fuertemente básico. Además, a diferencia de los antagonistas H-1, los bloqueadores H-2 se distinguen de la histamina en la disposición de sus cadenas, que son más largas y conservan la polaridad descargándose a pH fisiológico (195). Esta diferencia química es sustancial y probablemente es la responsable del alto grado de selectividad que muestran los respectivos antagonistas a la hora de distinguir entre los dos tipos de receptores histamínicos. El reconocimiento del receptor H-1 depende del grupo amonio de su molécula, mientras que el del receptor H-2 depende del anillo imidazol; aunque recientemente se ha comprobado que la presencia de este anillo no es condición imprescindible, ya que la ranitidina (67) (515), que es un derivado amino-alkil-furano, actúa como antagonista en los receptores H-2 histamínicos, provocando una inhibición de la secreción gástrica estimulada por la pentagastrina varias veces superior a la que ejerce la cimetidina (144) (285). Al igual que sucede con la

cimetidina, el efecto de la ranitidina sobre la secreción de la pepsina es menor que sobre la secreción ácida y tampoco parece que influya sobre la secreción mucosa (164).

Fig. 1



Cuadro 1

Propiedades fisicoquímicas de la cimetidina

- a).- Fórmula: $C_{10}H_{16}N_2S$; peso molecular: 252,4
- b).- Apariencia: Sólido cristalino incoloro, con punto de fusión a 141-142°C.
- c).- Basicidad: Base monoácida: pK_a aparente 7,09 a 25°C en ClK 0,1 M; la protonación ocurre en el anillo imidazol.
- d).- Solubilidad: 11,4 g/ltr. (0,045 M) en agua a 37°C, dando un pH final de 9,3; la solubilidad aumenta mucho al neutralizar con ClH diluido.
- e).- Estabilidad: A pH:7 las soluciones acuosas son estables durante un mínimo de 7 días a temperatura ambiente; las soluciones en ácido (pH<2) muestran hidrólisis y dan lugar al derivado guanil-urea
- f).- Coeficiente de reparto: A 37°C y pH 9,2, $P = C_{\text{octanol}} / C_{\text{agua}} = 2,5$
- g).- Unión a proteína: Aproximadamente 20 por 100

Tomado de BRIMBLECOMBE y cols. (75)

Farmacología clínica.-

La cimetidina, administrada por vía oral a personas sanas, se absorbe preferentemente a nivel del intestino delgado proximal; su biodisponibilidad es del 70%. La vida media en el plasma es aproximadamente de 2 horas. Se difunde ampliamente por todos los tejidos, excepto en el sistema nervioso central. La eliminación de la droga y de sus metabolitos -30%- aproximadamente, tiene lugar a través del riñón; el metabolito urinario principal es un sulfoxido. La eliminación renal se hace preferentemente por el FGR pero también hay una mínima secreción tubular. En el hombre, en la rata y en el perro existe una pequeña excreción biliar que aparece en las heces (72) (73) (81) (134) (317) (336).

En el 10% de las personas que han recibido cimetidina, se observa un aumento de la creatinina plasmática que pocas veces ha superado los límites superiores de la normalidad, este incremento no parece ser debido a una alteración de la función glomerular ni al aumento de la creatinina endógena (83) (219).

Después de la administración oral de 200 o 400 mg de cimetidina, el 96% pasa al intestino en 1 hora. La concentración máxima en sangre se alcanza en 90 minutos cuando la dosis oral es de 400 mg y en 60 minutos cuando la dosis es de 800 mg (337) - (396).

Con una tasa de cimetidina en sangre de $0,5 \mu\text{g/ml}$ aproximadamente, se consigue un 50% de inhibición en la producción de ácido durante el ayuno nocturno, mientras que para conseguir el mismo efecto, si se administra después de la comida, se precisa

una concentración en sangre de $0,6 \mu\text{g/ml}$. aproximadamente. Esto sugiere que la oimetidina es menos eficaz cuando el estómago contiene alimento, pero como en la práctica, la comida contribuye a su vez a la reducción de la acidez (133) (394), la mayoría de los autores están de acuerdo en recomendar que la droga sea administrada después de la comida (381) (382) (448), ya que el intervalo entre la ingestión del producto y el comienzo de su efecto terapéutico comprende el tiempo durante el cual la acidez gástrica se mantiene reducida por la comida propiamente dicha (64) (65) (324).

En los pacientes con úlcera duodenal se consigue una reducción de la B.A.O. del 80 al 90% durante unas 3 - 4 horas, con una dosis de 400 - 800 mg por vía oral, aunque existen variaciones individuales. Sin embargo, incluso con 400 mg de cimetidina, el pH intragástrico raramente es inferior a 1,8. (24) (308)(412).

Cuando la cimetidina se administra por vía intravenosa, por ejemplo: 100 mg en una hora, el efecto de inhibición de la secreción ácida se inicia en pocos minutos y se mantiene durante dos horas, pero la inhibición máxima es de corta duración; por ello es aconsejable la perfusión continuada siempre que se precise aplicar la droga por vía intravenosa (336) (496).

Efecto de la cimetidina sobre la secreción estimulada:

Los estudios experimentales realizados en animales demostraron que la cimetidina era capaz de inhibir la secreción gástrica basal y la secreción estimulada; posteriormente se comprobó que en el hombre sano también se conseguía esta inhibición; la cimetidina inhibía la secreción ácida basal y la estimulada por el vago, histamina y pentagastrina, y esto sin afectar el nivel sérico de la gastrina (72) (81) (281) (396).

En 1976 GROSSMAN y col. (90), demuestran que la cimetidina produce, en el hombre, inhibición de la secreción gástrica inducida por la cafeína; como se sabe la teofilina y las metil-xantinas, (cafeína... etc.) estimulan la secreción gástrica a través de una inhibición de la fosfodiesterasa, lo cual produce un aumento del AMP cíclico en la célula parietal (229). Todo esto iría en contra de la especificidad de la cimetidina como inhibidor de los receptores H-2 histamínicos, ya que sugiere la actuación del compuesto a varios niveles. No obstante debemos tener en cuenta que la cimetidina es un potente inhibidor de los receptores H-2 y que esta inhibición podría ser tan intensa que fuese capaz de hacer descender, a través de una inhibición de la adenilciclase, los niveles del AMP cíclico hasta unos valores en que la estimulación con la cafeína no fuese eficaz. Para confirmar este hecho sería preciso profundizar más en este sentido, así como medir los valores del AMP cíclico intracelular (140) (146).

El estímulo que más se aproxima a la realidad clínica es aquel que provoca la ingestión de alimento y que comporta la existencia de estímulos vagales y gástricos (244) (394).

Se ha demostrado que la cimetidina inhibe la secreción estimulada por la ingesta de alimento y la estimulada, de modo artificial, por medio de la inyección de histamina, pentagastrina, o insulina (73) (96) (338) (396).

La influencia sobre el volumen de la secreción y sobre la producción de la pepsina es menos importante que la que ejerce sobre la acidez (308) (396). No obstante, en lo que respecta a la pepsina, como se sabe, su actividad desciende rápidamente hasta hacerse prácticamente nula cuando el valor del pH gástrico asciende a cifras de 4,5 - 5,5; por lo tanto no es necesario una supresión cuantitativa importante para lograr que disminuya su acción. De esta manera, aunque la cimetidina influye escasamente sobre el nivel de producción de la pepsina, consigue contrarrestar su acción al elevar el pH del jugo gástrico (51) (435).

Efecto sobre el nivel sérico de la gastrina:

En este punto existe cierta controversia; si el estómago está vacío, una dosis única de cimetidina es incapaz de alterar el valor sérico previo de la gastrina (308), pero éste aumenta en la fase postprandrial, debido probablemente a la menor inhibición en la descarga de gastrina por la retrocesión de ácido que se produce (499). MAINARDI (315) y otros autores (23) (393) han estudiado el efecto oral de la metiamida sobre los niveles séricos de la gastrina en los ulcerosos duodenales y coinciden en que los valores de gastrina no se influyen por el bloqueante H-2 histamínico. Aunque, en los estudios experimentales realizados -

con animales, se ha observado hiperplasia de las células antrales productoras de gastrina cuando se les administra cimetidina a largo plazo (302), hasta el presente no se ha demostrado dicho efecto en el hombre, cuando se emplea la cimetidina a dosis terapéutica (1 - 1,6 g/día), y durante periodos de tiempo inferiores a 2 meses (2) (62) (122). En cambio si que se han comunicado algunos casos de hiperplasia de las células G cuando se aplica la cimetidina durante largo tiempo (122) (450). El mecanismo responsable de esta hiperplasia se ha pretendido explicar así: al aumentar el pH del jugo gástrico, la cimetidina crea una atmósfera favorable para que la gastrina sea liberada si actúa - cualquier otro estimulante de la secreción gástrica, como por ejemplo el alimento; y si los niveles de gastrina se mantienen suficientemente elevados durante un periodo de tiempo adecuado, puede ejercer un efecto trófico sobre la masa de células parietales (3) (344).

Efectos sobre la motricidad esofagogastroduodenal:

La cimetidina no modifica la cinética de la evaluación gástrica y tampoco parece influir sobre el esfínter inferior del esófago (97) (291) (339) (393), lo cual supone una ventaja respecto a las drogas anticolinérgicas cuando se emplea en el tratamiento de la esofagitis por reflujo y de la úlcera duodenal o pilórica estenosante. Por otra parte el uso simultáneo de la cimetidina y de las drogas anticolinérgicas permiten disminuir las dosis eficaces de cada tipo de fármaco, ya que sus efectos

se suman (66) (69) (370) (393). Y lo mismo sucede con los antiácidos (46) (194) (248).

Efecto sobre las secreciones pancreática y biliar:

A dosis terapéuticas no tienen efecto sobre la secreción biliar y pancreática estimuladas por colecistoquinina-pancreocimina y por secretina (291). Lo mismo sucede después de que estas secreciones sean estimuladas por la ingesta (309).

Efecto sobre la secreción del factor intrínseco:

Sigue siendo objeto de controversia la influencia de la cimetidina sobre la producción del factor intrínseco, elaborado en el hombre, por las mismas células parietales que secretan el ácido clorhídrico. Sin embargo es poco probable que su escasa influencia pueda perturbar de modo notable la absorción ileal de la vitamina B-12, al menos en los tratamientos a corto y medio plazo (82) (84) (170) (179) (438).

Mecanismo íntimo de actuación de la cimetidina sobre la secreción gástrica:

Son varios los estudios que apoyan el hecho de que la cimetidina no afecta, o lo hace mínimamente, al flujo de la mucosa gástrica (246) (281) (387), por lo tanto su acción no está mediada por una disminución del flujo sanguíneo a este nivel (55) (280).

Aunque la capacidad de la cimetidina para inhibir la secre-

ción gástrica provocada por una variedad de estimulantes podría ser interpretada como demostrativa de que se trata de un antisecretor, la evidencia de los estudios in vitro sobre tejidos no gástricos, la establece claramente como un antagonista competitivo de los receptores H-2.

Los estudios in vivo sobre la burimamida (53), y la metiamida (359), proporcionaron numerosas pruebas de que la inhibición de la secreción gástrica se realizaba a través del bloqueo de los receptores H-2 de la histamina en la mucosa gástrica, y aunque no se ha llevado a la práctica un estudio tan completo con la cimetidina, no existe razón alguna para suponer que no suceda lo mismo con este compuesto (24) (202). Por otra parte, el hecho de que antagonistas de los receptores H-2, como la cimetidina, inhiban la secreción estimulada por la pentagastrina, proporciona una importante evidencia en apoyo de la hipótesis de que la gastrina actúa por vía de la histamina endógena. Según estudios in vivo (1) (75) (198) y los resultados de los estudios de la secreción gástrica in vitro (79) (280), parece factible la existencia de receptores H-2 y colinérgicos, de la histamina, en la mucosa gástrica y que la gastrina actuaría mediante la descarga de la histamina de la mucosa gástrica, que seguidamente actuaría recíprocamente con los receptores H-2.

El hallazgo, in vitro, de receptores colinérgicos en la mucosa gástrica que no son susceptibles de ser bloqueados por los antagonistas H-2, explicaría la mayor resistencia a la inhibición de la secreción ácida cuando se emplea un estímulo colinérgico. La inhibición, que no obstante se obtiene, podría ser el

resultado de la descarga de gastrina endógena a través del antro pilórico, como respuesta al estímulo colinérgico, y que a su vez, esta gastrina moviliza la histamina, cuyo estímulo secretor sería bloqueado por los antagonistas H-2 (75) (233). La demostración de una acción no competitiva de la cimetidina frente a la pentagastrina y competitiva frente a la histamina, apoya la hipótesis de DOUSA y DOZOIS (147) de la existencia de dos compartimentos o niveles de los mecanismos de estímulo de la secreción gástrica. Ligado el primero a la liberación de gastrina por las células antrales y el segundo a la posterior liberación de histamina endógena que actuaría sobre los receptores H-2. Por otro lado, a efectos fisiológicos de mecanismos inhibitorios, el primer nivel sería compartido por la somatostatina segregada por las células D localizadas en la pared gástrica y el histamínico por las prostaglandinas de tipo E (17) (98) (223) (273).

Desde un punto de vista de práctica terapéutica, no parece ser importante el hecho de si la inhibición de la secreción gástrica se produce bloqueando todas las vías o estímulos que le llegan a la célula parietal -teoría de Johnson-, o bloqueando una sola vía -histamina-, común a todos ellos, -teoría de Code-. Sin embargo esto sí que tiene importancia desde un punto de vista conceptual.

Por otra parte, se ha comprobado que la cimetidina también influye sobre los factores defensivos de la mucosa gástrica; y esto lo hace, fundamentalmente, a través de su efecto sobre la diferencia del potencial eléctrico, el cual tiende a elevar (32) (257) (258) (323).

En resumen, la cimetidina puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa péptica actuando por un doble mecanismo: Disminución de la agresión producida por el componente ácido del jugo gástrico, que es su acción principal; y en segundo lugar, aumento de la defensa por refuerzo de la barrera mucosa gástrica.

Toxicología

El que existen receptores H-2 histamínicos distribuidos ampliamente por todo el organismo hace que, potencialmente, se prevea un efecto de su bloqueo, aunque este puede ser de variada magnitud; y así como a nivel de la secreción gástrica es muy importante, a otros niveles puede pasar desapercibido por su escasa importancia.

No obstante, la cimetidina, como cualquier otra droga, tiene una cierta toxicidad, cuya valoración a nivel de experimentación, primero en los animales y posteriormente en el hombre, ha sido ampliamente estudiada (75) (115) (134) (152) (292) (473).

Los animales, en los que la farmacocinética de la cimetidina concuerda más con la del hombre son el perro y la rata; y por ello son los estudios de toxicidad realizados en éstos los que brindan un mayor grado de confianza para la extrapolación de los datos toxicológicos (473).

La toxicidad de la cimetidina en estos animales es muy baja, de manera que cuando se emplea a dosis terapéuticas: 17 mg/kg-peso/día, no se objetivan alteraciones en los valores normales hematológicos ni en los urinarios, así como tampoco se alteran otros parámetros bioquímicos que están en relación con las funciones renal; hepática; pancreática; suprarrenal; tiroidea.. etc. En cambio, cuando se emplean grandes dosis, como por ejemplo en el perro, 504 mg/kg-peso/día; y durante seis meses, la cimetidina es capaz de producir daño hepático: degeneración centrolobulillar; y afectación renal: nefrosis tubular (473).

La administración a ratas de una dosis diaria de 150 mg/kg-peso durante dos años, muestra que no se producen alteraciones en los parámetros hematológicos ni en los urinarios; ni tampoco aumenta el riesgo de aparición de cualquier clase de neoplasia maligna; sin embargo a partir del 6º mes se observa una reducción del tamaño de los testículos y atrofia de la próstata y de las vesículas seminales. Por otra parte se constata una disminución de la incidencia de tumores de la glándula pituitaria y de la glándula mamaria, y un aumento de la incidencia de tumores de las células de Leydig testiculares.

Efectos teratogénicos:- Se han estudiado en la rata, el conejo y el ratón; en todos ellos con dosis orales de hasta 950 mg/kg-peso, y no se han observado efectos adversos. El comportamiento en cuanto al apareamiento y fertilidad tampoco se modifica (75).

Actividad antiandrogénica:- Los estudios realizados, empleando grandes dosis de cimetidina en ratas y perros, durante más de seis meses, han demostrado que se reduce la tasa de crecimiento de la próstata y aparece atrofia de las vesículas seminales. El efecto es reversible.

Estudios de interacción: Los realizados en animales no han mostrado evidencia de que haya interacciones significativas entre la cimetidina y ninguno de los siguientes fármacos: atropina; trifluorperazina; clorodiacepóxido; propantelina; isopropamida; fenobarbitona sódica; diacepam; meprobamato; fetidina; succinil-co

lina; d-tubocuranina; tiopentona sódica; noradrenalina; adrenalina; lidocaina; propanolol; hidralacina; alfametildopa; digoxina; hidrocortisona; furosemida; ampicilina; cefalotina; warfarina y heparina (75). Estos resultados no se adaptan del todo bien con la interacción que muestra la cimetidina en la especie humana en relación con la warfarina (434) y también con la antipirina, el diacepam y aminopirina, cuya metabolización resulta enlentecida (164) (278) (447).

Efectos secundarios de la cimetidina en el hombre:

En casi todos los tratamientos a corto plazo, durante 4 u 8 semanas, y con dosis de hasta 1,6 g/día, los efectos secundarios son triviales y no requieren tratamiento (47) (302) (330). Los efectos colaterales que con mayor frecuencia se han señalado son: dolor de cabeza; cansancio; lipotimia; diarrea; urticaria; mialgias; estreñimiento; insomnio y acufenos. En algunos casos aparecen sofocación con diaforesis y confusión mental; generalmente estos últimos síntomas los han sufrido personas que ingieren una sobredosis de cimetidina (211) (349), o bien se trata de personas ancianas que toman dosis normales (332) (400) (416) (428) (483).

Interesa resaltar que en los estudios doble ciego, cimetidina-placebo, el grupo que toma placebo presenta estos mismos síntomas con una incidencia muy similar, de manera que por lo general no se observa una diferencia significativa entre los pacientes de uno y otro grupo (437) (447).

Toxicidad hematológica:- BYRON (87) ha postulado que el bloqueo de los receptores H-2 histamínicos de la célula madre pluripotencial podría causar una agranulocitosis. Y en este sentido es cierto que se han comunicado varios casos de neutropenia en pacientes que tomaban cimetidina (94) (110) (310), pero son pocos los casos en que se le puede atribuir a la droga un efecto miodepresor directo o un efecto citotóxico periférico (251). También se ha detectado la presencia de receptores H-2 histamínicos en algunas otras células sanguíneas, como por ejemplo: linfocitos, neutrofilos y basofilos. Por todo esto resulta prudente el considerar que la cimetidina puede ser capaz de tener algún efecto sobre las células sanguíneas, aunque hasta el presente, éste no parece ser demasiado importante (326) (375) (392).

Trastorno inmunológico:- Se han comunicado algunas alteraciones en este campo (70) (327), que han sido interpretadas como efecto del bloqueo por la cimetidina de los receptores H-2 histamínicos que tienen algunos linfocitos tipo T supresores, (127) (201) (346) (353) (356) (401).

Toxicidad renal:- En efecto, se han comprobado aumentos estadísticamente significativos de la creatinina plasmática, aunque éstos han sido, por lo general, moderados y transitorios, cesando tras la supresión del medicamento; las cifras de creatinina no suelen superar los 2 mg%. Los incrementos son más frecuentes en los pacientes que reciben una dosis de cimetidina superior a los 1,2 g/día (56) (224) (225) (397) (479)..

Esta elevación en los niveles séricos de la creatinina no se debe a un aumento en la producción endógena de la misma, ni a una disminución del filtrado glomerular tal y como se ha podido comprobar (207). En definitiva, el aumento de la creatinina no parece estar ligado a una alteración importante de la función renal (126), no obstante, en los casos de insuficiencia renal, y máxime si esta es aguda, conviene mantener el tratamiento con cimetidina, ya que en estos casos puede resultar beneficiosa al proteger contra la gastritis hemorrágica, cuyo riesgo de aparición es mayor en ésta circunstancia, y lo único que habrá que hacer, es ajustar la dosis de cimetidina al estado de la función renal (301).

Toxicidad hepática:- Es casi nula, pero también se han observado dos casos de necrosis centrolobulillar de intensidad moderada (493) (437) (447). Una minoría de pacientes han sufrido aumento de las transaminasas de carácter leve y transitorio, sin cambios en la fosfatasa alcalina ni en la colemia (56).

Toxicidad a nivel del S. endocrino:- Unicamente se han observado algunas alteraciones en casos de pacientes que recibieron dosis superiores a 1,6 g/día y durante largo tiempo (453)(510). Por lo general se trataba de enfermos que sufrían un S. de Zollinger Ellison. La alteración más frecuente consiste en ginecomastia con o sin galactorrea y mastalgia (37) (226) (451); en todos estos casos los niveles hormonales de testosterona, LH y FSH fueron normales. DELLE FAVE (136) ha medido los niveles séricos

de prolactina en seis pacientes; antes y después de 8 semanas de tratamiento con cimetidina a dosis de 1,6 g/día; y observa que la prolactina plasmática aumenta de un 50% a un 112%; uno de sus pacientes desarrolló ginecomastia y otro presentó galactorrea. Algunos otros autores han confirmado también este hecho (95) (377), pero sin embargo, otros no piensan del mismo modo (135) (371). CAVALLI (100) afirma que únicamente la inyección I. V. de altas dosis de cimetidina administrada en forma de emboladas, es capaz de provocar un incremento valorable de la prolactina plasmática y ésta parece ser la técnica más acertada (205) (358). También se ha comunicado algún caso de impotencia coeundi, (363) y otros casos de mejoría de los síntomas secundarios a la hipertrofia prostática. Estos efectos son atribuibles a la acción antiandrogénica de la cimetidina. El cómo consigue provocar este efecto la cimetidina se ha intentado explicar a través de un bloqueo de los receptores androgénicos. Aunque la estructura de la cimetidina difiera bastante de la de los andrógenos, es posible que pueda ocupar a sus receptores (192) (490). Sea cual sea el mecanismo, este es un efecto que habrá de ser tenido en cuenta sobre todo en los tratamientos de mantenimiento y los de largo plazo, ya que han sido en este tipo de tratamientos en los que con mayor frecuencia se ha puesto de manifiesto éste efecto antiandrogénico (363) (447) (490) (514). Otro efecto que últimamente ha sido evidenciado, es una acción supresora de la parathormona (PTH) que requiere de futuras investigaciones (41) (261) (277) (526).

Otros efectos:- Aunque se han comunicado algunas alteraciones a nivel del aparato cardiovascular, fundamentalmente arritmias y bradicardia, aún no se ha podido demostrar el que la cimetidina haya sido el agente causal (106) (272) (386); y lo mismo sucede con las alteraciones de la motilidad intestinal que se han encontrado en algunos casos de pacientes con graves quemaduras (505). También son muy cuestionables las pancreatitis agudas que se han atribuído al uso de la cimetidina (13) (263).

Interacción con otros medicamentos:- Se han comunicado algo más de 20 casos de pacientes que estando en tratamiento con warfarina han precisado ajustar la dosis de ésta última cuando tomaban simultáneamente cimetidina (186) (447); y también se ha descrito una prolongación del tiempo de protrombina en enfermos que tomaban derivados cumarínicos, o incremento en la concentración plasmática de la warfarina (434). Estos últimos hallazgos se han pretendido explicar por el hecho de que los derivados sustituidos imidazólicos, de los que la cimetidina es un ejemplo, inhiben a las enzimas microsomales hepáticas con actividad oxidativa. (384) Estos efectos carecen de importancia siempre que se tengan en cuenta a la hora de ajustar el tratamiento anticoagulante.

Asimismo, la cimetidina parece interferir la metabolización de algunos otros fármacos: antipirina, diazepam, aminopirina, propranolol, carbamecepin, teofilina, fenacetina... (38) (88) (138) (175) (260) (278) (279) (447) (476). No obstante la posible interacción de la cimetidina con estas últimas drogas requiere de una investigación más amplia en el futuro.

Cimetidina y cáncer gástrico:- La relación de la cimetidina con el cáncer gástrico se ha enfocado bajo dos perspectivas; de un lado la interferencia que la droga puede originar en cuanto al diagnóstico precoz del mismo, lo cual es obvio que no tiene nada que ver con su toxicidad sino con el uso (o abuso) inadecuado del fármaco; y esto sucede porque, al obtenerse con bastante frecuencia un alivio de los síntomas, se retrasan la aplicación de métodos diagnósticos necesarios para el descubrimiento del cáncer en una fase precoz (424). Esta consecuencia indeseable del retraso del diagnóstico precoz de un cáncer gástrico, se da, casi únicamente, en los casos de úlcera gástrica tratada con cimetidina ya que es muy rara la localización de una lesión cancerosa en los lugares habituales de asiento de la úlcera duodenal.

El otro punto, también de máximo interés, y que si que tiene relación con la toxicidad de la droga, es la consideración de que la cimetidina en si misma puede actuar como agente cancerígeno, y es en este sentido en el que se han dirigido últimamente varios estudios cuyos resultados son bastante controvertidos (112) (113) (166) (347) (409) (506).

Desde un aspecto meramente teórico resulta comprensible el aceptar que existen argumentos a favor de que la cimetidina puede actuar como agente cancerígeno; es sabido que el jugo gástrico de los sujetos con hipoclorhidria contiene una concentración idónea de bacterias con capacidad para reducir los nitratos a nitritos, y de hecho la cantidad de nitritos observados en el jugo gástrico de estas personas es bastante mayor del que tienen las personas cuyo jugo gástrico tiene una acidez normal (405) -

(406) (464). De manera que el jugo gástrico "hipoclorhídrico" proporcionaría un medio favorable para la formación de nitrosaminas, y ésto ha sido demostrado mediante estudios experimentales realizados "in vitro", encontrando una clara relación entre los compuestos del tipo $R - N - N = O$ y el fenómeno de la carcinogénesis (406). ELDER y cols. (168) han sugerido que la nitrosación del radical guanidina de la molécula de la cimetidina podría conducir a la formación de un compuesto químico estructuralmente muy similar a la N - metil y a la N- etil - N - nitro - N - nitrosoguanidina, ambos capaces de inducir a la formación de cáncer gástrico en el animal de experimentación (73) (467). Sin embargo, otros autores opinan que más importancia que la nitrosación de la cimetidina, la tendría el hecho de crear un ambiente de hipoclorhidria capaz de alterar la ecología bacteriana gástrica, la cual sería en último término la responsable del fenómeno inductor de la carcinogénesis por medio del aumento de la formación de nitrosaminas (407) (408) (409). En cualquier caso la cimetidina, empleada durante un corto espacio de tiempo - (6 - 8 semanas), no parece ser capaz de producir un cáncer gástrico, el problema está en averiguar lo que puede suceder en los tratamientos de largo plazo.

CAPITULO IV

MATERIAL Y METODOS

Selección de los pacientes

Hemos realizado el estudio en cincuenta y ocho pacientes - procedentes de la Policlínica de la Cátedra de Patología Médica I, del Prof. V. GILSANZ. El trabajo comprende dos fases, en una primera etapa se realiza un tratamiento doble ciego, cimetidina versus placebo, que dura seis semanas, y posteriormente se valora la evolución de los pacientes que curan durante los dos años siguientes a su curación. Todo el estudio se lleva a cabo en régimen ambulatorio.

Para su inclusión en el trabajo se exigió que todos los enfermos tuvieran una úlcera en el duodeno o en el canal pilórico confirmada por endoscopia. Además todos los pacientes deberían de tener una sintomatología sugerente de enfermedad ulcerosa activa que persistiese desde un mínimo de siete días antes de iniciarse el estudio.

Fueron motivo de exclusión o de no inclusión en el protocolo de trabajo las siguientes condiciones:

- 1.- Enfermos menores de 18 años de edad
- 2.- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- 3.- Pacientes con un estado general propenso a interferir con la absorción, metabolismo o excreción de la cimetidina, v. g.: insuficiencia renal (creatinina sérica > 2mg%).
- 4.- Pacientes con estenosis pilórica que necesiten cirugía como tratamiento mediato.
- 5.- Enfermos con úlcera gástrica
- 6.- Pacientes con síndromes hipergastrinémicos: Zollinger Ellison, hiperplasia de las células G del antro...

- 7.- Pacientes operados previamente de *ulcus péptico*, excepto aquellos en los que la operación sea la sutura simple de una perforación.
- 8.- Pacientes con enfermedades concomitantes cuya presencia pudiera interferir o dificultar la investigación de los resultados del tratamiento antiulceroso.
- 9.- Pacientes que precisasen tratamiento con corticoides, *fenilbutazolidina*, *indometacina*, *salicilatos*, *anticolinérgicos*, *derivados tioureicos*, *anticoagulantes* y *propranolol*.
- 10.- Pacientes que hubiesen recibido previamente *cimetidina*.

Una vez iniciado el estudio fueron motivo de exclusión del mismo cualquiera de los siguientes hechos:

- 1.- El deseo de abandonar el estudio por parte del paciente
- 2.- La no correcta realización del tratamiento o de alguna de las normas incluidas en el protocolo (*controles analíticos*, *endoscópicos*, etc...)
- 3.- La imposibilidad de continuar el protocolo por motivos ajenos al paciente y al investigador, v.g.: *cambio de residencia*...
- 4.- La aparición de una enfermedad añadida cuyo tratamiento dificultase la realización correcta del protocolo previamente establecido.

Pauta terapéutica.-

El estudio se ha realizado de acuerdo con la Declaración -

de Helsinki. Todos los pacientes son informados sobre el propósito del trabajo y las características del protocolo antes de iniciar el tratamiento, y una vez obtenido su consentimiento se inicia éste.

Los enfermos se asignaron, por distribución al azar, mediante un método "doble ciego" randomizado. A cada uno de ellos se les proporcionó un frasco con un contenido de 70 comprimidos. En unos frascos los comprimidos eran de cimetidina -1 comp. = 200 mg- y en otros frascos los comprimidos eran placebo -almidón de maíz-. Tanto los frascos como los comprimidos eran de idéntica apariencia. Cada frasco tenía una etiqueta pegada en la que ponía:

"70 comprimidos CIMETEX"

"nº de código del paciente: 01, 02, ... 76"

"Tomar un comprimido tres veces al día, después de las comidas y dos comprimidos al acostarse".

El contenido de cada frasco, 70 comprimidos, completaba el tratamiento de dos semanas, 5 comp/día. Tanto la randomización como el suministro del material fueron realizados por los laboratorios Smith Kline and French. Las claves de identificación del tratamiento permanecieron en sobres cerrados hasta después de valorar el resultado del tratamiento de seis semanas mediante la realización de una segunda endoscopia gastroduodenal.

De esta manera los pacientes recibieron uno de estos dos tratamientos, o bien cimetidina: 1 g/día, a base de cinco comprimidos, que tomaban distribuidos 1 después de cada comida y 2 an-

tes de acostarse, o bien recibieron comprimidos de placebo, de idéntica apariencia que los anteriores y según el mismo esquema horario.

Recomendaciones adicionales:

A todos los enfermos se les advierte que hagan una dieta normal, prescindiendo de tomar unicamente aquellos alimentos que, por su propia experiencia, saben que no toleran bien. Asi mismo se les advierte sobre la conveniencia de que dejen de fumar y que no ingieran bebidas alcoholicas ni tomen salicilatos o similares. No se les permite tomar ningún otro fármaco antiulceroso, así como tampoco se les prescriben sedantes. Unicamente se les recomienda que tomen un antiácido en caso de que sufran de molestias en relación con la enfermedad ulcerosa. El antiácido prescrito, es el mismo para todos los pacientes, es un gel de hidróxido de aluminio y magnesio cuya composición es:

Hidroxido aluminico	7 g
Hidroxido magnesico	4 g
Glicerina	4 g
Sacarina	0,01 g
P-hidroxibenzoato de metilo	0,20g
Alcohol de 90º	0,65 g
Agua destilada c.s.p.	100 ml

Controles.-

Durante la primera fase del estudio que tiene como finalidad el valorar la eficacia del tratamiento de la U.d. con cimetidina

en un plazo de seis semanas, se hacen controles la semana previa al tratamiento y durante las semanas 2, 4 y 6 del mismo.

a) Semana previa al inicio del tratamiento (sem-0):

Se realiza una historia clínica que, además de otros, recoge los siguientes datos: nombre, edad, sexo y profesión de cada paciente. Duración de la enfermedad ulcerosa, duración de la última recaída o tiempo transcurrido desde que se iniciaron los síntomas ulcerosos por última vez. Existencia o no de complicaciones previas de la enfermedad ulcerosa duodenal (hemorragia, perforación...) Operaciones previas en relación con la enfermedad U.D. Coexistencia de otras enfermedades.

Con respecto a los síntomas asociados a la enfermedad U.D. Investigamos en especial la existencia de algunos de ellos tales como son:

- Dolor espontáneo en epigastrio:

Valoramos la existencia o no del mismo y además consideramos separadamente según se trate de dolor de aparición diurna o de dolor nocturno. El grado de severidad de la epigastralgia lo calculamos basándonos en la intensidad que nos refiere el paciente y el tiempo que habitualmente le dura el dolor.

Cuadro 2

<u>intensidad (puntuación)</u>		<u>tiempo de duración(puntuación)</u>	
leve	0	1/2 - 1 h	0
moderada	1	1 - 2 h	1
intensa	2	2 h	2

Severidad de la epigastralgia

leve: de 0 - 1 puntos
moderada: de 2 - 3 puntos
intensa: 4 puntos

- Otros síntomas:

Flatulencia, saciedad, pirosis, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea y molestias abdominales difusas.

- Se realiza, asimismo, una exploración clínica general que comprende todos y cada uno de los Aparatos y Sistemas, anotando siempre los siguientes parámetros:

peso (kg)

Presión arterial sistólica y diastólica (mm de Hg)

Frecuencia central de los latidos cardíacos (lat/min)

En la exploración del abdomen, además de considerar los datos comunes, se anota la existencia o no de dolor a la palpación en epigastrio, y éste se valora como leve, moderado o intenso, según cual sea su cualidad.

- Se interroga al paciente acerca del hábito en cuanto al consumo de alcohol o de tabaco.

- Con respecto al trabajo, se anota si el paciente trabaja o no,

y en caso negativo se especifica si es por causa de la enfermedad U.D. y el número de días que hace que no trabaja.

- Otras exploraciones:

Como indicábamos al referirnos al método seguido en la selección de los pacientes, todos ellos han de padecer úlcera péptica, bien sea localizada en el duodeno o en el canal pilórico, y exigimos que ésta sea confirmada mediante endoscopia. Por lo tanto a todos los pacientes se les realiza una endoscopia esofago-gastroduodenal en un intervalo de tiempo que como máximo es de tres días antes de comenzar el tratamiento. La endoscopia se repite, como ya veremos, en el control que se hace al finalizar la sexta semana de tratamiento; y siempre es el mismo explorador quien juzga sobre el resultado de la endoscopia en cada paciente.

Mediante la exploración endoscópica, además de confirmar la existencia de la úlcera, se valoran los siguientes datos en relación con ella: localización, número y tamaño.

Además la endoscopia nos permite apreciar otra serie de entidades, que de existir también son anotadas:

- duodenitis
- gastritis

En ambos casos, duodenitis y gastritis, valoramos su intensidad según sea su gravedad y su extensión:

Cuadro 3

<u>gravedad</u>	<u>(puntuación)</u>	<u>extensión</u>
leve	1	localizada
moderada	2	más de una zona
intensa	3	difusa

Y finalmente, la endoscopia nos informa también sobre la existencia o no de:

- hernia hiatal
- esofagitis
- reflujo gastro-esofágico
- reflujo biliar

Además de la exploración endoscópica, a todos los pacientes se les realiza un tránsito radiológico con papilla de bario que nos permite visualizar el esófago, el estómago y el duodeno.

Los resultados de las exploraciones endoscópicas y radiológicas de cada paciente se comparan entre sí con el fin de valorar la eficacia de cada uno de estos métodos diagnósticos.

- controles hematológicos y bioquímicos:

- 1.- número de hematies
- 2.- hemoglobina
- 3.- hematocrito
- 4.- leucocitos:
 - linfocitos
 - neutrófilos

monocitos

eosinófilos

basófilos

- 5.- reticulocitos
- 6.- plaquetas
- 7.- velocidad de sedimentación globular
- 8.- transaminasa glutámico oxalacética
- 9.- transaminasa glutámico pirúvica
- 10.- lacto deshidrogenasa
- 11.- fosfatasa alcalina
- 12.- colemia
- 13.- proteínas totales
- 14.- nitrógeno ureico sérico
- 15.- ácido urico sérico
- 16.- creatinina sérica
- 17.- calcio sérico
- 18.- fósforo inorgánico sérico
- 19.- colesterol plasmático
- 20.- glucemia

En la orina se analizan:

- densidad
- pH
- componentes no presentes normalmente: glucosa, urobilinógeno,
- sedimento

y se hace cultivo en caso de que se sospeche infección.

Valoración del estado general:

Basándonos en todos los datos recogidos en el control, conceptuamos que el estado general del paciente es: regular, bueno o muy bueno.

b).- Controles en las semanas segunda y cuarta del tratamiento, (sem-2 y sem-4):

En el aspecto clínico valoramos, con los mismos criterios que en la semana previa al tratamiento los siguientes datos:

- dolor espontáneo en epigastrio
- otros síntomas: flatulencia, saciedad, pirosis...
- exploración clínica general: peso, TA, frecuencia cardíaca..., dolor a la palpación en epigastrio
- situación laboral

Pero además, en estos controles realizados durante el tratamiento, se interroga a los pacientes sobre la cantidad de antiácido que han consumido con motivo de sufrir de epigastralgia o de pirosis.

La cantidad de antiácido se anota en base al número de tomas que han precisado realizar cada día, siendo cada toma igual a 15 ml del gel de hidróxido de aluminio y magnesio que se les prescribió.

Asimismo, se les pregunta sobre si olvidaron en algún momento tomar los comprimidos que se les entregaron en la visita anterior, para controlar así la correcta realización del tratamiento. Se les proporciona de nuevo otro frasco con 70 comprimidos cuyo -

código de identificación es el mismo que el del frasco que se les entregó al iniciar el tratamiento.

Y finalmente en lo que respecta al interrogatorio clínico, se averigua si han sufrido algún tipo de síntoma que pueda estar en relación con la toma del medicamento, y se anota cualquier síntoma nuevo que tengan, aparte de los que pudieran estar en relación con la enfermedad U.D., por si síntomas que en un principio no parecen ser atribuibles a la medicación, resultasen posteriormente relacionados con ella.

Se realizan los mismos controles analíticos de sangre y de orina que en la semana previa al inicio del tratamiento.

c).- Controles en la semana sexta del tratamiento (sem-6):

Durante ésta semana, en la que finaliza el tratamiento, se llevan a cabo los mismos controles clínicos y analíticos que en las semanas segunda y cuarta, pero además se efectúan de nuevo, al igual que se hiciera antes de comenzar el tratamiento, una exploración endoscópica y un tránsito esofagogastroduodenal baritado.

La endoscopia nos permite juzgar con la mayor seguridad sobre el resultado del tratamiento, ya que exigimos que la úlcera esté completamente cicatrizada para considerar como curado el brote de la enfermedad ulcerosa. Si el tamaño de la úlcera se reduce en más de un 50% interpretamos que hay mejoría de la enfermedad U.D., y si no se dan ninguna de las anteriores circunstancias consideramos que el tratamiento ha fracasado.

Además de los datos concernientes a la U.D. la endoscopia nos es util, al igual que sucedía con la exploración inicial, para averiguar sobre la existencia de otras entidades que también son tomadas en consideración: gastritis, duodenitis, esofagitis, hernia hiatal, reflujo gastroesofágico, y reflujo biliar.

El plazo máximo de tiempo que transcurre entre la finalización del tratamiento y la realización de la exploración endoscópica es de una semana.

El estudio radiológico gastroduodenal se realiza comparativamente con la endoscopia para valorar su eficacia diagnóstica.

Secreción gástrica.-

A los seis primeros pacientes que entraron a formar parte del estudio se les sometió a una prueba de cuatro horas de duración que tenía como finalidad el determinar, una vez conocidas las concentraciones basal y la estimulada de ácido clorhídrico, (BAO y MAO), el efecto supresor de 200 mg de cimetidina administrada por vía oral. El método que se aplicó fue el siguiente:

- 1.- Preparación del paciente, manteniéndole en ayunas desde 12 horas antes de efectuar la prueba, con supresión de la toma de cualquier producto que pudiese afectar a la secreción gástrica.
- 2.- Colocación de una sonda nasogástrica radiopaca en la porción más declive del estómago; el control de la localización correcta de la sonda se efectuó mediante visualización radiológica.
- 3.- Situación del paciente en posición de decubito lateral izquierdo

do; se le recomienda al enfermo que expulse la saliva durante la prueba evitando su deglución. Se extrae el jugo gástrico mediante aspiración manual con una jeringa y se desecha éste,

- 4.- Durante los sesenta minutos siguientes se realizan extracciones del jugo gástrico a intervalos de 15 min. y del estudio del contenido en CIH de estas cuatro muestras se obtiene el B.A.O.
- 5.- Seguidamente se inyectan $6\mu\text{g}/\text{kg}$ -peso de pentagastrina por vía subcutánea, y nuevamente se realizan cuatro extracciones del jugo gástrico a intervalos de 15 min que nos sirve para hallar el M.A.O
- 6.- A continuación se administran 200 mg de cimetidina por vía oral, y se deja transcurrir una hora antes de iniciar nuevamente las extracciones del jugo gástrico.
- 7.- Durante la 4ª hora de la prueba, se realizan otras cuatro extracciones del contenido gástrico, a intervalos de 15 min. El contenido en CIH de estas muestras nos informan sobre el efecto frenador de la cimetidina con respecto a la secreción gástrica cuya estimulación con pentagastrina se indujo dos horas antes.

Valoración de la severidad de la enfermedad ulcerosa.-

La gravedad de la enfermedad ulcerosa duodenal la hemos valorado en función de cinco parámetros: edad - duración de la enfermedad - síntomas ulcerosos - complicaciones previas- y enfermedada--

des asociadas. En los cuadros 4 y 5 representamos el desglose de cada uno de estos parámetros, y mediante un sistema de puntos adjudicamos a cada uno de ellos un valor de cuya suma obtenemos el grado de severidad de la enfermedad U.D. De esta manera consideramos que la enfermedad es leve si la puntuación que alcanza no sobrepasa de 5; moderada cuando está comprendida entre 6 y 10 - puntos, y catalogamos como grave a aquella cuya puntuación excede de 10 puntos.

ULCERA DUODENAL: CRITERIOS DE SEVERIDAD (I)

LEVE : HASTA 5 PUNTOS
MODERADA : DE 6 A 10 PUNTOS
GRAVE : MAS DE 10 PUNTOS

PARAMETROS

EDAD (AÑOS) VALORACION (PUNTOS)

- A) MENOS DE 40 _____ 1
- B) DE 41 A 60 _____ 2
- C) MAS DE 60 _____ 3

DURACION DE LA ENFERMEDAD (AÑOS)

- A) MENOS DE 1 _____ 1
- B) DE 1 A 10 _____ 2
- C) MAS DE 10 _____ 3

SINTOMAS ULCEROSOS

- A) MOLESTIAS DIFUSAS, FLATULENCIA, PIROSIS, DOLOR LEVE _____ 1
- B) DOLOR MODERADO, SOLO DIURNO, QUE CEDE CON ANTIACIDOS _____ 2
- C) DOLOR INTENSO, PERSISTENTE, CON FRECUENCIA NOCTURNO, QUE INCAPACITA PARA EL TRABAJO _____ 3

ULCERA DUODENAL: CRITERIOS DE SEVERIDAD (II)

<u>PARAMETROS</u>	<u>VALORACION (PUNTOS)</u>
<u>COMPLICACIONES PREVIAS</u>	
A) ESTENOSIS PILORICA _____	8
HEMORRAGIAS OCULTAS _____	1
B) HEMORRAGIA MODERADA (SIN SHOCK) _____	4
HEMORRAGIA GRAVE (CON SHOCK) _____	8
C) PERFORACION ó PENETRACION _____	8
<u>ENFERMEDADES ASOCIADAS</u>	
A) INFLUENCIA INDIRECTA, POR LA ACCION ULCERIGENA DE LAS DROGAS EMPLEADAS EN SU TRATAMIENTO: DIABETES, OBESIDAD, JAQUECA, ARTROPATIAS, COLAGENOSIS. _____	1
B) INFLUENCIA DIRECTA: ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA, CIRROSIS HEPATICA, INSUFICIENCIA RENAL CRONICA, PROSTATISMO, ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES DEGENERATIVAS _____	3

EVOLUCION DE LOS PACIENTES CURADOS

En la segunda fase del estudio, que tiene por objeto valorar la evolución de los pacientes curados durante los dos años siguientes hacemos controles periódicos, el primero un mes después de finalizar el tratamiento y los siguientes cada tres meses durante dos años. En el caso de que sufran de síntomas sospechosos de recidiva de la enfermedad ulcerosa se les hace una exploración endoscópica. A los que recidivan se les somete a un nuevo tratamiento, bien con cimetidina a dosis de 1 g al día o bien se les opera. En caso de emplear nuevamente cimetidina se mantiene ésta a dosis completa durante 6 semanas y al final de este periodo se vuelve a realizar una endoscopia para comprobar el resultado del tratamiento. En los pacientes en los que no se pueda aplicar tratamiento quirúrgico, a pesar de que éste hubiera sido el de elección de no existir contraindicaciones, se mantiene tratamiento con cimetidina de modo profiláctico a dosis de 400 mg a la hora de acostarse y éste se continua de modo indefinido vigilando periódicamente al paciente para despistar cualquier efecto secundario que pudiera derivarse de la toma continuada de cimetidina.

En cualquier caso a todos los pacientes que curan después de un primer tratamiento de seis semanas se les sigue controlando clínicamente durante un periodo aproximado de dos años, y como mínimo se les realiza una exploración endoscópica cada seis meses.

Análisis de los resultados.-

En el estudio doble ciego, cimetidina versus placebo, los datos correspondientes a los pacientes fueron agrupados en dos series, C (cimetidina) y P (placebo), según el tratamiento recibido. Se calcularon la media aritmética (\bar{x}), la desviación típica (SD), y el error típico de la media (SEM), de los parámetros cuantitativos en cada grupo: edad, tiempo de duración de la enfermedad o de las recaídas, peso, TA, frecuencia cardíaca, valores hemáticos, bioquímicos... etc.

La comparación estadística de los grupos C y P, y en ocasiones de los subgrupos de cada uno de ellos: "curados" - "no curados", se realizó bajo la hipótesis nula (H_0), esto es, suponiendo que ambos grupos de pacientes eran comparables por pertenecer a una misma población estadística. Se rechazó la hipótesis H_0 al nivel de significación de 0,05. Empleamos el ensayo estadístico unimodal para apreciar diferencias pequeñas entre los grupos.

Los parámetros cuantitativos se estudiaron aplicando el test de la t de Student y la frecuencia de los datos cualitativos fue analizada mediante la aplicación del criterio de Chi - cuadrado (χ^2).

Hicimos los cálculos matemáticos empleando una calculadora marca Casio, modelo fx-2.600.

109

CAPITULO V

RESULTADOS

El programa expuesto en el capítulo anterior se llevó a cabo durante un periodo de tiempo superior a tres años, desde Octubre de 1977 hasta Enero de 1981. El estudio se inició en 76 pacientes de los que hubo que excluir dieciocho por motivos variados. La causa más frecuente por la que no se pudo concluir el protocolo fue la negativa a someterse el paciente a una segunda endoscopia; y esto ocurrió, principalmente, en enfermos que habían experimentado una notable mejoría durante el tratamiento; y así tenemos que de los 18 pacientes que excluimos del estudio, trece lo fueron por este motivo, 7 pertenecían al grupo tratado con cimetidina y 6 al grupo placebo. En los otros 5 enfermos, las causas que impidieron la finalización fueron diversas; en dos de ellos se trató de cambio de residencia, alejada de Madrid, por causas laborales; una mujer hubo de ser operada de apendicitis cuando llevaba 5 semanas de tratamiento, y otros dos pacientes se negaron a la realización de los controles analíticos de la 4ª y 6ª semana respectivamente. Tras la exclusión de estos enfermos, son cincuenta y ocho los pacientes que han completado las pautas de tratamiento y controles que en principio aceptaron.

En la tabla 1 figuran las iniciales del nombre de cada paciente junto al número de orden del protocolo y la clave del tratamiento indicando las letras C o P si lo que recibieron como tal fue cimetidina o placebo respectivamente.

En las páginas siguientes expresamos los resultados del estudio por medio de tablas, en las que se puede identificar los datos de cada paciente por la clave del tratamiento. Los resultados están agrupados en dos series independientes, C o P, según -

se trate de pacientes del grupo cimetidina o del grupo placebo.

RASGOS CLINICOS

La tabla 2 contiene la *edad y el sexo* de cada enfermo, figurando al pie de cada serie la edad media, (\bar{x}), la desviación típica, (SD) y el error típico de la media (S.E.M). La edad media de nuestros pacientes es de 42, 54 años, con una desviación típica de 15, 60, por lo tanto, la mayoría tienen entre 27 y 58 años. Los pacientes más jóvenes tienen 19 años, y los de más edad alcanzan los 70 años en el grupo cimetidina y 79 años en el grupo placebo. No existe diferencia en cuanto a la edad entre los dos grupos. Cuadro 6, ($p > 0,50$). En cuanto al sexo, hay cincuenta hombres y ocho mujeres, con una distribución homogénea en ambos grupos, ($p > 0,99$). Fig. 2

En las tablas 3 y 4 se recogen la *duración de la enfermedad ulcerosa* en años o meses y el *tiempo transcurrido desde el comienzo de la última recada* en semanas. El tiempo medio de historia de la enfermedad es de unos 10 años, pero existe una gran dispersión ya que la mayoría de los pacientes llevan padeciendo la enfermedad de 1 a 20 años. Los datos extremos son, los mínimos de uno y cinco meses en los grupos placebo y cimetidina respectivamente; y de 30 años los máximos en los dos grupos. No hay diferencia significativa en el tiempo de duración de la enfermedad, entre los pacientes que toman cimetidina y los que reciben placebo. Cuadro 6, ($p > 0,20$).



La duración media de la recaída \bar{p} previa al tratamiento es de 5,6 semanas, (\bar{x}). La mayoría de los pacientes llevaban de 1 a 6 semanas padeciendo molestias, y el tiempo límite en ambos grupos es de 1 y 20 semanas. No existe diferencia entre los dos grupos. Cuadro 6. Tabla 4 ($p > 0,40$).

SINTOMAS ULCEROSOS ANTES DE EMPEZAR EL TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes tienen dolor espontáneo en epigastrio antes de iniciar el estudio. Tablas: 5 - 10. Otros síntomas, también frecuentes, son la sensación de saciedad, la flatulencia, la pirosis, las náuseas y los vómitos, y las molestias abdominales difusas. Tablas. 11 - 15.

Las náuseas y los vómitos son más frecuentes entre los enfermos que luego tomaron cimetidina ($p < 0,05$), y las molestias abdominales difusas lo son más entre aquellos que recibieron placebo, ($p < 0,05$). Tablas: 11-16. Comentaremos más detenidamente la incidencia de cada uno de estos síntomas al ocuparnos de su correlación con la evolución de la enfermedad ulcerosa.

COMPLICACIONES PREVIAS SECUNDARIAS A LA ENFERMEDAD ULCEROSA

De los 58 enfermos, 33 (57%) han sufrido alguna complicación de la U.D. antes de iniciar este estudio. Tabla 17.

La complicación más frecuente es la hemorragia, ya que constituye el 97% de todas ellas. Son 27 los pacientes que han sufrido hemorragia digestiva en un periodo de tiempo igual o inferior a 1 mes antes de iniciar el tratamiento, y de ellos, 18 corresponden al grupo placebo y 9 al grupo cimetidina. La manera más

frecuente de presentación de la hemorragia es como melenas en el grupo placebo, 48% (10/21) y como hematemesis en el grupo cimetidina, 54% (6/11). Hay dos pacientes con antecedentes de perforación de la úlcera; a ambos se les propuso el tratamiento quirúrgico cuando sufrieron la recidiva de los síntomas ulcerosos, pero ninguno de ellos lo aceptó. Uno de estos pacientes recibió tratamiento con cimetidina, (C-22) y a las seis semanas se comprobó por endoscopia que la úlcera había cicatrizado; no obstante sufrió de nuevo una recaída 6 meses después, y esta vez si consintió someterse a tratamiento quirúrgico; pasados dos años estaba asintomático. El otro paciente recibió placebo, (P-17) y a las 6 semanas de tratamiento permanecía la úlcera sin cicatrizar; se le propuso de nuevo tratamiento quirúrgico y lo volvió a rechazar. No tenemos constancia de su evolución posterior.

La incidencia de las complicaciones previas es mayor en los pacientes del grupo placebo que en los del grupo cimetidina.

Cimetidina 12 pacientes

χ^2 : 3,19; v=1; p < 0,05

Placebo 21 pacientes

ENFERMEDADES ASOCIADAS

En base a los criterios de severidad previamente establecidos (Cuadros 4 y 5), hacemos dos distinciones; según se trate de enfermedades cuya capacidad ulcerígena sea de tipo directo (B), o indirecto (A). Y así tenemos que hay un 33% (19/58) de pacientes con alguna enfermedad además de la U.D. Tabla 18. De ellos, 10 son del grupo placebo y 9 del grupo cimetidina.

CLAVE DEL DOBLE CIEGO

<u>PROTOCOLO</u>	<u>CLAVE</u>	<u>PACIENTE</u>	<u>PROTOCOLO</u>	<u>CLAVE</u>	<u>PACIENTE</u>
01	C-1	LGF	37	P-16	IDA
03	P-1	FPM	38	C-15	JPM
04	P-2	AGC	39	P-17	JMB
05	C-2	PSL	41	C-16	VPB
06	P-3	JAD	43	C-17	PSC
07	C-3	AMG	44	P-18	GMB
08	P-4	JLR	45	C-18	AAG
09	C-4	JLD	46	P-19	MSL
10	C-5	FFF	47	P-20	JAM
11	P-5	DGM	48	C-19	CAS
12	P-6	JMA	50	C-20	AVR
13	C-6	AGC	51	P-21	MRF
15	P-7	ALV	52	C-21	FAV
16	C-7	JLC	54	P-22	PGM
17	P-8	TVL	58	P-23	MRI
18	P-9	MBL	59	C-22	MVH
20	P-10	JAS	60	C-23	LFG
21	P-11	DGR	61	C-24	FGG
23	C-8	UMB	62	C-25	FCG
24	C-9	FBB	63	P-24	ARP
25	P-12	EPM	64	P-25	BCM
26	C-10	NCA	65	C-26	TCHF
27	C-11	EGQ	66	P-26	NRM
28	P-13	FGR	67	P-27	GNH
29	C-12	IOA	68	C-27	FLT
30	P-14	ASG	69	P-28	VMR
34	P-15	AGV	70	P-29	RVA
35	C-13	WB	73	P-30	FBF
36	C-14	PGO	76	P-31	PAA

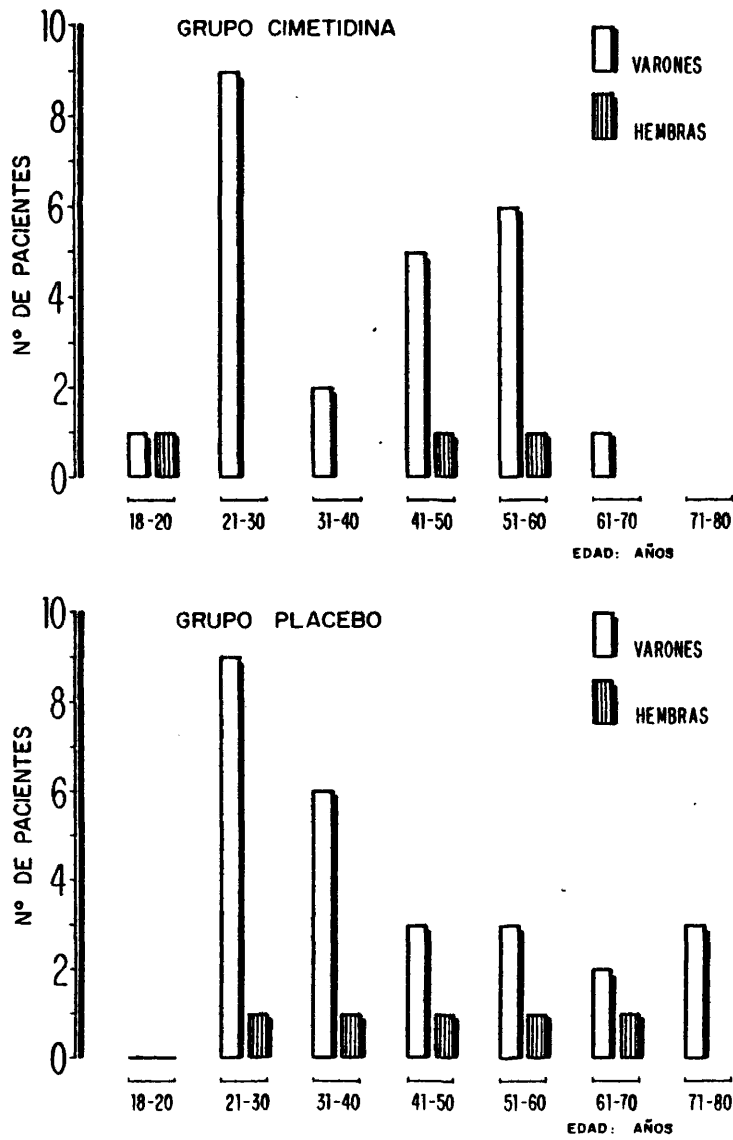
TABLA 2

EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES

<u>Grupo C (cimetidina)</u>			<u>Grupo P (placebo)</u>		
<u>CLAVE</u>	<u>EDAD</u>	<u>SEXO</u>	<u>CLAVE</u>	<u>EDAD</u>	<u>SEXO</u>
C-1	46	V	P-1	27	V
C-2	52	V	P-2	44	V
C-3	53	V	P-3	44	H
C-4	70	V	P-4	36	V
C-5	47	H	P-5	79	V
C-6	50	V	P-6	40	V
C-7	48	V	P-7	54	V
C-8	50	V	P-8	28	V
C-9	19	V	P-9	23	V
C-10	54	V	P-10	24	V
C-11	46	V	P-11	60	V
C-12	20	H	P-12	30	V
C-13	35	V	P-13	32	V
C-14	28	V	P-14	64	V
C-15	51	V	P-15	23	V
C-16	28	V	P-16	37	V
C-17	52	H	P-17	39	V
C-18	54	V	P-18	68	H
C-19	60	V	P-19	52	H
C-20	28	V	P-20	21	V
C-21	28	V	P-21	66	V
C-22	37	V	P-22	30	V
C-23	28	V	P-23	39	H
C-24	24	V	P-24	30	H
C-25	30	V	P-25	49	V
C-26	24	V	P-26	38	V
C-27	52	V	P-27	41	V
			P-28	79	V
			P-29	30	V
			P-30	57	V
			P-31	77	V

\bar{x} = 41,26	\bar{x} = 43,90
SD = 13,82	SD = 17,44
SEM = 2,71	SEM = 3,18
Rango = 19-70	Rango = 19-79

Fig. 2
EDAD Y SEXO



TIEMPO DE DURACION DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA

Grupo C (cimetidina)		Grupo P (placebo)	
<u>CLAVE</u>	<u>TIEMPO</u>	<u>CLAVE</u>	<u>TIEMPO</u>
C-1	12 años	P-1	1 mes
C-2	30 "	P-2	5 años
C-3	2 "	P-3	7 "
C-4	12 "	P-4	4 "
C-5	25 "	P-5	6 "
C-6	5 "	P-6	25 "
C-7	7 "	P-7	30 "
C-8	22 "	P-8	5 "
C-9	5 meses	P-9	1,5 meses
C-10	3 años	P-10	2 años
C-11	2 "	P-11	30 "
C-12	9 meses	P-12	12 "
C-13	12 años	P-13	5 "
C-14	4 "	P-14	15 "
C-15	5 "	P-15	4 "
C-16	5 "	P-16	5 "
C-17	20 "	P-17	12 "
C-18	20 "	P-18	1 "
C-19	25 "	P-19	30 "
C-20	6 "	P-20	2 "
C-21	11 "	P-21	4 "
C-22	15 "	P-22	1 mes
C-23	12 "	P-23	4 años
C-24	2 "	P-24	4 meses
C-25	15 "	P-25	1 mes
C-26	6 "	P-26	5 años
C-27	30 "	P-27	4 "
		P-28	14 "
		P-29	4 "
		P-30	15 "
		P-31	20 "

TIEMPO TRANCURRIDO DESDE LA ULTIMA RECAIDA (semanas)

Grupo C (cimetidina)		Grupo P (placebo)	
<u>CLAVE</u>	<u>TIEMPO</u>	<u>CLAVE</u>	<u>TIEMPO</u>
C-1	2	P-1	1
C-2	20	P-2	2
C-3	2	P-3	20
C-4	6	P-4	3
C-5	12	P-5	6
C-6	20	P-6	20
C-7	6	P-7	12
C-8	4	P-8	3
C-9	2	P-9	4
C-10	3	P-10	8
C-11	2	P-11	1
C-12	16	P-12	4
C-13	6	P-13	6
C-14	4	P-14	4
C-15	4	P-15	4
C-16	8	P-16	12
C-17	3	P-17	12
C-18	4	P-18	6
C-19	4	P-19	2
C-20	3	P-20	2
C-21	8	P-21	3
C-22	1	P-22	1
C-23	1	P-23	2
C-24	3	P-24	4
C-25	3	P-25	3
C-26	4	P-26	2
C-27	3	P-27	2
		P-28	4
		P-29	8
		P-30	4
		P-31	4
-----		-----	
\bar{x}	= 5,70		5,54
SD	= 5,28		4,89
SEM	= 1,12		1,00

DOLOR ESPONTANEO EN EPIGASTRIO (DIURNO)

sin dolor = -
 dolor moderado = M
 dolor intenso = I

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	I	-	-	-
C-2	-	M	-	-
C-3	I	-	M	-
C-4	M	-	-	-
C-5	M	-	-	-
C-6	M	-	-	-
C-7	I	-	-	-
C-8	M	-	-	-
C-9	I	-	-	-
C-10	M	M	M	M
C-11	M	M	M	M
C-12	-	M	I	-
C-13	I	M	M	-
C-14	-	-	-	-
C-15	-	-	-	-
C-16	I	-	-	-
C-17	I	-	-	-
C-18	-	-	M	M
C-19	M	-	-	-
C-20	-	-	-	M
C-21	M	-	-	-
C-22	I	-	-	-
C-23	-	-	-	-
C-24	-	-	-	-
C-25	-	-	-	-
C-26	I	M	-	-
C-27	-	-	-	-

DOLOR ESPONTANEO EN EPIGASTRIO (DIURNO)

sin dolor = -
 dolor moderado = M
 dolor intenso = I

Grupo P (placebo)

CLAVE	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	-	-	-	-
P-2	M	-	M	M
P-3	M	M	-	M
P-4	M	M	M	M
P-5	M	M	M	M
P-6	I	-	-	-
P-7	M	-	-	-
P-8	M	-	-	-
P-9	M	M	-	-
P-10	I	I	-	-
P-11	-	M	-	-
P-12	I	I	I	I
P-13	M	-	M	M
P-14	-	-	-	-
P-15	M	M	M	-
P-16	-	-	-	-
P-17	I	-	I	-
P-18	I	M	I	I
P-19	-	-	M	M
P-20	-	-	M	I
P-21	M	I	-	-
P-22	I	-	-	-
P-23	M	-	-	-
P-24	M	-	-	-
P-25	-	-	-	-
P-26	-	-	-	-
P-27	-	-	-	-
P-28	-	M	M	M
P-29	-	-	M	M
P-30	I	M	-	-
P-31	M	-	-	-

TABLA 7

DOLOR ESPONTANEO EN EPIGASTRIO.- (DIURNO)

	<u>SIN DOLOR</u>		<u>D. MODERADO</u>		<u>D. INTENSO</u>	
	C	P	C	P	C	P
<u>sem-0</u>	curados	6 $X^2=0,48$ $p > 0,25$	7 $X^2=1,07$ $p = 0,15$	4 $X^2=2,06$ $p > 0,10$	6 $X^2=2,06$ $p > 0,10$	2
	no curados	4 $X^2=0,18$ $p > 0,35$	4 $X^2=0,06$ $p > 0,70$	7 $X^2=0,01$ $p > 0,90$	3	5
<u>sem-2</u>	curados	14 $X^2=3,52$ $p < 0,05$	8 $X^2=2,25$ $p > 0,10$	2 $X^2=1,18$ $p > 0,20$	5 $X^2=1,18$ $p > 0,20$	1
	no curados	7 $X^2=0,003$ $p > 0,90$	11 $X^2=0,04$ $p > 0,80$	4 $X^2=0,67$ $p > 0,25$	5 $X^2=0,67$ $p > 0,25$	1
<u>sem-4</u>	curados	15 $X^2=2,68$ $p > 0,10$	10 $X^2=5,27$ $p < 0,01$	0 $X^2=0,91$ $p > 0,30$	4 $X^2=0,91$ $p > 0,30$	0
	no curados	6 $X^2=0,007$ $p > 0,90$	9 $X^2=0,75$ $p > 0,30$	5 $X^2=2,17$ $p > 0,10$	5 $X^2=2,17$ $p > 0,10$	3
<u>sem-6</u>	curados	15 $X^2=2,68$ $p > 0,10$	10 $X^2=2,68$ $p > 0,10$	1 $X^2=1,18$ $p > 0,10$	4 $X^2=1,18$ $p > 0,10$	1
	no curados	8 $X^2=0,56$ $p > 0,20$	10 $X^2=0,05$ $p > 0,80$	3 $X^2=0,67$ $p > 0,25$	5 $X^2=0,67$ $p > 0,25$	1

----- o 0 o -----

Sem-4: Cimetidina.- curados, sin dolor: 15
no curados, " : 6 $X^2=34,78; p < 0,00025$

Cimetidina.- curados, con d. moderado: 0
no curados, " : 5 $X^2=8,92; p < 0,001$

DOLOR ESPONTANEO EN EPIGASTRIO (NOCTURNO)

sin dolor = -
 dolor moderado = M
 dolor intenso = I

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	I	-	-	-
C-2	-	M	-	-
C-3	I	-	-	-
C-4	-	-	-	-
C-5	-	-	-	-
C-6	-	-	-	-
C-7	-	-	-	-
C-8	-	-	-	-
C-9	-	-	-	-
C-10	M	M	M	M
C-11	-	-	-	-
C-12	-	-	M	-
C-13	I	M	M	-
C-14	-	-	-	-
C-15	-	-	-	-
C-16	-	-	-	-
C-17	M	-	-	-
C-18	-	-	-	-
C-19	-	-	-	-
C-20	-	-	-	-
C-21	M	-	-	-
C-22	I	-	-	-
C-23	-	-	-	-
C-24	-	-	-	-
C-26	I	M	-	-
C-27	-	-	-	-

----- o o o -----

DOLOR ESPONTANEO EN EPIGASTRIO (NOCTURNO)

sin dolor = -
 dolor moderado = M
 dolor intenso = I

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	-	-	-	-
P-2	-	M	-	-
P-3	M	M	I	-
P-4	I	I	-	-
P-5	-	M	I	I
P-6	-	-	-	-
P-7	-	-	-	-
P-8	-	-	-	-
P-9	-	-	-	-
P-10	I	M	-	-
P-11	-	M	M	M
P-12	I	-	-	-
P-13	I	M	-	-
P-14	-	-	-	-
P-15	-	-	-	-
P-16	-	-	-	-
P-17	-	-	I	-
P-18	I	M	I	I
P-19	-	-	-	-
P-20	-	-	-	-
P-21	-	-	-	-
P-22	I	-	-	-
P-23	M	-	-	-
P-24	-	-	-	-
P-25	-	-	-	-
P-26	-	-	-	-
P-27	-	-	-	-
P-28	-	-	-	-
P-29	-	-	-	-
P-30	-	-	-	-
P-31	-	-	-	-

TABLA 10

DOLOR ESPONTANEO EN EPIGASTRIO.- (NOCTURNO)

		SIN DOLOR		D. MODERADO		D. INTENSO	
		C	P	C	P	C	P
<u>sem-0</u>	curados	11	12	2	0	3	2
		$X^2=0,54$ $p > 0,25$		$X^2=1,88$ $0,10 > p > 0,05$		$X^2=0,27$ $p > 0,50$	
<u>sem-2</u>	no curados	8	11	1	2	2	4
		$X^2=0,20$ $p > 0,30$		$X^2=0,05$ $p > 0,80$		$X^2=0,11$ $p > 0,70$	
<u>sem-4</u>	curados	15	11	1	3	0	0
		$X^2=2,68$ $0,10 > p > 0,05$		$X^2=1,49$ $p > 0,15$		$X^2=0$ $p=1$	
<u>sem-6</u>	no curados	8	12	3	4	0	1
		$X^2=0,01$ $p > 0,90$		$X^2=0,04$ $p > 0,80$		$X^2=0,67$ $p > 0,40$	
<u>sem-4</u>	curados	15	12	1	0	0	1
		$X^2=0,54$ $p > 0,25$		$X^2=0,91$ $p > 0,30$		$X^2=1,18$ $p > 0,20$	
<u>sem-6</u>	no curados	9	14	2	1	0	3
		$X^2=0,061$ $p > 0,95$		$X^2=1,06$ $p > 0,25$		$X^2=2,17$ $p > 0,10$	
<u>sem-6</u>	curados	16	13	0	1	0	0
		$X^2=1,18$ $p > 0,20$		$X^2=1,18$ $p > 0,20$		$X^2=0$ $p=1$	
<u>sem-6</u>	no curados	10	14	1	0	0	3
		$X^2=0,05$ $p > 0,80$		$X^2=1,60$ $p > 0,10$		$X^2=2,17$ $p > 0,10$	

----- o o o -----

OTROS SINTOMAS

flatulencia = F ; nauseas = N
 saciedad = S ; vomitos = V
 pirosis = P ; estreñimiento = E
 molestias abdominales difusas = Md

Grupo C (cimetidina)

CLAVE	semana-0	semana-2	semana-4	semana-6
C-1	P	-	-	-
C-2	F-S	F-S-P	-	F
C-3	F-S-P-N-V	-	-	-
C-4	F P	P E	P	-
C-5	F-S-P	-	P	P
C-6	F-S-P-N-V-E;F-S	-	-	-
C-7	F-S N	-	-	-
C-8	F P	-	Md	Md
C-9	S N	S	Md ;P	-
C-10	F-S Md	S N	Md ;S	Md P Md
C-11	F-S	-	-	-
C-12	F-S	F-S	E ;FS	Md -
C-13	F P-N-V	F P-N-V	F P-N	F-S-P Md
C-14	S-P	-	-	P
C-15	F-S	-	-	-
C-16	F-S-P	F-S	F-S	Md -
C-17	S-P-N-V	-	-	-
C-18	S	-	-	S Md
C-19	P-N-V	-	-	-
C-20	P Md	P	-	-
C-21	S	-	-	-
C-22	F-S N-V	-	S	-
C-23	F	-	-	-
C-24	S	-	-	-
C-25	F-S Md ;F-S	Md	Md	Md Md
C-26	F-S-P-N	Md ;F-S	-	-
C-27	Md	-	-	-

OTROS SINTOMAS

flatulencia = F ; náuseas = N
 saciedad = S ; vomitos = V
 pirosis = P ; estreñimiento = E
 molestias abdominales difusas = Md

Grupo P (placebo)

CLAVE	semana-0	semana-2	semana-4	semana-6
P-1	S	-	-	S-P
P-2	F-S N	-	F P	F,S-P
P-3		Md;F	Md	F P
P-4	-	S	-	-
P-5	N	P	E	S-P-N-V-E-Md
P-6	F-S V	Md	-	-
P-7	F-S	S-P	S	-
P-8	F P	-	-	F
P-9	S	-	-	-
P-10	S-N-V	F-S	-	P
P-11	S-P	Md;F-S-P	F	F P
P-12	F-S	F	F	F N
P-13	F-S	Md S	Md S	Md;F-S-P Md
P-15	F P	F P	F	-
P-17	F-S-P	Md P	F,S-P-N-V	F-S-P
P-18	F-S-P	S-P	S-P	-
P-19	F-S	Md;F-S N-V	-	-
P-20	F-S-P	Md S	Md S	Md -
P-21		Md	Md	-
P-22		Md	-	-
P-23	F	-	-	-
P-24	P	P	-	Md
P-25		Md	Md	-
P-26		Md	-	Md S
P-27	F-S-P	Md;F-S-P	Md;F-S-P	Md S-P- Md
P-28	F	F-S-P-N	F-S-P-N	F,S,P-N Md
P-29	P	Md	Md;F	F
P-30	S	Md	F-S	-
P-31	P	-	-	-

OTROS SINTOMAS

	<u>ELATULENCIA</u>		<u>SACIEDAD</u>		<u>PIROSIS</u>	
	C	P	C	P	C	P
<u>sem-0</u>						
total	17	15	19	16	13	12
	$X^2=1,24$		$X^2=2,12$		$X^2=0,52$	
	$p > 0,15$		$0,10 > p > 0,05$		$p > 0,40$	
curados	9	14	10	6	9	5
	$X^2=8$		$X^2=1,16$		$X^2=1,27$	
	$p < 0,001$		$p > 0,15$		$p > 0,15$	
<u>sem-2</u>						
total	7	9	8	11	4	10
	$X^2=0,07$		$X^2=0,22$		$X^2=2,40$	
	$p > 0,70$		$p > 0,35$		$0,10 > p > 0,05$	
curados	4	5	5	5	2	5
	$X^2=0,41$		$X^2=0,07$		$X^2=2,25$	
	$p > 0,30$		$p > 0,70$		$0,10 > p > 0,05$	
<u>sem-4</u>						
total	3	11	4	9	4	7
	$X^2=4,68$		$X^2=1,68$		$X^2=0,56$	
	$p < 0,025$		$0,10 > p > 0,05$		$p > 0,25$	
curados	2	5	3	5	2	3
	$X^2=2,25$		$X^2=1,10$		$X^2=0,43$	
	$0,10 > p > 0,05$		$p > 0,10$		$p > 0,25$	
<u>sem-6</u>						
total	2	11	2	9	4	12
	$X^2=6,54$		$X^2=4,39$		$X^2=3,49$	
	$p < 0,01$		$p < 0,025$		$p < 0,05$	
curados	0	4	0	5	1	6
	$X^2=5,27$		$X^2=8,68$		$X^2=2,71$	
	$p < 0,01$		$p < 0,001$		$p < 0,05$	

----- o o o -----

OTROS SINTOMAS.-

128

TABLA 14

	<u>NAUSEAS</u>		<u>VOMITOS</u>	
	C	P	C	P
<u>sem-0</u>				
total	9	2	6	2
	$X^2=6,79$		$X^2=3,02$	
	$p<0,005$		$p<0,05$	
curados	5	1	3	0
	$X^2=2,71$		$X^2=2,92$	
	$p<0,05$		$p<0,05$	
<u>sem-2</u>				
total	2	2	1	1
	$X^2=0,02$		$X^2=0,01$	
	$p>0,80$		$p>0,90$	
curados	0	2	0	1
	$X^2=2,45$		$X^2=1,18$	
	$0,10>p>0,05$		$p>0,10$	
<u>sem-4</u>				
total	1	3	0	2
	$X^2=0,80$		$X^2=1,80$	
	$p>0,20$		$0,10>p>0,05$	
curados	0	2	0	1
	$X^2=0,53$		$X^2=1,18$	
	$p>0,25$		$p>0,10$	
<u>sem-6</u>				
total	0	2	0	0
	$X^2=1,80$		$X^2=0$	
	$0,10>p>0,05$		$p=1$	
curados	0	1	0	0
	$X^2=1,18$		$X^2=0$	
	$p>0,10$		$p=1$	

----- o o o -----

OTROS SINTOMAS.-

TABLA 15

	ESTREÑIMIENTO		MOLESTIAS ABDOMINALES	
	C	P	C	P
<u>sem-0</u>				
total	1	0	5	15
	$X^2=1,17$		$X^2=5,70$	
	$p > 0,10$		$p < 0,01$	
curados	0	0	4	8
	$X^2=0$		$X^2=3,21$	
	$p=1$		$p < 0,05$	
<u>sem-2</u>				
total	2	1	3	8
	$X^2=0,51$		$X^2=2,03$	
	$p > 0,25$		$0,10 > p > 0,05$	
curados	2	1	2	3
	$X^2=0,24$		$X^2=0,43$	
	$p > 0,60$		$p > 0,25$	
<u>sem-4</u>				
total	0	1	5	6
	$X^2=0,89$		$X^2=0,04$	
	$p > 0,20$		$p > 0,80$	
curados	0	1	4	4
	$X^2=1,16$		$X^2=0,05$	
	$p > 0,10$		$p > 0,80$	
<u>sem-6</u>				
total	0	1	6	6
	$X^2=0,89$		$X^2=0,07$	
	$p > 0,20$		$p > 0,70$	
curados	0	1	3	5
	$X^2=1,16$		$X^2=1,10$	
	$p > 0,10$		$p > 0,15$	

----- o o o -----

TABLA 16

PACIENTES " ASINTOMATICOS " , -

	<u>CIMETIDINA</u>		<u>PLACEBO</u>	
	curados	no curados	curados	no curados
<u>sem-0</u>	0	0	0	1
	$\chi^2 = 0$		$\chi^2 = 0,30$	
	$p = 1$		$p = 0,50$	
<u>sem-2</u>	9	7	5	5
	$\chi^2 = 0,15$		$\chi^2 = 0,14$	
	$p > 0,60$		$p > 0,70$	
<u>sem-4</u>	9	8	6	7
	$\chi^2 = 0,76$		$\chi^2 = 0,90$	
	$p > 0,25$		$p > 0,90$	
<u>sem-6</u>	10	5	6	8
	$\chi^2 = 0,77$		$\chi^2 = 0,05$	
	$p > 0,30$		$p > 0,80$	

----- o o o -----

sem-2 CIMETIDINA, (asintomaticos): 16 $\chi^2 = 4,25; Q_{10} > p > 0,05$
 PLACEBO, (asintomaticos): 10

COMPLICACIONES PREVIAS

Grupo C (cimetidina)		Grupo P (placebo)	
<u>CLAVE</u>	<u>COMPLICACION</u>	<u>CLAVE</u>	<u>COMPLICACION</u>
C-1	-	P-1	melena (1 mes)
C-2	-	P-2	-
C-3	-	P-3	hematemesis (1 mes)
C-4	melena(2 sems.)	P-4	-
C-5	-	P-5	melena(1 año) hematemesis(2 sems.)
C-6	-	P-6	-
C-7	-	P-7	melena(1,5 años)
C-8	-	P-8	melena(3 sems.)
C-9	-	P-9	-
C-10	-	P-10	-
C-11	-	P-11	melena(14 años y 2 sems)
C-12	melena(1 mes)	P-12	hem. ocultas(1 mes)
C-13	-	P-13	-
C-14	-	P-14	melena(11 años y 1 mes)
C-15	-	P-15	-
C-16	hematemesis(1 sem)	P-16	melena(1 mes)
C-17	-	P-17	hematemesis(12 y 6 años) perforación(2 años)
C-18	hematemesis(1 mes)	P-18	-
C-19	hematemesis(1 mes)	P-19	melena(6 meses) hematemesis(2 sems.)
C-20	melena(4 años)	P-20	melena(3 años)
C-21	-	P-21	melena(2 sems.)
C-22	perforación(7 años)	P-22	-
C-23	melena(1 mes)	P-23	hematemesis(2 sems.)
C-24	hematemesis(1mes)	P-24	hem. ocultas(1 mes)
C-25	hematemesis(1 mes)	P-25	hem. ocultas(3 sems.)
C-26	melena(1 mes)	P-26	hematemesis(2 sems)
C-27	hematemesis(3 meses)	P-27	-
		P-28	hematemesis(1 mes)
		P-29	melena(2 sems.)
		P-30	hematemesis(1 mes)
		P-31	melena(21 años y 1 mes)

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Grupo C (cimetidina)		Grupo P (placebo)	
<u>CLAVE</u>	<u>ENFERMEDAD</u>	<u>CLAVE</u>	<u>ENFERMEDAD</u>
C-1	-	P-1	jaqueca
C-2	BNC	P-2	artrosis
C-3	BNC; jaqueca	P-3	artrosis
C-4	HTA	P-4	-
C-5	HTA; BNC	P-5	BNC
C-6	-	P-6	-
C-7	BNC	P-7	varices en MMII
C-8	BNC	P-8	-
C-9	-	P-9	-
C-10	HTA	P-10	-
C-11	-	P-11	-
C-12	-	P-12	BNC
C-13	BNC	P-13	-
C-14	-	P-14	-
C-15	-	P-15	-
C-16	-	P-16	-
C-17	-	P-17	-
C-18	BNC; miocardiocls..	P-18	HTA; diabetes mell; artrosis
C-19	BNC	P-19	jaqueca; hepatitis crónica
C-20	-	P-20	-
C-21	-	P-21	-
C-22	pericarditis viral	P-22	-
C-23	glucosuria renal	P-23	BNC; artrosis
C-24	-	P-24	-
C-25	-	P-25	BNC
C-26	-	P-26	colicos nefriticos
C-27	-	P-27	-
		P-28	BNC; EA; IM; artrosis; adenoma prostatico
		P-29	bloqueo A-V (1º grado)
		P-30	-
		P-31	diabetes mellitus

SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA DUODENAL

Grupo C (cimetidina)		Grupo P (placebo)	
<u>CLAVE</u>	<u>VALORACION</u>	<u>CLAVE</u>	<u>VALORACION</u>
C-1	moderada	P-1	moderada
C-2	moderada	P-2	moderada
C-3	moderada	P-3	grave
C-4	grave	P-4	moderada
C-5	moderada	P-5	grave
C-6	moderada	P-6	moderada
C-7	moderada	P-7	moderada
C-8	moderada	P-8	grave
C-9	leve	P-9	leve
C-10	moderada	P-10	moderada
C-11	moderada	P-11	grave
C-12	leve	P-12	grave
C-13	moderada	P-13	moderada
C-14	leve	P-14	grave
C-15	leve	P-15	moderada
C-16	grave	P-16	moderada
C-17	moderada	P-17	grave
C-18	grave	P-18	grave
C-19	grave	P-19	grave
C-20	moderada	P-20	moderada
C-21	moderada	P-21	grave
C-22	grave	P-22	leve
C-23	moderada	P-23	grave
C-24	moderada	P-24	leve
C-25	moderada	P-25	moderada
C-26	moderada	P-26	moderada
C-27	grave	P-27	leve
		P-28	grave
		P-29	moderada
		P-30	grave
		P-31	grave

SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA DUODENAL.-

(Conjunto de los pacientes; Incidencia de las tres categorías)

	<u>LEVES</u>	<u>MODERADOS</u>	<u>GRAVES</u>
Cimetidina	4(15%)	17(63%)	6(22%)
Placebo	4(13%)	13(42%)	14(45%)
Total	8(14%)	30(52%)	20(34%)
diferencia:	$\chi^2=0,04$	$\chi^2=2,55$	$\chi^2=3,36$
C - P	$P > 0,40$	$0,10 > p > 0,05$	$p < 0,05$
(fraccionada)			(v=1)

Diferencia C - P: $\chi^2=3,46$; v=2 ; $0,10 > p > 0,05$
(global)

(Pacientes curados; Porcentaje en las tres categorías)

	<u>LEVES</u>	<u>MODERADOS</u>	<u>GRAVES</u>
Cimetidina	4(100%)	7(41%)	5(83%)
Placebo	4(100%)	3(23%)	7(50%)
Total	8(100%)	10(33%)	12(60%)
diferencia:	$\chi^2=0$	$\chi^2=1,09$	$\chi^2=1,94$
C-P	$p=1$	$P > 0,10$	$0,10 > p > 0,05$
			(v=1)

----- o o o -----

135

ULCUS DUODENAL										
COMPROBACION DE LA HOMOGENEIDAD DE LOS DOS GRUPOS TRATADOS										
PACIENTES	SEXO Nº (V) (H)	EDAD (AÑOS)		DURACION SINTOMAS ULCEROSOS (AÑOS)		DURACION RECAIDA PREVIA AL TRAT. (SEMS.)		VALORACION CLINICA		
		MEDIA ± DS	RANGO	MEDIA ± DS	RANGO	MEDIA ± DS	RANGO	LEVES	MODERADOS	GRAVES
CIMETIDINA	27 (24)(3)	41,26 ± 13,82	11,45 ± 9,15	5,70 ± 5,28	1 - 20	4	17	6		
		19 - 70	0,4 - 30	1 - 20		15%	63%	22%		
PLACEBO	31 (26)(5)	43,90 ± 17,44	8,79 ± 9,33	5,54 ± 4,89	1 - 20	4	13	14		
		19 - 79	0,08 - 30	1 - 20		13%	42%	45%		
		P > 0,50	P > 0,20	P > 0,40						0,10 > P > 0,05

	<u>Tipo A</u>	<u>Tipo B</u>	<u>Tipo A y B</u>
Cimetidina	-	9	-
Placebo	3	4	3

SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD

La valoramos en función de los parámetros que hemos venido comentando hasta ahora, edad, duración de la enfermedad, síntomas, enfermedades asociadas, complicaciones previas, etc...; tal y como detallamos en los cuadros 4 y 5; y aunque nos referimos a la severidad más ampliamente en el capítulo que dedicamos al estudio de su correlación con la evolución de la enfermedad, podemos adelantar que en nuestra serie hay un porcentaje relativamente alto de pacientes que cumplen los criterios exigidos para considerar su enfermedad como de pronóstico grave (34%). Tablas 19 y 20. Cuadro 6. La severidad de la enfermedad, considerada de forma global, no llega a alcanzar una diferencia significativa entre los grupos cimetidina y placebo.

CONTROLES BIOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS

Expresamos los datos relativos a los controles biológicos y bioquímicos en tablas (21 - 92). La mayoría de los parámetros figuran ordenados en cuatro columnas que representan el momento en que se hace la determinación: 1) semana cero, (sem-0), que equivale al control hecho antes de empezar el tratamiento; 2) semana dos, (sem-2); 3) semana cuatro, (sem-4); y 4) semana seis, (sem-6) Debajo de cada columna figuran la media aritmética de los valores

representados, (\bar{x}), junto con la desviación típica, (SD), y el error típico de la media, (SEM).

En tablas adyacentes a las anteriores representamos la comparación estadística de los resultados. En la mayoría de ellas los parámetros figuran en la 1ª columna de la izquierda, y se comparan sus valores medios iniciales con los finales, dentro de cada grupo, cimetidina y placebo; y entre cada uno de los dos grupos. En el primer caso la columna de la comparación estadística viene encabezada por el epígrafe: "sem-0 sem-6" y en el segundo por "cimetidina placebo". En la columna situada bajo el epígrafe, figuran los valores de chi cuadrado (χ^2) o de la t de Student, según se trate de valoraciones cualitativas o cuantitativas; con la letra "v" simbolizamos el concepto estadístico de "grados de libertad" y con la letra "p" expresamos la probabilidad de que la diferencia observada entre los grupos se deba al azar.

Peso: El valor medio del peso inicial de todos los pacientes es de 67 kg, presentando la mayoría de los pacientes un peso que oscila entre 79 y 56 kg, ($\bar{x} \pm SD$). No hay diferencia entre los enfermos de los grupos cimetidina y placebo en ninguno de los momentos, y tampoco la hay entre los pacientes que integran cada grupo al comparar el peso que tienen antes del tratamiento y el que tiene al final del mismo. Tablas 21, 22 y 29.

Frecuencia cardiaca: El valor promedio al inicio del estudio es de 73 pulsaciones por minuto, oscilando entre 83 y 63 p/min, ($\bar{x} \pm SD$). No existe diferencia entre los grupos antes de empezar el tratamiento.

Y tampoco la hay dentro de cada grupo cuando se comparan los valores iniciales y los finales; pero sí que hay una diferencia significativa entre los grupos cimetidina y placebo durante el tratamiento y al final del mismo: sem-2, ($p < 0,005$); sem-4, ($p < 0,05$); sem-6, ($p < 0,025$). Tablas 23, 24 y 29.

Esta diferencia se establece a expensas de disminuir la frecuencia cardíaca en el grupo cimetidina y aumentar en el grupo placebo. No obstante, los valores medios de la frecuencia cardíaca permanecen dentro de los límites normales en los dos grupos de pacientes.

Tensión arterial:

T.A. sistólica.- El valor medio inicial es de 127 mm de Hg, con oscilaciones entre 150 y 105 mm de Hg, ($\bar{x} \pm SD$). No se objetivaron diferencias entre los pacientes de un mismo conjunto ni entre los que integran los dos grupos, cimetidina y placebo, en ningún momento del estudio. Tablas 25, 26 y 29.

T.A. diastólica.- Al principio su valor promedio es de 70 mm de Hg y oscila entre 85 y 55 mm de Hg. Al igual que sucede con la tensión arterial sistólica, aquí tampoco se dan diferencias significativas en ningún momento. Tablas 27, 28 y 29.

Número de hematíes: Tablas 30 y 31

El valor promedio de número de hematíes, antes de empezar el tratamiento, es de $4,5 \cdot 10^6$ por mm^3 ; encontrándose la mayoría de los valores comprendidos entre $3,7 \cdot 10^6$ y $5,3 \cdot 10^6$. ($\bar{x} \pm SD$). Durante el periodo de seis semanas que dura el tratamiento, el nú-

mero de hematíes tiende a aumentar progresivamente en los grupos, cimetidina y placebo, de forma significativa. Y en ningún momento se establece una diferencia significativa entre los grupos cimetidina y placebo. Tablas 54 y 55.

Hemoglobina: Tablas 32 y 33

El valor medio es de 13,52g%, estando la mayoría de los valores entre 10,72 y 16,32 ($\bar{x} \pm SD$). Al igual que sucede con el número de hematíes, la hemoglobina aumenta significativamente a lo largo del tratamiento en la totalidad de los pacientes, aunque el aumento es mayor para el grupo cimetidina que para el grupo placebo ($p < 0,05$). Tablas 54 y 55.

Hematocrito: Tablas 34 y 35

El valor medio es del 40%, encontrándose la mayoría de los valores entre 32,5 y 47,5% ($\bar{x} \pm SD$). Su incremento a lo largo del tratamiento tiene una significación similar a la que se da con la hemoglobina. Tablas 54 y 55.

Leucocitos: Tablas 36 y 37

Su valor medio inicial es de 7.400 por mm^3 y la mayoría de los pacientes tienen entre 9.400 y 5.500 ($\bar{x} \pm SD$). Disminuyen a lo largo del tratamiento, aunque permanecen dentro de los límites normales. En ningún momento se observan diferencias entre los grupos cimetidina y placebo, así como tampoco las hay dentro de cada grupo al comparar los valores iniciales y los finales. Tablas 54 y 55.

Linfocitos: Tablas 38 y 39

El porcentaje medio al comenzar el estudio es del 33% y la mayoría de los valores se sitúan entre el 43% y el 24% ($\bar{x} \pm SD$). El grupo placebo es el que presenta un valor medio inicial más bajo, 30,58%, siendo significativas sus diferencias con respecto al grupo cimetidina en este mismo momento, Sem-0, ($p < 0,05$), y con respecto al propio grupo placebo al final de las seis semanas ($p < 0,01$). Tablas 54 y 55. El porcentaje medio tiende a aumentar durante el tratamiento en todos los enfermos.

Neutrófilos: Tablas 40 y 41

El valor medio, antes de comenzar el estudio es del 61% y la mayoría de los pacientes tienen entre 71% y 52%, ($\bar{x} \pm SD$); en general se observa que su porcentaje tiende a descender durante el periodo de tratamiento de seis semanas.

El grupo placebo es el que tiene un porcentaje medio de neutrófilos más alto antes de comenzar el estudio, 64%, con diferencia significativa con respecto al grupo cimetidina, ($p < 0,025$); y al final de la sexta semana la diferencia se establece también dentro de su mismo grupo ($p < 0,025$). Tablas 54 y 55.

Monocitos: Tablas 42 y 43

Antes de iniciar el tratamiento son el 72% de pacientes los que tienen monocitos en su hemograma, y al finalizar los muestran el 95% de ellos. La distribución es similar en los dos grupos. El valor medio inicial es del 3%, estando comprendido en la mayoría de los pacientes entre el 1% y el 5% ($\bar{x} \pm SD$). En ningún

momento se constatan diferencias significativas entre los pacientes que integran los distintos grupos. Tablas 56 y 57.

Eosinófilos: Tablas 44 y 45

Al principio, los tienen en su fórmula el 84% de los enfermos, y al cabo de las seis semanas los muestran el 89%. La distribución de los pacientes con eosinófilos es similar en ambos grupos. El valor promedio inicial es de 2,50% y la mayoría de los enfermos tienen entre 1% y 2%, ($\bar{x} \pm 1$ SD). No hay diferencias significativas antes ni después del tratamiento. Tablas 56 y 57.

Basófilos: Tablas 46 y 47

Antes de comenzar el tratamiento tienen basófilos en el hemograma el 19% de los pacientes; en la 4ª semana después de haberlo iniciado los muestran el 46% y en la sexta semana los tienen el 37% de los enfermos que reciben cimetidina y solo el 19% de los que toman placebo. Aunque los valores se mantienen dentro de los límites normales, cabe destacar esta tendencia a presentar basófilos en su fórmula que tienen los pacientes del grupo cimetidina. El valor promedio inicial es de 1,86%, teniendo la mayoría de los enfermos entre 1% y 2%. En la sexta semana se establece una diferencia significativa entre el número de pacientes con basófilos del grupo cimetidina y el del grupo placebo, por ser mayor el primero ($p < 0,05$). Tablas 56 y 57.

Reticulocitos: Tablas 48 y 49

Hay una gran dispersión entre los valores que muestran los

pacientes, de reticulocitos, antes y al final del tratamiento. El valor medio inicial es de 23,50 por mil, con una desviación típica de 24,62. La tendencia general es el ir disminuyendo a lo largo de las seis semanas siguientes, y esto sucede de manera que al final existe una diferencia significativa con respecto a los valores medios que tenían los pacientes de cada grupo antes de comenzar el estudio; sem-6: $10,65 \pm 4,05$ ($\bar{x} \pm SD$). Tablas 56 y 57.

Plaquetas: Tablas 50 y 51

Todos los pacientes tienen los valores del recuento de plaquetas dentro de los límites normales. En ningún caso se observa trombopenia. Antes de comenzar el tratamiento, la cifra media de plaquetas es de 180.000 por mm^3 y la mayoría de los enfermos tienen entre 175.000 y 270.000. Al finalizar la sexta semana el grupo placebo es el que muestra el valor medio más alto, pero sin una diferencia significativa con respecto a su propio grupo en la sem-0, ni tampoco con respecto al grupo cimetidina. Tablas 56 y 57.

Velocidad de sedimentación globular: Tablas 52 y 53

Antes de comenzar el tratamiento se observa una gran dispersión entre los valores de VSG que muestran los enfermos, de manera que la cifra media es de 16,5 y la desviación típica es de 20,5. La velocidad de sedimentación tiende a descender en el conjunto de los pacientes durante las seis semanas de tratamiento, y es el grupo que recibe cimetidina en el que este descenso se hace más evidente: $7,74 \pm 5,80$ ($\bar{x} \pm SD$). No obstante, en ningún momento las diferencias alcanzan significación estadística. Tablas 56 y 57.

TABLA 21

PESO (kg)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	70	70	70,5	71
C-2	63	63,7	63,9	64
C-3	101	101,5	103	103
C-4	71	71	70,6	70
C-5	76	76,2	76,5	75,5
C-6	56	56	58	58,5
C-7	88	88,3	88,5	88,5
C-8	64	64	64,5	65
C-9	92	92	92	92
C-10	66	67	67	69
C-11	65,5	65,5	65,3	66
C-12	48,5	59	49,5	50
C-13	78	78	78,3	78,5
C-14	67	68	68	69
C-15	53	55	58	60
C-16	66	66	66,5	67
C-17	60	61,3	61,8	62
C-18	96	96,5	97	98
C-19	60	61	63	65
C-20	73,5	73,5	73,5	73,5
C-21	59	61	61,5	61,5
C-22	61	62	62,5	62,8
C-23	71	72	72	72
C-24	55	55	56,5	56
C-25	57	58	60	59
C-26	55	56	56,5	57,5
C-27	63	63	63,5	64
<hr/>				
\bar{x} =	67,98	68,54	69,18	69,60
SD=	13,32	13,12	12,90	12,80
SEM=	2,61	2,57	2,53	2,51

PESO (kg)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	60	60	60	60
P-2	82	82	81	81
P-3	76,5	77	75,5	74,5
P-4	66,8	69,5	69,3	70
P-5	59	60	61,5	62
P-6	85	85	85,5	85,8
P-7	60	60	60	60,5
P-8	65,3	65,5	65,8	67
P-9	78,3	78,5	78,5	78,8
P-10	74	74	74,5	75
P-11	80	80	80,5	81,8
P-12	64	64	64	64
P-13	54,5	54,5	53,8	55,3
P-14	75,5	75,8	76,5	77,2
P-15	63	63	63,2	63
P-16	75,3	76	76,5	77
P-17	60	60	60	60
P-18	60	60	60,5	60,5
P-19	66	66,5	66,3	67
P-20	56,3	56,5	56,5	56
P-21	57,5	59	61	61,3
P-22	72	72	72,5	72,8
P-23	56,3	56,5	56,5	56
P-24	53,7	54	54	54
P-25	70,1	71	71,5	70,5
P-26	86,5	87	88	88
P-27	66	65,5	66,5	67
P-28	63,5	65	68	69
P-29	67	68	68,5	69
P-30	69	69	69	70
P-31	50	50	51	51,5
<hr/>				
$\bar{x}=66,89$	67,25	67,58	67,92	
SD= 9,64	9,60	9,62	9,61	
SEM= 1,76	1,75	1,76	1,75	

TABLA 23

FRECUENCIA CARDIACA (pulsaciones/min)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	84	80	78	80
C-2	88	90	88	80
C-3	72	70	80	84
C-4	84	92	84	86
C-5	72	76	70	76
C-6	72	76	60	64
C-7	76	70	80	72
C-8	84	76	72	80
C-9	76	80	72	80
C-10	90	84	80	96
C-11	72	64	68	76
C-12	80	76	80	70
C-13	78	72	76	72
C-14	60	72	76	76
C-15	68	64	68	68
C-16	70	60	72	72
C-17	68	72	80	84
C-18	88	72	76	80
C-19	76	72	68	64
C-20	68	60	62	62
C-21	60	60	64	64
C-22	84	84	88	82
C-23	88	84	80	84
C-24	86	80	80	88
C-25	76	58	60	59
C-26	80	74	74	76
C-27	76	80	68	64

\bar{x} =	76,8	74	74,2	75,5
SD =	8,3	9	7,7	9,1
SEM =	1,6	1,7	1,5	1,7

FRECUENCIA CARDIACA (pulsaciones/min)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	92	84	84	90
P-2	80	80	76	76
P-3	84	80	96	94
P-4	88	96	94	84
P-5	80	84	80	80
P-6	96	92	84	92
P-7	96	80	92	88
P-8	104	100	100	96
P-9	68	72	72	72
P-10	60	72	68	82
P-11	76	72	76	72
P-12	88	80	68	76
P-13	70	92	72	80
P-14	80	92	86	84
P-15	82	80	76	76
P-16	70	76	72	70
P-17	72	76	70	72
P-18	76	84	72	80
P-19	72	72	76	94
P-20	60	60	60	62
P-21	60	76	70	72
P-22	70	68	68	70
P-23	80	92	100	96
P-24	76	76	80	80
P-25	64	68	80	72
P-26	86	80	86	82
P-27	90	90	78	72
P-28	72	70	72	76
P-29	80	76	72	80
P-30	100	92	84	84
P-31	80	84	80	84

\bar{x} =	79,1	80,5	78,8	80,2
SD =	11,5	9,4	9,9	8,6
SEM =	2,1	1,7	1,8	1,5

117

TABLA 25

PRESION ARTERIAL SISTOLICA (m.m de Hg)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	140	130	140	140
C-2	110	130	110	130
C-3	160	130	140	150
C-4	160	220	220	200
C-5	210	160	170	150
C-6	100	110	115	120
C-7	110	120	120	120
C-8	140	130	130	140
C-9	140	130	150	130
C-10	140	170	140	130
C-11	110	110	110	100
C-12	110	120	120	120
C-13	140	130	140	140
C-14	100	110	120	120
C-15	130	120	105	120
C-16	110	120	120	120
C-17	120	130	120	130
C-18	100	120	150	160
C-19	140	110	120	130
C-20	130	110	115	120
C-21	110	120	110	100
C-22	110	110	110	120
C-23	130	130	130	130
C-24	115	110	100	110
C-25	120	120	130	130
C-26	120	120	110	110
C-27	170	170	180	190

\bar{x} =	128	129	130	131
SD =	25,1	24,7	26,3	23
SEM =	4,9	4,8	5,2	4,5

PRESION ARTERIAL SISTOLICA (m.m de Hg)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	140	110	120	110
P-2	130	130	130	130
P-3	100	140	110	110
P-4	120	120	130	130
P-5	140	150	130	130
P-6	125	120	120	130
P-7	140	150	150	140
P-8	170	110	130	120
P-9	110	120	120	120
P-10	120	110	120	120
P-11	150	150	150	160
P-12	110	112	100	100
P-13	100	100	95	120
P-14	140	125	130	150
P-15	130	130	120	130
P-16	100	110	135	120
P-17	120	110	110	110
P-18	175	140	160	190
P-19	140	150	135	130
P-20	110	110	110	125
P-21	140	130	125	130
P-22	120	120	110	120
P-23	110	110	110	110
P-24	100	120	110	110
P-25	120	120	120	110
P-26	110	100	130	90
P-27	120	120	120	130
P-28	120	130	120	130
P-29	140	130	140	140
P-30	130	120	130	140
P-31	110	110	110	110

\bar{x} =	125	122	123	125
SD =	19	14,5	14,9	18,7
SEM =	3,5	2,7	2,7	3,4

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA (m.m de Hg)

Grupo C (cimetidina)

<u>GLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	80	80	80	70
C-2	70	80	60	60
C-3	90	80	90	90
C-4	80	110	120	100
C-5	110	100	105	100
C-6	60	70	70	60
C-7	75	70	80	70
C-8	80	80	80	80
C-9	80	80	95	80
C-10	100	110	90	80
C-11	60	60	70	60
C-12	70	80	80	70
C-13	70	70	60	60
C-14	50	70	70	70
C-15	60	60	60	70
C-16	60	60	60	60
C-17	70	75	70	70
C-18	60	60	90	60
C-19	80	60	70	90
C-20	80	60	70	70
C-21	60	60	70	60
C-22	60	60	60	70
C-23	80	90	80	90
C-24	65	60	60	65
C-25	70	70	70	80
C-26	60	70	60	60
C-27	80	80	90	100

\bar{x} =	72	74	77	73
SD =	13,5	15,2	15,7	13,5
SEM =	2,7	3	3,1	2,6

PRESION ARTERIAL DIASTOLICA (m.m de Hg)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	80	70	80	70
P-2	70	70	60	80
P-3	60	90	70	80
P-4	80	75	70	70
P-5	95	100	80	85
P-6	70	75	80	80
P-7	100	90	80	80
P-8	80	75	80	80
P-9	65	70	70	75
P-10	70	60	60	80
P-11	80	90	80	80
P-12	60	60	65	60
P-13	60	60	55	70
P-14	60	75	80	70
P-15	80	70	70	70
P-16	60	70	70	65
P-17	60	60	60	60
P-18	90	80	100	85
P-19	90	80	90	95
P-20	60	60	80	90
P-21	60	70	70	70
P-22	70	60	60	70
P-23	70	60	50	60
P-24	50	60	60	60
P-25	70	80	70	70
P-26	80	70	80	60
P-27	70	60	70	70
P-28	55	60	60	60
P-29	80	70	80	70
P-30	70	70	80	80
P-31	50	50	50	60

\bar{x} =	70	70	71	72
SD =	12,7	11,4	11,5	9,6
SEM =	2,3	2,1	2,1	1,8

cimetidina placebo

<u>peso</u>	
<u>sem-0</u>	t=0,36 ; v=56 ; p > 0,35
<u>sem-6</u>	t=0,57 ; v=56 ; p > 0,25
frecuencia cardiaca	
<u>sem-0</u>	t=0,83 ; v=56 ; p > 0,20
<u>sem-2</u>	t=2,67 ; v=56 ; p < 0,005
<u>sem-4</u>	t=1,94 ; v=56 ; p < 0,05
<u>sem-6</u>	t=2,02 ; v=56 ; p < 0,025
P.A. sistolica	
<u>sem-0</u>	t=0,55 ; v=56 ; p > 0,25
<u>sem-6</u>	t=0,67 ; v=56 ; p > 0,25
P.A. diastolica	
<u>sem-0</u>	t=0,51 ; v=56 ; p > 0,30
<u>sem-6</u>	t=0,39 ; v=56 ; p > 0,30

HEMATIES (millones/m.m³)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	5	4,8	4,9	4,8
C-2	5,37	5,01	5,26	5,17
C-3	4,28	4,78	4,61	4,98
C-4	3,9	4,14	4,83	4,73
C-5	4,49	4,41	4,3	4,23
C-6	5,44	5,52	5,67	5,32
C-7	4,87	4,78	4,75	4,85
C-8	5	5,1	5,15	4,96
C-9	5,04	5,21	5,19	5,41
C-10	4,91	4,8	4,85	4,76
C-11	4,56	4,64	4,59	4,45
C-12	4,43	4,27	3,97	4,25
C-13	4,9	4,78	4,7	4,7
C-14	5,07	5,13	5	5,09
C-15	5,39	5,36	5	5,12
C-16	3,07	3,58	4	4,69
C-17	5,17	4,98	4,85	5
C-18	2,63	4,89	4,84	5,28
C-19	3,73	4,46	4,86	5,18
C-20	5,08	5,03	5,18	5,39
C-21	5,16	5	5,1	5
C-22	5,19	5,18	5,1	5,16
C-23	4,22	5,11	5,53	6,03
C-24	2,04	4	4,84	5,61
C-25	4,69	4,74	4,82	4,92
C-26	4,48	4,52	4,63	4,81
C-27	4,23	4,6	4,92	5,44
	----	----	----	----
\bar{x} =	4,53	4,77	4,87	5,01
SD =	0,84	0,43	0,38	0,40
SEM =	0,16	0,08	0,07	0,07

153

TABLA 31

HEMATIES (millones/m.m³)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	3,5	5,04	5,08	4,8
P-2	4,77	5,17	5,5	5,69
P-3	4,86	4,5	4,51	4,2
P-4	5,4	4,61	5,02	4,81
P-5	5,67	5,37	5,53	5,43
P-6	5,23	5,78	5,5	5,19
P-7	5,08	5,23	4,63	4,91
P-8	3	3,71	5,31	5,19
P-9	4,97	5,3	5	4,7
P-10	5,3	5,1	5,03	4,9
P-11	4,34	4,15	4,66	4,82
P-12	4,67	4,6	4,71	4,77
P-13	4,87	4,75	4,42	4,63
P-14	4,47	4,47	4,74	5,15
P-15	4,6	4,76	4,68	4,7
P-16	3,99	4,89	5,33	5,76
P-17	5,12	5,07	5,26	5,01
P-18	4,32	3,93	3,86	3,9
P-19	4,61	4,11	3,97	4,3
P-20	5,26	5,42	5,29	5,1
P-21	2,75	3,71	3,99	4,24
P-22	4,86	4,72	4,8	4,92
P-23	3,99	3,93	4	4,23
P-24	3,1	4,36	4,3	4,46
P-25	3,87	4,41	4,56	4,85
P-26	5,35	5,42	5,4	5,31
P-27	4,65	4,52	4,7	4,82
P-28	3,35	4	4,5	4,82
P-29	3,69	4,47	5,47	5,39
P-30	4,95	4,83	5	5,02
P-31	4,14	4	3,88	4,16
	----	----	----	----
\bar{x} =	4,48	4,66	4,79	4,84
SD =	0,77	0,55	0,52	0,44
SEM =	0,14	0,10	0,09	0,08

HEMOGLOBINA (g%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	14	13,9	13,8	14
C-2	16,9	15,9	15,5	16
C-3	14	17	16	16,4
C-4	10,4	12	12,8	12,7
C-5	13,9	13,7	13,5	13,6
C-6	17,2	16,8	16,4	15,8
C-7	14,4	14	14,2	14,3
C-8	15,8	16	16	15,3
C-9	18,1	16,9	16,6	17,8
C-10	14,9	15	15	14,9
C-11	15	15,2	15,1	14,6
C-12	13,5	12,5	12,1	12,5
C-13	15	14,9	14,8	14,8
C-14	16,6	16,7	16,5	16,7
C-15	16,7	17	16,1	16,5
C-16	9,7	10,6	13	14,5
C-17	14,5	13,9	13,4	13,8
C-18	8,1	13,5	13,6	14,3
C-19	10,8	12,7	13,7	14,1
C-20	15,7	15,5	15,6	15,7
C-21	15,4	14,8	14,7	14,8
C-22	16,1	16	16	16,1
C-23	11,8	13,6	14,7	15,5
C-24	5,7	10	13,4	15,1
C-25	12,6	12,9	13	13,4
C-26	13,1	13,4	14,1	14,8
C-27	14,1	14,5	15,6	16,5
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	13,8	14,4	14,6	14,9
SD =	2,90	1,89	1,30	1,27
SEM =	0,56	0,37	0,25	0,24

155

TABLA 33

HEMOGLOBINA (g%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	10	13	13,7	14
P-2	14,7	15,3	15	15,9
P-3	13,4	13,5	12,9	12,6
P-4	16,4	14,7	15	15,1
P-5	17,4	16	16	15,5
P-6	15,2	18	17	16
P-7	15,2	15,2	14,4	14,3
P-8	8,4	11,1	15,3	15,2
P-9	16,3	16,5	15	15
P-10	16,4	15,2	15	14,6
P-11	13	12,1	14,2	14,5
P-12	14,6	14,5	15	14,5
P-13	16,2	15,9	14,9	14,9
P-14	8,8	10,5	9,1	9,7
P-15	13,6	14,1	14	14
P-16	10,3	13,3	13,3	14,9
P-17	15,5	15,4	15,5	15,4
P-18	12,3	12,2	11,3	11,4
P-19	13,8	11,9	12,5	13,2
P-20	13,9	14,7	14,9	14,4
P-21	8,3	10,5	11,6	13,4
P-22	14,2	13,8	14	14,4
P-23	12	12,8	13	13
P-24	8	12,6	12,4	13,1
P-25	13,3	14,2	14,4	15,1
P-26	16,6	16,7	16,8	16,9
P-27	14,2	14	14,2	14,2
P-28	9,9	12	12,4	13,5
P-29	11,3	13,4	13,5	14,9
P-30	13,8	13,4	13,5	13,6
P-31	12,6	10,7	11,5	12,3
	----	----	----	----
\bar{x} =	13,2	13,8	13,9	14,1
SD =	2,70	1,98	1,69	1,43
SEM =	0,49	0,36	0,30	0,26

VALOR HEMATOCRITO (%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	46	45	45	44
C-2	46,4	45,9	46	42,4
C-3	41,4	52,3	44,8	47,5
C-4	32	36,7	40,1	38,7
C-5	40,8	39,3	37	36,7
C-6	46,6	48,2	49,8	48,2
C-7	42	41	42	41,8
C-8	47	48	48	46
C-9	47,3	50,7	51,3	53,2
C-10	43,6	44,5	45,4	43,8
C-11	41,3	42	41,7	40
C-12	38,4	36,6	35,2	37,2
C-13	46	44,5	45	44,5
C-14	45,2	45,4	45	45,3
C-15	49,8	49,9	46,7	46,9
C-16	29,5	33,1	39	43,5
C-17	41,8	40,5	38,7	39
C-18	24,5	40,4	41,4	44,2
C-19	34	38	40,6	43,7
C-20	45,4	43,4	45,1	45,9
C-21	45,3	43,1	44	42,7
C-22	47,9	47,4	47,1	48,2
C-23	34,1	38,4	40,5	46,1
C-24	19,4	38	40,2	48,3
C-25	40,6	38,7	39,2	41,2
C-26	42	41	44	45
C-27	40,3	42,3	44,6	51
-----	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	40,69	42,75	43,24	44,26
SD =	7,42	4,77	3,86	3,96
SEM =	1,45	0,87	0,75	0,77

VALOR HEMATOCRITO (%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	31	39,8	41,9	40
P-2	41,3	44,7	45	48,9
P-3	39,3	41,5	38,7	34
P-4	41,5	40,7	46,7	42,8
P-5	47,7	46,6	44,9	46
P-6	46,3	54,1	54	50
P-7	46	43,7	38,3	45
P-8	24	31,3	43,8	43,7
P-9	44,5	45	45	45
P-10	52	50	49	48
P-11	40,3	36,8	41,5	43,9
P-12	42,6	42,6	43,8	44,4
P-13	46,4	44,7	42,7	44
P-14	27,6	27,2	29,1	31,5
P-15	41	41,3	41,4	41,3
P-16	31,7	40,4	41,9	44,8
P-17	46,2	45,3	46,9	44,3
P-18	38	34,4	33,3	33,6
P-19	41,4	36,3	35,8	38,3
P-20	42,8	43,1	42,8	41,1
P-21	25,6	31,7	35,9	38,2
P-22	43	42,3	43	43,4
P-23	36,5	35,5	36	38
P-24	26	39	39	39,3
P-25	36,9	41,9	42,3	43
P-26	48,6	46,6	46,7	47,5
P-27	42,1	42	42,3	42,4
P-28	30,4	35	36,3	40,8
P-29	31	36,9	46,9	44,8
P-30	48	47,1	47,5	48
P-31	37,7	32,7	33,6	34

\bar{x} =	39,2	40,6	41,8	42,2
SD =	7,53	5,89	5,29	4,67
SEM =	1,37	1,07	0,96	0,85

LEUCOCITOS (millares/m.m³)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	7	5,2	5,8	6,2
C-2	7,3	6,4	7,2	7,1
C-3	10,8	13,2	8,4	8,5
C-4	8,5	7,5	5,3	5,3
C-5	6,6	5,9	6	6,3
C-6	12	10,1	8,1	9,6
C-7	10,3	9,7	8,5	7,6
C-8	5,5	5,4	5,9	6,6
C-9	6,2	7,1	9,7	8
C-10	7,1	7	7,3	6,9
C-11	6,3	9	6,9	8,5
C-12	5,9	6,7	6	5,4
C-13	6,1	6,4	6,1	6,2
C-14	10,5	8,6	8	7,6
C-15	7,6	6,9	8,7	8,1
C-16	6,3	6,5	7	7,8
C-17	5,5	6,9	5,8	7,2
C-18	10,3	6,9	7,1	5,9
C-19	9,9	7,5	6,9	7
C-20	5,9	6,5	6,4	6,1
C-21	6,7	6,6	6,4	5,1
C-22	6,8	7,5	8,1	8,9
C-23	5,3	5	5,1	8,6
C-24	7,3	7	6,8	10,6
C-25	5,4	5,7	5,9	5,6
C-26	6,3	6,4	6,7	6,5
C-27	7,4	6	5,8	8,1
	----	----	----	----
\bar{x} =	7,4	7,1	6,8	7,2
SD =	1,91	1,73	1,15	1,37
SEM =	0,37	0,33	0,22	0,26

159

TABLA 37

LEUCOCITOS (millares/m.m³)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	4,4	5,1	6,2	5,9
P-2	4,2	5,7	5,6	4,3
P-3	6,3	5,4	4,4	8,6
P-4	9,4	7,1	5,1	9,3
P-5	9,1	6,4	8,3	6,5
P-6	8,5	7,6	7,3	7,4
P-7	5	7	7,4	5,4
P-8	7	6,5	6,6	7
P-9	6,3	7,8	7,5	6,8
P-10	7,8	7,5	6,3	8,1
P-11	9,1	8,2	7,9	8,8
P-12	6,5	7,3	6,7	6,2
P-13	8,4	5,6	5,9	5,9
P-14	8	6	7,9	7,5
P-15	8,2	7,6	7,8	8,6
P-16	4,4	6,7	5,6	6,6
P-17	8,1	7,1	8,9	7,6
P-18	7,7	6,9	7,5	8
P-19	5,4	3,2	3,6	4,2
P-20	8	7,6	7,7	6,8
P-21	12,7	7,1	5,8	7,6
P-22	7,4	6,8	7	7,2
P-23	10	8,3	7,8	7,4
P-24	9,6	7,7	8,2	7,5
P-25	5,7	5,5	6,6	7,3
P-26	10,5	7,3	7,8	7,5
P-27	7,8	6,4	6,5	6,8
P-28	5,8	7,5	9,9	7
P-29	5,9	4,9	6,1	4,4
P-30	6,9	7,1	6,8	6,5
P-31	6,2	7,6	7,4	5,6

\bar{x} =	7,4	6,7	6,9	6,9
SD =	1,95	1,11	1,30	1,26
SEM =	0,35	0,20	0,23	0,23

LINFOCITOS (%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	34	37	27	28
C-2	36	36	41	25
C-3	30	34	49	37
C-4	25	26	38	34
C-5	28	28	29	22
C-6	37	30	34	37
C-7	20	32	34	29
C-8	35	37	31	30
C-9	51	43	48	48
C-10	38	38	39	36
C-11	36	40	37	36
C-12	58	47	39	39
C-13	30	35	38	37
C-14	30	31	30	30
C-15	32	30	41	41
C-16	60	39	35	32
C-17	31	49	53	47
C-18	25	40	43	48
C-19	18	58	43	47
C-20	47	38	38	46
C-21	40	42	39	32
C-22	32	30	27	24
C-23	46	44	42	20
C-24	18	33	42	46
C-25	50	45	48	52
C-26	39	40	38	39
C-27	33	33	38	42
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	35,52	37,59	38,56	36,44
SD =	10,95	7,18	6,56	8,77
SEM =	2,15	1,41	1,28	1,72

LINFOCITOS (%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	40	48	26	28
P-2	47	34	34	46
P-3	36	39	37	32
P-4	27	27	33	25
P-5	13	9	37	31
P-6	37	44	36	32
P-7	35	35	18	28
P-8	30	30	64	39
P-9	40	27	35	36
P-10	37	38	35	35
P-11	30	42	28	31
P-12	33	34	33	34
P-13	34	44	44	42
P-14	18	23	37	36
P-15	29	30	31	33
P-16	28	37	32	42
P-17	34	44	32	25
P-18	26	35	37	25
P-19	44	49	32	35
P-20	33	33	34	47
P-21	37	34	32	25
P-22	29	30	33	33
P-23	25	36	34	32
P-24	18	30	32	48
P-25	34	50	46	50
P-26	25	56	47	52
P-27	33	35	35	34
P-28	24	30	22	38
P-29	28	45	41	35
P-30	32	33	35	35
P-31	12	25	24	31
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	30,58	35,68	34,71	35,65
SD =	8,13	9,35	8,21	7,31
SEM =	1,48	1,70	1,50	1,33

NEUTROFILOS (%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	61	59	66	67
C-2	56	61	53	69
C-3	58	62	46	58
C-4	70	68	54	62
C-5	66	70	65	71
C-6	60	66	58	58
C-7	76	64	60	68
C-8	58	60	65	66
C-9	44	53	50	44
C-10	58	55	53	56
C-11	59	52	59	59
C-12	40	50	59	56
C-13	66	62	58	59
C-14	61	64	65	66
C-15	64	62	56	53
C-16	36	50	55	62
C-17	67	43	41	48
C-18	60	53	51	48
C-19	78	41	55	49
C-20	47	53	56	51
C-21	56	52	55	64
C-22	59	65	70	71
C-23	45	43	50	71
C-24	74	63	50	48
C-25	48	42	48	39
C-26	55	58	56	58
C-27	64	62	61	47

\bar{x} =	58,74	56,78	56,11	58,07
SD =	10,47	8,25	6,66	9,09
SEM =	2,04	1,62	1,30	1,78

NEUTROFILOS (%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	51	45	61	59
P-2	45	61	59	48
P-3	62	59	58	64
P-4	63	69	64	70
P-5	86	88	61	67
P-6	61	52	60	64
P-7	61	59	75	66
P-8	65	66	34	59
P-9	54	68	58	60
P-10	57	58	60	58
P-11	65	50	65	66
P-12	62	61	59	60
P-13	59	50	48	48
P-14	72	73	59	59
P-15	68	65	63	61
P-16	66	59	62	55
P-17	61	52	63	63
P-18	68	52	62	69
P-19	51	41	59	57
P-20	49	59	62	48
P-21	62	62	59	72
P-22	68	65	63	64
P-23	75	55	58	65
P-24	73	68	64	48
P-25	64	47	51	47
P-26	71	35	44	46
P-27	64	60	62	71
P-28	66	63	74	56
P-29	68	47	52	53
P-30	67	64	59	61
P-31	83	72	71	60
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	64,10	58,87	59,65	59,48
SD =	8,91	10,58	7,91	7,50
SEM =	1,62	1,93	1,44	1,37

MONOCITOS (%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	3	2	6	5
C-2	4	3	3	3
C-3	9	1	3	1
C-4	5	3	6	2
C-5	5	1	1	1
C-6	0	2	3	3
C-7	2	2	3	2
C-8	4	3	3	2
C-9	2	2	1	4
C-10	1	2	2	4
C-11	4	8	4	2
C-12	1	3	1	3
C-13	2	2	2	2
C-14	4	2	1	2
C-15	0	6	3	5
C-16	0	1	3	2
C-17	2	0	5	3
C-18	9	1	2	0
C-19	2	0	0	1
C-20	3	5	4	1
C-21	1	2	1	2
C-22	4	1	2	1
C-23	3	5	2	1
C-24	0	0	3	3
C-25	5	10	2	7
C-26	3	1	2	1
C-27	2	3	1	8
	-----	-----	-----	-----
n ^o :	23	24	26	26
\bar{x} =	3,47	2,95	2,65	2,73
SD =	2,15	2,31	1,44	1,84
SEM =	0,46	0,48	0,29	0,37

MONOCITOS (%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	8	7	10	10
P-2	5	2	1	3
P-3	2	1	4	3
P-4	10	2	1	4
P-5	1	1	1	0
P-6	1	3	2	4
P-7	0	2	6	4
P-8	4	4	0	3
P-9	4	3	2	2
P-10	5	4	3	3
P-11	3	7	5	3
P-12	2	2	4	5
P-13	2	5	1	3
P-14	4	4	1	4
P-15	3	4	4	5
P-16	4	2	4	1
P-17	2	1	0	3
P-18	5	6	0	2
P-19	3	6	8	4
P-20	1	1	2	1
P-21	0	3	5	2
P-22	2	2	1	3
P-23	0	6	4	2
P-24	0	0	2	3
P-25	3	1	1	0
P-26	4	6	4	1
P-27	2	3	2	4
P-28	6	4	4	1
P-29	2	6	5	8
P-30	1	2	3	2
P-31	2	2	2	4

na:	27	30	28	29
\bar{x} =	3,37	3,40	3,28	3,34
SD =	2,15	1,94	2,22	1,95
SEM =	0,42	0,36	0,42	0,36

EOSINOFILOS (%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	2	2	1	0
C-2	4	0	1	3
C-3	2	3	2	4
C-4	0	2	2	1
C-5	1	1	2	0
C-6	1	2	1	0
C-7	2	1	2	1
C-8	2	0	1	2
C-9	1	1	1	4
C-10	3	3	5	2
C-11	1	0	0	3
C-12	1	0	1	1
C-13	2	1	0	2
C-14	5	3	4	2
C-15	4	0	0	1
C-16	4	10	5	3
C-17	0	4	0	1
C-18	6	6	4	4
C-19	2	1	1	3
C-20	3	4	2	2
C-21	3	4	3	2
C-22	5	3	1	3
C-23	6	8	6	8
C-24	2	3	2	1
C-25	1	3	1	0
C-26	2	1	2	1
C-27	1	2	0	3

nº:	25	22	22	23
\bar{x} =	2,64	3,09	2,27	2,47
SD =	1,60	2,32	1,54	1,59
SEM =	0,33	0,51	0,34	0,34

EOSINOFILOS (%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	1	0	2	2
P-2	3	3	4	3
P-3	0	1	1	1
P-4	0	0	2	1
P-5	0	0	0	2
P-6	1	1	1	0
P-7	4	4	0	2
P-8	1	0	2	5
P-9	2	2	3	2
P-10	1	0	2	4
P-11	2	1	1	0
P-12	2	3	4	1
P-13	4	1	7	7
P-14	4	0	3	1
P-15	0	1	2	1
P-16	2	2	1	2
P-17	2	3	4	9
P-18	1	7	1	4
P-19	1	2	1	3
P-20	5	5	3	2
P-21	1	1	2	1
P-22	1	2	2	1
P-23	0	2	2	1
P-24	8	2	2	3
P-25	2	2	2	3
P-26	0	3	3	1
P-27	1	2	1	1
P-28	4	3	0	5
P-29	2	3	2	3
P-30	0	1	1	2
P-31	3	0	1	4

nº:	24	24	28	29
\bar{x} =	2,41	2,37	2,17	2,68
SD =	1,71	1,43	1,33	1,94
SEM =	0,35	0,30	0,25	0,36

BASOFILOS (%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	0	0	0	0
C-2	0	0	2	0
C-3	0	0	0	0
C-4	1	1	0	1
C-5	0	0	3	0
C-6	2	0	4	2
C-7	0	1	1	0
C-8	1	0	0	0
C-9	2	1	0	0
C-10	0	2	1	2
C-11	0	0	0	0
C-12	0	0	0	1
C-13	0	0	0	0
C-14	0	0	0	0
C-15	0	2	0	0
C-16	0	0	2	1
C-17	0	1	1	1
C-18	0	0	0	0
C-19	0	0	1	0
C-20	0	0	0	0
C-21	0	0	2	0
C-22	0	1	0	1
C-23	0	0	0	0
C-24	0	1	2	2
C-25	0	0	1	2
C-26	1	0	2	1
C-27	0	0	0	0

n ^o :	5	8	12	10
\bar{x} =	1,40	1,25	1,83	1,40
SD =	0,54	0,46	0,93	0,51
SEM =	0,27	0,17	0,28	0,17

BASOFILOS (%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	0	0	1	1
P-2	0	0	2	0
P-3	0	0	0	0
P-4	0	2	0	0
P-5	0	2	1	0
P-6	0	0	1	0
P-7	0	0	1	0
P-8	0	0	0	0
P-9	0	0	2	0
P-10	0	0	0	0
P-11	0	0	1	0
P-12	1	0	0	0
P-13	0	0	0	0
P-14	2	0	0	1
P-15	0	0	0	0
P-16	0	0	1	0
P-17	1	0	1	0
P-18	0	0	0	0
P-19	1	2	0	1
P-20	2	2	0	1
P-21	0	0	2	0
P-22	0	1	1	0
P-23	0	1	2	0
P-24	1	0	0	0
P-25	0	0	0	0
P-26	0	0	0	0
P-27	0	0	2	0
P-28	0	0	0	0
P-29	0	0	0	1
P-30	0	0	2	0
P-31	0	1	2	1

nº:	6	7	15	6
\bar{x} =	1,33	1,57	1,46	1,00
SD =	0,51	0,53	0,51	0,00
SEM =	0,23	0,22	0,13	0,00

RETICULOCITOS (n/10³ hematies)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	14	15	16	18
C-2	13	4	18	17
C-3	14	10	11	10
C-4	30	18	10	8
C-5	6	10	14	10
C-6	8	10	6	4
C-7	13	8	10	12
C-8	14	15	17	14
C-9	16	7	6	4
C-10	18	16	12	8
C-11	9	5	8	7
C-12	18	14	8	20
C-13	14	14	15	16
C-14	5	6	7	8
C-15	7	4	8	12
C-16	35	20	14	12
C-17	25	20	4	6
C-18	35	7	11	10
C-19	108	16	13	16
C-20	12	10	8	5
C-21	9	8	9	10
C-22	16	18	24	13
C-23	14	28	20	10
C-24	38	20	14	9
C-25	10	6	12	10
C-26	16	9	8	9
C-27	18	10	7	6

\bar{x} =	19,8	12,1	11,4	10,5
SD =	19,7	6	4,7	4,2
SEM =	3,8	1,1	0,9	0,8

RETICULOCITOS ($n/10^3$ hematias)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	77	24	9	11
P-2	10	7	12	13
P-3	24	12	7	11
P-4	16	2	9	12
P-5	11	6	38	14
P-6	4	13	12	14
P-7	12	7	6	10
P-8	32	28	15	8
P-9	15	14	12	14
P-10	15	14	18	16
P-11	25	19	22	22
P-12	8	7	6	2
P-13	8	13	8	8
P-14	30	20	8	7
P-15	16	14	13	15
P-16	12	11	10	8
P-17	35	20	9	6
P-18	6	8	10	10
P-19	10	9	10	12
P-20	6	7	10	15
P-21	128	25	18	16
P-22	10	12	10	8
P-23	35	22	14	12
P-24	95	18	12	8
P-25	18	12	14	12
P-26	10	7	9	8
P-27	12	16	7	10
P-28	28	14	10	7
P-29	34	10	12	5
P-30	14	10	10	12
P-31	87	30	14	9
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	27,1	13,9	12	10,8
SD =	29,5	6,8	6	3,9
SEM =	5,3	1,2	1,1	0,7

PLAQUETAS (mil/m.m³)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	280	260	200	190
C-2	166	310	250	300
C-3	240	250	250	200
C-4	355	364	280	179
C-5	198	175	200	208
C-6	245	232	220	196
C-7	230	236	220	218
C-8	250	260	240	260
C-9	200	180	150	194
C-10	236	230	240	226
C-11	230	240	210	236
C-12	250	260	253	250
C-13	226	236	235	240
C-14	236	196	200	210
C-15	245	200	268	220
C-16	182	232	200	240
C-17	300	320	290	290
C-18	250	240	196	234
C-19	157	236	218	240
C-20	186	160	190	186
C-21	196	200	220	236
C-22	246	200	193	230
C-23	128	130	140	118
C-24	200	250	220	230
C-25	240	196	170	230
C-26	238	220	230	220
C-27	180	160	175	150

\bar{x} =	225,5	228,6	216,9	219,6
SD =	46,1	50,6	36,3	37,7
SEM =	9	9,9	7,1	7,4

PLAQUETAS (mil/m.m³)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	133	285	300	265
P-2	227	280	250	252
P-3	193	225	236	240
P-4	137	250	240	217
P-5	216	260	220	210
P-6	240	246	240	240
P-7	200	250	200	253
P-8	220	218	268	200
P-9	172	230	228	245
P-10	210	220	245	250
P-11	200	178	200	250
P-12	240	202	210	260
P-13	233	200	243	230
P-14	280	309	246	300
P-15	280	236	240	250
P-16	232	248	210	240
P-17	220	200	170	200
P-18	230	246	252	240
P-19	130	127	148	170
P-20	216	286	235	256
P-21	356	270	240	220
P-22	220	210	200	196
P-23	210	236	200	196
P-24	268	315	270	245
P-25	234	210	250	240
P-26	165	153	170	190
P-27	230	196	200	214
P-28	240	230	196	236
P-29	230	178	160	240
P-30	234	196	200	240
P-31	220	230	235	225
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	219,5	229,6	222,6	232,5
SD =	44,6	42,5	34,1	26,5
SEM =	8,1	7,7	6,2	4,8

17A

TABLA 52

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR (mm/ 1ª hora)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	3	5	6	7
C-2	2	25	10	8
C-3	9	3	2	3
C-4	60	70	32	22
C-5	23	11	15	22
C-6	1	3	9	2
C-7	13	14	12	13
C-8	4	3	2	4
C-9	1	1	1	2
C-10	6	6	7	7
C-11	12	17	7	10
C-12	6	14	10	8
C-13	2	4	3	2
C-14	3	4	3	3
C-15	5	8	8	14
C-16	15	28	10	7
C-17	10	12	12	16
C-18	80	14	13	11
C-19	72	20	10	12
C-20	4	1	2	2
C-21	1	2	2	3
C-22	8	6	5	3
C-23	5	3	4	1
C-24	20	25	26	4
C-25	8	9	10	8
C-26	5	7	6	7
C-27	7	5	3	8

\bar{x} =	14,26	11,85	8,52	7,74
SD =	21,24	13,97	7,13	5,80
SEM =	4,17	2,74	1,40	1,13

TABLA 53

VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR (mm/ 1ª hora)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	30	15	8	7
P-2	12	4	4	3
P-3	30	25	23	12
P-4	4	2	3	6
P-5	8	13	5	3
P-6	2	2	3	3
P-7	4	3	38	8
P-8	20	10	2	3
P-9	7	3	6	3
P-10	2	3	3	2
P-11	10	7	30	27
P-12	6	5	5	5
P-13	3	6	3	2
P-14	30	13	18	10
P-15	4	6	5	4
P-16	8	14	3	8
P-17	21	18	10	8
P-18	40	55	55	46
P-19	12	12	12	10
P-20	3	2	2	2
P-21	103	100	68	38
P-22	10	12	10	11
P-23	24	13	14	15
P-24	30	15	18	22
P-25	12	6	5	2
P-26	8	5	4	3
P-27	21	18	10	23
P-28	45	45	55	8
P-29	20	8	7	3
P-30	15	12	12	11
P-31	35	45	60	75
	-----	-----	-----	-----
\bar{x}	=18,68	16,03	16,16	12,35
SD	=19,76	20,32	18,99	15,78
SEM	= 3,61	3,71	3,47	2,88

	sem-0	sem-6
cimetidina	t=2,67 ; v=52 ; p < 0,01	
<u>nº de hematias</u>		
placebo	t=2,25 ; v=60 ; p < 0,025	
cimetidina	t=2,18 ; v=52 ; p < 0,05	
<u>hemoglobina</u>		
placebo	t=1,85 ; v=60 ; p < 0,05	
cimetidina	t=1,82 ; v=52 ; p < 0,05	
<u>hematocrito</u>		
placebo	t=1,78 ; v=60 ; p < 0,05	
cimetidina	t=0,56 ; v=52 ; p > 0,30	
<u>leucocitos</u>		
placebo	t=1,24 ; v=60 ; p > 0,10	
cimetidina	t=0,30 ; v=52 ; p > 0,35	
<u>linfocitos</u>		
placebo	t=2,59 ; v=60 ; p < 0,01	
cimetidina	t=0,25 ; v=52 ; p > 0,40	
<u>neutrofilos</u>		
placebo	t=2,21 ; v=60 ; p < 0,025	

cimetidina placebo

<u>sem-0</u>	t=0,23 ; v=56 ; p > 0,40
no de hematias	
<u>sem-6</u>	t=1,55 ; v=56 ; 0,10 > p > 0,05
<u>sem-0</u>	t=0,72 ; v=56 ; p > 0,20
hemoglobina	
<u>sem-6</u>	t=1,74 ; v=56 ; p < 0,05
<u>sem-0</u>	t=0,88 ; v=56 ; p > 0,15
hematocrito	
<u>sem-6</u>	t=2,22 ; v=56 ; p < 0,025
<u>sem-0</u>	t=0,02 ; v=56 ; p > 0,49
leucocitos	
<u>sem-6</u>	t=0,91 ; v=56 ; p > 0,15
<u>sem-0</u>	t=1,95 ; v=56 ; p < 0,05
linfocitos	
<u>sem-6</u>	t=0,37 ; v=56 ; p > 0,35
<u>sem-0</u>	t=2,10 ; v=56 ; p < 0,025
neutrofilos	
<u>sem-6</u>	t=0,64 ; v=56 ; p > 0,25

	<u>sem-0</u>	<u>sem-6</u>
cimetidina	t=1,35 ; v=47 ; 0,10 > p > 0,05	
<u>monocitos</u>		
placebo	t=0,05 ; v=54 ; p > 0,47	
cimetidina	t=0,36 ; v=46 ; p > 0,35	
<u>eosinofilos</u>		
placebo	t=0,51 ; v=51 ; p > 0,30	
cimetidina	t=0 ; v=13 ; p > 0,99	
<u>basofilos</u>		
placebo	t=1,50 ; v=10 ; 0,10 > p > 0,05	
cimetidina	t=2,36 ; v=52 ; p < 0,0125	
<u>reticulocitos</u>		
placebo	t=3,06 ; v=60 ; p < 0,0025	
cimetidina	t=0,51 ; v=52 ; p > 0,30	
<u>plaquetas</u>		
placebo	t=1,39 ; v=60 ; 0,10 > p > 0,05	
cimetidina	t=1,52 ; v=52 ; 0,10 > p > 0,05	
<u>V.S.G</u>		
placebo	t=1,39 ; v=60 ; 0,10 > p > 0,05	

	<u>cimetidina</u>	<u>placebo</u>
	<u>sem-0</u>	t=0,16 ; v=48 ; p > 0,40
monocitos . .	<u>sem-6</u>	t=1,17 ; v=53 ; p > 0,10
	<u>sem-0</u>	t=0,47 ; v=47 ; p > 0,30
eosinofilos .	<u>sem-6</u>	t=0,41 ; v=50 ; p > 0,30
	<u>sem-0</u>	t=0,19 ; v=9 ; p > 0,40
basofilos .	<u>sem-6</u>	t=1,80 ; v=14 ; p < 0,05
	<u>sem-0</u>	t=1,10 ; v=56 ; p > 0,10
reticulocitos .	<u>sem-6</u>	t=0,27 ; v=56 ; p > 0,35
	<u>sem-0</u>	t=0,50 ; v=56 ; p > 0,30
plaquetas .	<u>sem-6</u>	t=1,51 ; v=56 ; 0,10 > p > 0,05
	<u>sem-0</u>	t=0,82 ; v=56 ; p > 0,20
V.S.G .	<u>sem-6</u>	t=1,43 ; v=56 ; 0,10 > p > 0,05

Transaminasa glutámico oxalacética: Tablas 58 y 59

(Valores normales: 5 - 50 mU/ml)

El valor promedio se sitúa dentro de límites normales, tanto antes como durante el tratamiento. En el grupo cimetidina las cifras de TGO se mantienen de modo bastante constante durante las seis semanas, cosa que no sucede en el grupo placebo, en el que el valor medio tiende a descender. No obstante, en ningún momento hay diferencias significativas entre uno y otro grupo, ni tampoco las hay dentro de cada uno de ellos. Tablas 70 y 71.

Transaminasa glutámico piruvica: Tablas 60 y 61

(Valores normales: 5 - 50 mU/ml)

En ambos grupos, cimetidina y placebo la cifra media está siempre dentro de los límites normales. El valor medio más alto lo alcanzan los pacientes del grupo placebo en la fase previa al tratamiento 32,52 mU/ml, y el más bajo lo muestran en ese momento los pacientes del grupo cimetidina: 23,33 mU/ml. No obstante, la diferencia no llega a ser significativa. Tablas 70 y 71.

Lactico deshidrogenasa: Tablas 62 y 63

(Valores normales: 115 - 240 mU/ml)

La cifra media oscila dentro de límites normales en todo momento. El valor promedio tiende a aumentar a lo largo del tratamiento en el grupo cimetidina y a disminuir en el grupo placebo. No

obstante, no hay diferencias significativas tanto entre los dos grupos, como dentro de cada uno de ellos. Tablas 70 y 71.

Fosfatasa alcalina: Tablas 64 y 65

(Valores normales: 20 - 115 mU/ml)

Su valor promedio oscila en todo momento dentro de los límites normales tanto en el grupo cimetidina como en el placebo. Los valores tienden a mantenerse constantes a lo largo del tratamiento. No se aprecian diferencias significativas dentro de cada grupo ni entre los dos grupos. Tablas 70 y 71.

Colemia: Tablas 66 y 67

(Valores normales: 0,20 - 1,20 mg%)

Las determinaciones muestran siempre unos valores medios dentro de la normalidad, con tendencia a mantener cifras bastante fijas durante el tratamiento. El valor medio más alto lo tienen, en el periodo previo al tratamiento, los pacientes del grupo placebo: $0,75 \pm 0,30$ ($\bar{x} \pm SD$), con una diferencia significativa con respecto a los del grupo cimetidina ($p < 0,05$) y también con respecto a los de su mismo grupo seis semanas después, ($p < 0,025$). No obstante, las diferencias carecen de valor clínico, ya que las cifras obtenidas son normales. Tablas 70 y 71.

Proteínas totales: Tablas 68 y 69

(Valores normales: 6,2 - 8,2 mg%)

El valor medio está siempre dentro de límites normales. La media más baja la tienen los pacientes del grupo placebo en la fa

se previa al tratamiento y la más alta los del grupo cimetidina - al final de las seis semanas. Hay diferencia significativa entre los valores de la fase inicial y los de la final en el grupo cimetidina ($p < 0,05$). Tablas 70 y 71.

TRANSAMINASA GLUTAMICO-OXALACETICA (mU/ml)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	14	14	13	16
C-2	20	20	22	20
C-3	41	20	33	27
C-4	32	21	28	24
C-5	25	24	22	23
C-6	21	21	19	22
C-7	32	21	25	28
C-8	13	15	18	19
C-9	14	23	28	37
C-10	15	25	24	22
C-11	39	26	27	29
C-12	14	17	18	14
C-13	12	14	14	14
C-14	23	20	22	21
C-15	24	33	27	21
C-16	21	18	17	16
C-17	25	31	37	19
C-18	43	29	21	30
C-19	42	44	36	30
C-20	22	33	30	32
C-21	19	18	19	20
C-22	21	25	22	36
C-23	24	16	18	20
C-24	28	25	26	22
C-25	24	47	36	35
C-26	23	30	32	28
C-27	25	22	23	24
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	24,3	24,1	24,3	24
SD =	8,9	8,2	6,6	6,4
SEM =	1,7	1,6	1,3	1,2

TRANSAMINASA GLUTAMICO-OXALACETICA (mU/ml)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	35	36	34	37
P-2	32	45	28	22
P-3	33	13	17	15
P-4	45	20	26	31
P-5	29	24	27	31
P-6	17	24	20	13
P-7	35	21	19	22
P-8	22	20	25	34
P-9	40	10	15	12
P-10	12	13	14	12
P-11	18	21	22	24
P-12	25	32	22	25
P-13	23	27	23	26
P-14	13	21	29	47
P-15	12	14	12	13
P-16	21	40	27	22
P-17	17	15	26	21
P-18	22	12	18	18
P-19	70	67	54	77
P-20	22	29	16	24
P-21	88	23	20	23
P-22	14	18	15	17
P-23	32	18	16	17
P-24	26	19	19	15
P-25	39	32	30	24
P-26	39	19	28	32
P-27	18	23	22	19
P-28	23	20	25	19
P-29	34	43	41	47
P-30	18	21	23	24
P-31	42	25	24	19
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	28,5	24,6	23,7	25,2
SD =	16,6	11,7	8,4	13,1
SEM =	3	2,1	1,5	2,4

TRANSAMINASA GLUTAMICO-PIRUVICA (mU/ml)

Grupo C (cimetidina)

<u>GLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	17	17	15	16
C-2	16	27	14	19
C-3	33	33	25	40
C-4	20	6	14	8
C-5	27	25	23	22
C-6	9	11	13	14
C-7	23	18	20	19
C-8	11	17	22	20
C-9	23	39	60	48
C-10	14	29	30	33
C-11	28	25	26	29
C-12	6	7	9	8
C-13	18	18	17	16
C-14	25	18	23	24
C-15	16	32	23	14
C-16	21	18	15	13
C-17	37	28	29	10
C-18	55	33	25	26
C-19	64	70	88	45
C-20	14	24	18	16
C-21	16	10	14	12
C-22	16	20	18	33
C-23	21	22	19	9
C-24	9	20	21	18
C-25	18	65	45	34
C-26	16	15	25	30
C-27	30	28	27	37
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	22,3	25	25,1	22,7
SD =	13	14,7	16,2	11,4
SEM =	2,5	2,8	3,1	2,2

TRANSAMINASA GLUTAMICO-PIRUVICA (mU/ml)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	23	25	20	22
P-2	16	39	35	33
P-3	20	16	19	14
P-4	23	19	15	14
P-5	17	8	11	15
P-6	14	27	20	14
P-7	14	29	10	25
P-8	25	27	19	22
P-9	79	14	20	15
P-10	14	18	15	17
P-11	7	10	33	30
P-12	16	18	17	19
P-13	16	18	22	30
P-14	5	21	32	78
P-15	15	15	16	17
P-16	10	14	15	19
P-17	15	17	13	40
P-18	6	8	7	8
P-19	165	72	63	100
P-20	16	24	12	13
P-21	122	21	17	6
P-22	20	19	15	16
P-23	61	18	20	6
P-24	26	7	12	9
P-25	27	14	17	19
P-26	41	31	63	65
P-27	21	24	18	26
P-28	47	30	18	23
P-29	52	51	53	48
P-30	14	12	11	13
P-31	61	50	43	16
	-----	-----	-----	-----
x =	32,5	23,1	22,6	25,5
SD =	34,9	14	14,6	21,1
SEM =	6,3	2,5	2,6	3,8

LACTICO DESHIDROGENASA (mU/ml)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	165	170	175	159
C-2	171	178	184	160
C-3	180	178	165	192
C-4	186	175	181	175
C-5	160	158	170	140
C-6	163	188	145	150
C-7	165	172	158	180
C-8	170	172	183	175
C-9	177	169	165	180
C-10	164	141	182	171
C-11	199	203	166	207
C-12	184	157	183	144
C-13	195	183	190	150
C-14	211	196	200	204
C-15	200	195	178	176
C-16	142	138	140	145
C-17	194	162	154	156
C-18	170	185	168	219
C-19	194	229	222	216
C-20	185	183	192	227
C-21	158	168	160	152
C-22	170	195	218	211
C-23	156	153	152	150
C-24	109	180	225	159
C-25	146	174	190	182
C-26	145	160	155	165
C-27	180	170	165	195
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	171,78	175,22	178,11	175,37
SD=	21,78	19,14	21,21	25,75
SEM=	4,27	3,76	4,16	5,05

LACTICO DESHIDROGENASA (mU/ml)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	175	180	178	185
P-2	195	220	210	213
P-3	155	140	143	141
P-4	175	180	190	172
P-5	176	153	190	149
P-6	213	145	150	170
P-7	157	143	153	165
P-8	148	145	169	174
P-9	204	201	189	198
P-10	160	157	175	148
P-11	118	108	110	124
P-12	178	253	140	163
P-13	175	156	157	168
P-14	168	175	170	177
P-15	157	159	163	168
P-16	172	134	198	168
P-17	165	179	207	167
P-18	214	183	206	258
P-19	191	169	180	217
P-20	193	160	160	187
P-21	192	124	133	151
P-22	187	175	168	197
P-23	178	140	145	151
P-24	162	172	194	166
P-25	181	256	174	198
P-26	209	183	210	207
P-27	216	214	198	196
P-28	142	180	210	194
P-29	174	196	164	148
P-30	158	164	165	162
P-31	197	178	183	156

\bar{x} = 176,94	171,68	173,61	175,42	
SD = 22,68	33,19	25,19	26,99	
SEM = 4,14	6,06	4,60	4,93	

FOSFATASA ALCALINA (mU/ml)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	42	31	34	30
C-2	52	68	53	55
C-3	53	58	52	55
C-4	53	74	74	77
C-5	55	60	58	67
C-6	83	79	94	79
C-7	55	62	58	65
C-8	72	70	65	58
C-9	46	39	46	41
C-10	64	52	50	51
C-11	108	52	48	62
C-12	49	51	49	45
C-13	50	52	49	51
C-14	55	60	55	58
C-15	72	70	67	67
C-16	58	56	55	52
C-17	73	74	95	74
C-18	95	75	69	80
C-19	72	82	81	90
C-20	60	55	62	56
C-21	44	46	48	51
C-22	60	57	59	72
C-23	59	66	64	65
C-24	65	75	80	66
C-25	62	66	78	88
C-26	65	58	67	55
C-27	63	64	65	66

\bar{x} = 62,41	61,19	62,04	62,07	
SD = 14,96	12,11	14,61	13,97	
SEM = 2,93	2,37	2,87	2,74	

FOSFATASA ALCALINA (mU/ml)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	40	45	43	42
P-2	65	67	65	62
P-3	52	45	55	43
P-4	70	72	71	78
P-5	74	85	66	53
P-6	72	82	65	70
P-7	47	51	50	47
P-8	55	57	73	70
P-9	73	75	74	72
P-10	58	55	60	57
P-11	62	55	54	52
P-12	52	51	50	54
P-13	47	54	46	49
P-14	71	67	75	79
P-15	58	55	63	54
P-16	42	47	42	41
P-17	75	72	56	61
P-18	103	105	102	112
P-19	87	69	67	62
P-20	49	51	48	45
P-21	97	99	93	91
P-22	71	68	78	75
P-23	48	37	34	31
P-24	42	40	46	45
P-25	60	56	61	58
P-26	56	42	48	39
P-27	64	56	58	65
P-28	45	65	79	62
P-29	64	54	63	63
P-30	64	56	58	54
P-31	94	130	135	93
<hr/>				
\bar{x} =	63,13	63,32	63,81	60,61
SD =	16,34	20,26	19,86	17,58
SEM =	2,98	3,70	1,15	3,08

BILIRRUBINEMIA TOTAL (mg%)

Grupo C (cimetidina)

<u>GLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	0,6	0,6	0,6	0,6
C-2	0,7	0,6	0,6	0,8
C-3	0,7	0,7	0,7	0,4
C-4	0,6	0,5	0,4	0,4
C-5	0,4	0,5	0,6	0,5
C-6	0,5	0,8	0,6	0,5
C-7	1	0,9	1	0,9
C-8	0,6	0,6	0,5	0,5
C-9	1,2	1	1,2	0,9
C-10	0,4	0,6	0,7	0,4
C-11	0,5	0,6	0,4	0,5
C-12	0,2	0,5	0,4	0,4
C-13	0,4	0,6	0,5	0,5
C-14	0,5	0,6	0,5	0,6
C-15	0,7	0,5	0,5	0,5
C-16	0,6	0,4	0,5	0,6
C-17	0,9	0,8	0,9	0,9
C-18	0,5	0,4	0,3	0,4
C-19	0,5	0,4	0,3	0,4
C-20	1,6	1	1	1,2
C-21	0,6	0,7	0,5	0,6
C-22	0,6	0,9	0,8	1
C-23	0,6	0,5	0,6	0,7
C-24	0,2	0,4	0,6	0,3
C-25	0,3	0,4	0,6	0,5
C-26	0,3	0,5	0,4	0,5
C-27	0,6	0,5	0,4	0,5
\bar{x} = 0,60	0,61	0,60	0,59	
SD = 0,30	0,18	0,22	0,22	
SEM = 0,05	0,03	0,04	0,04	

BILIRRUBINEMIA TOTAL (mg%)

Grupo P (placebo)

CLAVE	semana-0	semana-2	semana-4	semana-6
P-1	1	0,9	1	1,1
P-2	1	0,9	0,8	1
P-3	0,6	0,9	0,6	0,5
P-4	0,8	0,7	0,4	0,6
P-5	0,7	0,8	0,7	0,7
P-6	0,7	0,7	0,8	0,7
P-7	0,7	0,6	1	0,7
P-8	0,6	0,6	0,4	0,5
P-9	0,6	0,8	0,7	0,6
P-10	0,6	0,5	0,6	0,5
P-11	1,2	0,6	1	0,8
P-12	0,3	0,4	0,4	0,5
P-13	0,9	0,6	0,9	0,7
P-14	0,8	0,6	0,5	0,8
P-15	0,6	0,5	0,6	0,5
P-16	0,4	0,4	0,3	0,4
P-17	0,5	0,3	0,4	0,4
P-18	0,4	0,3	0,4	0,3
P-19	0,8	0,5	0,6	0,6
P-20	1,3	0,8	1	1
P-21	0,7	0,4	0,6	0,6
P-22	0,7	0,7	0,8	0,8
P-23	0,4	0,6	0,5	0,5
P-24	0,4	0,3	0,5	0,3
P-25	0,9	0,6	0,7	0,4
P-26	1,6	0,7	0,8	0,7
P-27	0,6	0,7	0,8	0,7
P-28	0,5	0,5	0,6	0,3
P-29	0,8	0,7	0,6	0,5
P-30	0,8	0,7	0,7	0,8
P-31	1,3	0,5	0,4	0,6

\bar{x}	= 0,75	0,51	0,65	0,62
SD	= 0,30	0,17	0,20	0,20
SEM	= 0,05	0,03	0,03	0,03

PROTEINEMIA TOTAL (g%)

Grupo C (cimetidina)

CLAVE	semana-0	semana-2	semana-4	semana-6
C-1	7	7,2	7,4	7,4
C-2	6,8	7,2	6,9	6,5
C-3	7	7,2	7	6,9
C-4	7,2	7,2	6,8	7,8
C-5	7	7,1	7,3	7
C-6	7,6	7,1	7,4	7
C-7	8	7,7	7,5	7,8
C-8	7,5	7,4	7,4	7,9
C-9	7,6	7,5	7,2	7,7
C-10	6,9	7,3	7,1	7,3
C-11	7,8	7,9	7,6	7,7
C-12	7,6	7,5	7,5	7,2
C-13	7,8	7,5	7,4	7,3
C-14	7,7	7,6	7,5	7,8
C-15	7,4	7,6	7,3	7,4
C-16	5,7	6,4	7	7,6
C-17	7,3	7,5	7,7	7,4
C-18	6	7,6	7,5	7,9
C-19	6,5	7,5	7,4	7,7
C-20	7,8	8,1	8	8,1
C-21	7,5	7,1	7,5	7,6
C-22	7,3	7	7	7,1
C-23	6,5	6,9	6,9	7,3
C-24	4,9	7	7,6	7,1
C-25	7,5	8,1	7,9	7,9
C-26	7,5	7,6	7,7	7,5
C-27	6,8	7	7,1	7

\bar{x} =	7,1	7,3	7,2	7,3
SD =	0,7	0,3	0,3	0,3
SEM =	0,13	0,09	0,06	0,06

PROTEINEMIA TOTAL (g%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	6,8	7,2	7,3	7,2
P-2	7,3	7,5	7,4	7,5
P-3	6,3	6,4	6,5	6,5
P-4	6,8	6,3	6,6	6,5
P-5	7,1	8,2	7,3	6,8
P-6	6,9	7	7	7,1
P-7	7,7	6,6	7,2	7,1
P-8	6	6,3	7,9	7,9
P-9	7,5	7,1	7	6,8
P-10	7,6	7,3	7,4	7,1
P-11	7,7	7,3	7,8	7,6
P-12	7,2	7	7,5	7,6
P-13	7,7	8,4	7,3	8
P-14	7	6,9	7,4	7,4
P-15	7,6	7,3	7,4	7,5
P-16	7,3	7,1	7,2	7,4
P-17	7,2	7,6	7,5	7,7
P-18	7,8	8	7,7	7,7
P-19	8,1	7,1	7,3	7
P-20	7,7	7,6	7,9	7,5
P-21	6,1	7	7,4	7,5
P-22	7,3	7,1	7	7,3
P-23	7,9	7,9	7,6	7,3
P-24	6,5	7,5	7,4	7,8
P-25	6,8	7,3	7,4	7
P-26	7,3	7,4	7,3	7,5
P-27	7,1	7,2	7	7,1
P-28	4,6	6,5	6,7	6,8
P-29	5,7	7,3	7,6	7,4
P-30	7,2	6,9	7	7,1
P-31	6,8	6,7	6,8	7,2
<hr/>				
\bar{x} =	7	7,1	7,2	7,3
SD =	0,7	0,5	0,3	0,3
SEM =	0,13	0,09	0,06	0,06

	<u>sem-0</u>	<u>sem-6</u>
cimetidina	t=0,12 ; v=52 ; p > 0,45	
<u>I.G.O</u>		
placebo	t=0,88 ; v=60 ; p > 0,15	
cimetidina	t=0,11 ; v=52 ; p > 0,45	
<u>I.G.P.</u>		
placebo	t=0,95 ; v=60 ; p > 0,15	
cimetidina	t=0,09 ; v=52 ; p > 0,15	
<u>fosfatasa alcalina</u>		
placebo	t=0,58 ; v=60 ; p > 0,25	
cimetidina	t=0,14 ; v=52 ; p > 0,40	
<u>colemia</u>		
placebo	t=2,17 ; v=60 ; p < 0,025	
cimetidina	t=0,55 ; v=52 ; p > 0,25	
<u>L.D.H.</u>		
placebo	t=0,24 ; v=60 ; p > 0,40	
<u>proteinas totales</u>		
cimetidina	t=2 ; v=52 ; p < 0,05	
placebo	t=1 ; v=60 ; 0,10 > p > 0,05	

	<u>cimetidina</u>	<u>placebo</u>
	<u>sem-0</u>	t=0,12 ; v=56 ; p > 0,45
T.G.O		
	<u>sem-6</u>	t=0,88 ; v=56 ; p > 0,15
	<u>sem-0</u>	t=1,42 ; v=56 ; 0,10 > p > 0,05
T.G.P		
	<u>sem-6</u>	t=0,62 ; v=56 ; p > 0,25
	<u>sem-0</u>	t=0,17 ; v=56 ; p > 0,40
fosfatasa alcalina		
	<u>sem-6</u>	t=0,35 ; v=56 ; p > 0,35
	<u>sem-0</u>	t=1,88 ; v=56 ; p < 0,05
colemia		
	<u>sem-6</u>	t=0,50 ; v=56 ; p > 0,30
	<u>sem-0</u>	t=0,88 ; v=56 ; p > 0,15
L.D.H.		
	<u>sem-6</u>	t=0,01 ; v=56 ; p > 0,49
	<u>sem-0</u>	t=0,37 ; v=56 ; p > 0,35
proteinas totales		
	<u>sem-6</u>	t=1,50 ; v=56 ; 0,10 > p > 0,05

Nitrógeno uréico: Tablas 72 y 73

(Valores normales: 6 - 27 mg%)

Los valores medios oscilan siempre dentro de los límites normales. En los dos grupos se aprecia una tendencia a la disminución de la cifra media a lo largo del tiempo que dura el tratamiento, y esto hace que la diferencia entre los valores finales y los iniciales sea significativa en el grupo placebo ($p < 0,025$). No obstante, al tratarse de valores normales esta diferencia no tiene significado clínico. Tablas 86 y 87.

Acido Úrico: Tablas 74 y 75

(Valores normales: 2,7 - 7,4 mg%)

También en este caso los valores medios son siempre normales y en ningún momento se aprecian diferencias significativas entre los grupos cimetidina y placebo, ni dentro de cada uno de ellos. Tablas 86 y 87.

Creatinina sérica: Tablas 76 y 77

(Valores normales: 0,2 - 1,2 mg%)

Su valor medio está siempre dentro de la normalidad en los dos grupos cimetidina y placebo. En el grupo cimetidina se aprecia una tendencia a aumentar a lo largo del tratamiento, pero no llega a establecerse una diferencia con significación estadística con respecto al grupo placebo, ni con respecto a su mismo grupo en la sem-0. Tablas 86 y 87.

Calcio sérico: Tablas 78 y 79

(Valores normales: 8,1 - 10,3 mg%)

El valor promedio está siempre dentro de la normalidad. En ambos grupos tiende a aumentar durante el tratamiento y en ningún caso se aprecia una diferencia valorable. Tablas 86 y 87.

Fósforo inorgánico sérico: Tablas 80 y 81

(Valores normales: 2,3 - 4,3 mg%)

La media de su valor está en todo momento dentro de los límites normales. Mientras que en el grupo cimetidina tiende a mostrarse bastante constante durante las seis semanas, en el grupo placebo la tendencia es a disminuir. No obstante las diferencias no llegan a alcanzar significación estadística. Tablas 86 y 87.

Colesterol plasmático: Tablas 82 y 83

(Valores normales: 125 - 270 mg%) ●

Los valores medios están siempre dentro de los límites normales. Tiende a aumentar en los dos grupos progresivamente durante las seis semanas de tratamiento, y los valores finales son significativamente más altos que los iniciales. No obstante, dado que los valores de colesterol permanecen dentro de límites normales, no se puede atribuir a esta diferencia valor clínico. Tablas 86 y 87.

Glucemia: Tablas 84 y 85

(Valores normales: 55 - 120 mg%)

El valor medio es siempre normal y tiende a permanecer en -

cifras bastante constantes a lo largo de todo el tratamiento. En ningún momento se aprecia que haya diferencias significativas entre los dos grupos, ni entre cada uno de ellos. Tablas 86 y 87.

ORINA

Densidad: Tablas 88 y 89

El valor medio oscila alrededor de 1020 con variaciones entre 1016 y 1025, ($\bar{x} \pm SD$). En ningún momento se aprecian diferencias entre los pacientes de los grupos cimetidina y placebo y tampoco las hay entre los pacientes de cada grupo al comparar la densidad al principio y al final del tratamiento. Tabla 92

pH: Tablas 90 y 91

El promedio de su valor es de 5,7 y oscila entre 6 y 5,4 - ($\bar{x} \pm SD$). Únicamente se advierte una diferencia con significación estadística que ocurre al finalizar las 6 semanas de tratamiento. Los pacientes del grupo placebo muestran en la sem-6 un valor del pH urinario más alto que los del grupo cimetidina ($P = 5,97$; $C = 5,71$), ($p < 0,01$), pero no tiene significado clínico por tratarse de valores normales. Tabla 92.

Componentes anormales:

- Proteinuria: La presentan tres pacientes, todos ellos tenían una infección urinaria por E. Coli. Dos pertenecían al grupo placebo: P-3 y P-11; y el tercero era del grupo cimetidina: C-4: En todos ellos desaparece la proteinuria al llegar a la 4ª semana de tratamiento.

- Glucosuria: Una paciente con diabetes mellitus, de grupo placebo, P-18, tiene glucosuria positiva en el control previo al comienzo del tratamiento, sem-0, negativizándose posteriormente. En el grupo cimetidina hay un paciente diagnosticado anteriormente de glucosuria renal, C-23, que tiene la glucosuria positiva en todos los controles; con unos valores medios de 1-2 g/ltr.

Sedimento: Los pacientes a los que anteriormente nos referíamos con motivo de presentar proteinuria, coincidiendo con tener una infección urinaria, también tiene alteraciones en el sedimento urinario. En P-3 y C-4 se detecta piuria y en P-11 seis hematíes por campo y cilindros granulosos. Estas anomalías están corregidas al llegar a la 4ª semana, en todos ellos.

NITROGENO UREICO PLASMATICO (mg%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	36	34	28	25
C-2	19	19	19	16
C-3	10	8	15	17
C-4	45	20	21	21
C-5	29	39	35	37
C-6	12	15	12	14
C-7	14	18	20	17
C-8	30	29	30	31
C-9	17	18	15	19
C-10	27	23	25	20
C-11	15	18	16	17
C-12	18	17	15	14
C-13	33	31	30	31
C-14	17	18	17	18
C-15	28	21	21	18
C-16	24	23	22	20
C-17	24	18	19	17
C-18	16	14	13	13
C-19	16	18	22	23
C-20	16	18	19	17
C-21	27	31	28	30
C-22	14	16	18	18
C-23	19	16	18	21
C-24	27	20	11	12
C-25	16	14	18	12
C-26	13	14	16	18
C-27	23	20	18	21
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	21,6	20,3	20	19,8
SD =	8,3	6,9	5,9	6,1
SEM =	1,6	1,3	1,1	1,2

NITROGENO UREICO PLASMATICO (mg%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	22	15	23	22
P-2	20	17	20	19
P-3	20	8	12	13
P-4	24	12	16	15
P-5	29	28	25	31
P-6	16	14	20	34
P-7	26	21	17	21
P-8	56	14	15	12
P-9	18	29	25	28
P-10	30	25	28	24
P-11	23	22	19	17
P-12	15	16	18	17
P-13	15	11	16	11
P-14	25	24	25	23
P-15	32	30	29	33
P-16	19	14	18	16
P-17	22	18	26	21
P-18	23	25	24	22
P-19	26	18	17	22
P-20	13	13	12	11
P-21	15	18	14	15
P-22	18	20	18	17
P-23	16	16	14	15
P-24	24	15	16	15
P-25	21	12	14	11
P-26	23	16	15	15
P-27	20	19	16	18
P-28	38	20	23	22
P-29	20	19	18	18
P-30	18	19	19	18
P-31	22	20	19	16

x =	22,8	18,3	19,0	19,1
SD =	8,2	5,3	4,6	6,1
SEM =	1,5	0,9	0,8	1,1

ACIDO URICO PLASMATICO (mg%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	4,1	4,2	4,1	4,1
C-2	4,7	5,3	5,2	4,2
C-3	5,3	4,9	6,2	7,3
C-4	5,6	5,4	5,2	5
C-5	5,2	6,8	6,7	7,1
C-6	5,3	6,2	6	5
C-7	4,1	4,5	4	4,1
C-8	3,5	3,2	3,1	4,1
C-9	7,2	6,9	7,3	6,5
C-10	4,8	4,7	4,9	4,1
C-11	3,8	4	4	3,9
C-12	2,8	3,6	3	3,7
C-13	4,1	4,1	4	3,7
C-14	5,4	5,3	5,3	5,2
C-15	5,1	4,8	4,9	5,6
C-16	5,6	6,1	5,8	6
C-17	3,4	3,4	4,4	3,1
C-18	6	7,1	6,9	6,8
C-19	3,8	4,7	4,5	5,1
C-20	4,5	4,6	4,5	4,5
C-21	6	6,2	6	5,8
C-22	5,1	5,5	5,4	6,1
C-23	4,3	5,1	5,4	5,6
C-24	4	5	5,2	5,2
C-25	4,9	5	5,1	5,8
C-26	4,8	4,3	4,9	4,9
C-27	4,8	4,7	5	5,1
<hr/>				
\bar{x} =	4,7	5,1	5	5,1
SD =	0,9	1,1	1	1,1
SEM =	0,18	0,22	0,20	0,21

206

TABLA 75

ACIDO URICO PLASMATICO (mg%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	4,4	4,3	4,3	4,5
P-2	6,2	6,6	6,5	6,4
P-3	3,6	4,7	4,6	3,5
P-4	6,6	4,5	4,6	4,7
P-5	5,5	5,4	5,1	5,5
P-6	5,9	5,1	5	4,7
P-7	5,1	4,8	3,6	4,3
P-8	5,1	5,2	5,3	4,7
P-9	5,7	4,5	4,8	3
P-10	3,5	3,8	3,7	3,6
P-11	3,7	5,1	4,9	5,2
P-12	4,1	4,3	4,8	4,5
P-13	4,5	4,5	4,5	5,1
P-14	5,3	6,3	6,3	6,9
P-15	3,9	4,1	4,2	4,3
P-16	6	4,9	4,8	4,8
P-17	4,1	4,8	5,8	5,6
P-18	5,5	5,3	5,6	3,6
P-19	4	4,2	3,7	3,3
P-20	5,2	5	5,5	5
P-21	5,4	6,2	5,5	6,2
P-22	4,1	4,5	4,2	4
P-23	4,3	3,9	4	3,3
P-24	4,8	4,7	4,6	4,7
P-25	5,2	6,2	5,8	6,2
P-26	5,2	6	5	5,2
P-27	5,6	4,5	4,2	5
P-28	6,2	5,8	6,1	6,1
P-29	5,2	5,8	4,6	5,2
P-30	4,6	4,8	4,6	4,5
P-31	6,6	5,8	5,9	5,6
<hr/>				
x =	5	5	4,9	4,8
SD =	0,8	0,7	0,7	0,9
SEM =	0,16	0,13	0,14	0,17

CREATININA PLASMÁTICA (mg%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	0,9	1	0,9	0,9
C-2	0,6	0,6	0,9	0,8
C-3	0,9	1	0,9	1
C-4	0,8	0,9	0,8	0,8
C-5	0,7	0,6	0,7	1,1
C-6	0,7	0,6	0,8	0,8
C-7	1	0,9	1	0,9
C-8	1	1	1,1	1
C-9	0,7	0,8	0,9	0,7
C-10	0,7	0,6	0,8	0,8
C-11	1,5	1,4	1	1,1
C-12	0,8	0,9	0,8	0,6
C-13	1	1	1	0,9
C-14	0,9	0,8	0,9	0,9
C-15	0,6	0,9	1,4	1,1
C-16	0,8	0,9	0,8	0,7
C-17	0,9	0,9	0,9	0,6
C-18	0,7	0,8	0,9	0,6
C-19	0,5	0,9	1	0,9
C-20	0,8	0,9	0,9	0,7
C-21	1	1,4	1	0,9
C-22	0,8	0,8	0,9	0,9
C-23	0,8	0,9	1,2	1,8
C-24	0,7	0,8	0,8	1
C-25	0,9	0,7	0,8	0,8
C-26	0,8	0,9	0,9	2
C-27	0,9	0,7	0,6	0,8

\bar{x} =	0,8	0,8	0,9	0,9
SD =	0,19	0,20	0,16	0,32
SEM =	0,03	0,03	0,03	0,06

CREATININA PLASMÁTICA (mg%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	0,8	0,8	0,7	0,8
P-2	0,9	0,7	0,6	0,5
P-3	0,7	1,4	0,6	0,7
P-4	1,2	0,9	1	0,8
P-5	1	1,1	0,8	0,9
P-6	0,9	1,1	1	1
P-7	0,7	0,7	0,6	0,7
P-8	0,9	0,8	0,8	0,7
P-9	0,9	1	0,9	1
P-10	0,9	0,9	0,9	0,9
P-11	0,6	0,7	0,8	0,7
P-12	0,7	0,7	0,9	0,7
P-13	0,8	0,6	0,8	0,6
P-14	1	1	0,7	1
P-15	0,9	0,9	0,9	0,9
P-16	0,9	0,9	1,3	1
P-17	0,8	0,8	0,9	0,9
P-18	0,9	1,2	0,9	0,7
P-19	0,9	0,9	0,7	0,7
P-20	0,7	0,7	0,6	0,8
P-21	0,8	0,9	0,7	1,3
P-22	0,9	0,8	0,9	0,9
P-23	0,6	0,8	0,7	0,7
P-24	0,6	0,8	0,9	0,7
P-25	0,9	0,8	0,9	0,9
P-26	0,9	0,8	0,8	0,9
P-27	0,9	0,8	0,8	0,9
P-28	1	0,9	1	1,3
P-29	0,8	0,9	0,9	0,7
P-30	0,8	0,9	0,8	0,9
P-31	0,9	1	1	0,8

\bar{x} =	0,8	0,9	0,8	0,8
SD =	0,13	0,16	0,15	0,17
SEM =	0,02	0,02	0,02	0,03

CALCEMIA (mg%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	9	9,1	9,3	9,5
C-2	9	9,3	9,7	9,4
C-3	9,5	10	9,2	9,8
C-4	9,3	9,2	9,1	9,5
C-5	9	9,2	9,1	9
C-6	9,8	9,8	9,9	9,7
C-7	9,9	9,7	9	9,8
C-8	9,8	10	9,7	9,8
C-9	10,8	9,8	9,5	10,5
C-10	9,2	9,9	9,3	9,7
C-11	9,3	9,6	9,2	9,6
C-12	8,7	9,9	9,5	9,7
C-13	8,9	9	9	9,3
C-14	10,3	9,8	9,7	10
C-15	9,8	9,7	9,3	9,2
C-16	9,1	8,9	9	9,7
C-17	10	9,8	10,1	10,4
C-18	8	9,7	9,4	10
C-19	8,8	9,2	8,9	9,8
C-20	9,8	10	9,8	9,5
C-21	10,2	9,9	9,5	9,8
C-22	9,8	9,7	9,8	9,9
C-23	8,4	9,6	9	9,3
C-24	7,9	7,9	7,9	9,5
C-25	9,7	9,9	9,6	9,3
C-26	9,4	9,7	9,3	9,2
C-27	9	9	9,1	8,4
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	9,3	9,5	9,3	9,6
SD =	0,7	0,4	0,4	0,4
SEM =	0,14	0,09	0,08	0,08

CALCEMIA (mg%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	9,8	10	9,9	10,1
P-2	10	9,7	9,8	9,7
P-3	9,3	8,9	8,9	9,3
P-4	9,4	9,1	9,5	9,6
P-5	9,7	8,9	9,3	8,3
P-6	9,8	9,9	10,1	10
P-7	9,3	9,4	8,9	9,2
P-8	9,3	9,4	10	9,8
P-9	9,6	9,8	10,1	9,9
P-10	9,8	9,9	9	9,7
P-11	9,8	9,7	9,5	9,2
P-12	9,3	10,4	10,44	10,2
P-13	9,2	10,7	8,7	9,5
P-14	8,6	8,7	8,7	8,5
P-15	9,3	9,4	9,3	9,7
P-16	9,6	9,1	9,2	9,2
P-17	9,1	9,5	8,8	9,7
P-18	9,4	9,2	9	8,9
P-19	10,2	9,5	9,6	9,1
P-20	10,2	9,5	10,4	9,7
P-21	8,2	9,3	9,4	9,6
P-22	9,8	9,8	9,7	9,6
P-23	9,1	9,6	9	8,9
P-24	8,4	9,2	9,1	9,5
P-25	9,4	9,6	9,5	9,1
P-26	9,5	9,7	9,8	9,7
P-27	9,8	9,6	9,9	9,6
P-28	7,5	9	9	9,4
P-29	9,2	9,1	9	9,3
P-30	9,8	10	9,7	9,8
P-31	9,5	9,3	9,2	9,5
<hr/>				
x =	9,3	9,5	9,4	9,4
SD =	0,5	0,4	0,4	0,4
SEM =	0,10	0,08	0,08	0,07

FOSFORO INORGANICO (mg%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	3,3	3,5	3,2	3,2
C-2	3,9	3,5	3,3	3,3
C-3	3,0	2,9	3,0	3,3
C-4	3,4	2,2	2,6	2,6
C-5	3,8	3,6	3,5	3,2
C-6	3,1	3,6	3,3	3,7
C-7	3,2	3,3	3,4	3,2
C-8	3,2	3,2	3,5	3,1
C-9	3,3	3,3	3,7	3,5
C-10	3,2	3,1	2,8	2,4
C-11	3,3	3,5	3,1	3,4
C-12	3,7	3,9	3,9	3,6
C-13	3,5	3,6	3,7	3,7
C-14	3,5	3,2	3,3	3,4
C-15	2,7	2,4	3,0	2,6
C-16	3,4	3,9	3,8	3,6
C-17	3,5	3,2	4,2	3,5
C-18	3,8	3,5	3,5	3,8
C-19	3,1	3,3	3,4	3,5
C-20	3,2	3,2	3,1	2,8
C-21	3,8	4,6	4,2	4,0
C-22	2,9	3,1	3,4	3,2
C-23	3,3	3,6	3,5	3,4
C-24	3,0	3,5	3,6	4,1
C-25	3,1	3,4	3,2	3,3
C-26	3,2	3,2	3,1	3,4
C-27	3,6	3,3	3,2	2,9

\bar{x} =	3,33	3,36	3,39	3,31
SD =	0,30	0,45	0,38	0,44
SEM =	0,05	0,08	0,07	0,08

FOSFORO INORGANICO (mg%)

Grupo P (placebo)

CLAVE	semana-0	semana-2	semana-4	semana-6
P-1	3,1	3,2	3,1	3,1
P-2	3,9	3,6	3,5	3,7
P-3	2,5	2,8	2,5	2,7
P-4	3,9	3,0	3,6	3,3
P-5	2,7	2,9	3,2	2,8
P-6	2,6	2,9	3,1	2,7
P-7	3,1	4,0	2,8	3,5
P-8	3,1	3,0	3,5	3,4
P-9	2,0	2,9	3,1	3,0
P-10	3,2	3,4	3,1	3,6
P-11	3,8	3,8	3,4	3,2
P-12	3,2	3,5	3,3	3,5
P-13	3,4	3,1	3,2	3,9
P-14	3,2	3,3	3,4	2,7
P-15	3,3	3,4	3,7	3,1
P-16	3,6	2,8	3,1	2,6
P-17	3,4	3,9	3,7	3,5
P-18	3,2	3,2	3,0	3,2
P-19	3,5	3,3	3,8	3,5
P-20	3,4	3,8	2,7	3,4
P-21	2,9	3,8	3,0	3,4
P-22	3,4	3,3	3,8	3,2
P-23	3,5	3,1	3,3	3,0
P-24	3,9	2,8	3,1	3,1
P-25	4,0	3,4	3,6	3,0
P-26	4,3	3,2	3,8	4,0
P-27	4,3	3,7	3,8	3,9
P-28	3,2	3,4	3,6	3,5
P-29	3,8	3,0	2,7	3,1
P-30	3,8	4,1	3,7	3,8
P-31	4,4	3,8	3,7	3,0
<hr/>				
\bar{x} =	3,41	3,24	3,32	3,17
SD =	0,54	0,67	0,37	0,68
SEM =	0,09	0,12	0,06	0,12

COLESTEROL (mg%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	190	200	189	225
C-2	210	339	287	239
C-3	230	248	225	251
C-4	204	181	181	208
C-5	160	180	150	190
C-6	171	213	192	204
C-7	175	186	187	191
C-8	198	205	220	210
C-9	173	165	191	186
C-10	196	195	234	220
C-11	217	217	235	245
C-12	138	165	157	136
C-13	140	150	155	140
C-14	197	206	198	200
C-15	221	253	256	236
C-16	171	159	163	156
C-17	213	245	210	245
C-18	171	209	212	230
C-19	179	231	214	227
C-20	175	173	174	177
C-21	214	181	200	204
C-22	180	178	184	153
C-23	140	154	150	169
C-24	101	180	194	199
C-25	175	230	210	192
C-26	178	198	185	198
C-27	172	175	166	162

\bar{x} =	181,07	200,59	197,00	199,74
SD=	29,25	39,83	32,70	32,54
SEM=	4,95	7,82	6,42	6,39

COLESTEROL (mg%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	200	198	198	220
P-2	197	195	195	198
P-3	195	200	208	237
P-4	200	220	225	230
P-5	187	171	198	200
P-6	240	252	248	250
P-7	209	243	177	219
P-8	180	175	210	193
P-9	216	208	215	220
P-10	189	197	178	189
P-11	233	223	219	232
P-12	140	134	168	165
P-13	140	162	151	183
P-14	145	145	176	176
P-15	168	170	172	169
P-16	200	170	177	220
P-17	168	173	158	191
P-18	214	205	250	190
P-19	172	140	152	148
P-20	166	164	191	165
P-21	145	136	162	170
P-22	180	167	165	170
P-23	168	208	189	199
P-24	170	151	189	176
P-25	166	217	207	194
P-26	212	209	220	244
P-27	186	174	184	193
P-28	91	175	173	167
P-29	185	165	166	160
P-30	186	191	200	167
P-31	207	197	174	198
	-----	-----	-----	-----
\bar{x} =	182,45	185,00	189,33	194,61
SD=	30,39	29,99	25,98	27,06
SEM=	5,55	5,48	4,73	4,94

GLUCEMIA (mg%)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	91	91	84	90
C-2	101	110	104	109
C-3	98	115	71	136
C-4	108	82	81	84
C-5	106	121	111	114
C-6	103	104	99	91
C-7	78	86	89	85
C-8	90	86	100	86
C-9	93	88	91	91
C-10	78	93	87	97
C-11	112	105	113	110
C-12	87	86	86	89
C-13	86	92	80	79
C-14	102	100	100	102
C-15	84	101	96	94
C-16	102	97	98	112
C-17	98	101	109	99
C-18	120	104	108	130
C-19	94	88	104	114
C-20	68	91	89	91
C-21	105	105	103	104
C-22	89	90	98	97
C-23	111	93	95	98
C-24	100	90	86	87
C-25	103	104	104	108
C-26	98	75	90	87
C-27	102	98	101	91
<hr/>				
\bar{x} =	96,5	96,1	95,2	99,2
SD =	11,5	10,4	10,2	14,1
SEM =	2,2	2	2	2,7

GLUCEMIA (mg%)

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	79	80	85	90
P-2	75	71	77	70
P-3	82	99	109	100
P-4	76	75	85	92
P-5	89	105	103	96
P-6	100	102	100	98
P-7	110	109	110	99
P-8	90	89	87	89
P-9	99	88	90	91
P-10	91	90	90	82
P-11	109	102	101	104
P-12	108	100	101	100
P-13	86	103	86	91
P-14	104	96	103	101
P-15	91	89	90	78
P-16	107	109	116	109
P-17	101	92	102	104
P-18	170	103	118	152
P-19	108	101	99	92
P-20	102	106	97	107
P-21	118	83	99	88
P-22	102	98	97	100
P-23	78	95	85	85
P-24	104	93	96	95
P-25	111	112	109	108
P-26	117	105	103	100
P-27	102	98	97	100
P-28	137	100	99	110
P-29	96	92	107	99
P-30	102	98	97	100
P-31	166	115	121	112

x =	103,4	96,7	98,5	98,1
SD =	21,9	10,3	10	13,7
SEM =	4	1,8	1,8	2,5

	<u>sem-0</u>	<u>sem-6</u>
cimetidina	t=0,88 ; v=52 ; p > 0,15	
<u>urea</u>		
placebo	t=2,05 ; v=60 ; p < 0,025	
cimetidina	t=1,25 ; v=52 ; p > 0,10	
<u>Ac. Úrico</u>		
placebo	t=0,83 ; v=60 ; p > 0,20	
cimetidina	t=1,43 ; v=52 ; 0,10 > p > 0,05	
<u>creatinina</u>		
placebo	t=0,25 ; v=60 ; p > 0,40	
cimetidina	t=1,65 ; v=52 ; 0,10 > p > 0,05	
<u>calcio</u>		
placebo	t=0,62 ; v=60 ; p > 0,25	
cimetidina	t=0,20 ; v=52 ; p > 0,40	
<u>fosforo</u>		
placebo	t=1,50 ; v=60 ; 0,10 > p > 0,05	
cimetidina	t=2,19 ; v=52 ; p < 0,025	
<u>colesterol</u>		
placebo	t=1,66 ; v=60 ; 0,10 > p > 0,05	
cimetidina	t=0,76 ; v=52 ; p > 0,20	
<u>glucemia</u>		
placebo	t=1,14 ; v=60 ; p > 0,10	

	<u>cimetidina</u>	<u>placebo</u>
urea	<u>sem-0</u>	t=0,37 ; v=56 ; p > 0,35
	<u>sem-6</u>	t=1,50 ; v=56 ; 0,10 > p > 0,05
Ac. úrico	<u>sem-0</u>	t=0,55 ; v=56 ; p > 0,25
	<u>sem-6</u>	t=0,48 ; v=56 ; p > 0,30
creatinina	<u>sem-0</u>	t=0,50 ; v=56 ; p > 0,30
	<u>sem-6</u>	t=1,29 ; v=56 ; p > 0,10
calcio	<u>sem-0</u>	t=0,33 ; v=56 ; p > 0,35
	<u>sem-6</u>	t=1,27 ; v=56 ; p > 0,10
fosforo	<u>sem-0</u>	t=0,67 ; v=56 ; p > 0,25
	<u>sem-6</u>	t=0,93 ; v=56 ; p > 0,15
colesterol	<u>sem-0</u>	t=0,17 ; v=56 ; p > 0,40
	<u>sem-6</u>	t=0,65 ; v=56 ; p > 0,25
glucemia	<u>sem-0</u>	t=1,47 ; v=56 ; 0,10 > p > 0,05
	<u>sem-6</u>	t=0,29 ; v=56 ; p > 0,35

ORINA: DENSIDAD (g/ml)

Grupo C (cimetidina)

<u>Clave</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	1019	1025	1018	1020
C-2	1015	1020	1015	1011
C-3	1022	1020	1025	1019
C-4	1018	1016	1015	1012
C-5	1025	1022	1020	1025
C-6	1015	1014	1017	1020
C-7	1018	1020	-	1025
C-8	1020	1022	1025	1020
C-9	1026	1029	1014	1026
C-10	1020	1022	1019	1020
C-11	1025	1015	1020	1015
C-12	1025	1025	1024	1025
C-13	1019	1018	1020	1021
C-14	1018	1020	1022	1022
C-15	1020	1019	1022	1020
C-16	1019	1020	1020	1020
C-17	1026	1024	1020	1020
C-18	1020	1028	1012	1020
C-19	1025	1020	1022	1022
C-20	1022	-	1022	1020
C-21	1020	1018	1019	1022
C-22	1020	-	1020	1021
C-23	1030	-	1025	1026
C-24	1030	1020	1018	1025
C-25	1020	1022	-	1020
C-26	1020	1018	1022	1022
C-27	1019	1020	1022	1020

nº:	27	24	25	27
\bar{x} =	1021	1020	1020	1020,70
SD =	3,91	3,34	3,43	3,65
SEM =	0,77	0,70	0,70	0,72

ORINA: DENSIDAD (g/ml)

Grupo P (placebo)

CLAVE	semana-0	semana-2	semana-4	semana-6
P-1	1019	1022	1020	1020
P-2	1020	-	1018	1019
P-3	1022	1019	1017	1020
P-4	1020	1018	1020	1018
P-5	1020	1020	1015	1018
P-6	1018	-	1020	1022
P-7	1023	1027	1029	1031
P-8	1020	1016	1012	1013
P-9	1018	1020	1018	1022
P-10	1020	1018	1022	1023
P-11	1026	1019	1030	1025
P-12	1025	1027	1026	1024
P-13	1030	1019	1030	1025
P-14	1025	1020	1022	1020
P-15	1022	1018	1025	1020
P-16	1020	1019	-	1020
P-17	1018	-	1020	1019
P-18	1020	1015	1010	1011
P-19	1018	1015	1010	1026
P-20	1019	1018	1020	-
P-21	1019	1020	1018	1022
P-22	1020	1022	1020	-
P-23	1018	1020	1022	1025
P-24	1025	1021	1022	1026
P-25	1026	1012	1020	1017
P-26	1015	1016	1019	1019
P-27	1020	-	1019	-
P-28	1022	-	1018	1020
P-29	1019	1019	1020	1022
P-30	1018	1019	1022	1020
P-31	1020	1022	1020	1020

nº:	31	26	29	28
\bar{x}	=1020,48	1019,26	1020,17	1021
SD =	3,80	3,25	4,91	4
SEM =	0,69	0,65	0,92	0,76

ORINA: pH

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	5	5,5	5	5
C-2	6	6	5,6	5,2
C-3	5,7	5	6	5
C-4	6	6	6,5	6
C-5	-	6,5	6	5,5
C-6	6	6	6	5,8
C-7	-	5,5	6	6
C-8	-	6	6	5,8
C-9	5,2	6	6	5,2
C-10	6	6	6	6
C-11	6	5	6	5
C-12	6,2	6	6,2	5,2
C-13	-	6	6,3	6
C-14	6	6	6,1	6,2
C-15	6	6	6	6
C-16	5	5,8	5,7	-
C-17	6	5,4	6	5,6
C-18	6	6	5,4	6
C-19	5,4	6	5,6	5,4
C-20	6	6	5,8	6
C-21	6,2	6	5,8	6
C-22	6,2	5	6,3	6
C-23	6,3	-	-	6
C-24	6	6	6	6
C-25	6	7,5	6	6
C-26	6	5,8	-	6
C-27	5,8	6	5,7	5,8
<hr/>				
nº:	23	26	25	26
\bar{x} =	5,86	5,88	5,92	5,71
SD =	0,36	0,49	0,30	0,39
SEM =	0,07	0,09	0,06	0,07

ORINA: pH
 Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	6	6,2	6	6
P-2	6,5	6	5,8	6
P-3	5,8	6	5,7	5,8
P-4	5	6,4	6	5,4
P-5	6	6	6	5,4
P-6	5,4	5	5,3	5,4
P-7	6	5,7	6	5,2
P-8	6	6	6,5	6,1
P-9	6,2	-	6	5,8
P-10	6	6	6	6
P-11	6	6	6	6
P-12	6,2	6	6	6
P-13	5,7	6	-	5,4
P-14	5,4	-	5,8	6
P-15	6	5	6,2	6
P-16	6,5	6	5,4	6,2
P-17	6	5,2	7,5	7
P-18	6	6	6	6
P-19	6	6	6,2	5,8
P-20	5,4	6	6	6
P-21	6	5,8	5,8	6
P-22	6	6	6,5	6,5
P-23	6	7	6	6
P-24	5,6	5	5,6	6,2
P-25	7	6	6	6
P-26	6,5	6	-	6,5
P-27	5,7	6	5,8	6
P-28	5,4	-	6	6,5
P-29	6	6	6	5,6
P-30	5,6	-	6	6,5
P-31	5,8	5,9	6	5,8
<hr/>				
nº:	31	27	28	30
\bar{x} =	5,93	5,90	6	5,97
SD =	0,39	0,42	0,38	0,39
SEM =	0,07	0,08	0,07	0,07

ORINA

	<u>sem-0</u>	<u>sem-6</u>
cimetidina	t=0,30 ; v=52 ; p > 0,35	
<u>densidad</u>		
placebo	t=0,55 ; v=57 ; p > 0,25	
cimetidina	t=1,50 ; v=47 ; 0,10 > p > 0,05	
<u>pH</u>		
placebo	t=0,41 ; v=59 ; p > 0,30	
	<u>cimetidina</u>	<u>placebo</u>
<u>sem-0</u>	t=1,06 ; v=56 ; p > 0,10	
<u>densidad</u>		
<u>sem-6</u>	t=0,30 ; v=53 ; p > 0,35	
<u>sem-0</u>	t=0,70 ; v=47 ; p > 0,20	
<u>pH</u>		
<u>sem-6</u>	t=2,60 ; v=54 ; p < 0,01	

RESULTADO FINAL DEL TRATAMIENTO DOBLE CIEGO

Curación: Tablas 93 y 94

Consideramos curado a todo paciente que al finalizar la sexta semana de tratamiento tiene completamente cicatrizada la úlcera duodenal, lo cual confirmamos mediante endoscopia. En total curan 30 pacientes, (52%); dieciséis pertenecen al grupo cimetidina, (16/27 = 59%), y catorce al grupo placebo, (14/31 = 45%). No hay diferencia significativa en cuanto a la curación entre los dos grupos de pacientes ($p > 0,15$). Fig. 3

Mejoría: Tablas 93 y 94

Interpretamos que existe mejoría cuando hay alivio sintomático y/o reducción, en más de un 50% del tamaño inicial de la úlcera. De los 15 pacientes que mejoran sin llegar a alcanzar la curación, 9 han recibido cimetidina y 6 han tomado placebo (C = 33% P = 19%). La diferencia no llega a ser significativa aunque está próxima al límite de la significación: $0,10 > p > 0,05$. Fig. 3

Fracaso absoluto: Tablas 93 y 94

Consideramos que hay fracaso absoluto cuando ni cicatriza la úlcera, ni tampoco existe mejoría. Esta circunstancia se da en trece pacientes; dos pertenecen al grupo cimetidina (7%) y once son del grupo placebo (35%).

En el resultado de "fracaso absoluto" si que hay una clara diferencia a favor del grupo cimetidina, que es el que registra en menor número de sus pacientes este final ($p < 0,01$). Fig. 3

En resumen, la evolución de los pacientes en función de las tres variantes de resultado final, curación o éxito total, fracaso absoluto y mejoría, muestra una diferencia significativa a favor de los enfermos tratados con cimetidina, en cuyo conjunto se da con más frecuencia la curación y sobre todo la mejoría, siendo por lo tanto muy pocos los pacientes en los que el tratamiento fracasa por completo. Fig. 3

RESULTADO FINAL DEL TRATAMIENTO DOBLE CIEGO

Grupo C (cimetidina)		Grupo P (placebo)	
<u>CLAVE</u>	<u>RESULTADO</u>	<u>CLAVE</u>	<u>RESULTADO</u>
C-1	curación	P-1	fracaso
C-2	mejoria	P-2	mejoria
C-3	mejoria	P-3	fracaso
C-4	curación	P-4	fracaso
C-5	mejoria	P-5	curación
C-6	mejoria	P-6	fracaso
C-7	mejoria	P-7	mejoria
C-8	curación	P-8	mejoria
C-9	curación	P-9	curación
C-10	mejoria	P-10	fracaso
C-11	fracaso	P-11	curación
C-12	curación	P-12	fracaso
C-13	mejoria	P-13	curación
C-14	curación	P-14	mejoria
C-15	curación	P-15	mejoria
C-16	curación	P-16	curación
C-17	curación	P-17	fracaso
C-18	fracaso	P-18	fracaso
C-19	curación	P-19	curación
C-20	curación	P-20	fracaso
C-21	curación	P-21	curación
C-22	curación	P-22	curación
C-23	mejoria	P-23	fracaso
C-24	mejoria	P-24	curación
C-25	curación	P-25	mejoria
C-26	curación	P-26	curación
C-27	curación	P-27	curación
		P-28	curación
		P-29	fracaso
		P-30	curación
		P-31	curación

RESULTADO FINAL DEL TRATAMIENTO DOBLE CIEGO

	<u>EXITO TOTAL</u>	<u>MEJORIA</u>	<u>FRACASO ABSOLUTO</u>
cimetidina	16/27(59%)	9/27(33%)	2/27(7%)
placebo	14/31(45%)	6/31(19%)	11/31(35%)
	$\chi^2=1,48$	$\chi^2=1,91$	$\chi^2=6,54$
	$p > 0,15$	$0,10 > p > 0,05$	$p < 0,01$

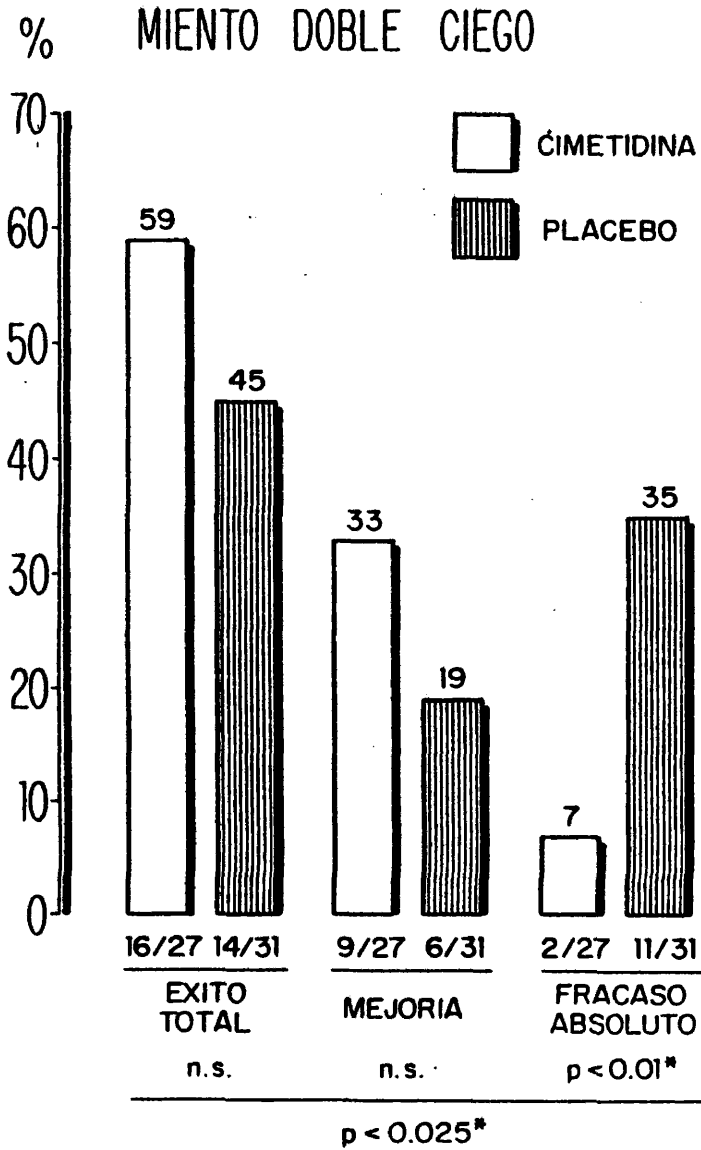
$$\chi^2 = 6,72$$

$$(v=2)$$

$$p < 0,025$$

Fig. 3

RESULTADO FINAL DEL TRATAMIENTO DOBLE CIEGO



Epigastralgia:

El dolor espontáneo en epigastrio, con el perfil temporal típico de ayuno -dolor - comida - alivio, constituye el síntoma del que con mayor frecuencia se quejan los pacientes que tienen úlcera duodenal. Para llevar a cabo su valoración lo hemos dividido en dos categorías: moderado e intenso, según fuese su grado de intensidad y el tiempo de persistencia de cada ataque doloroso. Así mismo, hemos considerado por separado el dolor de aparición diurna y el dolor nocturno. Todas estas variantes de la epigastralgia las investigamos en los pacientes que curan y en los que no curan de cada grupo -cimetidina y placebo -.

- Dolor diurno: Tablas 5 - 7. Fig. 4a.

Su incidencia supera en más del doble a la del dolor nocturno; lo sufren el 64% de los pacientes antes de iniciar el tratamiento, con una distribución similar en los grupos cimetidina y placebo. Tiende a desaparecer a lo largo del estudio, también de modo homogéneo, en todos los grupos, pero como se aprecia en la Fig. 4b, el grupo tratado con cimetidina, que cura, es el que alcanza más rápidamente este alivio, que se hace patente desde el primer control del periodo del tratamiento - sem-2-. Al principio de comenzar el estudio, el número de pacientes que presenta dolor diurno casi es el doble que el de los que no lo tienen, (37:21), sin embargo, en la sexta semana, los enfermos que no lo tienen, son casi el triple de los que lo tienen (43:15) Tablas 5 - 7.

Los pacientes que curan del grupo cimetidina son los que antes se ven libres del dolor, y como se refleja en la tabla 7, la diferencia con respecto a los que curan tomando placebo es significativa en el primer control del periodo del tratamiento, - sem-2 -, ($p < 0,05$). El nivel más alto de mejoría lo alcanzan estos enfermos alrededor de la 4ª semana de tratamiento, estableciéndose, también en este momento, una diferencia significativa con respecto a los enfermos de su mismo grupo, cimetidina, que no curan, (15/16; $p < 0,01$). Figuras 4_a-4_b. Durante las dos últimas semanas desaparecen las diferencias al mejorar también el resto de los pacientes.

En cuanto al caracter del dolor diurno, moderado o intenso, ambos tipos se dan con una incidencia similar en todos los grupos de pacientes antes de iniciar el tratamiento y tienden a aliviarse a lo largo del mismo. A las 4 semanas ninguno de los pacientes que curan tomando cimetidina presenta dolor moderado, y esta diferencia es significativa con respecto a los demás grupos ($p < 0,01$). Tabla 7. Figuras 4_a, 4_b. El dolor intenso es el que antes y más se beneficia durante el tratamiento, y esto sucede de forma similar en todos los pacientes, aunque resulta más notorio en el grupo tratado con cimetidina, ya que a pesar de ser el que consta de mayor número de enfermos con dolor intenso antes de iniciar el tratamiento, durante el transcurso del mismo, solamente lo presenta un paciente en la 4ª semana y éste, finalmente, cura. Tabla 7.

- Dolor nocturno: Tablas 8 - 10

Como ya adelantabamos, su incidencia en la fase previa al

tratamiento es menos de la mitad que la del dolor diurno, (28%), con una distribución similar en todos los grupos de pacientes. Este tipo de dolor tiende a desaparecer a lo largo de las seis semanas, de manera que al final solo lo presenta un paciente en el grupo tratado con cimetidina y 4 del grupo placebo, sin que la diferencia sea significativa. Fig. 5

En lo que respecta a la intensidad del dolor, los pacientes del grupo cimetidina, tanto los que curan como los que no curan, dejan de sufrir dolor fuerte desde que inician el tratamiento, y tampoco lo tienen los pacientes que curan del grupo placebo, tanto durante la segunda semana como al final de la sexta semana. Tabla 10.

En resumen, la mayoría de los pacientes sufren de epigastralgia, sobre todo durante el día. Este síntoma tiende a mejorar en todos ellos sea cual sea el tratamiento, pero la mejoría es mayor y más rápida entre los pacientes que toman cimetidina y curan.

El momento en que el alivio del dolor muestra una diferencia significativa es en la 4ª semana de tratamiento; a partir de aquí las diferencias se igualan por mejorar también el resto de los enfermos. En algunos de los pacientes que curan persiste el dolor al final del tratamiento, pero en ningún caso se trata de dolor nocturno e intenso. Tabla 10.

Fig. 4a

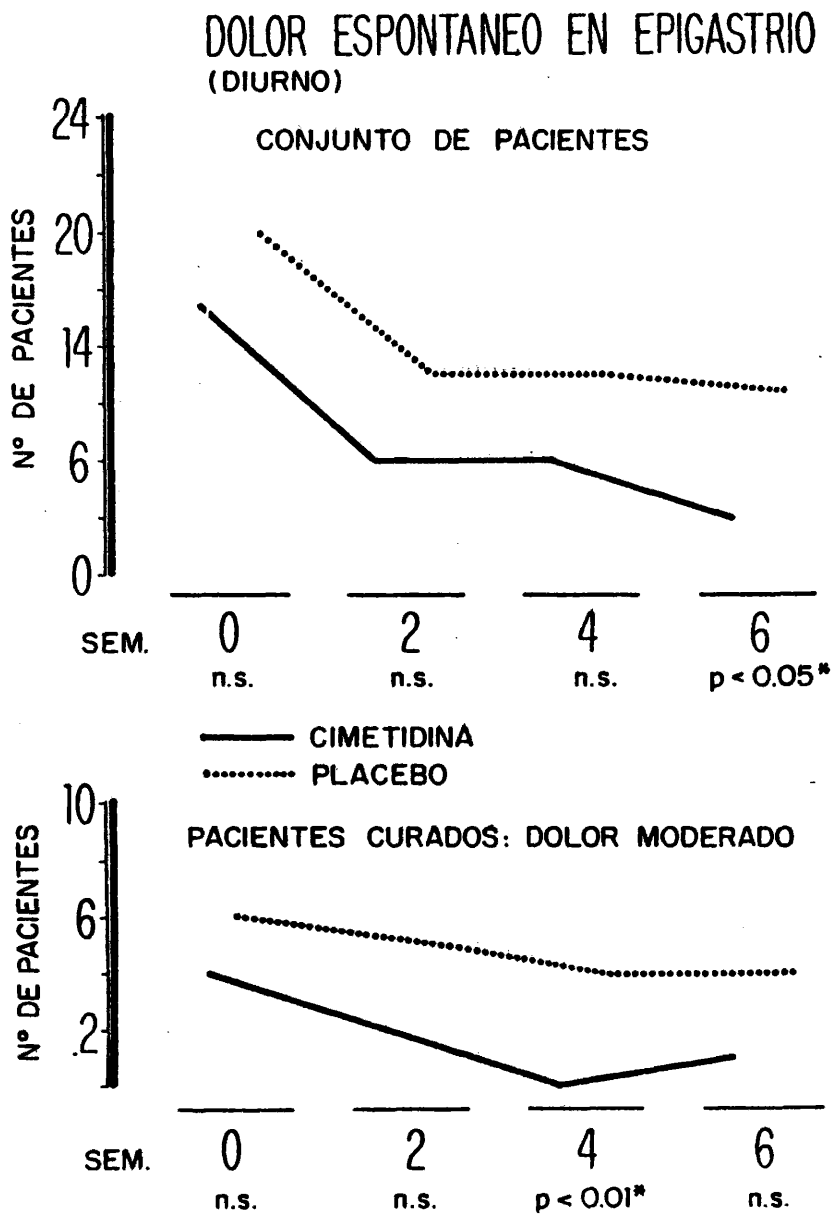
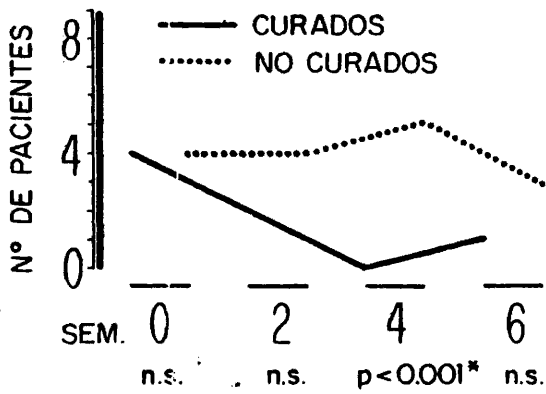


Fig. 4b 231

DOLOR ESPONTANEO EN EPIGASTRIO (DIURNO)

G. CIMETIDINA: DOLOR MODERADO



PACIENTES CURADOS: SIN DOLOR DIURNO

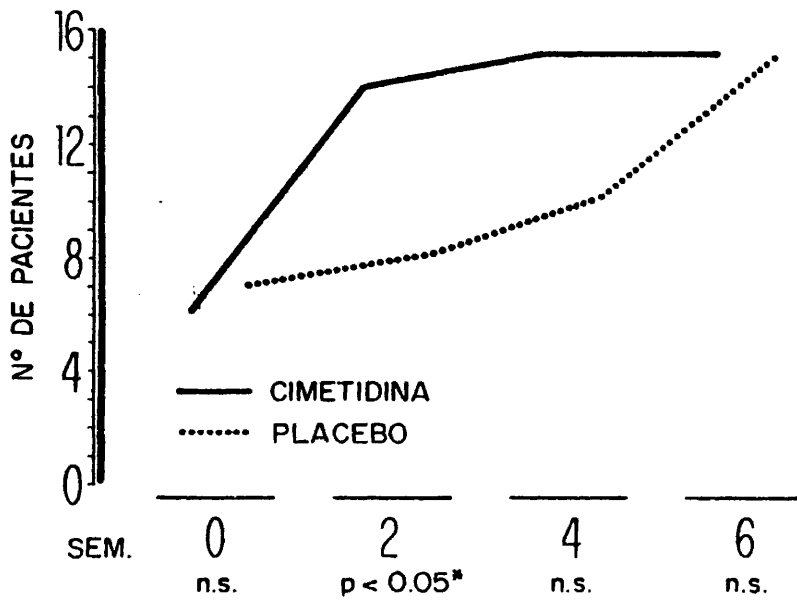


Fig. 5

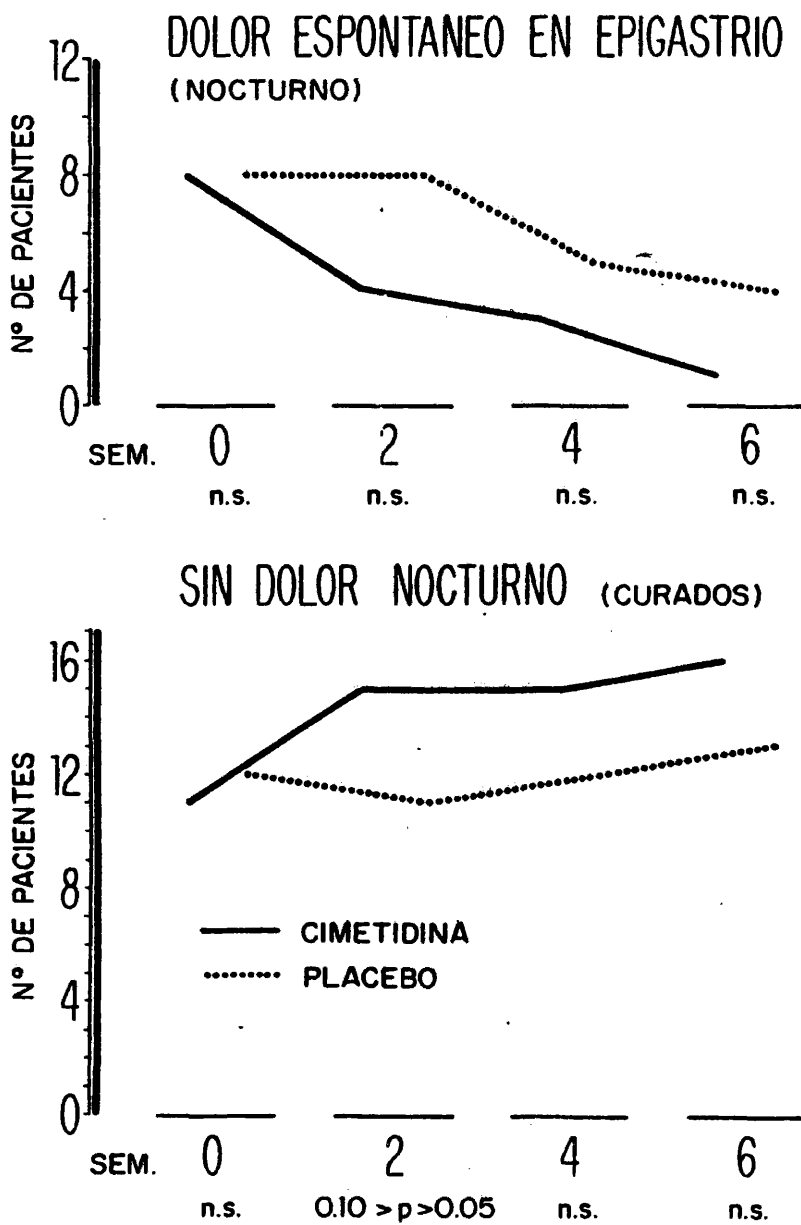
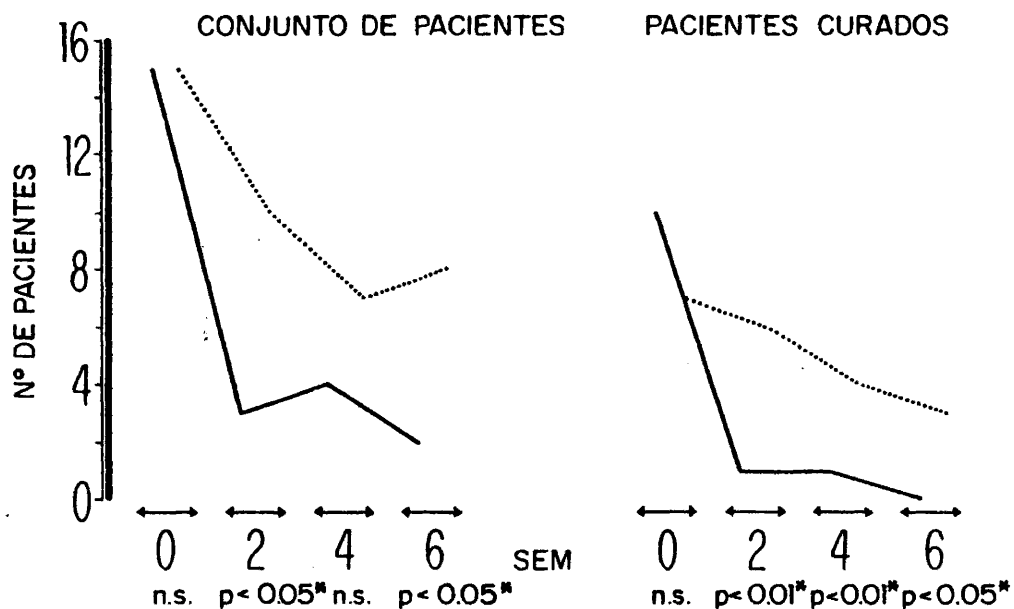
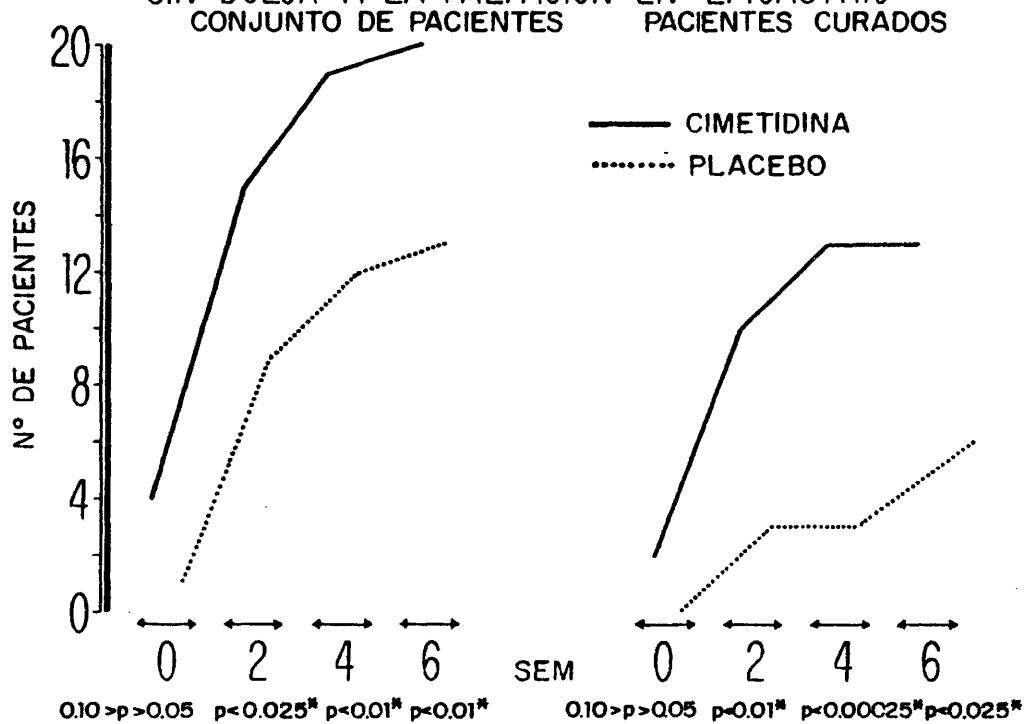


Fig. 6 233

DOLOR A LA PALPACION EN EPIGASTRIO
(MODERADO)



SIN DOLOR A LA PALPACION EN EPIGASTRIO



OTROS SINTOMAS

Se comprueba la presencia de algunos síntomas que con frecuencia acontecen en la enfermedad ulcerosa duodenal, además del dolor; entre estos síntomas, los que más destacan, son, por orden de frecuencia: saciedad, dispepsia o sensación de plenitud post-prandial; (27%), flatulencia (24%), pirosis (19%) y ya en menor grado, náuseas, vómitos, estreñimiento..., las molestias abdominales difusas constituyen un síntoma tan impreciso como frecuente (24%).

Recogemos su incidencia antes del tratamiento y a las 2, 4 y 6 semanas de iniciado éste. Asimismo investigamos si existe diferencia en cuanto a su presentación entre los pacientes que curan y el resto, tanto en los tratados con cimetidina como en los que reciben placebo.

Flatulencia: Tablas 11 y 12

Antes de iniciar el tratamiento es uno de los síntomas más frecuentes. Lo padecen de forma similar en ambos grupos cimetidina y placebo al principio, pero los pacientes que curan con cimetidina son los que menos lo sufren, con diferencia significativa con respecto a los demás, ($p < 0,001$). Durante las dos primeras semanas de tratamiento desaparece esta diferencia al disminuir su incidencia en los restantes pacientes, pero en las cuatro últimas semanas vuelve a hacerse patente la menor presentación de este síntoma entre los pacientes que reciben cimetidina con respecto a los que toman placebo, (sem-6: $p < 0,01$), independientemente de que curen o no. Tabla 13.

Saciedad: Tablas 11 y 12

Antes de iniciar el tratamiento es el síntoma que, junto al dolor, perturba más a los pacientes. Su incidencia disminuye a lo largo del tratamiento de manera similar en ambos grupos de enfermos, pero en la sexta semana se hace más patente esta disminución en los enfermos que toman cimetidina, ($P < 0,025$), y aún más entre aquellos que curan, ya que ninguno de ellos lo presenta, mientras que el 36% de los que curan del grupo placebo sí que lo tiene y la diferencia también es significativa ($p < 0,01$). Tabla 13.

Pirosis: Tablas 11 y 12

También es un síntoma frecuente, que en los pacientes que curan tiende a disminuir a lo largo del tratamiento, mientras que en el resto permanece con mayor constancia, de manera que al finalizar las seis semanas de tratamiento es el síntoma que padecen el mayor número de los pacientes. Los enfermos que toman cimetidina lo presentan con menor frecuencia que los que reciben placebo, al cabo de las seis semanas ($p < 0,05$). Tabla 13.

Nauseas: Tablas 11 y 12

Las tienen un número significativamente más alto de pacientes del grupo cimetidina antes de iniciar el tratamiento ($p < 0,025$). Su tendencia es a desaparecer en ambos grupos a lo largo de las seis semanas, de manera que llegado éste momento, ninguno de los pacientes del grupo cimetidina las presentan, y tan solo dos del grupo placebo las tienen; la diferencia no es significativa. Tabla 14.

Vómitos: Tablas 11 y 12

Su incidencia es, en general, escasa, aunque antes de iniciar el estudio los sufren un número mayor de pacientes en el grupo cimetidina que en el grupo placebo, ($p < 0,05$). Tiende a desaparecer durante el tratamiento, de forma que a las seis semanas no hay un solo paciente que los tenga. Tabla 14.

Estreñimiento: Tablas 11 y 12

Es el síntoma menos frecuente de los que se describen en la enfermedad ulcerosa duodenal, si exceptuamos la diarrea que no la presenta ninguno de nuestros enfermos. Durante las cuatro últimas semanas de tratamiento tan sólo tiene estreñimiento un paciente del grupo que recibe placebo. La diferencia entre los grupos cimetidina y placebo en ningún momento es significativa. Tabla 15.

Molestias abdominales difusas: Tablas 11 y 12

Este síntoma es frecuente antes de empezar el tratamiento entre los pacientes que toman placebo, con una diferencia significativa con respecto a los del grupo cimetidina ($p < 0,01$). Tiende a disminuir algo durante el tratamiento, sobre todo entre los pacientes del grupo placebo, y al final de las seis semanas constituye, junto con la pirosis y la saciedad, uno de los síntomas más persistentes. Tabla 15.

Pacientes que no presentan ninguno de estos síntomas:

En la Tabla 16 se reflejan el número de pacientes de cada grupo, cimetidina y placebo, que no tienen ninguno de estos sínto

mas; así mismo están representados los que curan y los que no curan de todos ellos.

Como se aprecia, en el grupo cimetidina no existe ningún paciente que esté libre de estos síntomas, o al menos de alguno de ellos, antes de iniciar el tratamiento, y solo hay uno en el grupo placebo que no los tiene y que posteriormente no curará.

A lo largo del tratamiento aumentan los pacientes que se ven libres de síntomas, alcanzando el número más alto los pacientes tratados con cimetidina que curan, pero la diferencia no es significativa.

En el grupo que recibe placebo, a las seis semanas, es mayor el número de pacientes asintomáticos que no curan que el de los que curan, representando los primeros el 50% de los que integran su grupo de no curados (8/16), y los segundos el 43% de los curados (6/14). Esto quiere decir, que si bien la mejoría, en cuanto a la disminución de los síntomas, suele darse entre los pacientes que curan, su sólo constancia no es, en modo alguno, sinónimo de curación.

Dolor a la palpación en epigastrio: Tablas 95 y 96

Este es el signo que hemos encontrado con mayor frecuencia en la exploración del paciente con úlcera duodenal. En base a este parámetro hemos dividido al conjunto de los pacientes de cada grupo, cimetidina y placebo, en 4 grandes categorías, según que: 1) no tuviesen dolor, o que si lo tenían, éste fuese: leve, moderado o intenso.

Valoramos este signo en la fase previa al tratamiento, sem-0, y durante los controles realizados a las 2, 4 y 6 semanas. Asimismo, hemos considerado por una parte al conjunto de todos los pacientes, y por otra al grupo de pacientes que curan.

A) Fase previa al tratamiento (sem-0). Tablas 95-98, Fig. 6

- Conjunto de pacientes.-

En la fase previa al tratamiento el tipo de dolor que se presenta con más frecuencia es el de intensidad moderada (C = 15/27; 55% -- P = 15/31; 48%); y los dos grupos de pacientes son homogéneos con respecto a todas las categorías del dolor producido al palpar el epigastrio.

- Pacientes curados.-

También se da en ellos la homogeneidad entre los grupos cimetidina y placebo. Los tipos de dolor más frecuentes son el moderado y el leve. Ninguno de los pacientes que curan tienen en esta fase -sem-0- dolor intenso. Tabla 98.

B) Segunda semana de tratamiento (sem-2): Tablas 95-98.Fig. 6

- Conjunto de pacientes.-

Aumenta el número de pacientes que quedan libres de dolor, aunque son más los del grupo cimetidina, con una diferencia significativa con respecto al grupo placebo, ($p < 0,025$). Este cambio se produce fundamentalmente a expensas de quedar libres de dolor pacientes que previamente sufrían dolor moderado. Tabla - 98.

- Pacientes curados.-

Sucede lo mismo, pero con una diferencia altamente significativa a favor del grupo tratado con cimetidina ($p < 0,01$). Tabla 98.

C) Cuarta semana de tratamiento (sem-4): Tablas 95-98, Fig. 6

- Conjunto de pacientes.-

En los dos grupos continua aumentando el número de pacientes que no tienen dolor a la palpación en epigastrio, pero hay diferencia significativa a favor del grupo que recibe cimetidina ($p < 0,01$). Los pacientes del grupo placebo que continúan con dolor lo tienen de tipo leve preferentemente, ($p < 0,05$). Tabla 97.

- Pacientes curados.-

También hay una ventaja con respecto a la ausencia de dolor para los tratados con cimetidina ($p < 0,00025$). Ninguno de los pacientes presenta dolor intenso en este momento. Tabla 97.

D) Sexta semana de tratamiento (sem-6). Tablas 95-98, Fig. 6

- Conjunto de pacientes.-

Persiste la notoria diferencia en cuanto al número de pacientes sin dolor en el grupo cimetidina, ($p < 0,01$). Tabla 97.

- Pacientes curados.-

La incidencia del dolor practicamente se mantiene inalterada en el grupo tratado con cimetidina, mientras que en el grupo placebo disminuye, con lo cual, aunque se mantiene la diferencia a favor del grupo cimetidina, ésta tiende a disminuir ($p < 0,025$). Tabla 97.

En resumen, antes de iniciar el tratamiento los pacientes de ambos grupos presentan dolor a la palpación en epigastrio de manera similar, con predominio del dolor de tipo moderado. Ninguno de los pacientes que evolucionan hacia la curación tiene dolor intenso en ese momento. A las dos semanas de tratamiento se evidencia una mejoría en el conjunto de los pacientes, pero ésta es más significativa entre los del grupo tratado con cimetidina, independientemente de que curen o no.

211

TABLA 95

DOLOR A LA PALPACION EN EPIGASTRIO

sin dolor = -
dolor leve = L
dolor moderado = M
dolor intenso = I

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	M	-	-	-
C-2	L	L	-	-
C-3	-	-	-	-
C-4	M	M	M	-
C-5	-	-	-	-
C-6	M	M	M	L
C-7	M	L	L	+
C-8	-	-	-	-
C-9	M	L	-	-
C-10	M	I	M	M
C-11	M	-	L	M
C-12	M	I	L	L
C-13	L	L	-	-
C-14	M	-	-	-
C-15	L	-	-	-
C-16	M	L	-	-
C-17	M	-	-	-
C-18	M	M	M	I
C-19	-	-	-	L
C-20	M	-	-	-
C-21	L	-	-	-
C-22	L	-	-	-
C-23	L	-	-	-
C-24	L	-	-	-
C-25	L	-	-	-
C-26	M	L	-	-
C-27	M	L	L	L

----- o o o -----

DOLOR A LA PALPACION EN EPIGASTRIO

sin dolor = -
dolor leve = L
dolor moderado = M
dolor intenso = I

Grupo P (plácebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	-	-	-	-
P-2	M	L	L	L
P-3	M	I	L	-
P-4	M	L	-	-
P-5	M	M	M	I
P-6	M	-	-	-
P-7	L	-	-	-
P-8	L	M	-	M
P-9	L	-	-	-
P-10	I	L	-	L
P-11	M	M	M	M
P-12	I	I	I	M
P-13	M	M	M	M
P-14	M	-	-	L
P-15	M	L	L	L
P-16	L	-	-	-
P-17	L	L	M	M
P-18	M	M	M	M
P-19	M	M	L	-
P-20	L	M	M	L
P-21	L	L	L	L
P-22	M	M	L	-
P-23	L	-	-	-
P-24	L	L	L	L
P-25	L	-	-	-
P-26	M	L	L	-
P-27	L	L	L	L
P-28	M	M	M	M
P-29	M	M	L	M
P-30	L	L	L	L
P-31	L	-	-	-

TABLA 97

DOLOR A LA PALPACION EN EPIGASTRIO.-

	<u>SIN DOLOR</u>		<u>D. LEVE</u>	
	C	P	C	P
<u>sem-0</u>				
Total	4	1	8	13
	$X^2=2,46$		$X^2=0,95$	
	$0,10 > p > 0,05$		$p > 0,25$	
curados	2	0	4	7
	$X^2=1,87$		$X^2=2,01$	
	$0,10 > p > 0,05$		$0,10 > p > 0,05$	
<u>sem-2</u>				
total	15	9	7	10
	$X^2=4,18$		$X^2=0,28$	
	$p < 0,025$		$p > 0,50$	
curados	10	3	4	5
	$X^2=5,13$		$X^2=0,40$	
	$p < 0,01$		$p > 0,50$	
<u>sem-4</u>				
total	19	12	4	11
	$X^2=5,81$		$X^2=3,22$	
	$p < 0,01$		$p < 0,05$	
curados	13	3	2	7
	$X^2=28,62$		$X^2=5$	
	$p < 0,00025$		$p < 0,025$	
<u>sem-6</u>				
total	20	13	4	9
	$X^2=6,08$		$X^2=1,68$	
	$p < 0,01$		$0,10 > p > 0,05$	
curados	13	6	3	4
	$X^2=4,74$		$X^2=0,40$	
	$p < 0,025$		$p > 0,50$	

----- o o o -----

2ht

-TABLA 98

DOLOR A LA PALPACION EN EPIGASTRIO.-

		<u>D. MODERADO</u>		<u>D. INTENSO</u>	
		<u>C</u>	<u>P</u>	<u>C</u>	<u>P</u>
<u>sem-0</u>	total	15	15	0	2
		$X^2=0,30$ $p > 0,50$		$X^2=1,80$ $0,10 > p > 0,05$	
	curados	10	7	0	0
		$X^2=0,47$ $p > 0,40$		$X^2=0$ $p = 1$	
<u>sem-2</u>	total	3	10	2	2
		$X^2=3,71$ $p < 0,05$		$X^2=0,02$ $p > 0,95$	
	curados	1	6	1	0
		$X^2=5,60$ $p < 0,01$		$X^2=0,90$ $p > 0,30$	
<u>sem-4</u>	total	4	7	0	1
		$X^2=0,57$ $p > 0,40$		$X^2=0,89$ $p > 0,30$	
	curados	1	4	1	0
		$X^2=5,60$ $p < 0,01$		$X^2=0,90$ $p > 0,30$	
<u>sem-6</u>	total	2	8	1	1
		$X^2=3,42$ $p < 0,05$		$X^2=0,01$ $p > 0,90$	
	curados	0	3	0	1
		$X^2=3,81$ $p < 0,05$		$X^2=1,18$ $p > 0,10$	

----- o o o -----

Estado General

Con la valoración del estado general pretendemos completar la estimación, meramente subjetiva, que sobre la evolución clínica nos aporta el paciente con los datos de dolor, flatulencia, saciedad, molestias abdominales difusas, etc... De esta manera se tiene en cuenta, además, la información que obtenemos mediante las entrevistas y las exploraciones clínicas.

Hacemos una triple distinción en el estado general, y así lo calificamos de regular, bueno y muy bueno. Teniendo en cuenta que se trata de pacientes que están en régimen ambulatorio, es lógico el que no hayan enfermos cuyo estado pueda calificarse más severamente.

Valoramos el estado general antes de iniciar el tratamiento y a las 2, 4 y 6 semanas del mismo. Comparamos a los pacientes de cada grupo, cimetidina y placebo, teniendo en cuenta los que curan y los que no curan. Tablas 99 - 101.

El estado general que se da con más frecuencia es el que calificamos como "bueno", y lo es para todos los grupos de pacientes tanto antes de iniciar el tratamiento como al final del mismo. Al principio hay un mayor porcentaje de enfermos con estado general "regular" en el grupo cimetidina (6/27; 22%), que en el grupo placebo (5/31; 19%); pero todos ellos mejoran desde que empiezan el tratamiento y al final no existe ningún paciente dentro de esta categoría que haya recibido cimetidina, y sólo hay uno en el grupo placebo; se trata de un varón de 79 años (P-28) con antecedentes de haber sufrido una hematemesis un mes antes de iniciar este estudio y que a las seis semanas está curado.

En la categoría de estado general "muy bueno", en el momento previo al tratamiento, solo hay un paciente que pertenece al grupo cimetidina, y que posteriormente cura. Sin embargo, al final de las seis semanas, hay un total de 16 pacientes que pueden calificarse como portadores de este estado general. Desde la 4ª semana se establece una diferencia a favor de los pacientes del grupo cimetidina con respecto al estado general "muy bueno" (C=11 - P =4; $p < 0,025$). y ésta diferencia también es notoria al comparar los pacientes de este grupo, con los del grupo placebo que no curan ($p < 0,05$). Tabla 101. A la sexta semana, son más los pacientes que curan y a la vez gozan de "muy buen estado general" en el grupo cimetidina, que en el grupo placebo ($p < 0,05$). Tabla 101.

Regular = R
 ESTADO GENERAL.- Bueno = B
 Muy bueno = MB

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	R	MB	MB	MB
C-2	B	B	B	B
C-3	B	B	MB	MB
C-4	B	B	B	B
C-5	B	MB	MB	MB
C-6	B	B	B	B
C-7	B	B	B	B
C-8	B	B	B	B
C-9	MB	MB	MB	MB
C-10	B	B	B	B
C-11	B	B	B	B
C-12	B	B	B	B
C-13	B	B	B	B
C-14	B	B	B	B
C-15	B	B	MB	MB
C-16	R	B	B	MB
C-17	R	MB	MB	MB
C-18	R	B	B	B
C-19	B	B	B	B
C-20	B	B	MB	MB
C-21	B	B	MB	MB
C-22	R	B	B	B
C-23	B	MB	MB	MB
C-24	R	B	B	B
C-25	B	B	B	B
C-26	B	B	B	B
C-27	B	B	B	B

----- o o o -----

TABLA 100

Regular = R
 ESTADO GENERAL.- Bueno = B
 Muy bueno = MB

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	B	B	B	B
P-2	B	B	B	B
P-3	B	B	B	B
P-4	B	B	MB	MB
P-5	B	B	B	B
P-6	R	B	B	B
P-7	B	B	B	B
P-8	R	B	B	MB
P-9	B	MB	MB	MB
P-10	B	MB	MB	MB
P-11	B	B	B	B
P-12	B	B	B	B
P-13	B	B	B	B
P-14	B	B	B	B
P-15	B	B	B	B
P-16	B	B	B	B
P-17	B	B	B	B
P-18	R	R	R	B
P-19	B	B	B	B
P-20	B	B	B	B
P-21	R	B	B	B
P-22	B	B	B	B
P-23	B	B	B	B
P-24	B	B	B	B
P-25	B	B	B	B
P-26	B	MB	MB	MB
P-27	B	B	B	B
P-28	R	R	R	R
P-29	B	B	B	MB
P-30	B	B	B	B
P-31	B	B	B	B

TABLA 101

ESTADO GENERAL.-

	<u>REGULAR</u>		<u>BUENO</u>		<u>MUY BUENO</u>		
	C	P	C	P	C	P	
<u>sem-0</u>	curados	4	2	11	12	1	0
		N.S		N.S		N.S	
	no curados	2	3	9	14	0	0
	curados	0	1	13	11	3	2
<u>sem-2</u>		N.S		N.S		N.S	
	no curados	0	1	9	15	2	1
	curados	0	1	10	11	6	2
<u>sem-4</u>		N.S		N.S		N.S	
	no curados	0	1	6	14	5	2
	curados	0	1	9	11	7	2
<u>sem-6</u>		N.S		N.S		$\chi^2 = 3,08$ $p < 0,05$	
	no curados	0	0	8	13	3	4
	<u>muy bueno :</u>						
	cimetidina: 14						
<u>sem-4:</u>	$\chi^2 = 4,62 ; p < 0,025$						
	placebo: 4						

----- o o o -----

METODOS DE DIAGNOSTICO COMPLEMENTARIOS

A) - Exploración endoscópica.-

Hemos analizado los hallazgos obtenidos mediante la realización de la exploración endoscópica. En primer lugar nos ocupamos de una serie de datos que están en relación con la propia úlcera duodenal, tal como son la localización, el número y el tamaño de la misma, y estudiamos la correspondencia de ellos con respecto a la curación. Además investigamos la presencia de una serie de entidades patológicas que con frecuencia concurren con la úlcera duodenal: duodenitis, gastritis, hernia hiatal y esofagitis; reflujo gastro-esofágico y reflujo biliar; e igualmente estudiamos la posible influencia de todos ellos sobre la evolución de la enfermedad ulcerosa.

1) Úlcera duodenal

Localización y número: Tablas 102 y 103

Hacemos seis subgrupos, según el lugar en que asiente la úlcera: 1) bulbar anterior, 2) bulbar posterior, 3) post-bulbar, 4) curvatura mayor del bulbo, 5) curvatura menor del bulbo y 6) yuxtapilóricas. En el total de 58 pacientes, observamos seis enfermos con ulcus duodenal doble, tres en el grupo cimetidina y otros tres en el grupo placebo; de manera que el número total de úlceras en los 58 pacientes es de 64. La localización más frecuente se da en la cara bulbar anterior (33/64; 52%), siguiéndole en frecuencia las que están ubicadas en la cara posterior del bulbo (14/64; 22%). Tabla 103.

El mayor porcentaje de curación se corresponde con la mayor incidencia en la localización; curan más úlceras situadas en la cara bulbar anterior. Tabla 103.

Si se considera por separado cada subgrupo, el mayor porcentaje de curación se da en el grupo placebo, en las úlceras localizadas en la zona post-bulbar. Tabla 103, y en el grupo tratado con cimetidina las que alcanzan un porcentaje relativo más alto de curación, son las que están en la región yuxtapilórica. En conjunto las úlceras yuxtapilóricas muestran una buena evolución en nuestra serie ya que curan 5 de 7 (71%) Tabla 103.

Como ya comentábamos, en cada grupo hay tres pacientes con doble ulcus bulbar; y de ellos curan 2 en el grupo cimetidina y 1 en el grupo placebo.

	<u>nº pacientes</u>	<u>nº úlceras</u>	<u>nº úlceras curadas</u>	<u>nº pacientes curados</u>
Grupo cimetidina	27	30	17	16
Grupo placebo	31	34	16	14

Tamaño de las úlceras: Tablas 104 y 105

Hacemos tres subgrupos, según que el tamaño de la úlcera sea: 1) menor de 6 mm, 2) comprendido entre 6 y 10 mm, y 3) superior a 10 mm.

Las 34 úlceras del grupo placebo y las 30 del grupo cimetidina son homogéneas con respecto a su respectivo tamaño, ($\chi^2 = 0,06$; $p > 0,48$). En el grupo placebo curan el 67% de las úlceras de tamaño inferior a 6 mm, y en el grupo cimetidina el 78% de este mismo tamaño. Las úlceras comprendidas entre 6 y 10 mm curan,

el 33% en el grupo placebo y el 55% en el grupo cimetidina. Solamente hay una úlcera superior a 10 mm en el grupo placebo, y no cura al cabo de las seis semanas de tratamiento; en el grupo cimetidina también hay solo una úlcera cuyo diámetro supera los 10 mm y sí que cura al final del tratamiento.

En resumen, con respecto al tamaño de las úlceras, el mayor porcentaje en nuestra serie, está en las úlceras que tienen un diámetro comprendido entre 6 y 10 mm. La curación es más frecuente en las úlceras de tamaño inferior a 6 mm de diámetro. No hemos considerado como dato representativo la curación de las úlceras superiores a los 10 mm de diámetro ya que su número es pequeño.

Al comparar la curación entre las úlceras menores de 6 mm y las que tienen entre 6 y 10 mm, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas. Tabla 105.

Con respecto a la curación dentro de cada grupo, cimetidina y placebo, en relación al tamaño de las úlceras, vemos que mientras en el grupo cimetidina no existen diferencias, en el grupo placebo sí que las hay, ($p < 0,05$), y esta se explica por el mayor índice de curación de las úlceras de menor tamaño con respecto a las de diámetro superior. Tabla 105.

2) Duodenitis Tablas 106-109.

Se valora su presencia en los momentos iniciales y final en cada uno de los pacientes. Además se establece una puntuación en función de su extensión y gravedad, para poder juzgar así su intensidad. Tabla 106.

Antes de comenzar el tratamiento tienen duodenitis el 90% de los pacientes (53/58), con una distribución similar en los dos grupos, cimetidina y placebo, ($p > 0,80$). El grado de intensidad inicial de la duodenitis es más severo entre los pacientes del grupo placebo, ($p < 0,025$). La duodenitis tiende a mejorar de forma altamente significativa durante las seis semanas de tratamiento y esto acontece tanto en el grupo cimetidina ($p < 0,0005$), como en el grupo placebo ($p < 0,01$) Fig. 7. Al cabo de las seis semanas la mitad de los enfermos que sufrían duodenitis en la fase previa, curan, independientemente del tratamiento que hagan; y entre los que no curan, la incidencia de duodenitis es mayor en los que reciben placebo ($p = 0,05$). Tabla 109.

3) Gastritis Tabla 107-109

Es menos frecuente que la duodenitis y su incidencia inicial difiere en los dos grupos, ya que los sufre un 30% (8/27), de los pacientes que toman cimetidina y tan sólo un 10% (3/31), de los que reciben placebo. Sin embargo la severidad de la gastritis es similar en todo momento en ambos grupos. Entre los enfermos que toman cimetidina se hace evidente la mejoría a lo largo de las seis semanas de tratamiento ($p < 0,05$), cosa que no sucede en el grupo placebo, en el que tan solo queda libre de la gastritis uno de los pacientes que la sufría al principio. Tabla 109.

Con respecto a la curación, aproximadamente el 50% de los enfermos que presentan gastritis en el momento previo al tratamiento curan, sea cual sea la modalidad del mismo que hayan hecho; y de los que al final sufren gastritis, el 60% son enfermos

en los que la úlcera ha cicatrizado.

4) Esófagitis Tablas 110-112

La esófagitis se relaciona bastante con otras dos entidades: la hernia del hiato esofágico y el reflujo gastroesofágico. El 43% de nuestros pacientes tienen hernia hiatal, trece son del grupo cimetidina y once lo son del placebo. Antes de empezar el tratamiento sufren esófagitis once pacientes del grupo placebo y cinco enfermos del grupo cimetidina, esta diferencia no llega a alcanzar significado estadístico, ($0,10 > p > 0,05$), y al finalizar la sexta semana tienen esófagitis 3 pacientes del grupo placebo y 4 del grupo cimetidina. Esta mejoría es altamente significativa dentro del grupo placebo, ($p < 0,01$). A la vista del resultado no parece que la cimetidina ejerza un efecto más beneficioso que el placebo sobre la evolución de la esófagitis, pero esto es algo que comentaremos más ampliamente en el próximo capítulo.

5) Reflujo gastro-esofágico Tablas 110, 111 y 114.

El reflujo gastro esofágico se da al principio en el 30% de los pacientes, pero hay una distribución desigual, ya que en el grupo cimetidina lo presenta tan solo el 18% de sus componentes, mientras que en el grupo placebo lo tienen el 39% y la diferencia tiene valor estadístico ($p < 0,05$). Durante el tratamiento permanece invariable en los pacientes tratados con cimetidina, y disminuye algo en los que reciben placebo. En cuanto a su relación con la curación de la enfermedad ulcerosa, hemos comproba

do que aproximadamente el 50% de los enfermos que al final de la sexta semana tienen reflujo gastro-esofágico, tienen a su vez la úlcera cicatrizada. Esto parece significar que el hecho de padecer de reflujo gastro-esofágico no tiene una excesiva influencia sobre la curación.

6) Reflujo biliar Tablas 113 y 114.

Lo tienen el 20% de los pacientes y aunque incide algo más en el grupo cimetidina, la diferencia no llega a ser significativa, ($0,10 > p > 0,05$). En los que reciben cimetidina el reflujo biliar se mantiene invariable, curando el 50% de ellos. En el grupo placebo también lo presenta el mismo número de enfermos antes y después del tratamiento, pero tan solo curan el 25% de ellos. No obstante son pocos pacientes en total y la diferencia no llega a tener significación estadística.

De los seis pacientes que tienen doble úlcera duodenal, en ninguno de los tres que toman placebo hay reflujo biliar y sin embargo lo tienen los otros tres que reciben cimetidina. Y por último, con respecto al flujo biliar cabe el resaltar que en nuestra serie, el 33% de los pacientes que lo tenían eran a su vez fumadores, hecho que tiene interés por la importancia que se le ha atribuido al tabaco como facilitador del reflujo biliar.

ENDOSCOPIA Y RADIOLOGIA: VALOR DIANOSTICO Y CONCORDANCIA ENTRE LOS RESULTADOS DE AMBAS TECNICAS.

Aprovechando el haber realizado exploración endoscópica y estudio radiológico baritado a todos los pacientes, hemos podi

do analizar el valor diagnóstico de ambas técnicas en la enfermedad ulcerosa duodenal. La endoscopia nos proporcionó el diagnóstico inicial con seguridad en 57 de los 58 pacientes; en uno de los enfermos no se pudo visualizar la U.D. antes del tratamiento por tener una estenosis pilórica con gran componente inflamatorio que impedía la progresión del fibroscopio; el diagnóstico se hizo en este paciente por el estudio gastroduodenal radiológico y se confirmó con endoscopia al cabo de las seis semanas, en que se comprobó que la úlcera duodenal no había desaparecido aunque la estenosis pilórica había regresado.

El estudio radiológico gastroduodenal con papilia de bario dió un porcentaje de diagnóstico seguro del 79% en el caso de las U.D. activas y del 20% en cuanto a las úlceras curadas. El diagnóstico radiológico resultó dudoso en sus resultados en el 22% de las U.D. activas y en el 87% de las U.D. curadas. Este porcentaje de error en el diagnóstico radiológico se explica por el hecho de que de los 116 estudios realizados (dos en cada paciente), en 45 de ellos la imagen radiológica fue de "simple deformidad bulbar", tratándose esta deformidad en 19 casos de U.D. activa y en 26 de U.D. curada. En definitiva, el diagnóstico seguro de la úlcera duodenal requiere el hacer endoscopia y solamente en caso de no ser factible este estudio ya sea por cuestión técnica o por contraindicación médica estará permitido el basar el diagnóstico de la úlcera duodenal en el simple estudio radiológico.

La endoscopia y la radiología son dos técnicas complementarias y para el mejor aprovechamiento de la endoscopia resulta - util la realización previa de un tránsito gastroduodenal. No obs-

tante no sera necesario el hacer más que un estudio radiológico en el caso de que se continúe la evolución del paciente ulcero- so con vigilancia endoscópica, ya que una vez conocida la ima- gen anatómica del tracto gastroduodenal en cada paciente, lo - único que se precisa para juzgar si la úlcera ha cicatrizado o no es la exploración endoscópica, que además es la que brinda más garantías de fiabilidad.

LOCALIZACION DE LAS ULCERAS

Bulbar anterior = B. ant. ; Curvadura mayor del bulbo=CM.b.
 Bulbar posterior= B.post. ; Curvadura menor del bulbo=Cm.b.
 Postero bulbar = post.B. ; Yuxtapilórica =Yuxt.

CLAVE	Localización		CLAVE	Localización	
	sem-0	sem-6		sem-0	sem-6
C-1	B.ant.	-	P-1	B.ant.	idem
C-2	B.ant.	idem	P-2	B.ant.	idem
C-3	B.post.	idem	P-3	B.post.	idem
C-4	Yuxt.	-	P-4	B.post.	idem
C-5	B.post.	idem	P-5	post.B.	-
C-6	Yuxt.	idem	P-6	post.B.	idem
C-7	B.ant.	idem	P-7	B.ant.	idem
C-8	B.post.	-	P-8	B.ant.	idem
C-9	B.ant.	-	P-9	B.ant.	-
	B.ant.	-	P-10	B.ant.	idem
C-10	B.ant.	idem	P-11	CM.b.	-
C-11	B.post.	idem	P-12	CM.b.	idem
C-12	B.ant.	-		B.ant.	idem
C-13	CM.b.	idem	P-13	Yuxt.	-
C-14	B.ant.	-	P-14	B.ant.	idem
C-15	Yuxt.	-		post.B.	-
C-16	B.post.	-	P-15	B.ant.	idem
C-17	B.ant.	-	P-16	B.ant.	-
C-18	Yuxt.	-		Yuxt.	-
	B.ant.	idem	P-17	Yuxt.	idem
C-19	B.ant.	-	P-18	B.ant.	idem
C-20	B.ant.	-	P-19	post.B.	-
C-21	B.post.	-	P-20	CM.b.	idem
C-22	B.ant.	-	P-21	B.ant.	-
C-23	B.ant.	idem	P-22	B.post.	-
C-24	B.ant.	idem	P-23	B.post.	idem
C-25	B.post.	-	P-24	B.post.	-
C-26	B.ant.	-	P-25	CM.b.	idem
	B.ant.	-	P-26	B.ant.	-
C-27	B.post.	-	P-27	CM.b.	-
			P-28	B.ant.	-
			P-29	B.ant.	idem
			P-30	B.post.	-
			P-31	B.ant.	-

TABLA 103

LOCALIZACION DE LAS ULCERAS

Bulbar anterior = B.ant. Curvadura mayor del bulbo=CM.b.
 Bulbar posterior= B.post. Curvadura menor del bulbo=Cm.b.
 Postero bulbar = post.B. Yuxtapilórica =Yuxt.

	<u>B.ant.</u>	<u>B.post.</u>	<u>post.B.</u>	<u>CM.b.</u>	<u>Cm.b.</u>	<u>Yuxt.</u>
cimetidina	17	8	-	1	-	4
<u>nº total</u>						
placebo	16	16	4	3	2	3
cimetidina	9	5	-	-	-	3
<u>nº curadas</u>						
placebo	6	3	3	1	1	2
cimetidina	53	62,5	-	-	-	75
<u>t% curadas</u> <u>(segun localiz.)</u>						
placebo	37,5	50	75	33	50	67
cimetidina	53	29,5	-	-	-	17,6
<u>t% curadas</u> <u>(del total)</u>						
placebo	37,5	18,75	18,75	6,25	6,25	12,5

	<u>CIMETIDINA</u>	<u>PLACEBO</u>
nº total de ulceras:	30, (3 dobles)	34, (3 dobles)
nº total de pacientes:	27	31
nº ulceras curadas:	17	16
nº pacientes curados:	16	14

TAMAÑO DE LAS ULCERAS (mm)
(diámetro mayor)

CLAVE	Tamaño		CLAVE	Tamaño	
	sem-0	sem-6		sem-0	sem-6
C-1	5	0	P-1	9	5
C-2	5	5	P-2	5	3
C-3	8	3	P-3	(?)	5
C-4	8	0	P-4	6	6
C-5	6	3	P-5	8	0
C-6	6	3	P-6	7	4
C-7	8	6	P-7	5	5
C-8	7	0	P-8	6	3
C-9	8	0	P-9	5	0
	3	0	P-10	7	5
C-10	8	3	P-11	5	0
C-11	8	6	P-12	8	8
C-12	7	0		5	5
C-13	8	3	P-13	8	0
C-14	5	0	P-14	8	5
C-15	8	0		5	0
C-16	8	0	P-15	6	3
C-17	5	0	P-16	5	0
C-18	5	0		8	0
	7	7	P-17	9	7
C-19	8	0	P-18	12	14
C-20	5	0	P-19	6	0
C-21	7	0	P-20	8	4
C-22	8	0	P-21	8	0
C-23	5	3	P-22	5	0
C-24	9	5	P-23	6	4
C-25	30	0	P-24	5	0
C-26	6	0	P-25	6	4
	5	0	P-26	5	0
C-27	8	0	P-27	5	0
			P-28	8	0
			P-29	8	3
			P-30	7	0
			P-31	5	0

TABLA 105

TAMAÑO DE LAS ULCERAS:(diámetro mayor)

	<u>menos de 6 mm</u>		<u>entre 6 y 10 mm</u>		<u>más de 10 mm</u>	
	C	P	C	P	C	P
<u>total</u>	9	12	20	21	1	1
				$\chi^2=3,42$		
				$p < 0,05$		
<u>curan</u>	7(78%)	8(67%)	11(55%)	7(33%)	1(100%)	0
	$\chi^2= 0,31$		$\chi^2= 1,95$			
	$p > 0,45$		$0,10 > p > 0,05$			

----- o o o -----

TABLA 106

QUODENITIS (intensidad & incidencia)

1=leve
Gravedad (G) : 2=moderada ; Extensión (Ext.) : 1=localizada
 3=intensa ; 2=más de 1 zona
 3=difusa

CLAVE	sem-0		sem-6		CLAVE	sem-0		sem-6	
	(G)	(Ext.)	(G)	(Ext.)		(G)	(Ext.)	(G)	(Ext.)
C-2	2	1	2	1	P-3	3	3	3	3
C-3	3	1	0	0	P-4	2	3	1	1
C-4	2	1	0	0	P-5	1	1	1	1
C-5	1	2	0	0	P-6	2	1	0	0
C-6	2	1	0	0	P-7	3	1	3	1
C-7	2	1	0	0	P-8	1	1	1	1
C-9	1	1	0	0	P-9	3	2	0	0
C-10	1	1	0	0	P-10	3	2	2	1
C-11	3	2	2	2	P-11	2	2	2	2
C-12	1	2	0	0	P-12	2	2	0	0
C-13	2	3	2	2	P-13	2	1	1	3
C-14	3	2	0	0	P-14	3	3	2	2
C-16	1	1	0	0	P-15	2	1	2	1
C-17	1	2	1	1	P-16	3	2	2	2
C-18	1	2	0	0	P-17	2	1	1	1
C-19	1	1	1	1	P-18	1	1	1	2
C-20	2	3	2	2	P-19	1	1	0	0
C-21	1	1	1	1	P-20	2	3	1	2
C-22	1	2	2	2	P-21	2	1	1	1
C-23	3	3	3	2	P-22	2	2	0	0
C-24	3	3	2	1	P-23	2	1	1	2
C-25	3	3	1	2	P-25	2	3	2	2
C-26	3	3	0	0	P-26	3	2	1	1
C-27	3	2	0	0	P-27	2	2	0	0
					P-28	2	2	0	0
					P-29	2	2	2	1
					P-30	2	2	0	0
					P-31	1	1	2	1

----- o o o -----

TABLA 107

GASTRITIS (intensidad & incidencia)

1=leve
Gravedad (G) : 2=moderada ; Extensión (Ext.) : 1=localizada
 3=intensa 3=difusa

CLAVE	sem-0		sem-6		CLAVE	sem-0		sem-6	
	(G)	(Ext.)	(G)	(Ext.)		(G)	(Ext.)	(G)	(Ext.)
C-5	1	2	0	0	P-15	1	3	0	0
C-9	1	2	2	2	P-16	1	1	0	0
C-10	1	2	0	0	P-25	0	0	3	2
C-11	2	2	0	0	P-30	1	2	1	2
C-13	2	2	2	1					
C-14	1	2	0	0					
C-20	1	3	0	0					
C-22	1	1	1	2					

----- o o o -----

TABLA. 108

DUODENITIS & GASTRITIS : INTENSIDAD

1 = leve
2 = moderada
3 = intensa

1 = localizada
2 = más de una zona
3 = difusa

DUODENITIS

	<u>GRAVEDAD</u>			<u>EXTENSION</u>		
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>
	<u>sem-0</u>					
cimetidina	10	6	8	10	8	6
placebo	5	16	7	12	11	5
	$\chi^2 = 6,01; p < 0,025$			$\chi^2 = 0,44; p > 0,40$		
<u>sem-6</u>						
cimetidina	4	6	1	5	6	0
placebo	10	8	2	11	7	2
	$\chi^2 = 0,63; p > 0,35$			$\chi^2 = 1,87; p > 0,15$		

GASTRITIS

<u>sem-0</u>						
cimetidina	6	2	0	1	6	1
placebo	3	0	0	1	0	1
	$\chi^2 = 0,92; p > 0,30$			$\chi^2 = 3,75; 0,10 > p > 0,05$		
<u>sem-6</u>						
cimetidina	1	2	0	1	2	0
placebo	1	1	1	0	2	0
	$\chi^2 = 1,33; p > 0,25$			$\chi^2 = 0,83; p > 0,30$		

----- o o o -----

TABLA 109

DUODENITIS & GASTRITIS : INCIDENCIA

	<u>DUODENITIS</u>		<u>GASTRITIS</u>	
	C	P	C	P
<u>sem-0</u>				
total	24	28	8	3
	$X^2=0,03$		$X^2=3,73$	
	$p > 0,80$		$p < 0,05$	
curados	12	13	4	2
	$X^2=0,66$		$X^2=0,24$	
	$p > 0,40$		$p > 0,70$	
<u>sem-6</u>				
total	11	20	3	2
	$X^2=3,28$		$X^2=0,40$	
	$p < 0,05$		$p > 0,50$	
curados	4	7	2	1
	$X^2=0,33$		$X^2=0,07$	
	$p > 0,50$		$p > 0,70$	

----- o o o -----

	<u>sem-0</u>	<u>sem-6</u>
<u>duodenitis</u>		
cimetidina	$X^2= 13,72 ; p < 0,0005$	
placebo	$X^2=5,90 ; p < 0,01$	
<u>gastritis</u>		
cimetidina	$X^2=2,85 ; p < 0,05$	
placebo	$X^2=0,002 ; p > 0,90$	

----- o o o -----

Fig. 7
DUODENITIS - GASTRITIS

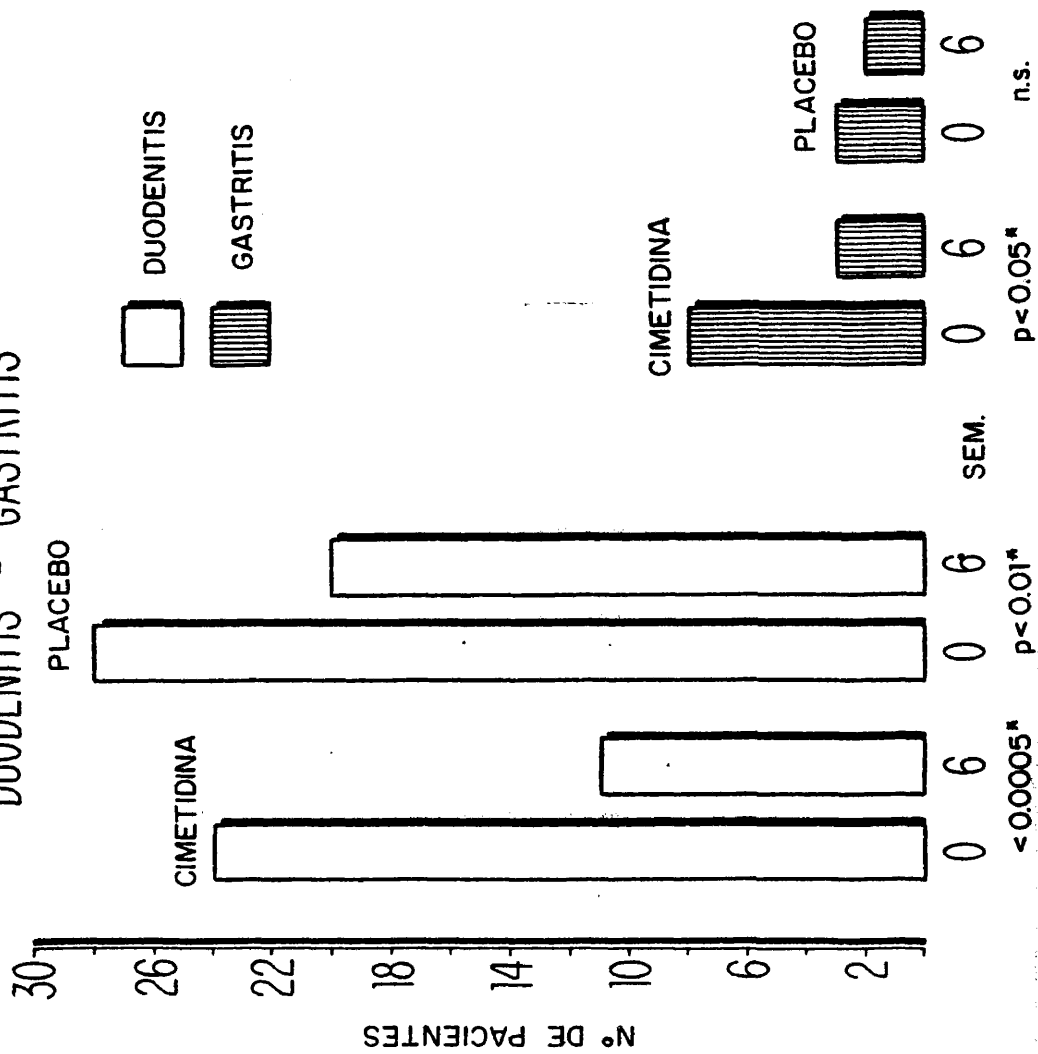


TABLA 110

HERNIA HIATAL & ESOFAGITIS & REFLUJO GASTROESOFAGICO

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	Hernia	Esofagitis		R. gastroesofagico	
	<u>hiatal</u>	<u>sem-0</u>	<u>sem-6</u>	<u>sem-0</u>	<u>sem-6</u>
C-1	SI	SI	SI	SI	SI
C-2	NO	NO	NO	NO	NO
C-3	SI	NO	SI	NO	SI
C-4	NO	NO	NO	NO	NO
C-5	SI	NO	NO	NO	NO
C-6	NO	NO	NO	NO	NO
C-7	NO	NO	NO	NO	NO
C-8	NO	NO	NO	NO	NO
C-9	NO	NO	NO	NO	NO
C-10	SI	NO	NO	NO	NO
C-11	NO	NO	NO	NO	NO
C-12	SI	SI	NO	SI	NO
C-13	SI	NO	SI	NO	SI
C-14	SI	NO	NO	NO	NO
C-15	SI	NO	NO	NO	NO
C-16	NO	NO	NO	NO	NO
C-17	NO	NO	NO	NO	NO
C-18	NO	NO	NO	NO	NO
C-19	SI	SI	SI	SI	SI
C-20	NO	NO	NO	NO	NO
C-21	NO	NO	NO	NO	NO
C-22	NO	NO	NO	NO	NO
C-23	SI	SI	NO	SI	SI
C-24	NO	NO	NO	NO	NO
C-25	SI	SI	NO	SI	SI
C-26	NO	NO	NO	NO	NO
C-27	NO	NO	NO	NO	NO

TABLA 111

HERNIA HIATAL & ESOFAGITIS & REFLUJO GASTROESOFAGICO

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	Hernia	Esofagitis		R. gastroesofagico	
	<u>hiatal</u>	<u>sem-0</u>	<u>sem-6</u>	<u>sem-0</u>	<u>sem-6</u>
P-1	NO	NO	NO	NO	NO
P-2	SI	NO	NO	NO	NO
P-3	NO	NO	NO	NO	NO
P-4	NO	NO	NO	NO	NO
P-5	SI	SI	NO	SI	NO
P-6	SI	SI	SI	SI	SI
P-7	SI	SI	NO	SI	SI
P-8	NO	NO	NO	NO	NO
P-9	NO	NO	NO	NO	NO
P-10	NO	NO	NO	NO	NO
P-11	NO	NO	NO	NO	NO
P-12	NO	NO	NO	NO	NO
P-13	SI	SI	NO	SI	NO
P-14	SI	NO	NO	SI	SI
P-15	NO	NO	NO	NO	NO
P-16	SI	SI	NO	SI	SI
P-17	NO	NO	NO	NO	NO
P-18	NO	NO	NO	NO	NO
P-19	NO	NO	NO	NO	NO
P-20	NO	NO	NO	NO	NO
P-21	SI	SI	NO	SI	NO
P-22	NO	NO	NO	NO	NO
P-23	NO	NO	NO	NO	NO
P-24	SI	SI	NO	SI	SI
P-25	SI	SI	SI	SI	SI
P-26	SI	SI	NO	SI	SI
P-27	NO	NO	NO	NO	NO
P-28	SI	SI	NO	SI	SI
P-29	NO	NO	NO	NO	NO
P-30	SI	SI	SI	SI	SI
P-31	NO	NO	NO	NO	NO

ESOFAGITIS

	<u>cimetidina</u>	<u>placebo</u>
total	5	11
<u>sem-0</u>	$\chi^2=2,07$ $0,10 > p > 0,05$	
curados	4	8
	$\chi^2=0,64$ $p > 0,40$	
total	3	3
<u>sem-6</u>	$\chi^2=0,03$ $p > 0,80$	
curados	2	1
	$\chi^2=0,66$ $p > 0,40$	

-----o o o-----

	<u>semana-0</u>	<u>semana-6</u>
cimetidina	$\chi^2=0,58$; $p > 0,40$	
placebo	$\chi^2=5,90$; $p < 0,01$	

-----o o o-----

REFLUJO BILIAR

<u>CLAVE</u>	R. biliar		<u>CLAVE</u>	R. biliar	
	<u>sem-0</u>	<u>sem-6</u>		<u>sem-0</u>	<u>sem-6</u>
C-9	SI	SI	P-8	SI	SI
C-11	SI	SI	P-15	SI	SI
C-18	SI	SI	P-16	SI	SI
C-19	SI	SI	P-17	SI	SI
C-20	SI	SI			
C-21	SI	SI			
C-25	SI	SI			
C-26	SI	SI			

----- o o o -----

TABLA 114

REFLUJOS : GASTROESOFAGICO & BILIAR

	REFLUJO		REFLUJO	
	GASTROESOFAGICO		BILIAR	
	C	P	C	P
<u>sem-0</u>				
total	5	12	8	4
	$X^2=2,84$		$X^2=2,46$	
	$p < 0,05$		$0,10 > p > 0,05$	
curados	2	7	4	3
	$X^2=0,47$		$X^2=0,68$	
	$p > 0,40$		$p > 0,40$	
<u>sem-6</u>				
total	5	9	8	4
	$X^2=0,87$		$X^2=2,46$	
	$p > 0,30$		$0,10 > p > 0,05$	
curados	2	4	4	1
	$X^2=0,83$		$X^2=0,68$	
	$p > 0,30$		$p > 0,40$	

----- o o o -----

TRABAJO Y ENFERMEDAD ULCEROSA DUODENAL: INFLUENCIAS MUTUAS

En este punto hemos analizado una doble vertiente; de una parte, la influencia que puede tener el tipo de trabajo como factor desencadenante o coadyuvante en la aparición de la U.D.; y por otra parte, hemos intentado averiguar hasta qué punto la enfermedad U.D. es causa de absentismo laboral. Además hemos estudiado la correlación que pudiera existir entre la curación con el tipo de trabajo y con el hecho de estar o no trabajando.

Profesión: Tablas 115 y 116

Entre nuestros pacientes hay seis amas de casa, un estudiante y cinco jubilados; el resto hasta un total de 46 enfermos forma parte de la población activa, si bien siete de ellos, en el momento del brote de la enfermedad no estaban trabajando; cinco por coincidir con su periodo vacacional y dos por encontrarse en situación de paro.

Los cargos administrativo-ejecutivos son los que abundan más, ya que representan el doble de los que le siguen en frecuencia: amas de casa, obreros de la construcción, camioneros; mecánicos; profesiones liberales, jubilados y otros. Ninguno de los pacientes desempeñaba su profesión con carácter autónomo.

Absentismo laboral:

El total de días que dejan de trabajar nuestros pacientes es de 530, que constituye un promedio de 14,7 días por paciente asalariado (530/39). Han sido dados de baja laboral 14 enfermos,

Lo que constituye un 36% de los que representan nuestra población asalariada. El tiempo medio que han estado dados de baja laboral ha sido de 5 semanas por cada paciente. Interesa señalar que este periodo de baja laboral no está plenamente justificado en el 64% (9/14) de ellos, y decimos esto tanto ateniendonos a los datos objetivos de la exploración clínica como, en muchas ocasiones, a las manifestaciones del propio paciente, el cual deseaba reintegrarse a su trabajo y esto, en cambio, no le era permitido por su médico de cabecera.

Distribución del conjunto de los pacientes, haciendo referencia a los que dejan de trabajar con motivo de padecer la enfermedad ulcerosa:

	<u>Cimetidina</u>	<u>Placebo</u>
- Con trabajo remunerado	19	20
- Trabajadores en periodo vacacional	3	2
- Amas de casa y estudiantes	3	4
- Jubilados	1	4
- Sin trabajo (parados)	<u>1</u>	<u>1</u>
	27	31

Dejan de trabajar con motivo de padecer la enfermedad:

Grupo cimetidina: 8

Grupo placebo: 6

Porcentajes de curación en algunos de los grupos más significativos:

	<u>Curación %</u>
- Jubilados y parados	100 %
- Mecánicos	75 %
- Amas de casa, obreros agrícolas y camioneros	50 %
- Administrativos y ejecutivos	45 %
- Obreros de la construcción	40 %

Con respecto a la influencia que pudiera ejercer la situación de descanso laboral con respecto a la curación, nosotros no hemos observado que este hecho tenga un valor significativo:

	<u>Población activa</u>	
	<u>curan (nº)</u>	<u>no curan (nº)</u>
- Siguen trabajando	13	12
- Dejan de trabajar	4	10

$$\chi^2 = 2; 0,10 > p > 0,05$$

Esto, naturalmente, debe de interpretarse teniendo en cuenta que los pacientes que dejan de trabajar y curan no son más graves que los que curan y siguen trabajando. Tampoco hay diferencias en cuanto a la curación en función del tratamiento. Tabla - 117.

T R A B A J O

CLAVE	profesión	Grupo C (cimetidina)	
		absentismo laboral(sems)	¿atribuible a los síntomas?
C-1	mecanico	NO	
C-2	portero	NO	
C-3	pulidor	SI (4)	NO (permiso)
C-4	jubilado		
C-5	S.L.		
C-6	camionero	SI (1)	SI
C-7	camionero	NO	
C-8	camionero	NO	
C-9	comerciante	SI (2)	NO (permiso)
C-10	administrativo	SI (8)	SI (?)
C-11	comerciante	NO	
C-12	estudiante		
C-13	ingeniero	NO	
C-14	administrativo	NO	
C-15	fontanero	NO	
C-16	comerciante	SI (2)	SI
C-17	S.L.		
C-18	electricista	SI (8)	SI (?)
C-19	obrero construc.	SI (112)	NO (parado)
C-20	mecanico	NO	
C-21	obrero construc.	NO	
C-22	decorador	SI (3)	NO (permiso)
C-23	delineante	SI (4)	SI
C-24	administrativo	SI (8)	SI (?)
C-25	calefactor	SI (8)	SI (?)
C-26	administrativo	NO	
C-27	administrativo	SI (4)	SI

----- o 0 o -----

TABLA 116

T R A B A J O

Grupo P (placebo)

<u>CLAVE</u>	<u>profesión</u>	<u>absentismo laboral(sems)</u>	<u>¿atribuible a los síntomas?</u>
P-1	peluquero	SI (8)	SI (?)
P-2	obrero agrícola	SI (4)	NO (permiso)
P-3	S.L.		
P-4	impresor	SI (7)	SI (?)
P-5	jubilado		
P-6	ejecutivo	NO	
P-7	administrativo	NO	
P-8	administrativo	SI(4)	SI
P-9	mecanico	NO	
P-10	mecanico	NO	
P-11	obrero construc.	SI (80)	NO (parado)
P-12	calderero	NO	
P-13	administrativo	NO	
P-14	obrero construc.	SI (8)	SI (?)
P-15	metalurgico	NO	
P-16	funcionario	SI (6)	SI(?)
P-17	camarero	NO	
P-18	S.L.		
P-19	S.L.		
P-20	litografo	NO	
P-21	jubilado		
P-22	administrativo	NO	
P-23	modista	NO	
P-24	S.L.		
P-25	obrero construc.	SI (4)	NO (permiso)
P-26	guardajurado	NO	
P-27	camionero	NO	
P-28	jubilado		
P-29	mecanico	SI (4)	SI (?)
P-30	obrero agrícola	NO	
P-31	jubilado		

TABLA 117

CURADOS

	Trabajan	No trabajan
cimetidina	7	9
placebo	6	8

$\chi^2=0,002$; $p > 0,95$

PLACEBO

	curan	no curan
trabajan	6	8
no trabajan	8	9

$\chi^2=0,05$; $p > 0,90$

CIMETIDINA

	curan	no curan
trabajan	7	5
no trabajan	9	6

$\chi^2=0,007$; $p > 0,90$

TABACO Y ALCOHOL

Hemos investigado sobre la posible influencia que estos dos hábitos pueden tener en la evolución de la enfermedad ulcerosa duodenal y estos son los resultados que hemos encontrado:

Consumo de tabaco: Tablas 118 y 119

El porcentaje de fumadores es mayor en el grupo tratado con cimetidina, 48% (13/27) que en el grupo que recibe placebo, 22% (7/31), y la diferencia es significativa, $p < 0,025$. La cifra media de cigarrillos consumidos por día es igual para los fumadores de ambos grupos, y equivale aproximadamente a unos 30 al día. Con respecto a la evolución, no existe diferencia significativa al comparar los pacientes que curan y los que no curan entre los fumadores de ambos grupos, cimetidina y placebo; y tampoco la hay al comparar entre los fumadores del grupo placebo y los no fumadores de este mismo grupo. Sin embargo, los pacientes no fumadores del grupo tratado con cimetidina constituyen el conjunto más numeroso de todos los curados (78%), con diferencia significativa con respecto a los demás. Tabla 119

Consumo de alcohol: Tablas 118 y 119

Hay más bebedores en el grupo tratado con cimetidina que en el grupo placebo (C = 4/27; 14% - p = 2/31; 6%) pero la homogeneidad permite comparar ambos grupos, ($p > 0,15$). La tasa general de curación es del 50%. Todos los bebedores eran también fumadores.

TABLA 118

T A B A C O & A L C O H O L

<u>CLAVE</u>	<u>Fumador</u>	<u>Bebedor</u>	<u>CLAVE</u>	<u>Fumador</u>	<u>Bebedor</u>
C-1	NO	NO	P-1	NO	NO
C-2	SI	SI	P-2	NO	NO
C-3	SI	NO	P-3	NO	NO
C-4	NO	NO	P-4	NO	NO
C-5	SI	NO	P-5	SI	NO
C-6	SI	NO	P-6	NO	NO
C-7	SI	NO	P-7	NO	NO
C-8	SI	SI	P-8	NO	NO
C-9	NO	NO	P-9	NO	NO
C-10	NO	NO	P-10	NO	NO
C-11	SI	NO	P-11	NO	NO
C-12	NO	NO	P-12	SI	NO
C-13	SI	SI	P-13	NO	NO
C-14	SI	NO	P-14	NO	NO
C-15	NO	NO	P-15	NO	NO
C-16	NO	NO	P-16	NO	NO
C-17	NO	NO	P-17	NO	NO
C-18	SI	NO	P-18	NO	NO
C-19	SI	NO	P-19	NO	NO
C-20	SI	NO	P-20	SI	NO
C-21	NO	NO	P-21	SI	NO
C-22	SI	SI	P-22	NO	NO
C-23	NO	NO	P-23	NO	NO
C-24	NO	NO	P-24	NO	NO
C-25	NO	NO	P-25	SI	SI
C-26	NO	NO	P-26	NO	NO
C-27	NO	NO	P-27	NO	NO
			P-28	SI	SI
			P-29	NO	NO
			P-30	NO	NO
			P-31	NO	NO

----- o o o -----

TABLA 119

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE TABACO

	<u>nº</u>	<u>curan</u>	<u>no curan</u>	
cimetidina-no fumadores	14	11(78%)	3	$\chi^2 = 4,49; p < 0,025$
cimetidina-fumadores	13	5	8	
placebo-fumadores	7	4	3	$\chi^2 = 0,64; p > 0,20$
placebo-no fumadores	24	10(42%)	14	$\chi^2 = 0,52; p > 0,20$

~Comparación entre la curación de los pacientes no fumadores:

Cimetidina - Placebo

$\chi^2 = 4,87; p < 0,025$

INFLUENCIA DEL CONSUMO DE ALCOHOL

	<u>nº</u>	<u>curan</u>	<u>no curan</u>	
cimetidina-no bebedores	23	14	9	$\chi^2 = 0,16; p > 0,30$
cimetidina-bebedores	4	2	2	$\chi^2 = 0; p = 1$
placebo-bebedores	2	1	1	$\chi^2 = 0,02; p > 0,70$
placebo-no bebedores	29	13(45%)	16	

CONSUMO DE ANTIACIDO

Son dos las cosas que más nos interesan de este apartado:

- a) el número de pacientes que toman antiácido
- b) cantidad de antiácido que consumen

Tablas 122 y 123.

En las Tablas 120 y 121 se refleja el consumo de antiácido por los pacientes de cada grupo, tanto antes de iniciar el tratamiento como durante el mismo, y en la Fig. 8 representamos mediante una gráfica el consumo de antiácido por la totalidad de los pacientes, y en otra gráfica representamos a los pacientes que curan y que, a su vez, toman antiácido.

El 70% de nuestros pacientes toman antiácido antes de iniciar el tratamiento, aunque, en general, es muy poca la cantidad que consumen, alrededor de unos 45 ml - 60 ml por día. El antiácido que con mayor frecuencia consumen suele ser un compuesto de aluminio y magnesio. Durante las seis semanas de tratamiento el consumo desciende en la totalidad de los enfermos, pero este hecho es más notorio entre los pacientes del grupo cimetidina y sobre todo se hace más patente en la 2ª semana de tratamiento, aunque la diferencia no llega a ser significativa. En el grupo cimetidina son menos los pacientes que consumen antiácido desde el momento en que inician el tratamiento, y la diferencia es significativa con respecto al grupo placebo en la 2ª semana ($p < 0,05$). Fig. 8.

Y esta diferencia se hace aún más manifiesta para los pacientes que curan del grupo cimetidina en este mismo momento ($p < 0,025$). Fig. 8. Al finalizar la sexta semana sólo consumen antiácido el 24% de los enfermos.

TABLA 120

CONSUMO DE ANTIACIDO (cantidad media del número de
tomas por día - 1 toma=15ml -)

Grupo C (cimetidina)

<u>CLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
C-1	4	0	0	0
C-2	3	0	0	0
C-3	2	0	0	0
C-4	1	0,07	0	0
C-5	3	0	0,14	0,07
C-6	3	0,07	0	0
C-7	8	0	0	0
C-8	0	0	0	0
C-9	0	0	0	0
C-10	3	0	0	0
C-11	3	0	0	0,29
C-12	0	0,21	3	3
C-13	3	0	0	0
C-14	3	0	0	0
C-15	8	0	0	0
C-16	5	0	0	0
C-17	3	0	0	0
C-18	0	0	0	0
C-19	4	0	0	0
C-20	0	0	0	0
C-21	0	0	0	0
C-22	0	0	0	0
C-23	3	0	0	0
C-24	6	0	0	0
C-25	4	0	0,07	0,07
C-26	6	0	0	0
C-27	0	0	0	0

nº:	19	3	3	4
\bar{x} =	3,94	0,14	1,07	0,85
SD =	1,87	0,09	1,67	1,43
SEM =	0,44	0,07	1,18	0,82

TABLA 121

CONSUMO DE ANTIACIDO (cantidad media del número de
tomas por dia - 1 toma=15ml -)

Grupo P (placebo)

<u>GLAVE</u>	<u>semana-0</u>	<u>semana-2</u>	<u>semana-4</u>	<u>semana-6</u>
P-1	0	0	0	0,07
P-2	4	0	0	0
P-3	1	0	0,29	0
P-4	5	0	0	0,24
P-5	3	4	4	6
P-6	3	0	0	0
P-7	1	0	0	0
P-8	0	0	0	0
P-9	0	0	0	0
P-10	3	0,14	0	0
P-11	6	1	0,14	0,21
P-12	4	0	4	4
P-13	2	0,29	1	3
P-14	3	0,21	0,21	0,21
P-15	0	0	0	0
P-16	4	0	0	0
P-17	0	0	4	0
P-18	3	5	0,57	0,57
P-19	0	0,21	0	0
P-20	0	0	0	0
P-21	4	0,21	0	0
P-22	0	0	0	0
P-23	3	0	0	0
P-24	5	0,43	0	0
P-25	4	0	0	0
P-26	0	0	0	0
P-27	3	0	0	0
P-28	6	4	0	3
P-29	4	0	0	2
P-30	3	0	0	0
P-31	4	0	0	0

nº:	22	9	8	10
\bar{x} =	3,54	1,70	1,77	1,92
SD =	1,30	2,01	1,86	2,03
SEM =	0,28	0,71	0,70	0,67

TABLA 122

<u>EANTIDAD DE ANTIACIDO CONSUMIDO: nº de tomas por día</u>			
<u>(pacientes) (antiácido)</u>			
	<u>nº</u>	<u>x̄</u>	<u>SEM</u>
Cimetidina	19	3,94	0,44
<u>sem-0</u>			t=0,83; v=39; p > 0,15
Placebo	22	3,54	0,28
Cimetidina	3	0,14	0,07
<u>sem-2</u>			t=1,23; v=10; p > 0,10
Placebo	9	1,70	0,71
Cimetidina	3	1,07	1,18
<u>sem-4</u>			t=0,52; v=9; p > 0,20
Placebo	8	1,77	0,70
Cimetidina	4	0,85	0,82
<u>sem-6</u>			t=0,90; v=12; p > 0,15
Placebo	10	1,92	0,67

----- o o o -----

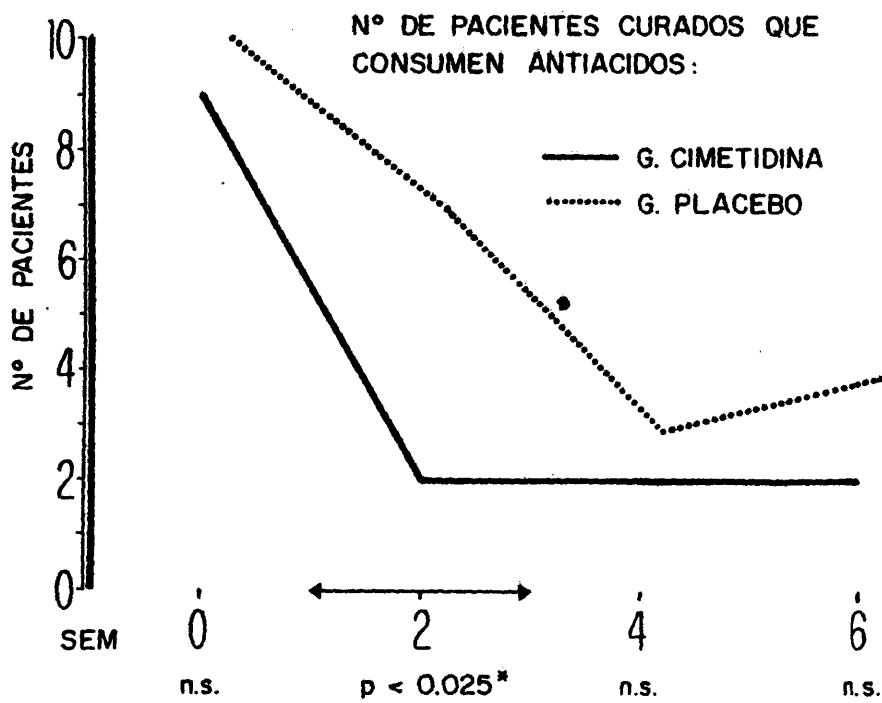
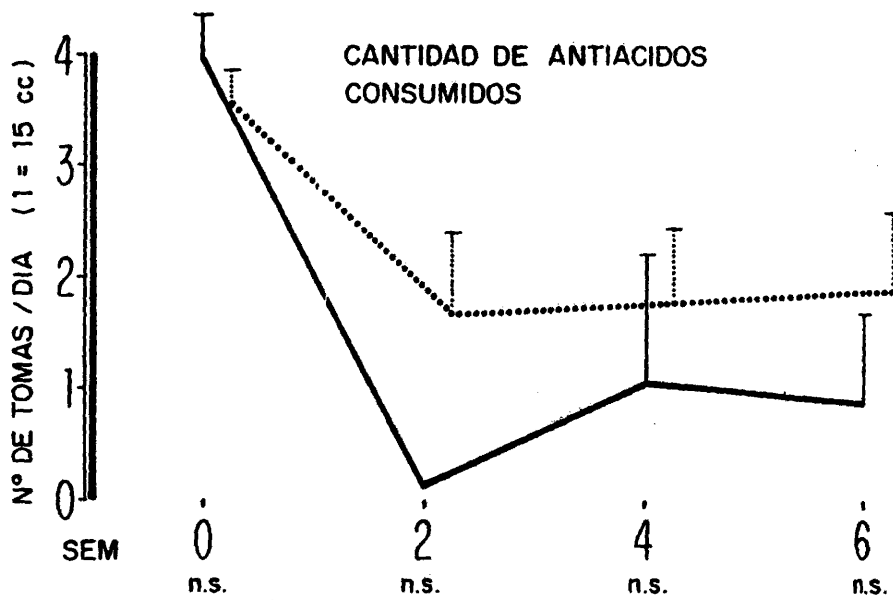
TABLA 123

NUMERO DE PACIENTES QUE CONSUMEN ANTIACIDO

	<u>cimetidina</u>	<u>placebo</u>	
total	19	22	$\chi^2=0,002$; $p > 0,99$
<u>sem-0</u>			
curados	9	10	$\chi^2=0,74$; $p > 0,30$
total	3	9	$\chi^2=2,82$; $p < 0,05$
<u>sem-2</u>			
curados	2	7	$\chi^2=5$; $p < 0,025$
total	3	8	$\chi^2=2,02$; $0,10 > p > 0,05$
<u>sem-4</u>			
curados	2	3	$\chi^2=0,35$; $p > 0,50$
total	4	10	$\chi^2=2,39$; $0,10 > p > 0,05$
<u>sem-6</u>			
curados	2	4	$\chi^2=1,20$; $p > 0,10$

Fig. 8 286

CONSUMO DE ANTIACIDO



En resumen, el consumo de antiácido es en general escaso en el conjunto de los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Durante el transcurso del mismo, se recomienda a los pacientes que lo tomen sólo si tienen dolor, y de esta manera resulta que del 70% que lo tomaban al principio, solamente lo toman al final el 24% de los enfermos.

Pensamos que la reducción en la toma de antiácido viene dada por la mejoría que experimentan los pacientes al comenzar el estudio. En cuanto a la influencia del consumo de antiácido en la cicatrización de la úlcera, no creemos que éste haya sido un factor importante en nuestros pacientes, ya que es muy poca la cantidad de antiácido que consumen. Lo que sí es evidente es que los pacientes tratados con cimetidina toman menos antiácido que los que reciben placebo y esto se explica por la situación de mayor bienestar que disfrutaban los primeros, independientemente de que su úlcera cicatrice o no.

REACCIONES ADVERSAS AL TRATAMIENTO

Alteraciones hematológicas:

En ninguno de los pacientes se han observado indicios de que hubiesen alteraciones hematológicas del tipo de neutropenia, trombopenia ni anemia hemolítica. En los casos en que había anemia, ésta estaba plenamente justificada por un antecedente de hemorragia digestiva anterior a la instauración del tratamiento.

En definitiva no hemos encontrado ninguna alteración importante en los componentes formes de la sangre.

Parámetros bioquímicos:

Ya hemos expuesto sus resultados anteriormente; comentaremos ahora algunos de ellos por su importancia, en cuanto que a veces han sido objeto de variación en los pacientes que toman cimetidina. Fundamentalmente nos ocuparemos de los que nos informan sobre la función hepática, renal y páncreas endocrino.

Transaminasas.-

En el grupo cimetidina sólo hay un paciente que, teniendo previamente un valor normal de TGP, sufre una ligera elevación de esta enzima en la 2ª semana del tratamiento (65 mU/ml), normalizándose las determinaciones en las siguientes semanas. En otros dos pacientes que muestran una muy discreta elevación de esta enzima desde antes de iniciar el tratamiento, la TGP se normaliza al final de las seis semanas. Ningún paciente sufre alteración de la TGO.

En el grupo que recibe placebo hay 5 enfermos que muestran valores algo elevados de la TGP antes de iniciar el tratamiento, Tabla 61 (P-9, P-21; P-23; P-26; y P-31), y se normalizan las determinaciones durante las siguientes semanas. En una enferma en la que persistió la elevación de la TGP y TGO al final del tratamiento, pudimos comprobar, mediante estudio histológico, que tenía una hepatitis crónica activa (P-19).

Fosfatasa alcalina.-

Ningún paciente tratado con cimetidina muestra alteración de esta enzima, y sólo la tiene elevada uno de los enfermos del grupo placebo, durante los controles realizados las semanas 2ª y

4ª. Se trata de un varón de 77 años (P-31), que también tenía una ligera elevación de la TGP y de la colemia en el control inicial, sem-0.

Colemia.-

En el grupo cimetidina solo hay un paciente que presente alteración de este parámetro, y se trata de una mínima elevación, 1,6 mg% en la fase previa al tratamiento que se normaliza durante el mismo (C-20). En el grupo placebo hay dos pacientes que muestran valores de colemia de 1,3 mg% en la semana 0; y posteriormente disminuyen. En resumen podemos afirmar que la colemia resulta prácticamente inalterada en el conjunto de los pacientes.

Nitrógeno uréico sérico.-

Antes de iniciar el tratamiento tienen valores superiores al normal cuatro pacientes en el grupo placebo y seis en el grupo cimetidina, Tablas 72 y 73. No obstante, las elevaciones sobre el valor límite son de escasa magnitud, ya que oscilan alrededor de los 32,5 mg%. En uno de los pacientes del grupo placebo y en tres del grupo cimetidina se normaliza este parámetro al llegar a la sexta semana de tratamiento. Solo un paciente de cada grupo sufre elevación del nitrógeno uréico habiendo mostrado en el control previo al tratamiento una cifra normal del mismo (P-9 y C-21), y en ambos enfermos la elevación es mínima, ya que como mucho supera en 4 mg% al límite máximo (31 mg%).

Tanto la creatinina como el ácido úrico séricos permanecen dentro de los límites normales durante todo el tiempo que dura el estudio en cada uno de los pacientes del grupo placebo y solamen-

te hay dos pacientes en el grupo cimetidina que tienen valores superiores al normal (C-23 y C-26); en ambos, la elevación de la creatinina tiene lugar en la sexta semana del tratamiento y se normaliza una semana después de haberlo finalizado. Tabla 76.

Glucemia.

Todos los pacientes del grupo cimetidina muestran valores normales de la glucemia en cada uno de los controles que se les realiza. En el grupo placebo hay dos pacientes con diabetes mellitus que tienen una cifra moderadamente elevada de la glucemia (P-18 y P-31), y un paciente que previamente no había sido diagnosticado de diabetes, también tiene una glucemia, en el momento inicial superior al límite normal (P-28 = 137 mg%). En todos ellos la glucemia desciende durante el tratamiento, manteniéndose dentro de límites normales.

Otros parámetros.

En todos los pacientes el resto de los parámetros bioquímicos investigados se mantienen siempre dentro de los límites normales. Tablas 58 - 87.

Orina.

Como ya exponíamos al referir con detalle los resultados, las alteraciones del sedimento y los elementos anormales hallados en la orina de algunos de los pacientes, se debían en unos casos a infección urinaria y en otros a diabetes mellitus y renal.

Alteraciones sintomáticas.-

En el grupo placebo hay tres pacientes que sufren alteraciones de su estado general durante el tratamiento:

P-3: En la 2ª semana se quejó de cefalea y sensación de inestabilidad. En la 4ª semana sufrió de insomnio.

P-4: En la 2ª semana tuvo acufenos, que relacionaba con la toma de los últimos comprimidos del día.

P-12: En la 2ª semana se quejó de epigastralgia, que le aparecía después de la toma de los comprimidos; esto le sucedió especialmente durante los días 7, 8, 9 y 10 del tratamiento.

En el grupo cimetidina solamente hay un paciente que refiera molestias:

C-25: En la 4ª semana sufre, ocasionalmente, de astenia, mareo y sudoración, que coinciden con la toma de los comprimidos.

En los cuatro pacientes, las molestias reseñadas cedieron espontáneamente, de manera que en la sexta semana, ninguno de ellos las padecía.

SECRECION GASTRICA

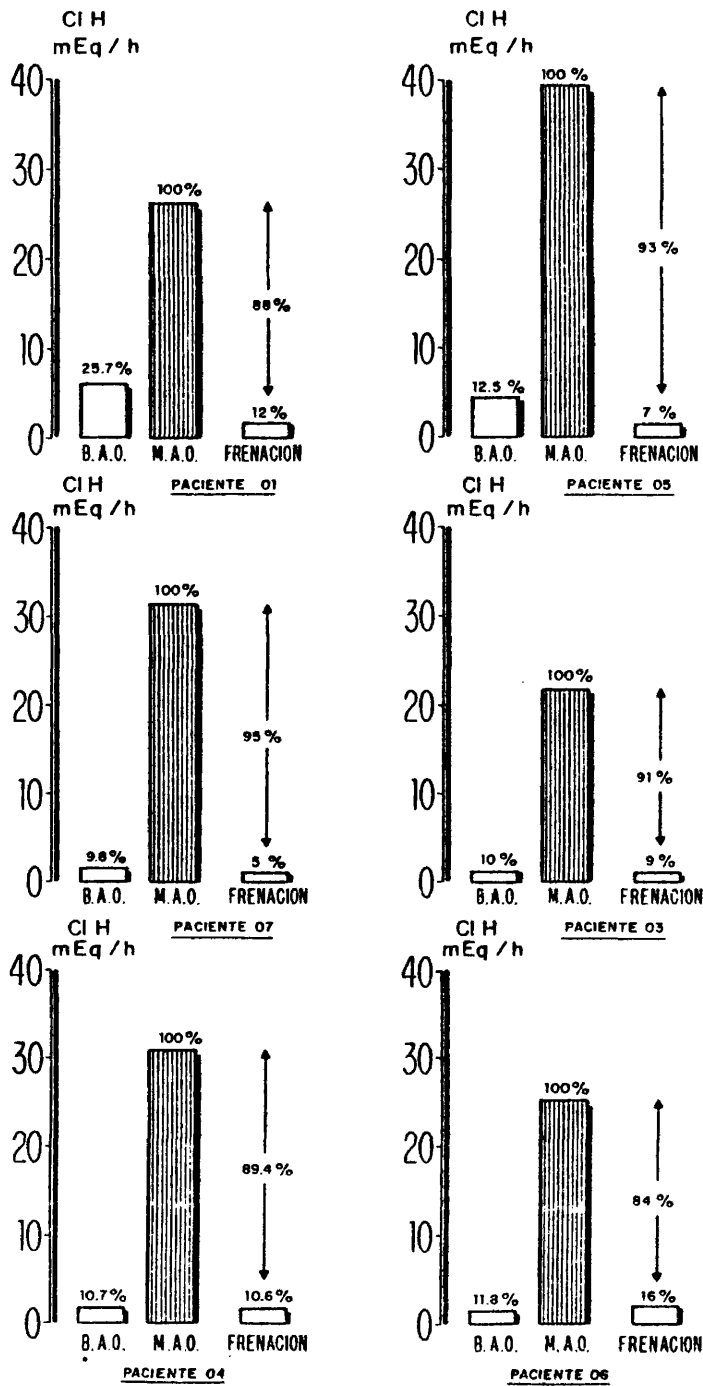
En seis de los primeros pacientes que entraron a formar parte del estudio, se estudió la concentración del ClH del jugo gástrico en condición basal (BA.0) y después del estímulo con pentagastrina. En general el B.A.0 mostró unos valores normales e incluso bajos: $4 \pm 1,7$ mEq/h ($\bar{x} \pm SD$). El estímulo con pentagastrina provocó un incremento medio en la concentración del ClH de 30 mEq/h (MA0) ($30 \pm 5,55$; $\bar{x} \pm SD$). El porcentaje de frenación en la secreción de ácido clorhídrico conseguida después de administrar 200 mg de cimetidina por vía oral fue del 90%, con oscilaciones entre un 94% y un 86% ($\bar{x} \pm SD$).

Tabla -124-

<u>Paciente</u>	<u>B.A.0</u> <u>mEq/h</u>	<u>M.A.0</u> <u>mEq/h</u>	<u>Frenación</u> <u>mEq/h- %</u>
01	7,17	27,90	3,42 (88)
03	2,39	23,50	2,19 (91)
04	3,40	31,80	3,37 (89,4)
05	4,83	38,60	2,72 (93)
06	3,00	25,3	4,06 (84)
07	3,24	32,9	1,67 (95)

Fig. 9

SECRECION GASTRICA



SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA DUODENAL.-

En la tabla 19 reflejamos la severidad de cada paciente, y en la tabla 20 representamos la incidencia de estos tres tipos de severidad: leve, moderada y grave; y lo hacemos en el conjunto de los pacientes y en los pacientes que curan de cada uno de los dos grupos: cimetidina y placebo.

La mayoría de los enfermos están incluidos en el grado moderado de severidad, (52%) y el conjunto de los pacientes "leves" es menor que el de los "graves": 14% - 34%.

Es de destacar la alta incidencia de enfermos que cumplen los criterios de la categoría de máxima severidad: $20/58 = 34\%$. El número de estos enfermos de la categoría "grave" que hay en el grupo placebo, supera en más del doble al de los mismos en el grupo cimetidina: P = 14; C = 6; y esta diferencia es significativa, ($p < 0,05$). Los pacientes cuya severidad es leve o moderada se distribuyen de modo homogéneo en ambos grupos, cimetidina y placebo. Fig. 10.

La incidencia de la curación en los diferentes grupos no está siempre en función inversa al grado de la severidad de la enfermedad, y así vemos que si bien curan el 100% de los pacientes "leves", independientemente del tipo de tratamiento que sigan, la curación entre los enfermos graves alcanza un porcentaje que es aproximadamente el doble del que presentan los pacientes cuya severidad al principio, fue considerada como moderada: G = 60%; M = 33%, Tabla 20. Los pacientes cuya severidad fue calificada, al inicio, de moderada o de grave y son tratados con cimetidina, cu--

Fig. 10

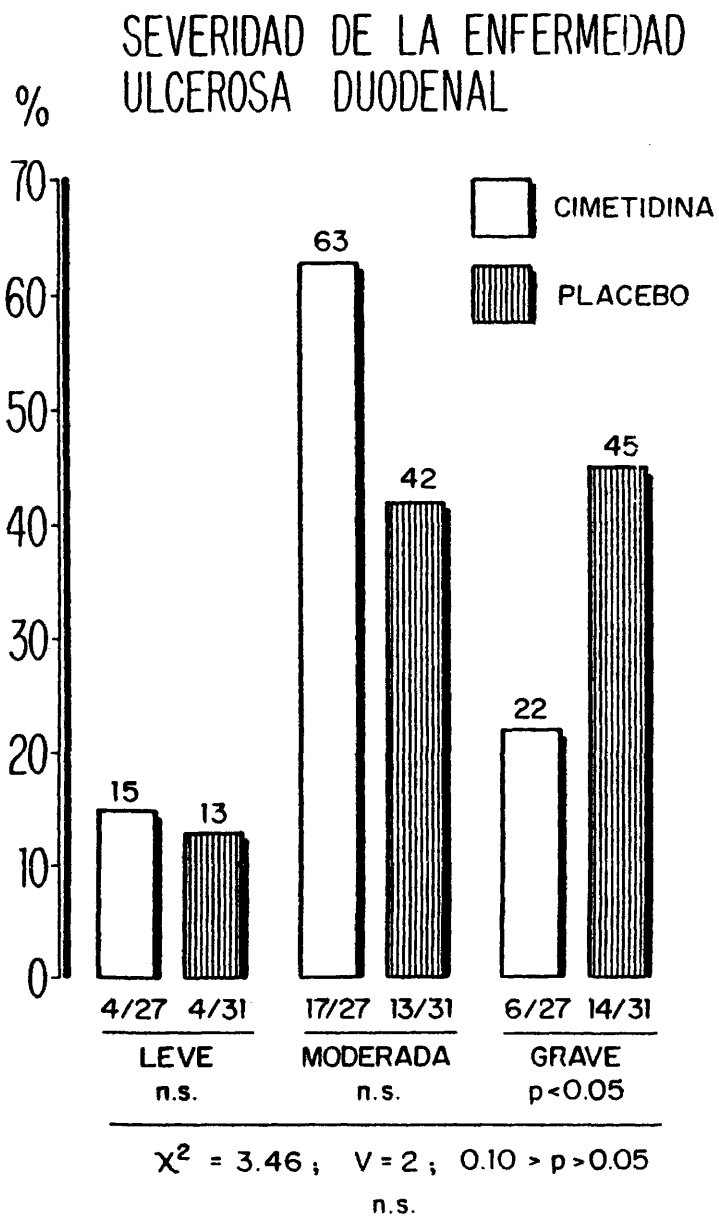
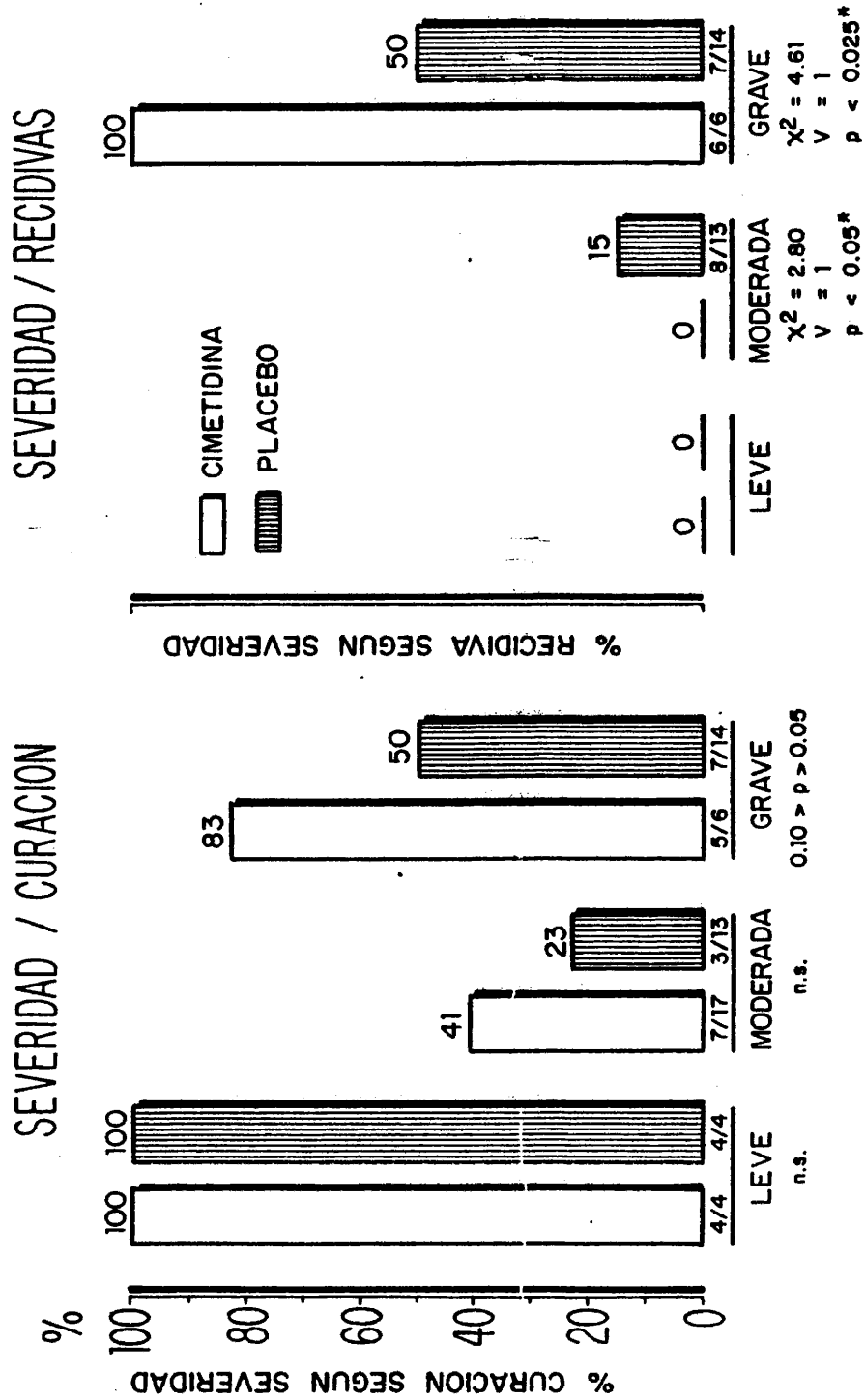


Fig. 11



ran en un porcentaje que casi supera en dos veces al alcanzado con el placebo. No obstante, considerando la totalidad de los enfermos, esta diferencia no alcanza significación estadística.

Fig. 11

En resumen, en nuestra serie de pacientes hay una alta incidencia de enfermos cuya categoría de severidad puede considerarse como grave. Los dos grupos, cimetidina y placebo, son homogéneos en cuanto al conjunto de su severidad, aunque los pacientes graves en el grupo placebo superan en dos veces a los del grupo cimetidina. La mayor incidencia de curación se da en los pacientes leves, ya que todos ellos curan, y les siguen en frecuencia los pacientes graves, principalmente los que reciben tratamiento con cimetidina (83%) Fig. 11. Tabla 20.

EVOLUCION DE LOS PACIENTES CURADOS

En la tabla 125 se representan los pacientes que sufren recidiva -primera columna de la izquierda-, agrupándolos según el momento en el que ésta surge: 1º, 3º, 6º, 9º..meses post-tratamiento de seis semanas tras el estudio doble ciego cimetidina versus placebo. En las tres columnas siguientes se recogen el síntoma principal que presentan los pacientes que recidivan: Dolor, hemorragia... En las siguientes dos columnas se anota el tratamiento aplicado post-recidiva, ya sea cirugía o tratamiento médico con cimetidina. En la última columna, a la derecha, expresamos si existe o no una segunda recidiva en estos pacientes y anotamos dentro de un parentesis el tiempo que han perma-

necido asintomáticos después del 2º tratamiento: "2ª recidiva - NO (meses); o el que transcurre hasta que vuelven a recaer:"2ª recidiva - SI (meses). En la fig. 12 representamos la persistencia de la curación después de dos años del tratamiento doble - ciego.

Al mes de finalizar el tratamiento sufren recidiva 3 pacientes del grupo placebo y 1 del grupo cimetidina. En el 2º - control, al cabo de los tres meses, recidivan dos enfermos en cada grupo; al 6º mes lo hacen 3 del grupo cimetidina y 4 del placebo. En los controles realizados en los meses siguientes no se observa ninguna nueva recidiva con respecto a las que ya se han hecho patentes en los primeros 6 meses después de finalizar el tratamiento.

En conjunto, de los 30 pacientes que habían curado al finalizar las seis semanas de tratamiento, han recaído la mitad - de ellos al cabo de los seis meses. Seis enfermos habían tomado cimetidina y los otros nueve placebo. En ningún momento se ob--serva una diferencia significativa a favor de uno u otro grupo. El momento en que las recidivas alcanzan mayor número de pacientes es en el sexto mes (7 enfermos).

Relación de la frecuencia de las recidivas con la valoración inicial de la severidad de la enfermedad.-

En el grupo cimetidina, curan el 83 % de los pacientes cuya enfermedad ulcerosa había sido catalogada como de *pronóstico grave*, y esto sucede tras seis semanas de tratamiento; en el grupo placebo curan el 50% de estos enfermos cuyo pronóstico de en--

fermedad es grave. *Todos estos enfermos* sufren recidiva al cabo de 1 a 6 meses. De manera que el 87% de las recidivas se dan en pacientes con enfermedad grave y el 13% en los que tenían enfermedad de severidad moderada. *Ninguno* de los enfermos cuyo padecimiento ulceroso había sido clasificado como *leve* sufrieron recaída (Fig. 11).

El síntoma predominante que presentaron los pacientes al tiempo de su recaída fue dolor espontáneo en epigastrio (14/15; 93%). En dos de ellos que sufrían además estenosis pilórica, los vómitos también fueron un síntoma prevalente. Sólo en uno de los enfermos el motivo del diagnóstico de la recaída fue una hemorragia en forma de melenas.

El dolor se distribuyó de una manera regular entre los pacientes que recidivan habiendo tomado cimetidina y en los que tomaron placebo. Los dos enfermos que tienen una estenosis pilórica complicando a la enfermedad ulcerosa, habían recibido cimetidina y el paciente que presenta melenas había tomado placebo. Tabla 125.

Evolución de los pacientes tras la segunda recaída.-

ninguno de los 5 enfermos a los que se les sometió a tratamiento quirúrgico después de la recaída, habían sufrido recidiva pasados 22 meses después de la intervención. A tres pacientes que rechazaron el tratamiento quirúrgico se les trató con cimetidina; en todos ellos cicatrizó la úlcera al cabo de seis semanas, pero dos sufrieron recidiva a los seis y ocho meses respectivamente.

Los otros siete pacientes candidatos a un nuevo intento de tratamiento médico, recibieron cimetidina a las dosis y pauta anteriormente expuestas. Todos ellos curaron al cabo de las seis semanas de tratamiento. En dos de ellos, P-28 y P-31, por sus circunstancias especiales de mayor riesgo de recaída, se les mantuvo el tratamiento con cimetidina a dosis de 400 mg/noche. Tabla 125.

De los otros 5 pacientes que hicieron el tratamiento durante seis semanas, tres se mantuvieron sin recidivar al cabo de los 22 meses y otros dos recayeron al cabo de los 6 y 8 meses - respectivamente. Ninguno de los enfermos que siguieron tratamiento con mantenimiento habían recaído 23 meses después de haber curado. Tabla 125.

TABLA 125

EVOLUCION DESPUES DE SEIS SEMANAS DE TRATAMIENTO:

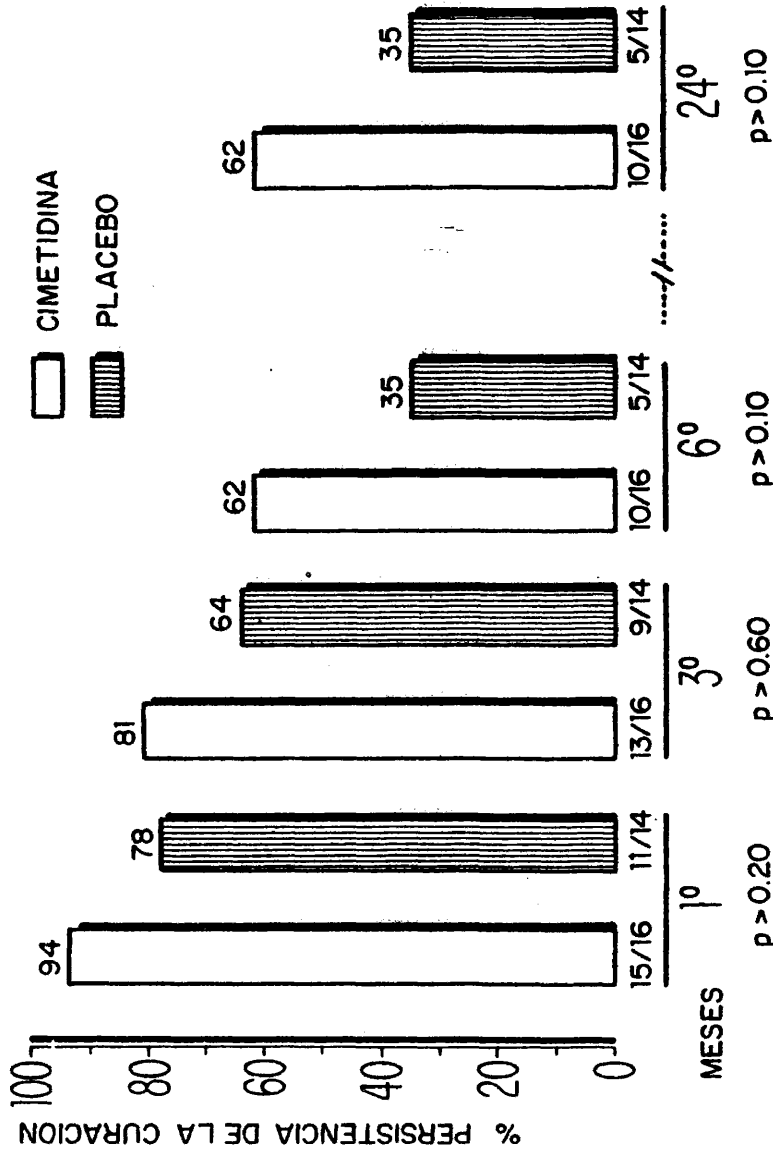
mes	paciente	dolor	estenosis		2º tratamiento:		2ºrecid.
			pilórica	hemorragia	cirugia	cimetidina	
1º	C-16	SI			SI		NO(22)
1º	P-5			SI	SI		NO(23)
1º	P-11	SI			SI		NO(22)
1º	P-21	SI				SI	NO(22)
3º	C-4	SI			lo rechaza	SI	NO(22)
3º	C-19	SI			lo rechaza	SI	SI(6)
3º	P-19	SI				SI	SI(8)
3º	P-28	SI				SI(mant.)	NO(23)
6º	C-18	SI				SI	NO(22)
6º	C-22	SI	SI		SI		NO(24)
6º	C-27	SI	SI(inflam)		lo rechaza	SI	SI(8)
6º	P-13	SI				SI	SI(6)
6º	P-26	SI				SI	NO(22)
6º	P-30	SI			SI		NO(21)
6º	P-31	SI				SI(mant)	NO(24)

----- o O o -----

Fig. 12

ULCERA DUODENAL

PERSISTENCIA DE LA CURACION POST - TRATAMIENTO



302

303

CAPITULO VI

DISCUSION

Cuando comenzamos este estudio en Octubre de 1977, apenas si se había publicado algún trabajo similar que reuniese en su casuística a más de cincuenta pacientes, y hasta el presente no conocemos que se haya comunicado ningún otro que investigue durante dos años el curso que siguen los pacientes ulcerosos duodenales que curan con cimetidina después de un tratamiento durante corto tiempo.

Al plantearnos este trabajo, consideramos de sumo interés para poder juzgar la eficacia del tratamiento de la úlcera duodenal con cimetidina, el que todo paciente que entrase a formar parte en él, fuese clasificado en función de la severidad de su enfermedad ulcerosa, y para ello confeccionamos una tabla de puntuación basada en diversos caracteres clínicos cuya influencia en el curso de la enfermedad es de aceptación general.

Aunque la valoración de la severidad de la enfermedad parezca un hecho obvio, la gran mayoría de los trabajos publicados hasta ahora no hacen mención de ella y así sucede que, por este motivo, la comparación entre los diferentes estudios en ocasiones muestra resultados cuya interpretación se presta a una gran confusión, y esto se debe, en gran parte, a que se carece de un dato fundamental que es saber si los pacientes que los integran son o no en realidad comparables.

Con posterioridad al comienzo de nuestro estudio WASTELL (503) y otros varios autores, han señalado la importancia de este hecho (132) (161) (165).

A - EVALUACION DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD U.D.

Nuestros criterios de valoración de la severidad de la enfermedad ulcerosa duodenal están basados en cinco grandes parámetros:

- 1) Edad del paciente
- 2) Tiempo de duración de la enfermedad U.D.
- 3) Características de los síntomas ulcerosos
- 4) Existencia o no de complicaciones previas y tipo de ellas y, por último
- 5) Coexistencia o no de enfermedades asociadas.

En base a estos criterios de valoración de la severidad de la enfermedad U.D., vamos a comentar las características clínicas de los pacientes que forman parte del estudio.

Edad y sexo: Aunque el sexo del paciente ulceroso no constituye en realidad un factor importante en cuanto a la evolución de la enfermedad, y por ello no lo hemos incluido entre los factores puntuables para definir la severidad, lo que sí es evidente es - que la enfermedad U.D. es mucho menos frecuente entre las mujeres sobre todo las que están en edad pre-menopáusica, que entre los hombres, con una relación que oscila entre 2:3 y 1:10 (163)(299) (365) (452) (462).

En nuestra serie hay ocho mujeres y cincuenta hombres, lo que viene a representar una proporción de 6:1 aproximadamente, que se sitúa dentro de la incidencia que se acepta como habitual.

La edad media de nuestros pacientes fue de 42 años, y en esto también hay una concordancia con los datos de la literatura en la que se señala un incremento en la edad media de los enfermos de U.D. en los últimos veinte años (298) (345) (462) (470).

Tiempo de duración de la enfermedad U.D.-La correlación entre la duración de la enfermedad y su grado de severidad ha sido ampliamente estudiada y, en general, se acepta que tienen peor pronóstico aquellos enfermos en los que la úlcera duodenal sigue dando muestras de actividad después de 5 años y, a partir de aquí, se incrementan notablemente los riesgos de que surjan complicaciones, si es que no las ha habido ya. (74) (210) (290) (446) (497).

La mayoría de nuestros pacientes llevan diagnosticados de U. D. entre uno y veinte años, siendo el tiempo medio de duración de la enfermedad U.D. de unos diez años. En su conjunto, los enfermos que constituyen nuestra serie tienen una antigüedad de padecimiento de la U.D. superior a la que se refleja en la mayoría de los trabajos similares al nuestro (6) (27) (48) (52) (114) (208) (236) (372).

En cuanto al tiempo transcurrido desde que aparece la recidiva de la úlcera o los síntomas ulcerosos, y el momento de empezar el tratamiento, la media es de unas seis semanas, y en esto sí que hay una coincidencia con lo que se comunica en otros estudios (182).

Síntomas ulcerosos.- El 64% de nuestros pacientes sufren de epigastralgia ulcerosa duodenal típica, de carácter pungitivo, no -

irradiada, que calma con la ingesta y con la toma de alcalinos, y que reaparece durante el ayuno, siendo lo más frecuente el que no la padezcan por las mañanas, antes de desayunar. El dolor de aparición diurna es dos veces más frecuente que el dolor nocturno, aunque este último es, en proporción, más intenso. La incidencia del dolor espontáneo en epigastrio entre nuestros enfermos está dentro de los límites inferiores de lo que se considera como habitual en la U.D. (60) (452) (462). En cambio, la distribución respecto al dolor diurno y al nocturno concuerda con lo que es más común en este tipo de pacientes.

En la enfermedad U.D. se dan también otros síntomas, con menor especificidad que la epigastralgia, y que muchas veces son sinónimo de complicación de la úlcera o bien se trata de úlceras duodenales consideradas como atípicas. Un ejemplo de las primeras son las náuseas y los vómitos, tan frecuentes en el caso de la estenosis pilórica, o el dolor que cambia su carácter típico para hacerse constante y rebelde al tratamiento, cuando la úlcera penetra en páncreas. En las úlceras duodenales atípicas: postbulbares, yuxtapilóricas, úlceras gigantes o pseudodiverticulares, la clínica es muy variable, suele predominar el dolor en la región epigástrica, pero sin unas características definidas; también son frecuentes las náuseas y los vómitos, y no es raro que se altere el ritmo intestinal, con especial tendencia a presentar diarrea.

Otros síntomas que podemos encontrar en el paciente con U. D. son: saciedad, flatulencia, pirosis, molestias abdominales di

fusas o imprecisas y estreñimiento.

Entre nuestros enfermos, de estos síntomas de "segundo orden", los más frecuentes son la saciedad, que se da en el 60%, la flatulencia que la tienen el 55%, la pirosis la sufre un 43%, y de molestias abdominales difusas se queja el 34%; en menor proporción también encontramos náuseas, vómitos y estreñimiento. Ninguno de los pacientes presentó diarrea.

Complicaciones previas: Un alto porcentaje de los pacientes (57%), habían sufrido alguna complicación de la úlcera duodenal - en algún momento anterior a la iniciación del estudio. La complicación más frecuente fue la hemorragia, (97%); dos enfermos habían tenido una perforación de la úlcera años atrás y, aunque se les e propuso tratamiento quirúrgico al tiempo de sufrir la recidiva ulcerosa, ellos lo rechazaron; en uno cicatrizó la U.D. después de seis semanas de tratamiento con cimetidina, y en el otro, que había tomado placebo, la úlcera no cicatrizó.

En conjunto, nuestros enfermos muestran en sus antecedentes de enfermedad ulcerosa un índice alto de complicaciones, en esto son comparables a los pacientes de otros estudios como son, el de VENABLES (491), el de BARDHAN, (27) y el de BARBIER (25).

Aquí las diferencias radican en la dosis de cimetidina empleada y en el tiempo que dura el tratamiento, ya que ellos administran 1,2 g o 2 g diarios y lo hacen durante cuatro semanas, - mientras que nosotros utilizamos 1 g al día y durante seis semanas.

No obstante, la mayoría de los trabajos publicados, o no hacen ninguna alusión a la existencia de las complicaciones o exclu-

yen de su estudio a los enfermos que las han tenido (6) (19) (25) (48) (52) (180) (503).

Enfermedades asociadas: El 33% de nuestros pacientes sufren de alguna otra enfermedad además de la úlcera duodenal. En este sentido hemos hecho distinción entre aquellas enfermedades que tienen en si mismas una capacidad ulcerogénica, como son: la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la cirrosis hepática, la insuficiencia renal crónica, las enfermedades cardiovasculares degenerativas..., y aquellas otras entidades con poder ulcerígeno indirecto, fundamentalmente a través de la acción de las drogas empleadas en su tratamiento y estas son, entre otras: la diabetes mellitus, la jaqueca, las enfermedades del colágeno, - las artropatías, etc. (60) (380) (471 bis). Entre los estudios publicados similares al nuestro no hemos encontrado ninguno que haga referencia de modo sistemático y detallado sobre la incidencia de otras enfermedades, además de la úlcera duodenal, entre sus pacientes.

Basandonos en el análisis de los parámetros anteriormente comentados, podemos afirmar que la severidad de la enfermedad U. D. entre nuestros pacientes alcanza una calificación bastante alta, ya que cumplen los criterios de enfermedad grave el 34% de ellos. Esta clasificación se ha llevado a cabo teniendo presente que se trata de enfermos que están a regimen ambulatorio, por ello, cuando nos referimos a que la enfermedad ulcerosa es de caracter grave lo hacemos en función de las peculiaridades de cada paciente: edad, otras enfermedades... etc.; y del curso

evolutivo que ha mostrado la enfermedad hasta el momento de comenzar el estudio.

Como ya comentamos en el capítulo que recoge los resultados, los dos grupos de pacientes, los que toman cimetidina y los que reciben placebo, son homogéneos en cuanto a la edad, sexo, duración de la enfermedad ulcerosa, complicaciones previas y enfermedades asociadas; siendo, por tanto, la severidad comparable en los dos grupos.

B - EFECTO DE LA CIMETIDINA SOBRE LA CURACION DE LA U.D.

Hemos considerado como curada toda úlcera duodenal que cicatriza completamente al cabo de seis semanas, y esto lo confirmamos por endoscopia. Además hemos valorado el que, aún no llegando a curar la úlcera, hubiese una mejoría. Y la mejoría puede venir dada tanto por el alivio de los síntomas, como por el hecho de que haya una reducción en el tamaño inicial de la úlcera, que por lo menos ha de ser de un 50%. De esta manera hemos constatado que el 52% (30/58), del total de los pacientes, habían curado; 59% (16/27) en el grupo cimetidina y 45% (14/31) en el grupo placebo. Experimentaron mejoría, sin llegar a alcanzar la curación el 33% (9/27) de los pacientes que tomaron cimetidina y el 19% (6/31) de los que recibieron placebo. No encontramos diferencia significativa en cuanto a la curación entre los pacientes del grupo cimetidina y los del grupo placebo, y tampoco la hay si consideramos exclusivamente la incidencia de la mejoría en cada grupo. No obstante se aprecia una diferencia alta

mente significativa, ($p < 0,01$), a favor del conjunto de enfermos que curan o mejoran tomando cimetidina, 92% (25/27), frente a los mismos en el grupo placebo, 64% (20/31).

El que no haya una diferencia significativa en cuanto a la curación a favor del grupo cimetidina, hace de nuestro estudio una excepción con respecto a lo que casi es la regla en la inmensa mayoría de los trabajos hasta ahora publicados.

Nuestro porcentaje de pacientes que curan con cimetidina es bajo; en la mayoría de los estudios doble ciego, cimetidina versus placebo, empleando dosis de 1 g/día de cimetidina y manteniendo el tratamiento durante al menos cuatro semanas, el porcentaje de curados suele ser superior al 70% (6) (27) (48) (114) (234) (274) (294) (372).

Sin embargo, los resultados que obtenemos en los pacientes que toman placebo se aproximan bastante más a los que se reflejan en otros trabajos similares (6) (52) (114) (372); en ellos el porcentaje de curación oscila entre el 33% y el 40%. No obstante, conviene señalar que, si bien el porcentaje de curados con cimetidina que se refleja en los varios ensayos, suele oscilar alrededor de unos límites bastante estrechos, no sucede lo mismo con los pacientes que curan tomando placebo, para los que los resultados no son tan uniformes, (42) (171) (366) (421) y así tenemos que, según algunos estudios, curan el 62% BINDER(52), mientras que en otros solamente llegan a curar el 19%, NORTHFIELD (351).

En un intento de explicarnos el por qué de estas discrepancias en los resultados de los diversos trabajos, nos hemos planteado las siguientes cuestiones: En principio todos los pacientes tienen en común, por definición, el padecer de la enfermedad ulcerosa duodenal; luego, por tanto, las diferencias pueden radicar en alguno o algunos de estos puntos:

- 1.- Diferencia en el tratamiento seguido
- 2.- Diferencia en el establecimiento de los criterios de curación
- 3.- Diferencia en la propia naturaleza de los pacientes, (severidad de la enfermedad).

Con respecto al primer punto, resulta obvio que todos los pacientes que integran los diversos estudios, o bien toman cimetidina o bien reciben placebo, y éste es generalmente almidón de maíz. Las dosis de cimetidina tampoco constituyen problema ya que se especifican en todos los trabajos. Queda, por tanto, matizar en cuanto al tratamiento, la influencia que puede ejercer la toma de otros preparados. En esto también hay una completa concordancia en la generalidad de los estudios; los pacientes pueden tomar antiácidos como única medicación con influencia en la curación de la úlcera. Esto es importante, ya que como señala BINDER (52), los enfermos del grupo placebo pueden alcanzar un mayor porcentaje de curación si consumen una gran cantidad de antiácidos, lo cual sucede con sus pacientes, y han sido varios los autores que han confirmado este aserto, entre ellos IPPOLITI (250), que ha comprobado que la curación con antiácido a dosis de 1000 mEq/día no difiere de la que se logra empleando cimetidina a dosis de 0,8 g o de 1,2 g al día; y PETERSON (368) confirma con sus resultados, el e-

fecto beneficioso del tratamiento antiácido en la enfermedad ulcerosa duodenal.

Sin embargo, nosotros no podemos atribuir al consumo de antiácidos la curación de los enfermos que toman placebo, ya que, en general, son muy pocos los pacientes que en cualquier momento los ingieren y también sucede que la cantidad de antiácido que llegan a tomar es sumamente pequeña.

El 70% de nuestros pacientes tomaban antiácido antes de iniciar el estudio, y sólo el 24% lo utilizan al final de la sexta semana de tratamiento. Únicamente hay una diferencia a favor del mayor consumo en el grupo placebo durante las dos primeras semanas, pero la cantidad de antiácido que consumen estos enfermos no alcanza los 30 ml/día, por lo que no puede adjudicar al empleo de antiácidos ningún papel importante en su curación. La diferencia en el empleo del antiácido se explica, en nuestro estudio, por la mayor incidencia del dolor entre los pacientes del grupo placebo con respecto a la del grupo cimetidina durante las dos primeras semanas del tratamiento. Y esto es, porque al igual que en los otros trabajos, se les recomienda a los enfermos que tomen antiácido si tienen dolor.

En relación a cuales hayan sido los criterios de curación establecidos nos justifica, sin lugar a dudas, muchas de las discrepancias entre los resultados obtenidos en varios de los trabajos (162) (254) (521). Ya hemos señalado que nosotros conceptuamos como curada toda úlcera que está completamente cicatrizada al cabo de seis semanas de tratamiento, y ello lo comprobamos me

dian te la realización de una endoscopia. Pues bien, sucede que no son pocos los trabajos publicados en los que la evolución de la úlcera se juzga únicamente por control radiológico (216) (221) - (412) (414) (513).

Nuestra opinión es que la cicatrización de la úlcera únicamente puede ser confirmada con seguridad mediante la exploración endoscópica. La gran mayoría de los autores están de acuerdo en que el estudio radiológico con papilla de bario es muy útil en la clínica cotidiana de la úlcera duodenal (367), pero cuando lo que se pretende es juzgar la eficacia de un determinado tipo de tratamiento de la misma, esto no podrá llevarse a cabo con suficiente garantía de veracidad en cuanto a los resultados si no se emplea el método diagnóstico más seguro para evaluar su efecto y este es el caso de la endoscopia en la enfermedad que nos ocupa (43)(102) (295) (296) (462).

En nuestro estudio, la exploración radiológica resultó de eficacia distinta al considerar su utilidad en el diagnóstico de las úlceras duodenales activas y en las úlceras curadas. En las U. D. activas, el diagnóstico radiológico coincidió con el endoscópico en el 79% de los casos, sin embargo, en las U. D. curadas, el diagnóstico radiológico fue dudoso en el 80% de ellas, y esto se explica porque las radiografías seriadas mostraron en las úlceras curadas una imagen, generalmente, de deformidad duodenal, sin que se pudiera precisar si había o no nicho ulceroso.

En definitiva, la exploración endoscópica es fundamental en este tipo de estudio, pero no basta sólo con unificar el empleo de esta técnica como método diagnóstico, es preciso, además, el es

tablecer un criterio uniforme de curación (306 (425) ya que, si bien, al igual que lo hacemos nosotros, unos autores exigen el que la úlcera esté completamente cicatrizada para considerar que el tratamiento ha tenido éxito, otros, sin embargo, opinan que la simple reducción en el tamaño inicial de la úlcera puede considerarse igualmente como una respuesta totalmente positiva (28); los que defienden este último criterio, basan su postura en el hecho de que a un ritmo de cicatrización semejante, las úlceras de mayor tamaño tardan más tiempo en cicatrizar que las pequeñas, y que, por lo tanto, el que una úlcera no esté completamente cicatrizada al cabo de seis semanas de tratamiento, no justifica el juzgar como fracasado al mismo, ya que posiblemente si éste se prolongase durante mayor tiempo, la úlcera cicatrizaría; además añaden que la evolución natural de la úlcera hacia la curación espontánea tiene lugar con una mayor lentitud que está en dependencia del tamaño de la misma. En este sentido SCHEURER (429) afirma, basandose en estudios endoscópicos, que la vida media de la úlcera duodenal, o lo que es igual, la reducción de su tamaño al 50%; es de 1,9 semanas en los casos de evolución espontánea hacia la curación.

En nuestro estudio, la curación espontánea, en la que sólo puede influir el apoyo psicológico que brinda el médico al paciente, equivale a la que presentan los pacientes del grupo placebo, y en ellos se comprueba que, en relación con el tamaño inicial de la U.D., curan a las seis semanas un porcentaje relativamente más alto de úlceras de menor tamaño -menos de 6 mm de diámetro-, aunque en este mismo grupo hay una úlcera cuyo diámetro

supera 1 cm y también cura. En comparación con el grupo que recibe cimetidina, no hay diferencia significativa entre la curación de las úlceras de igual tamaño, aunque el porcentaje de curaciones sea más elevado que en el grupo placebo.

En todo caso, si se considera que el tiempo de curación de la úlcera está influenciado por el tamaño de la misma, lo aconsejable es el reflejar éste en los trabajos cuyo fin sea el averiguar la eficacia de un tratamiento particular de la úlcera, cosa que hacen muy pocos autores. Y además, ésta sería una forma de comprobar si en realidad existe una correlación entre el tiempo de curación y el tamaño de la úlcera ya que hay muchas dudas a este respecto.

Por último, señalábamos al comentar las diferencias que se observan entre los resultados de los diversos trabajos, el que la razón podría estar en los propios pacientes, ya que, por algún motivo, pudiera ser que representasen muestras de enfermos no comparables. En este sentido WUFL (503) comenta que el curso de la enfermedad ulcerosa duodenal varía de un país a otro e incluso llega a afirmar que esto es lo que explica las diferencias que a veces se encuentran a modo de "bloques" en los resultados de estudios similares hechos en Inglaterra, Estados Unidos, Países Nórdicos o en Alemania (27) (52) (318) (351) (433).

La mayor diferencia radica en la evolución de los pacientes del grupo placebo, que, por otra parte, de algún modo, viene a representar la forma natural de la evolución de la enfermedad U.D.; y así sucede que los pacientes ingleses son los que peor

evolucionan, ya que su porcentaje de curación oscila entre el 19% NORTHFIELD (351) y el 27% BARDHAN (27), y hecho curioso, sin embargo, son los que parecen beneficiarse más del tratamiento con cimetidina, ya que curan alrededor del 80%. La explicación a esta aparentemente notoria diferencia de la evolución de la enfermedad en relación con el lugar en que se ha llevado a cabo el estudio, debe de ser pausadamente meditada y debe de tener en consideración múltiples factores que van desde el riguroso control de los resultados hasta la profundización en la investigación de una larga serie de factores, como son: el lugar de origen de cada uno de los pacientes; si se trata de inmigrantes ¿cuánto tiempo llevan residiendo en el país?; costumbres, hábito de vida..., etc. (298)(299).

Otros autores, como BURLAND (85), sugieren que incluso dentro de cada estudio doble ciego, cuando éste se realiza durante corto tiempo -cuatro o seis semanas- el conjunto de los pacientes que los integran representan dos tipos de enfermos no comparables entre sí, ya que los que curan del grupo cimetidina lo hacen merced a una disminución provocada de su secreción gástrica ácida, cosa que no sucede en el grupo placebo, en el que únicamente influye el momento en que la enfermedad entra en el periodo de remisión espontánea.

Nosotros no estamos totalmente de acuerdo con esta teoría, ya que si los dos grupos, cimetidina y placebo, se considera que en principio son homogéneos, tanto influirá en uno como en otro el que la enfermedad entre en periodo de remisión, lo único que quizás suceda es que los pacientes que toman cimetidina, al disminuir su secreción clorhidropéptica a causa de la misma, están en mejor disposición para que la úlcera cure más rápidamente de lo -

que sucedería si se les dejase a su evolución natural o bien recibiesen placebo.

En otros casos, los resultados distintos se han atribuido a la propia idiosincrasia de la enfermedad ulcerosa, de historia natural tan caprichosa e imprevisible; y en ello se fundamentan para explicar el que, a veces, no se encuentren diferencias entre la curación de los pacientes a los que se les administra cimetidina a dosis de 1 g/día y aquellos otros a los que se les da el doble de esta dosis, 2 g/día (29). Para poder estar de acuerdo con esta afirmación habría que valorar por separado, y en cada uno de los pacientes, la capacidad de inhibición que sobre su secreción clorhidropéptica ejerce la cimetidina a dosis de 1 y de 2 gramos por día, ya que si, como se ha demostrado, con una dosis menor se consigue obtener una inhibición máxima, mayores dosis no mostrarán más eficacia en su acción (64) (75).

Hay otros datos que tampoco figuran reflejados de forma sistemática en la mayoría de los estudios y que, sin embargo en ocasiones, pueden tener influencia sobre la curación. Así sucede que a veces no se especifica si el tratamiento se lleva a cabo en pacientes en régimen ambulatorio o en enfermos hospitalizados. Otras veces lo que queda sin aclarar es si se dan o no normas dietéticas; esto en principio parece ser poco importante, ya que algunos estudios bien controlados han demostrado que la dieta no influye demasiado sobre la curación de la enfermedad ulcerosa; asimismo se ha comprobado que las bebidas que contienen cafeína estimulan la secreción clorhidropéptica en grado similar al de aquellas otras que no la contienen (462); por lo tanto, no

hay razón para suprimir unas y no hacer lo mismo con las demás, lo cual, por otra parte no sería siempre bien aceptado por el paciente. En este mismo orden de cosas se ha podido constatar - que la restricción de las especias, de los zumos de frutas ácidos o de las comidas sazonadas, no tienen una influencia decisiva sobre el curso de la enfermedad. No obstante, todos los autores están de acuerdo en que se le debe de recomendar al paciente que prescinda de tomar aquellos alimentos que habitualmente le sientan mal; con lo cual, lo único que se debe aconsejar al enfermo es el que tome una dieta equilibrada cuyo contenido debe seleccionar él mismo.

Con respecto al alcohol, no existe en realidad una evidencia a favor de una mayor incidencia de úlcera duodenal entre las personas que lo consumen habitualmente, a no ser que se trate de pacientes con cirrosis hepática. En los demás casos, el alcohol no produce un incremento sustancial de la secreción gástrica ácida. Sin embargo lo que si se acepta es que el alcohol, a una concentración suficiente, causa lesión de la mucosa gástrica y puede originar una gastritis hemorrágica, especialmente si se asocia su ingesta con la toma de salicilatos (462). Por esto consideramos prudente el aconsejar a los pacientes que se abstengan de tomar alcohol, al menos durante el periodo de fase activa de la enfermedad. Por los mismos motivos les recomendamos que en caso de cualquier tipo de dolor no tomen drogas como la aspirina o similares a ella; e igualmente les aconsejamos que prescindan de tomar otros agentes antiinflamatorios del tipo de la indometacina o corticoides.

Ninguno de nuestros pacientes requería de tratamiento a base de alguno de estos compuestos en el momento de iniciar el estudio; y esto se entiende bien si consideramos lo difícil que hubiera resultado el poder juzgar fielmente la eficacia del tratamiento estando influenciada la evolución por otras drogas. En definitiva, la necesidad de tener que realizar tratamiento con drogas ulcerígenas constituyó un motivo de exclusión de los pacientes afectados en nuestro estudio.

Con respecto al hábito de fumar, no existe ninguna duda, el consumo de tabaco se asocia con una mayor incidencia de úlcera duodenal, y además interfiere en la curación de la misma (288) (376) (452) (460) (462); por este motivo sistemáticamente recomendamos a todos nuestros pacientes el que abandonen el hábito de fumar. En nuestra serie hay un 34% de fumadores, que se distribuyen con una mayor incidencia dentro del grupo cimetidina - (13/27), con una diferencia significativa con respecto a los fumadores que hay en el grupo placebo, (7/31) ($p < 0,0025$)? Y observamos que, si bien no hay diferencia con significación estadística entre los pacientes fumadores que curan y los que no curan, sí que la hay entre los no fumadores, siendo evidente que el grupo más numeroso de curados lo constituyen los pacientes que no son fumadores y que además toman cimetidina ($p < 0,0025$).

En cuanto a la ingesta de alcohol, son bastantes menos los pacientes que se pueden considerar como bebedores habituales (10%) su consumo lo hacen fundamentalmente a expensas de tomar vino a razón de 1 lt/día como término medio. Todos los bebedores son, a su vez, fumadores, y su tasa general de curación es del 50%. No obstante el número de este tipo de pacientes es muy pe-

queño por lo que no se pueden sacar conclusiones acerca de su evolución, ya que si así lo hiciéramos, resultaría que los pacientes bebedores, que además son fumadores, evolucionan mejor que la media general de los que representan la evolución espontánea de la U.D. (grupo placebo) y casi también como los que toman cimetidina.

Enfermedad ulcerosa péptica y trabajo: Influencias mutuas.-

Al referirnos a nuestro propósito en la realización de este estudio, ya comentábamos la importancia que desde el punto de vista social tiene la enfermedad ulcerosa duodenal (45) (167). Vamos a considerar ahora los hallazgos que hemos encontrado, tanto en lo que respecta a la repercusión de la enfermedad sobre el bienestar del individuo, lo que a veces es motivo de absentismo laboral, como, por otra parte, a la relación entre el tipo o la cuantía de trabajo y la evolución de la enfermedad ulcerosa péptica (343).

El 67% de los pacientes ejercían un trabajo remunerado en el momento de sufrir el brote de la enfermedad; ninguno de ellos desempeñaba su profesión con carácter autónomo. El grupo más numeroso de pacientes con úlcera lo integran los que tienen un cargo administrativo-ejecutivo.

En lo que respecta al absentismo laboral, han sido 530 el total de días que dejaron de trabajar 14 pacientes que fueron dados de baja laboral con motivo de la enfermedad, lo cual equivale a un promedio de 35 días de baja por cada uno de ellos. No obstan-

te es interesante el señalar que de estos catorce enfermos, en nueve de ellos, no está justificada la baja laboral a partir de la primera semana del tratamiento; y nos basamos para hacer esta aseveración tanto en los datos de nuestra apreciación clínica como en lo que nos referían la mayoría de estos pacientes con respecto a su estado general. Resulta curioso el que fuese el médico de cabecera quien se negase sistemáticamente a dar de alta al paciente, alegando como razón más frecuente el que, si bien el enfermo era tratado en régimen ambulatorio, el tratamiento se dirigía a través de un hospital. Hemos de confesar que la mayoría de nuestras notificaciones al médico de cabecera, informándole sobre la situación del paciente y la conveniencia de darle de alta, fueron desoídas por el médico y no siempre bien acogidas por parte de los pacientes; no obstante también hubo alguna excepción.

En cuanto a la influencia del trabajo sobre la curación, no hemos observado diferencia en la evolución de los que dejan de trabajar y la de los que siguen trabajando a pesar de tratarse de pacientes cuyo grado de severidad de la enfermedad es comparable.

Nos queda por abordar una cuestión que consideramos de gran interés para explicar la diferencia en los resultados que se encuentran en los diversos trabajos, y ésta es la valoración de la severidad de la enfermedad ulcerosa. Ciertamente no conocemos un solo estudio que haya hecho siquiera sea un intento en solucionar este problema, y son muy pocos los autores que han hecho referencia a él en el tiempo pasado, aunque en la actualidad, a la vista de las discrepancias entre los diversos traba--

jos, cada vez son más los que lo plantean (103) (165) (331) (383) (446).

Nosotros hemos elaborado unos criterios de puntuación para valorar la severidad de la enfermedad ulcerosa que probablemente son perfeccionables, pero que sin lugar a dudas nos ayudan en gran manera a la hora de interpretar los resultados.

En definitiva, opinamos que son dos los factores fundamentales capaces de explicar el por qué de las diferencias entre los resultados de protocolos de tratamiento similares en los enfermos U.D.:

- 1.- La falta de un criterio uniforme en cuanto al concepto de curación de la úlcera.
- 2.- La carencia de un sistema que permita valorar, también de modo uniforme, la severidad de la enfermedad.

Mientras que no se corrija lo primero, estaremos juzgando en distinta forma pacientes con igual resultado, y éstos serán siempre los que en los protocolos más exigentes figuran como "no curados", ya que con respecto a los que su úlcera cicatriza por completo, no hay problemas de interpretación. Y mientras que no se establezca un criterio unánime para valorar la severidad de la enfermedad ulcerosa, juzgaremos bajo los mismos parámetros a enfermos diferentes, lo cual es obvio que constituye un gran error.

C - INFLUENCIA DE LA CIMETIDINA SOBRE LOS SINTOMAS Y SIGNOS DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA DUODENAL

1.- Dolor espontáneo en epigastrio

El 64% de nuestros pacientes sufre dolor espontáneo en epigastrio antes de iniciar el tratamiento, y en todos ellos la epigastralgia tiene los rasgos típicos del dolor ulceroso duodenal. Este hecho puede parecer insólito si nos atenemos a lo que asevera STURDEVANT (462), que afirma que más del 50% de los enfermos con U.D. presentan dolor de características atípicas. El dolor que incide más en nuestros pacientes es el de aparición diurna e intensidad moderada. Todos los pacientes, ya sean del grupo cimetidina o del grupo placebo, tienden a mejorar de su dolor desde el inicio del estudio; no obstante este alivio es más rápido entre los enfermos que curan tomando cimetidina, de forma que la diferencia con respecto a los demás pacientes se hace altamente significativa al llegar a la cuarta semana de tratamiento; después desaparece la diferencia porque mejoran también el resto de los enfermos. Encontramos aquí una concordancia con lo que señalan otros autores en sus trabajos (52) (206) (234) (342) (383) (430).

Merece un comentario el alivio sintomático referido por los pacientes del grupo placebo que no curan; en ellos es indudable que la mejoría es espontánea ya que los pocos que consumen antiácido lo hacen en mínima cantidad, confirmando lo que destacaban STURDEVANT y otros, al comprobar, mediante un estudio doble ciego, que el dolor en el portador de una U.D. mejoraba por igual con placebo que con antiácido (171) (306) (366) (421) (461) (462); esto nos hace enfatizar más sobre algo a lo que ya veni-

mos haciendo referencia: la absoluta necesidad del control endoscópico para valorar con seguridad la eficacia de cualquier agente terapéutico que se pretenda ensayar en el tratamiento de la úlcera péptica.

También cabe hacer otra consideración con respecto al dolor, y es el distinto matiz que tiene el dolor de aparición diurna y el nocturno en cuanto a su correlación con la actividad de la enfermedad. Y así vemos que si bien el dolor diurno muestra una pobre correspondencia con la evolución real de la lesión anatómica, en cambio el dolor nocturno es generalmente un fiel indicador del momento evolutivo. Nosotros hemos comprobado que ninguno de los pacientes curados padecían dolor nocturno importante al final del tratamiento y que solamente un paciente del grupo placebo lo sufría de intensidad moderada. La gran mayoría de los autores están de acuerdo en el valor diagnóstico-evolutivo del dolor nocturno en la úlcera duodenal (60) (343) (462).

En general nuestros resultados con respecto al dolor en los pacientes ulcerosos concuerdan con lo que se reseña en los demás trabajos (27) (52) (234) (504).

La cimetidina ejerce un efecto analgésico superior al que se obtiene en la evolución espontánea de la enfermedad U.D., y este alivio se caracteriza, fundamentalmente, por ser más rápido del que acontece en el curso natural de la misma, de cuyo ejemplo los pacientes que toman placebo constituyen una muestra. En definitiva, la cimetidina es muy eficaz para aliviar el dolor de los enfermos con úlcera duodenal, con independencia de que ésta cicatrice o no.

2.- Otros síntomas

En este apartado incluímos un conjunto de síntomas que tienen en común el ser todos ellos bastante inespecíficos; aunque su presencia frecuente en los enfermos ulcerosos y la repercusión que tienen sobre su estado general, nos han decidido a considerarlos.

Con respecto a este conjunto misceláneo de síntomas, hemos encontrado que antes de iniciar el tratamiento, los más frecuentes son la saciedad (60%), la flatulencia (55%), la pirosis (43%), y las molestias abdominales difusas (34%). La incidencia de estos síntomas tiende a disminuir a lo largo del tratamiento, de manera que en la sexta semana un 27% de los pacientes tienen pirosis, un 22% sufren de flatulencia, y aproximadamente un 20% de ellos presentan saciedad o molestias abdominales difusas.

La mejoría en cuanto a la saciedad, flatulencia, náuseas, vómitos, y pirosis, es más notoria entre los pacientes que toman cimetidina y están más correlacionados con el curso evolutivo de la lesión ulcerosa anatómica, la flatulencia, la saciedad y la pirosis. El contenido impreciso que engloba el término de "molestias abdominales difusas" es de difícil interpretación; lo que sí parece es que no se influencia demasiado por el tratamiento con cimetidina, y así vemos que en nuestra casuística mejoran más de él los pacientes que toman placebo, y esto independientemente de que curen o no curen.

3.- Dolor a la palpación en epigastrio

Este es el signo que encontramos con mayor frecuencia en la exploración del enfermo con U.D. Al principio es positivo en el 91% de los pacientes, y durante el tratamiento tiende a disminuir de manera que al final de la sexta semana, tan sólo lo tienen un 43% de los enfermos. Tampoco este signo se correlaciona bien con la curación anatómica de la úlcera, ya que al finalizar el tratamiento, el 36% de los pacientes que curan, continúan presentando dolor a la palpación en epigastrio. En conjunto, lo que se aprecia es que los pacientes que reciben cimetidina se alivian antes y en mayor medida del dolor, independientemente de que luego curen o no lo hagan.

4.- Estado general

Bajo este epígrafe pretendemos recoger todo aquello que el paciente nos ha manifestado en cuanto a las molestias que padece y además lo matizamos con nuestra apreciación personal. Realmente lo que tratamos es el establecer un criterio algo más uniforme al ser una misma persona la que valora los datos que aporta cada enfermo en su historia clínica -síntomas- unidos a aquellos otros que se manifiestan por la exploración -signos-. De esta manera pudimos apreciar que el estado general de la mayoría de los pacientes antes de iniciar el tratamiento era "Bueno", como por lógica debe de corresponder a pacientes que se estudian en régimen ambulatorio. Durante las seis semanas del estudio todos los pacientes tienden a "estar mejor", pero esta situación -

se alcanza antes, hacia la 4ª semana, en los que integran el grupo cimetidina, independientemente de que luego curen o no ($p < 0,025$) También hay diferencia con valor estadístico entre los pacientes que gozan de "Muy buen estado general", en los que el número de curados con cimetidina supera al de los que también curan tomando placebo. En definitiva pensamos, a la vista de los resultados, que la cimetidina tiene una influencia beneficiosa sobre el estado general, que es independiente de la que tiene sobre la curación de la úlcera.

5.- Exploración endoscópica

En repetidas ocasiones hemos hecho énfasis sobre la importancia de este tipo de exploración en el estudio que llevamos a cabo. Nuestros hallazgos están expuestos en el capítulo dedicado a la presentación de los resultados y sólo nos interesa aquí el comentar algunos de los aspectos de más importancia.

Son varios los autores que piensan que en la curación de la úlcera influye más *la morfología* de la misma que su tamaño (348), de manera que las úlceras lineales y las de borde irregular serían las de evolución más torpida. Nosotros no hemos investigado este aspecto.

Con respecto *al tamaño de la úlcera*, no hemos encontrado diferencia significativa entre la curación de ambos grupos. No obstante, así como en el grupo cimetidina curan por igual las úlceras mayores de 1 cm de diámetro y las más pequeñas, en el grupo placebo curan más fácilmente las úlceras más pequeñas, ($p < 0,05$). Aquí -

podría tener cabida la hipótesis de SCHEURER (429), que afirma que las úlceras que curan espontáneamente, lo hacen empleando un tiempo que es proporcional a su tamaño. Nuestra creencia es que la cimetidina puede acelerar este proceso espontáneo de la cicatrización de la úlcera.

Se piensa que la *localización y el número* de las úlceras no influyen sobre la curación y que en cambio sí que tienen importancia en cuanto al pronóstico de la aparición o no de *recidivas*; de forma que, a mayor número de úlceras correspondería una tendencia mayor a sufrir recaídas, e igualmente sucedería si aquellas se localizasen en la región yuxtapilórica. En este sentido, lo que nosotros hemos podido constatar es que de los tres pacientes que tenían *ulcus doble* y curaron, solamente recidivó uno que había sido tratado con cimetidina y lo hizo al cabo de los seis meses de haber cesado el tratamiento.

En cuanto a la localización, en nuestra serie hay 7 pacientes que tienen úlcera en la zona yuxtapilórica, cuatro son del grupo cimetidina y tres son del placebo; en general tienen una evolución inmediata buena, ya que curan cinco de ellos, 2/3 del grupo placebo y 3/4 del grupo cimetidina. Sin embargo *reci*diva uno de ellos al cabo de 3 meses, y otros dos lo hacen después de seis meses de haber curado.

Hay otra serie de hallazgos endoscópicos que hemos investigado con el fin de averiguar si tenían alguna influencia en la enfermedad ulcerosa duodenal, estos son, entre otros: la duodenitis, la gastritis, la hernia hiatal y la esofagitis, y -

los reflujos gastro-esofágico y biliar.

Duodenitis:

La presentan el 90% de los pacientes antes de iniciar el tratamiento y sólo el 36% la sufren al finalizar el mismo. La mitad de los enfermos que tienen duodenitis al principio curan, independientemente del tratamiento que hagan; y sin embargo, entre los que no curan, la duodenitis es más frecuente en los que toman placebo, ($p < 0,05$). A la vista de esto, parece ser que la cimetidina ejerce un efecto favorable sobre la duodenitis, y que éste no es independiente del que experimenta sobre la curación de la úlcera o quizás sea que la duodenitis represente una parte del espectro de la enfermedad ulcerosa péptica y que siendo un grado menor de afectación, evoluciona hacia la resolución espontánea de forma más rápida que la que tarda en cicatrizar la úlcera; por ello se resolvería por igual entre los pacientes que curan, independientemente de que reciban cimetidina o placebo. En el caso de que la úlcera no llegue a cicatrizar, la duodenitis puede ceder más rápidamente en los pacientes que están tomando cimetidina, al igual que ocurría con la cicatrización de la úlcera, y aunque no lleguen a curar, sí que mejoran de la enfermedad en su aspecto anatómico. VITAUX (494), tras los estudios endoscópicos realizados en un total de 383 pacientes, está a favor de esta última teoría, postulando el que la duodenitis constituye una forma más de la enfermedad ulcerosa péptica y, basándose en las definiciones endoscópicas de FAIVRE (173) y de LAMBERT (295), establece la siguiente secuencia: 1) Úlcera en periodo evolutivo 2) Úlcera cicatrizada, 3) Duodenitis congestiva, 4) Duodenitis -

de pliegues gruesos , 5) Duodenitis erosiva, y 6) Duodenitis hemorrágica.

Sin embargo, a pesar de todas estas afirmaciones, lo cierto es que aún se desconoce la importancia real de la duodenitis en la enfermedad ulcerosa. En ocasiones coexiste con la úlcera activa y es muy frecuente el encontrarla aún cuando la úlcera ya ha curado, lo cual, de no tratarse del preludio de una nueva recidiva, invalidaría por completo la teoría secuencial antes expuesta. La duodenitis puede ser responsable de muchas de las molestias que sufre el enfermo ulceroso y si se acepta el considerarla como un signo de curación incompleta o fase de pre-recidiva (28) (342), cabe el plantearse la conveniencia de prolongar o de iniciar el tratamiento antiulceroso.

Gastritis:

Aparece con una menor incidencia que la duodenitis ya que al principio sólo la tienen un 31% de los pacientes. Su distribución es desigual, con mayor incidencia entre los pacientes del grupo cimetidina. Al cabo de las seis semanas la mejoría es evidente en todos los pacientes, aunque sean los que toman cimetidina los que más se benefician ($p < 0,05$). El 50% de los que en un principio tenían gastritis, cicatriza su úlcera duodenal independientemente del tratamiento que sigan; y el 60% de los que quedan con gastritis después de las seis semanas, son enfermos con úlcera curada. De todo esto se desprende que la evolución de la gastritis no se correlaciona bien con la que sigue la enfermedad ulcerosa duodenal.

Esofagitis - Hernia hiatal:

Tienen hernia hiatal el 40% de los enfermos estudiados, con una distribución homogénea entre los grupos cimetidina y placebo, y el 67% sufre esofagitis antes de comenzar el tratamiento. Durante las seis semanas siguientes se aprecia una notable mejora entre los pacientes del grupo placebo ($p < 0,01$), sin que suceda lo mismo con los pacientes que toman cimetidina, en los cuales la esofagitis tiende a mantenerse igual que al principio. Si aceptamos que el grupo placebo representa un conjunto de pacientes que evolucionan de modo espontáneo, los enfermos que toman cimetidina y sufren de esofagitis, no sólo no se muestran beneficiados por ésta, sino que además tampoco tienen una evolución espontánea comparable a la del grupo placebo. En definitiva, parece que el tratamiento con cimetidina no sólo no les es útil, sino que incluso les perjudica. Este hallazgo apoya la hipótesis de los que sugieren que la cimetidina actúa disminuyendo la presión a nivel del esfínter esofágico inferior (155), aunque son muchas las controversias a este respecto (58) (77) (108) (311) (354) (385) (403) (440).

Reflujo gastroesofágico:

Se da en el 30% de los pacientes, con una mayor incidencia entre los que reciben placebo, ($p < 0,05$). No obstante, a diferencia de lo que sucedía con la esofagitis, el reflujo gastroesofágico tiende a permanecer bastante invariable en ambos grupos y no muestra relación con la evolución de la enfermedad ulcerosa. Nuestros hallazgos concuerdan con los que se reflejan en la mayo

rfa de las publicaciones (58) (77) (108) (354) (385) (155).

Algunos autores piensan, sin embargo, que la cimetidina podría ejercer una influencia favorable sobre la esofagitis al inhibir la secreción gástrica y contribuir de esta manera a que disminuya el reflujo gastroesofágico (325). Y finalmente, hay autores que creen que la cimetidina es capaz de aumentar la presión a nivel del esfínter esofágico inferior (311) (403) (440). Nuestros resultados no avalan esta última hipótesis. En definitiva, lo que nosotros pensamos, en base a los resultados obtenidos, es que la cimetidina probablemente ejerza una acción poco importante sobre el esfínter esofágico inferior, que fundamentalmente es disminuir la presión a su nivel; y que el efecto sobre la esofagitis sería el resultado del equilibrio entre ésta acción y su capacidad de inhibir a la secreción clorhidropéptica.

Reflujo biliar:

Lo tienen el 20% de los pacientes, con una incidencia algo mayor en el grupo cimetidina. Tiende a no mostrar cambios durante el tratamiento, y al final curan el 50% de los pacientes - que lo tenían en el grupo cimetidina y sólo un 25% de los del - grupo placebo. Lo escaso de la serie no permite enjuiciar el resultado en cuanto al tratamiento, pero lo que parece es que el - reflujo biliar no ejerce una influencia decisiva sobre la evolución de la enfermedad ulcerosa. Sin embargo, en algún trabajo(389) se ha señalado que el flujo iónico transmucoso producido por los ácidos biliares, está mediado por la histamina y que, por lo tanto, sería beneficioso contrarrestarlo administrando una combinación de antagonistas de los receptores histamínicos.

D - INFLUENCIA DE LA CIMETIDINA SOBRE LOS PARAMETROS BIOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS

Peso:

Los pacientes con úlcera duodenal activa pueden presentar un amplio patrón de posibilidades con respecto al peso. En general, si la ingesta les calma el dolor, no es raro que no sufran variación de su peso o incluso tengan aumento del mismo. Por otra parte, si el paciente sufre de otras molestias además del dolor, tiende a alimentarse peor y en consecuencia pierde peso. En nuestros pacientes el valor medio del peso inicial fue de 67 kg, que corresponde a un promedio normal de la población general. En ningún momento se observaron diferencias significativas entre los grupos cimetidina y placebo, y tampoco las hubo entre los pacientes que integraban cada uno de los grupos.

Frecuencia cardíaca:

En algunas publicaciones se ha comunicado la posible influencia de la cimetidina sobre la frecuencia cardíaca; generalmente lo que se ha encontrado ha sido un enlentecimiento del ritmo basal que se ha pretendido explicar por el bloqueo de los receptores H-2 histamínicos a nivel del nódulo sino-auricular (106) (272) (386) (463) (486). En nuestra serie, la frecuencia cardíaca media de los pacientes antes de iniciar el tratamiento, oscilaba alrededor de 73 lat./min., y al llegar al final de las seis semanas del mismo, se estableció una diferencia significativa al

descender la frecuencia en los pacientes que tomaban cimetidina y aumentar en los que recibían placebo. No obstante este hecho carece de significado clínico, ya que los valores de la frecuencia cardíaca están siempre dentro de los límites normales y además lo que si que hubiera sido de interés, es el que la diferencia hubiese surgido dentro de los pacientes que integran cada uno de los dos grupos y esto no sucedió.

Frecuencia cardiaca: lat./min (grupo cimetidina)

	\bar{x}	SD	SEM	
semana-0	76.89	8.33	1.63	
semana-6	75.52	9.10	1.78	$t=0.56; v=52; p > 0.25$

Tensión arterial:

Por la existencia de receptores H-2 histamínicos a varios niveles del aparato cardiovascular, se ha atribuido a la cimetidina capacidad de poder provocar hipotensión mediante vasodilatación periférica fundamentalmente (106) (386). Nosotros no hemos constatado este efecto; los pacientes de los dos grupos, cimetidina y placebo, muestran unas cifras tensionales medias al principio del estudio que no difieren de las que tienen al final del mismo.

Hay parámetros hemáticos y algunos bioquímicos, cuyo control periódico es de absoluta necesidad en los pacientes que toman cimetidina y son parte de un estudio clínico. Y esto es así porque, además del antecedente de la toxicidad hematológica que mostró la metilamida, precursor inmediato de la cimetidina, han si

do varios los trabajos que han comunicado el haber encontrado alguna alteración hemática o de algún componente bioquímico plasmático, aunque por lo general todos estos hallazgos han sido de escasa trascendencia (80) (87) (110) (185) (310) (487).

En nuestra serie de pacientes se observa un incremento significativo, durante las seis semanas de tratamiento, de las cifras de hematíes, hemoglobina y hematocrito que está en íntima relación con el hecho de tratarse de enfermos que, en un alto porcentaje, 46% (27/58) han sufrido en fecha relativamente reciente de hemorragia digestiva, y que están en fase de recuperación de la pérdida hemática correspondiente. Y es también este mismo motivo de la alta incidencia de la hemorragia digestiva, el que puede justificar las variaciones que experimentan los reticulacitos, y los leucocitos. Con respecto a estos últimos, lo único a resaltar es, en lo que se refiere a los basófilos, su incremento en la incidencia que se observa entre los pacientes que toman cimetidina, en los que el porcentaje de ellos, con basófilos en su hemograma aumenta significativamente durante las seis semanas del tratamiento ($p < 0,05$), no obstante permanecer el recuento de los mismos dentro de los límites normales, 1% - 2%. Desconocemos cual sea la importancia de este hecho, si es que la tiene, pero no hemos sido los únicos en encontrarlo (375) (466). Con respecto al recuento de las plaquetas, nosotros no hemos observado ninguna alteración en el mismo, al contrario de lo que han comunicado en algunas ocasiones fundamentalmente en cuanto a la posible inducción de trombopenia por parte de la cimetidina (418) (326) (392). De los restantes parámetros biológicos analizados, y cuyos resultados exponemos detalladamente en el capítulo anterior, únicamente cabe re-

saltar, en general, la ausencia de alteraciones importantes en los mismos.

Las transaminasas, colemia, LDH y fosfatasa alcalina permanecen dentro de los límites normales en la mayoría de los pacientes, y sólo alguno de ellos muestra ligeras alteraciones que se corrigen al final del tratamiento. Además se da el hecho curioso de que hay más enfermos con ésta mínima alteración entre los pacientes que reciben placebo que entre los que toman cimetidina. Entre alguno de los parámetros que nos sirven como información sobre el estado de la función renal, nitrógeno ureico, ácido úrico, creatinina, lo que hemos podido constatar es que dos de los enfermos que tomaron cimetidina sufrieron elevación en el nivel sérico de la creatinina; este incremento tuvo lugar al final de la sexta semana de tratamiento y se corrigió espontáneamente siete días después del mismo.

Con respecto a los análisis de orina realizados, tampoco hemos encontrado ninguna alteración que se pueda relacionar con el empleo de la cimetidina.

E - INFLUENCIA QUE HA TENIDO LA CIMETIDINA SOBRE LA EVOLUCION DE LOS PACIENTES EN LOS QUE CICATRIZO LA ULCERA DUODENAL

La úlcera duodenal evoluciona espontáneamente de forma bastante imprevisible y esto es algo que influye en gran manera a la hora de decidirse a adoptar una determinada conducta terapéutica: de forma que si, como en cualquier otro tipo de padecimiento, lo adecuado es hacer una terapia adaptada a las características indi

viduales de cada paciente, en la úlcera duodenal esta adaptación del tratamiento a cada enfermo es fundamental. No obstante tiene interés práctico el sistematizar, en lo posible, una serie de pautas terapéuticas que se adapten a los modelos de evolución que se observan con mayor frecuencia en esta enfermedad.

Para elaborar los esquemas de tratamiento resulta imprescindible la observación de la evolución de la enfermedad a largo plazo; y en este aspecto, uno de los trabajos mejores por su aportación en el conocimiento del curso evolutivo de la enfermedad ulcerosa, lo constituye el realizado por GREIBE y cols. en 1977 (210). En él se recoge el curso que siguen durante 13 años un total de 227 pacientes con úlcera duodenal. De los 154 enfermos que pueden ser evaluados al cabo de este tiempo, el resto ha fallecido o ha cambiado de residencia, un 37% está asintomático, el 29% tiene molestias moderadas y el 12% las tienen severas; 34 de los pacientes han tenido que ser operados, lo que representa el 22% de su casuística. La única objeción que se nos ocurre hacer a este trabajo es que sólo emplean el método radiológico para confirmar el diagnóstico y ello hace que exista una posibilidad de error en grado variable.

Nosotros hemos seguido el curso evolutivo de los 30 pacientes que han curado después de seis semanas de tratamiento y lo hemos hecho durante un tiempo aproximado de dos años en cada uno de ellos. Nos parecía de interés el hacerlo por las razones que ya hemos expuesto y además, en este caso en particular, porque la experiencia nos enseña que, cuando se obtienen resultados alentadores con un fármaco moderno, como en general ha resultado

con la cimetidina, se propicia la tendencia peligrosa a tratar a todos los pacientes con el mismo método y esto creemos que es siempre un grave error y aún lo es más en el caso de una enfermedad que, como la úlcera duodenal, ofrece una amplia gama de modos de evolucionar (160). El análisis comparativo de la incidencia de las recidivas, o de la persistencia de la curación, entre los pacientes que curan habiendo tomado durante seis semanas cimetidina o placebo, nos permiten valorar fielmente la eficacia a largo plazo del tratamiento con cimetidina. Y así vemos que al mes de finalizar el tratamiento sufre recaída 1 paciente curado con cimetidina y 3 de los que tomaron placebo; a los tres meses la enfermedad recidiva en dos enfermos de cada uno de los grupos; en el sexto mes recaen un total de 7 pacientes, 4 son del grupo placebo y 3 del grupo cimetidina y a partir de aquí no se observa ninguna recidiva en los 15 pacientes restantes que también habían curado. En definitiva, resulta que el 50% de los pacientes curados han sufrido recidiva de la enfermedad ulcerosa al cabo de los seis meses de haber finalizado el tratamiento y el otro 50% de los pacientes permanece en periodo de remisión durante, al menos, dos años después de haber curado.

Aunque al principio la recaída parece ser más precoz para los pacientes que curan del grupo placebo, al cabo de los seis meses se igualan las diferencias, que, por otra parte, nunca llegan a alcanzar una diferencia significativa. En este aspecto coinciden la mayoría de los autores, aceptando que el tratamiento corto, cuatro u ocho semanas con cimetidina, no brinda protección en cuanto a las recidivas (35) (63) (151) (155) (161) (209) (236) (313) (446) (344) (513).

Un aspecto interesante es el analizar cómo han evolucionado los pacientes en función de la valoración de la severidad que se les adjudicó en un principio. Así, vemos que en el grupo cimetidina curaban a las seis semanas el 100% de los pacientes "graves", mientras que sólo alcanzaban este resultado el 50% de los pacientes de su misma categoría en el grupo placebo. Pues bien, absolutamente todos ellos sufren recidiva de la enfermedad en un plazo de tiempo que oscila entre el mes y los seis meses. Lo contrario sucede con los pacientes que fueron clasificados de pronóstico leve, ya que además de curar todos ellos, independientemente del tratamiento que hicieron, ninguno recae al cabo de los dos años. Con los pacientes catalogados de pronóstico moderado, el curso evolutivo es más variable, ya que curan el 33% a las seis semanas y recidiva un 20% al cabo de seis meses; quizás en este grupo lo único a destacar es que los pacientes que recidivan lo hacen "tardamente", (6 meses), y solamente sufren recaída los que previamente recibieron placebo.

A partir de los seis meses no hemos constatado ningún caso de recidiva entre los quince pacientes restantes que habían curado con tratamiento de seis semanas. No obstante, debemos advertir que solo se ha hecho endoscopia de forma rutinaria cada 6 meses y durante los dos años de seguimiento, lo cual no es suficiente para poder despistar algún caso de recidiva asintomática que haya surgido en el intervalo de estas exploraciones. Aunque si bien es cierto, todos los pacientes que recidivaron tuvieron algún síntoma y a todo el que tuvo síntomas se le hizo una endoscopia, fuera el momento que fuese, para comprobar si tenía o no úl-

cera. Tampoco ha sucedido en nuestros pacientes el que aparecieran síntomas sin que a su vez tuviesen una úlcera evidente; aunque esto es algo que señalan varios autores (30) (57) (93) (209) (446).

En uno de los casos la manifestación inicial de la recidiva consistió en una hemorragia que se presentó en forma de melena y en los restantes casos la epigastalgia fue el síntoma fundamental. A pesar de nuestros resultados, aceptamos sin dudar el que hay un porcentaje no pequeño de recidivas asintomáticas en la enfermedad ulcerosa duodenal, y esto ha sido probado en varios de los estudios que se han hecho desde que se iniciaron las valoraciones terapéuticas de la cimetidina (30) (57) (85) (209).

En este sentido, la cimetidina *ha aportado* un innegable - acumulo de nuevos conocimientos sobre el curso de la enfermedad U.D., que si bien es una entidad muy frecuente, lo cierto es que se sabe relativamente poco sobre ella, tanto desde el punto de vista patogénico como en lo que se refiere a su evolución, y este aspecto de las recidivas asintomáticas apenas si se había tenido en cuenta antes de iniciar los estudios clínicos con la cimetidina, y por supuesto ésta es la razón por la que los protocolos iniciales, todos ellos muy similares entre sí, no incluían de modo sistemático la valoración endoscópica, sobre todo aquellos que se ocupaban del seguimiento de los enfermos después de un periodo corto de tratamiento.

Con respecto a la suerte seguida por los enfermos que sufren recidiva, debemos señalar que en algo más del 50% (8/15) la indicación del tratamiento quirúrgico estaba plenamente justificada, pero tres de los pacientes rechazaron esta recomendación.

Los otros cinco enfermos fueron operados, y todos ellos permanecían asintomáticos dos años después. Uno de ellos presentó un síndrome de dumping tardío que remitió al cabo de seis meses. A los otros dos pacientes que rechazaron el tratamiento quirúrgico se les sometió nuevamente a tratamiento con cimetidina, a dosis de 1 g al día y durante seis semanas; los tres cicatrizaron la úlcera pasado este tiempo, tal y como se confirmó por endoscopia, pero dos de ellos volvieron a sufrir recidiva al cabo de los 6 y 8 meses respectivamente. En siete pacientes el anuncio de la recidiva vino enmarcado por el síntoma de dolor en epigastrio, a to dos ellos se les administró cimetidina a dosis de 1 g al día durante seis semanas y todos ellos experimentaron cicatrización de la úlcera pasado este tiempo. Mantuvimos una dosis de cimetidina de 400 mg/noche en dos pacientes que considerábamos candidatos al tratamiento quirúrgico, pero en los que por su edad y su estado general, la intervención hubiese comportado un alto riesgo, (P-31 y P-28).

En general, el conjunto de estos pacientes, tenían un predominio de localización de la úlcera en el bulbo duodenal. En la siguiente tabla representamos la localización de la úlcera y el resultado del tratamiento:

	<u>recidiva</u> (meses)	<u>localización</u>	<u>tratamiento</u> (cimetidina)	<u>2ª recidiva</u> (meses)
P-28	3	bulbar anterior	mantenimiento	no(23)
P-31	6	bulbar anterior	mantenimiento	no(24)
P-21	1	bulbar anterior	6 semanas	no(22)
P-19	3	post-bulbar	6 semanas	si(8)
C-18	6	yuxtapiilórica	6 semanas	no(22)
P-13	6	yuxtapiilórica	6 semanas	si(6)
P-26	6	bulbar anterior	6 semanas	no(22)

La relación de la recidiva con respecto a la localización viene reflejada en nuestra serie de la siguiente manera: recidivan 3 de 5 úlceras yuxtapiilóricas; se opera una de ellas y se aplica tratamiento médico a las otras dos. La úlcera yuxtapiilórica operada y una de las que fueron tratadas con cimetidina permanecen en periodo de remisión pasados 22 meses, y la tercera de las úlceras yuxtapiilóricas recidiva nuevamente pasados 6 meses.

Con respecto al número de las úlceras, en nuestra serie só lo recidiva una de las úlceras dobles que curaron durante el tratamiento inicial (C-22), el paciente fue operado con éxito, persistiendo la curación dos años después.

En la mayoría de los pacientes que recidivaron se investigó el nivel sérico de la gastrina basal, y en ningún caso se obtuvieron valores superiores a los normales:

Gastrina sérica basal (pg/ml) (Valores normales: 30-100 pg/ml)

C-16 : 93,5	C-4 : 76	C-27 : 97,2
P-5 : 85,2	C-19 : 95,3	C-22 : 84,5
P-21 : 82,3	P-28 : 100	C-18 : 73
P-11 : 74,5	P-19 : 83,5	P-30 : 70,5

A todos los pacientes que son sometidos nuevamente a tratamiento con cimetidina les hacemos periódicamente controles analíticos y clínicos para despistar cualquier reacción adversa y en ningún caso las hemos encontrado.

El por qué de la recurrencia de la úlcera después de suspender el tratamiento con cimetidina ha sido objeto de numerosas discusiones (4) (93) (182) (221) (341) (422) (446) (449). Para algunos autores el motivo sería el que la supresión de la secreción ácida por la cimetidina estimularía la producción de la gastrina, y ésta ejercería un efecto trófico sobre las células parietales, las cuales, una vez suspendida la droga antisecretora, estarían en libertad de provocar una mayor cantidad de secreción ácida y de esta forma se favorecería la recurrencia de la úlcera (203) (227) (274) (422) (502). Otros autores, sin embargo, no están de acuerdo con esta teoría y basándose en los resultados que obtienen en sus trabajos, afirman que el tratamiento con cimetidina, incluso cuando se mantiene durante largo tiempo, no altera los niveles basales de la gastrina, aunque la mayoría de ellos si que aceptan que la cimetidina puede provocar una mayor respuesta de la gastrina al estímulo que le produce el alimento y este ti-

po de respuesta aumentada, a veces persiste incluso después de - suspender la droga, aunque no durante mucho tiempo, ya que suele tratarse de días o a lo sumo alguna semana (20) (190) (241)(449). Lo cierto es que la mayoría de los trabajos publicados, no encuentran el que haya una acidez de tipo "rebote" tras la supresión - del tratamiento; son muchos los autores que han comunicado que no hay variaciones en la acidez del jugo gástrico en el periodo siguiente al de la supresión de la droga; y también han habido otros investigadores que han comunicado que la acidez del jugo permanece por debajo de los valores previos, incluso una vez suspendida la cimetidina (111) (190). No obstante, la controversia se mantiene, ya que, aunque sean pocos, sí que hay algunos autores que creen que existe un efecto de tipo "rebote" de la secreción ácida (141) (449) (450) (513). En cualquier caso, si fuese cierto el - que la recaída precoz se debiese a un efecto "rebote" de hipersecreción post-cese del tratamiento, el mantenimiento del mismo resultaría aconsejable. Nosotros creemos que esto es un ejemplo más de lo que ya hemos señalado; la conveniencia de adaptar el tratamiento a cada paciente, ya que probablemente algunos pacientes sí que precisan de este tipo de tratamiento, pero el aplicarlo a todos ellos resultaría clínicamente innecesario, dudoso en cuanto a su completa inocuidad y gravoso desde el punto de vista económico.

Además, caben otras explicaciones para entender las recaídas precoces. La úlcera puede haber curado simplemente por encontrarse en su fase natural de periodo inicial y ayudada por el efecto antsecretor de la cimetidina, al suspender la droga los niveles clorhidropépticos retornan a su valor normal y sobrepasan los me-

canismos de defensa *aún debiles* correspondientes a esta fase, y de esta manera se propicia un terreno idóneo para que la úlcera pueda resurgir. Otra explicación sería el admitir la posibilidad de que la supresión del tratamiento coincida fortuitamente con la fase previa a la de la recidiva espontánea y que el cese del tratamiento y la recaída precoz constituyan simplemente un fenómeno coincidente.

La influencia del carácter secretor del enfermo ulceroso, junto con el grado de inhibición que le puede provocar la cimetidina, han sido insuficientemente valorados a la hora de correlacionarlos con el pronóstico de la enfermedad ulcerosa tratada a corto o largo plazo con cimetidina (484). Durante el tratamiento inicial algunos autores han observado que los pacientes que curan con cimetidina tienen una secreción basal más baja que aquellos que no curan (236); sin embargo otros autores (5)(52), encuentran que la curación rápida se asocia con un M.A.O bajo, pero con tratamiento continuado la proporción de pacientes que curan es similar tanto en unos casos como en otros. No obstante, hay tratamientos de mantenimiento en los que se ha observado que algunos de los pacientes que sufren recidivas tienen una secreción ácida aumentada (236). RUNE (412), opina que los pacientes que responden peor a la inhibición deberían de ser tratados con cimetidina a dosis más altas y durante mayor tiempo; no obstante, en un estudio realizado un año después por el mismo autor, en 1980 (414), encuentra que si bien su teoría es cierta en lo que respecta a la curación inmediata, no sucede lo mismo con las recidivas, ya que según observa, no existe una correlación de las

mismas con el grado de acidez del jugo gástrico. Aportando más datos a este tema, HUNT (28) opina que los pacientes que no responden al tratamiento con cimetidina o aquellos otros que recidivan precozmente, muestran por lo general una respuesta pobre a la acción inhibitoria de la cimetidina y él lo ha comprobado midiendo durante 24 horas la acidez del jugo gástrico de los pacientes sometidos a tratamiento con cimetidina; de esta manera pudo constatar que la capacidad de la inhibición de la secreción gástrica era significativamente menor en los pacientes que no curaban, de forma que la inhibición era como poco del 70% en los curados frente a sólo un 30% en los no curados. La mayor diferencia la observó en la secreción nocturna, que era la que alcanzaba los niveles más altos de acidez. Por otra parte, BARON (34) (35), postula que la úlcera duodenal no se desarrolla si el P.A.O es inferior a 15 m. Mol/h y que por lo tanto, cualquier forma de tratamiento que consiga reducir la secreción ácida gástrica por debajo de este nivel, será capaz de curar la enfermedad ulcerosa. Nuestros resultados, del estudio de la concentración de ClH en el jugo gástrico de 6 pacientes, muestran unas cifras basales normales con una respuesta al estímulo con pentagastrina que se puede considerar ligeramente superior a la normal, sin llegar a ser excesiva (30 mEq/h); y en lo que respecta a la frenación del M.A.O provocada por la cimetidina, nuestros resultados son análogos al resto de los publicados (24) (75) (219) (233). Y en cuanto a la evolución, solamente cura uno de los 3 pacientes que siguió tratamiento con cimetidina (01 = C-1), persistiendo la curación dos años después.

F - INFLUENCIA DE LA CIMETIDINA SOBRE EL CURSO NATURAL DE LA ENFERMEDAD U.D.

Otro aspecto que también ha despertado gran interés ha sido el de la posible influencia que puede tener la cimetidina sobre el curso natural de la enfermedad U.D. En este sentido no podemos evitar el señalar lo difícil que resulta en la actualidad el poder valorar, con el suficiente rigor científico, la influencia de la cimetidina sobre la enfermedad ulcerosa, y esto se debe al uso (o abuso) indiscriminado que se hace de esta droga, ya que es raro el encontrar un paciente con úlcera al que no se le haya prescrito en algún momento; y una vez que el paciente la toma, aunque no cure, el alivio sintomático que le proporciona le hace recurrir a ella cada vez que sufre un nuevo brote sintomático (8) (103) (104) (160) (165) (200) (300) (383) (425) (430). De esta manera solo podemos contar como pacientes que nunca han recibido cimetidina a aquellos a los que diagnosticamos por primera vez de enfermedad ulcerosa; y esto limita, tanto en cuanto al número como en cuanto al verdadero espectro de la enfermedad, dificultando seriamente el planteamiento de estudios prospectivos. Y volviendo a lo que en principio nos referíamos de la influencia posible de la cimetidina sobre el curso natural de la enfermedad ulcerosa, es obvio que resulta un tema controvertido (28) (183) - (321). Teóricamente parece posible que la cronicidad de la U.D. se deba no solamente a una *historia natural*, sino que también -- puede influir un tratamiento inadecuado de los brotes ulcerosos iniciales (321). La curación lleva implícita la cicatrización de

la úlcera, pero es posible que la mucosa quede con una menor resistencia para hacer frente a futuros ataques, es decir, a las recidivas y de esta manera se establece un círculo vicioso. Se ha postulado que la cimetidina podría lograr no solo la curación de la lesión ulcerosa inicial, sino que también influiría a través de una disminución del deterioro de la mucosa y así se reducirían las posibilidades de reulceración, ya fuese impidiéndola o solamente retrasándola. Esta hipótesis es difícil de investigar dada la dificultad en separar la influencia de la naturaleza intrínseca de la enfermedad y los efectos de las ulceraciones repetidas. El problema recuerda al que se plantea cuando se establece un tratamiento de mantenimiento en el caso de la hipertensión arterial precoz. Y además, no todos los autores están de acuerdo con que la cimetidina brinde un efecto beneficioso a la mucosa gástrica en los tratamientos a largo plazo sobre todo, ya que se han observado algunos casos de alteración en los microvilllis y signos de inflamación a los que incluso se les ha atribuido las frecuentes recidivas post-supresión del tratamiento (344).

G - INFLUENCIA DE LA SEVERIDAD INICIAL DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA SOBRE LOS RESULTADOS INMEDIATOS Y SOBRE LA EVOLUCION A LARGO PLAZO

Tiene bastante interés el analizar esta correlación, ya que de su estudio podemos extraer conclusiones que nos ayuden a confeccionar unos modelos de tratamiento para aplicar al enfermo de úlcera duodenal, tal y como comentábamos cuando aludíamos a otro aspecto fundamental de esta enfermedad, su carácter recurrente.

La severidad de la enfermedad ulcerosa de nuestros pacientes está en gran parte determinada por el alto índice de complicaciones previas que han sufrido y por lo frecuente que resulta en ellos el padecer otra enfermedad además de la úlcera duodenal.

El porcentaje de enfermos que tiene antecedentes de haber sufrido anteriormente algún tipo de complicación de la enfermedad ulcerosa alcanza una cota muy alta en nuestra serie ya que nada menos que el 57% (33/58) de los pacientes las han tenido. La hemorragia es la causa más común de complicación, su incidencia alcanza el 46% de los enfermos. Esto en sí no resulta extraño si se tiene en consideración el que los pacientes con úlcera duodenal no complicada rara vez acuden a un Centro Hospitalario para recibir tratamiento, puesto que lo habitual y, por otra parte lo correcto, es que sean tratados en Centros Ambulatorios.

El 43% de los pacientes que no tenían antecedentes de complicaciones previas está integrado, en su mayoría, por enfermos enviados a la consulta hospitalaria sin un diagnóstico confirmado de úlcera, y en otros casos se trataba de pacientes que sufrían de otra enfermedad, además de la U.D. y eran remitidos a la consulta con motivo de aquella. Y así tenemos que el 33% de los pacientes padecen de alguna otra enfermedad; generalmente se trata de bronconeumopatía crónica, artrosis, diabetes mellitus, o miocardiosclerosis.

Del conjunto de los datos analizados, y en base a los criterios de severidad que habíamos establecido, comprobamos que en nuestra serie hay un 34% de pacientes cuya enfermedad ulcerosa cumple los criterios de pronóstico grave, un 14% se encuadra bajo el criterio de leve y un 52% cumple los de pronóstico moderado.

Ambos grupos son homogéneos en cuanto a la severidad de la enfermedad de los pacientes que los integran.

En general se aprecia que los pacientes que forman parte de este estudio no representan el espectro habitual de la enfermedad, ya que a gran parte de ellos en otro tiempo se les hubiera considerado candidatos al tratamiento quirúrgico.

En nuestra casuística, los pacientes que inicialmente fueron catalogados de *pronóstico leve* curaron todos al cabo de seis semanas de tratamiento, independientemente de que reciban cimetidina o placebo; y ninguno de ellos sufrió *recidiva* transcurrido un periodo de dos años. Los que fueron conceptuados de *pronóstico grave* tienen una respuesta inmediata, en cuanto a la curación, muy buena en los tratados con cimetidina, ya que curan 5 de 6, y aunque menos tampoco la respuesta es mala en los que reciben placebo ya que curan la mitad de ellos. Pero lo que es menos halagüeño es su pronóstico a largo plazo, ya que *absolutamente todos recidivan*. Los que fueron considerados de *pronóstico moderado* tienen un comportamiento más *imprevisible*, ya que el 33% curan a las seis semanas y un 20% de ellos recidiva a los seis meses; no obstante, ninguno de los pacientes curados con cimetidina y considerados de *pronóstico moderado* recidivó.

BARON (35), quién también es de la opinión de que en la actualidad se está reconsiderando a la úlcera péptica como un problema científico, después de más de 50 años de gran negligencia - en este sentido, señala, basandose en los resultados que se obtienen con tratamiento placebo de la U.D., tanto a corto plazo como

con tratamiento de mantenimiento, que háy úlceras pépticas que cursan de forma silente, sin síntomas, y esto lo corroboran otros muchos autores (30) (93) (151) (162) (254), quienes encuentran entre un 18% y un 30% de recidivas asintomáticas; y por ello el mejor método para el diagnóstico de certeza es, sin lugar a dudas, la endoscopia; la radiología a veces falla, pues un bulbo deformado, sin evidencia de nicho, no significa lo mismo que una úlcera duodenal activa y sin embargo puede tratarse de ella. La historia clínica aunque sea muy prolija, tampoco es un método exacto, ya que otros padecimientos, como el colon irritable, colecistopatías, gastritis y úlcera gástrica, pueden provocar una clínica de "dispepsia ulcerosa" que incluso en principio puede responder bien al tratamiento medicamentoso de la úlcera duodenal, quizás más a través de un efecto placebo que de otra cosa (14) (42) (474).

No obstante, nosotros consideramos que la realización de endoscopias periódicas para despistar las recidivas asintomáticas, solamente debe emplearse en los estudios que se hagan para comprobar la eficacia de un determinado tratamiento, o bien en aquellos casos en los que el diagnóstico clínico-radiológico de la práctica diaria no reúna unas mínimas garantías de seguridad (367). En el caso de que se sospeche la existencia de úlcera gástrica, la endoscopia debe de hacerse siempre y además se acompañará de estudio anatomopatológico de la úlcera. El hacer una exploración endoscópica de forma rutinaria en todo enfermo en quien se crea que tiene una úlcera duodenal, resulta costoso para la sociedad y muy incómodo para el paciente. Además los pacientes con úlcera duodenal asintomática no suelen acudir espontáneamente al médico, sino

es en este tipo de estudios en los que se les controla periódicamente.

H - PAUTAS TERAPEUTICAS RECOMENDABLES EN FUNCION DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD U.D.

A la hora de intentar establecer un criterio terapéutico en función de los modelos evolutivos que se dan con más frecuencia - en la enfermedad ulcerosa, tenemos que empezar por admitir que ca da paciente nos mostrará su "modelo particular"; el problema radi ca en saber cuánto tiempo es necesario observar la evolución de un paciente ulceroso en particular, para considerar que ya conoce mos el modo en que va a evolucionar su enfermedad con suficiente garantía. En este sentido, BARDHAN (27) opina que no se debe emitir un juicio antes de haber asistido, al menos a tres recaídas de la úlcera. En base a los resultados obtenidos en nuestra serie y a los que observamos en la mayoría de los estudios multicéntricos que comprenden un gran número de pacientes, vemos que hay varios patrones genéricos de enfermos ulcerosos duodenales:

- a) - Pacientes de pronóstico leve, con historia corta de enfermedad y escasa sintomatología. No suelen recaer.
- b) - Pacientes de pronóstico moderado. Son aquellos en los que la enfermedad suele evolucionar a brotes, con periodos asintomáticos de 3 a 6 meses y con un cortejo sintomático variable.
- c) - Pacientes de pronóstico grave. Estos suelen tener una historia de más de 10 años de enfermedad; las molestias producidas por

la misma son casi constantes, y no es raro que refieran antecedentes de haber sufrido en algún momento una complicación de la enfermedad ulcerosa. Suelen recidivar sistemáticamente.

En consecuencia, basandonos en lo anterior, creemos de utilidad las siguientes pautas terapéuticas:

En el caso del paciente ulceroso de pronóstico leve, creemos que se debe realizar tratamiento simplemente a base de antiácidos, manteniéndolos durante 4 o 6 semanas, al final de las cuales se hará comprobación diagnóstica aproximada mediante control radiológico (18) (52) (61) (150) (159) (243) (368) (429) (447).

Los pacientes que se conceptúan de pronóstico grave son, en general, candidatos al tratamiento quirúrgico. Pueden constituir excepciones los pacientes en los que por circunstancias especiales, como la existencia de otras enfermedades, ancianidad, etc... la intervención quirúrgica entraña mayor riesgo que el tratamiento con cimetidina a dosis plenas durante 6-8 semanas, seguido luego de una dosis de mantenimiento durante tiempo indefinido; a estos pacientes se les deberá vigilar periódicamente para despistar la posibilidad de que surja alguna reacción adversa al tratamiento con cimetidina. Y en cualquier caso, la no aceptación del tratamiento quirúrgico por parte del propio enfermo puede ser un motivo que justifique la aplicación de un tratamiento con cimetidina a largo plazo de las mismas características que el expuesto anteriormente (36).

En los pacientes de pronóstico moderado cabe el hacer varios tipos de tratamiento. En principio, tiene gran importancia el va-

lorar su estado general y la intensidad de las molestias debidas a la enfermedad ulcerosa, ya que si bien creemos que la cimetidina no resulta más eficaz que un antiácido para conseguir la curación de la úlcera (250), lo que si admitimos es su efecto beneficioso sobre los síntomas ulcerosos, especialmente sobre el dolor; y esto puede bastar para que, en ciertas circunstancias, esté justificado su empleo como primera medida de tratamiento.

No obstante, esta modalidad de enfermos de pronóstico moderado, que son a su vez los de evolución más incierta y caprichosa, son candidatos a varias pautas terapéuticas. En aquellos casos en los que la sintomatología no sea muy relevante, el tratamiento puede intentarse simplemente con antiácidos y si con ellos no se logra la curación, estará justificado el emplear la cimetidina como tratamiento de prueba antes de recurrir a la indicación quirúrgica como medida terapéutica.

Si los síntomas ulcerosos son más intensos, nosotros somos partidarios de emplear siempre como primera medida antiácidos, y si en un corto plazo de tiempo, que no tiene por que ser más de 48 horas, el paciente no experimenta una mejoría notable de las molestias, creemos conveniente el iniciar tratamiento con cimetidina a dosis de 1 g/día repartida en cuatro tomas, 200 mg después de cada comida y 400 mg antes de acostarse. Este tratamiento se deberá mantener durante 4 - 6 semanas.

Si lo que predomina en el cuadro del brote ulceroso es el dolor de aparición nocturna, con escasas molestias durante el día, el tratamiento más adecuado será la toma de antiácidos durante el día y antes de acostarse realizar una toma de cimetidina a dosis de 400 mg. El tratamiento se puede mantener durante 2-6 meses, se

gún el resultado. Si la úlcera no llega a cicatrizar y los síntomas mejoran, pero persisten, es el momento de plantear la posibilidad del tratamiento quirúrgico.

En el caso de los pacientes con enfermedad U.D. de pronóstico moderado, que sufren recidivas con una periodicidad bastante regular, casi previsible, (primavera, otoño...), además de intentar, como siempre, probar en primer lugar la eficacia de los antiácidos, el tratamiento más aconsejable es el empleo intermitente de la cimetidina a dosis plenas (1 g/día) y durante 6 semanas. Resulta curioso a la vez que paradójico, el que este tipo de tratamiento con cimetidina, "tratamiento intermitente", es el que más se ha utilizado en la práctica general y sin embargo es también el que ha sido menos considerado a la hora de analizar su verdadera eficacia en los tratamientos a largo plazo (31) (413). El fundamento de este tratamiento se basa en la no existencia de acostumbamiento a la droga, y esto es algo que nosotros hemos podido constatar con nuestros pacientes, ya que todos los que habían curado después de tomarla por primera vez, volvieron a curar cuando la tomaron tras sufrir una recidiva. Han sido varios los autores que también han refrendado este hecho (28) (456) (491), y son pocos los que discrepan de esta opinión (209).

En los enfermos de pronóstico moderado con recidivas frecuentes, se puede intentar tratamiento de mantenimiento. Este tipo de tratamiento consiste en administrar cimetidina a dosis de 400 mg/noche (30) (86) (93) (161) (162) (383) (447) por tiempo in definido. No obstante, nosotros creemos que la única indicación clara del tratamiento permanente con cimetidina se reduce a aque-

llos pacientes en quienes la recidiva de la enfermedad ulcerosa coincide con el cese del tratamiento, y que además tienen algún motivo que haga que la intervención quirúrgica tenga un riesgo elevado. Y hoy por hoy, somos partidarios de que, en caso de que el paciente sea joven o de edad media, con una historia de más de 5 años de enfermedad y sufra recaídas frecuentes, se someta a tratamiento quirúrgico. Sin embargo, la decisión, en última instancia, debe de ser tomada por el propio paciente, explicándole con claridad los posibles riesgos y beneficios de cada una de las opciones, ya que el tratamiento de mantenimiento con cimetidina puede proporcionar largas remisiones y la cirugía puede ser así retrasada. Los pacientes que sigan tratamiento de mantenimiento deberán ser vigilados periódicamente, al menos una vez cada tres meses, y es recomendable realizar una o dos exploraciones endoscópicas al año con el fin de conocer si hay o no recidivas asintomáticas, ya que al tomar cimetidina de modo continuo, las recidivas suelen mostrar pocos síntomas, y nosotros consideramos que toda recidiva, sea o no sintomática, en un paciente que previamente se había juzgado como candidato al tratamiento quirúrgico, debe reafirmarnos en la indicación de la operación.

En modo alguno debe hacerse *sistemáticamente* tratamiento de mantenimiento con cimetidina a todo paciente ulceroso, sea cual sea su pronóstico, pues ello resulta caro, innecesario y no está exento de riesgos. Siempre que se adopte esta pauta de tratamiento se deberá de valorar rigurosamente su indicación, entre las que tendrían cabida, además de las mencionadas, los es-

tados de hipergastrinemia.

Por último, entre los recursos del tratamiento médico de la enfermedad ulcerosa duodenal, cabe el intentar probar la utilidad del uso combinado de la cimetidina junto con otras drogas:

Una vez aceptado el hecho de que la cimetidina constituye una droga eficaz para reducir la secreción acidopéptica, cabe el preguntarse cuál es el motivo por el que no todas las úlceras responden bien a su tratamiento. Quizás el fallo radique en una preponderancia de la estimulación colinérgica; y en este caso sería útil el asociar a la cimetidina un anticolinérgico. En este sentido, varios autores, y entre ellos THOMPSON (482), han demostrado, mediante estudios experimentales, que los anticolinérgicos empleados junto con los bloqueantes de los receptores H-2 histamínicos, muestran un efecto aditivo en la reducción de la secreción gástrica. Este hecho tiene una gran importancia, pues, como se sabe, las dosis eficaces de los anticolinérgicos conllevan a su vez la aparición de efectos colaterales molestos (374). Además sucede que la úlcera duodenal tiende cada vez más a incidir en sujetos varones de más de 50 años de edad, en los que no resulta excepcional la presencia de síntomas de tipo prostático más o menos acusados que contraindicarían el empleo de drogas con efecto anticolinérgico. La combinación de la cimetidina y de anticolinérgicos parecen permitir, por su efecto aditivo, la reducción de las dosis óptimas que habría que emplear de cada una de ellas si se aplicasen por separado (176). No obstante algunos autores no están de acuerdo con este efecto de sumaación de ambos tipos de drogas (457) (460). En cualquier caso, lo que si se puede hacer es emplear la

cimetidina durante el día y los anticolinérgicos por la noche, para que sus efectos colaterales sean mejor tolerados (159).

Por otra parte, resulta lógico pensar que si la cimetidina influye sobre la curación de la U.D., fundamentalmente a través de la disminución de los factores agresivos, sería útil el poder disponer de una droga que aumentara los factores defensivos. El mejor ejemplo de este tipo de drogas lo constituye la carbenoxolona, cuya influencia favorable sobre la curación de la úlcera péptica, y sobre todo de la úlcera gástrica, es de aceptación general (373) (436). No obstante, este fármaco tiene una serie de inconvenientes que hacen que su uso deba de ser restringido, sobre todo en personas de más de cincuenta años; los motivos se deben a que la carbenoxolona produce, cuando se emplea a dosis óptimas, un efecto aldosterónico, con la consiguiente tendencia a producir hipertensión arterial e hipocalcemia, y además efecto antidiurético; de todo ello se deduce el que el fármaco no debe de emplearse en personas hipertensas o que sufran de enfermedad cardiovascular, trastorno en la función renal u obesidad. Realmente la cimetidina ha desplazado en gran medida a la carbenoxolona en el tratamiento de la úlcera péptica y aunque, desde el punto de vista teórico, parece razonable la asociación de ambas drogas, lo cierto es que en la práctica no parece aportar ventajas sustanciales (249) (388) (495).

Además de los casos ya comentados, en los que la cirugía está indicada como tratamiento (enfermos de "pronóstico ulceroso" grave, los de pronóstico moderado pero con historia antigua y recaídas frecuentes...) otra indicación de tratamiento quirúrgico

gico vendrá dada por la falta de respuesta favorable al tratamiento con cimetidina.

Con respecto a la cirugía, la mayoría de los autores están de acuerdo en que desde que se ha introducido la cimetidina, ha descendido el número de pacientes que requieren cirugía electiva; sin embargo los cirujanos aún no han sido desplazados del tratamiento en los casos difíciles y quizás ésta actitud actual tenga un carácter algo pasajero (99) (181) (522). Comúnmente la indicación para realizar tratamiento quirúrgico estaba basada en la intratabilidad de los síntomas, en el fallo de un tratamiento médico llevado correctamente, o en la existencia de complicaciones: perforación, estenosis pilórica, hemorragia... No obstante el tratamiento convencional -reposo, dieta, antiácidos...- era poco selectivo para matizar la indicación del tratamiento quirúrgico. Por el contrario, si falla el tratamiento con cimetidina, ya sea porque no se consiga la curación o porque aparezcan recidivas durante el mismo, la indicación quirúrgica estará bien avalada. En definitiva, la respuesta al tratamiento con cimetidina constituye una buena base para establecer el tratamiento quirúrgico (491).

Además consideramos que no se debe hacer tratamiento quirúrgico como primera medida a todos los pacientes con pronóstico moderado, ya que los procedimientos quirúrgicos, incluyendo la vagotomía gástrica proximal (VGP), pueden provocar una secuela de síntomas tan invalidantes como los que produciría la propia enfermedad ulcerosa (228) (360). Además, la cirugía es irreversible y conlleva unos riesgos de mortalidad y morbilidad, que aunque bajos, son innegables (270) (423). En lo que concierne al tipo de operación, sin lugar a dudas la mejor sería aquella que fuese más

eficaz en cuanto a lograr una disminución en la secreción clorh₂dropéptica y que a la vez tuviese un mínimo de morbilidad. En todo caso siempre es preferible hacer aquella en la que el cirujano tenga mayor experiencia. Según WASTELL (503), la vagectomía proximal gástrica sólo debería hacerse a aquellos pacientes que tuviesen un P.A.O inferior a 45 mMol/h, ya que los que lo tienen superior y no han respondido al tratamiento con cimetidina, lo más probable es que tampoco lo hagan a este tipo de cirugía y en ellos estaría mejor indicado el realizar una gastrectomía (271), (340) (527).

Recidiva de la enfermedad ulcerosa post-tratamiento quirúrgico:

Otro problema lo plantean las úlceras que recidivan después de haber realizado tratamiento quirúrgico; en todos estos casos se deberá descartar la existencia de una hipergastrinemia, y si no la hay, lo más probable es que el fallo se deba a la realización de una técnica quirúrgica inadecuada o a un fallo en la propia intervención. Sea cual sea el motivo, lo cierto es que en estos casos, la mortalidad de una segunda operación (101) (454) supera en mucho los inconvenientes que pueden surgir con el uso prolongado de la cimetidina, por lo tanto consideramos que en ésta circunstancia, el empleo de la cimetidina también está plenamente justificado (57) (312) (184). Como resumen de lo que hasta ahora hemos venido desarrollando sobre las medidas de mayor interés terapéutico en la úlcera duodenal, son dos los tipos de tratamiento a los que es candidata esta enfermedad: Tratamiento médico, o tra

tamiento quirúrgico. El primer tipo de terapéutica, y en especial en lo que concierne al bloqueante H-2 - cimetidina, es lo que constituye el objeto de nuestro estudio, pero no por ello vamos a prescindir, aunque sea someramente, de reflexionar acerca de cuales son, a nuestro entender, los pacientes que deben ser operados. Consideramos que el tratamiento quirúrgico debe ser aplicado cuando concorra alguna de las siguientes circunstancias:

- 1.- Pacientes de pronóstico severo, especialmente si tienen o han tenido complicaciones.
- 2.- En los casos en los que falla el tratamiento con cimetidina
- 3.- Cuando el tratamiento profiláctico con cimetidina no sea eficaz para evitar las recidivas
- 4.- En los casos en que la cimetidina no sea bien tolerada por el paciente.
- 5.- Cuando concurren circunstancias sociales o personales que dificulten la realización correcta del tratamiento médico.

Con respecto al último punto, no hay que olvidar que la cimetidina es hoy por hoy una droga de alto coste económico, y así como la seguridad de su empleo en tratamientos cortos no parece admitir dudas, aún está por definir el resultado de su uso continuado durante más de dos años.

Será preciso que transcurran bastantes años para poder valorar con precisión los potenciales riesgos de un tratamiento a largo plazo con cimetidina, y si éste superase la *prueba del tiempo*, aún entonces habría que plantearse la disyuntiva entre la realización de un tratamiento permanente con cimetidina o el hacer trata-

miento quirúrgico mediante una vagectomía gástrica proximal, que hoy por hoy es su máximo rival terapéutico (304) (432).

Otro hecho que habrá que valorar en el futuro, es la efectividad de las nuevas drogas antisecretoras gástricas que están empezando a perfilarse en el arsenal terapéutico de la enfermedad U.D., algunas de las cuales aún están en fase de experimentación clínica, como la ranitidina (67) (144) (145) (334) (490) (500) (501), y el preparado ICI-125-211, (417) (525) y otras son de uso bastante reciente, como el sulpiride (293), la trimipramina (509), la pirenzepina (21) (22) (307), el sulglucotido (49), el amilosulfato sódico (297), el pepstatin (245), ; unos actúan como bloqueantes de los receptores H-2 histamínicos, pero con mayor potencia que la cimetidina, y otros lo hacen a través de un efecto anticolinérgico o antipepsina.

I - REACCIONES ADVERSAS AL TRATAMIENTO

De los resultados analíticos lo único que cabe resaltar es la tendencia a presentar incremento de los l. basófilos que tienen los pacientes que toman cimetidina, aunque el porcentaje de los mismos se mantenga dentro de los límites normales, y así mismo, también observamos un aumento pequeño y transitorio de la creatinina sérica en dos de los pacientes (C-23 = 1,8 mg% y C-26 = 2 mg%), con retorno espontáneo a la normalidad una semana después de finalizado el tratamiento.

Con respecto a la función hepática, si excluimos a una enferma que estaba recibiendo placebo y padecía una hepatitis cró-

nica activa, (P-19) sólo hay un paciente en el grupo cimetidina, que, teniendo previamente valores normales de la TGP, sufre una ligera elevación de la misma (65 mU/ml), en la 2ª semana y posteriormente se normaliza.

En cuanto a la existencia de otras reacciones, fundamentalmente de tipo clínico, hemos encontrado que en el grupo placebo - hay 4 pacientes que sufren, ocasionalmente, molestias del tipo - de insomnio, jaqueca, acufénos, o epigastralgia al tomar la medicación. De los pacientes que reciben cimetidina, tan solo uno de ellos refirió que durante la 4ª semana de tratamiento había tenido en dos ocasiones sudoración y mareo, coincidiendo con la toma de los comprimidos.

Todos los pacientes se vieron libres de sus molestias de modo espontáneo, de manera que al llegar a la sexta semana de tratamiento, ninguno de ellos las tenía.

En resumen podemos afirmar que ninguno de los pacientes ha presentado alteraciones de importancia en los parámetros biológicos explorados y las manifestaciones clínicas fueron de tan escasa relevancia que en ningún momento justificaron la supresión del tratamiento.

J - REFLEXIONES SOBRE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN ESTE ESTUDIO

Hemos dejado para el final la discusión de un tema importante: ¿En qué radica la diferencia entre nuestros resultados y la mayoría de los publicados en la literatura?

En parte la respuesta a esta pregunta la hemos venido dando a lo largo de lo discutido hasta ahora, pero nos queda por matizar alguna cuestión.

En primer lugar, lo que resalta en nuestros resultados es el bajo porcentaje de curación obtenido. Pues bien, creemos que para esto caben dos explicaciones: una de ellas sería el aceptar que el conjunto de nuestros pacientes constituyen una muestra de la población de enfermos de úlcera duodenal que no representa a la habitual del paciente extrahospitalario. Nuestros pacientes - constituyen un grupo de mayor severidad del que cabría esperar - en una población análoga; anteriormente ya hemos explicado el porqué de esta circunstancia. La otra razón, por supuesto no excluyente de la primera, es el considerar si nuestro criterio de curación, cicatrización completa de la úlcera comprobada por endoscopia, es el mismo que el que se exige en la mayoría de los demás estudios, lo cual sabemos que no siempre es así.

Otra cuestión a analizar es si en la mayoría de los trabajos publicados el tratamiento con cimetidina de la U.D. demuestra ser más eficaz que el placebo ¿por qué no sucede lo mismo en nuestra serie? Aquí caben varias hipótesis. Es cierto que el porcentaje de curación de los pacientes que reciben cimetidina supera al de los que toman placebo, es decir, que los enfermos que - hacen tratamiento tienen un porcentaje de curación superior al - de los que están sujetos a la evolución espontánea de la enfermedad. No obstante, el que la diferencia no sea significativa en nuestro caso, parece que está en relación con la menor eficacia de la cimetidina en nuestros enfermos. Así, vemos que en la mayoría de los trabajos, exceptuando los realizados en Inglaterra, el porcentaje de curación de los pacientes que reciben placebo es - aproximadamente del 43% y el nuestro es de 45%. En los ingleses

ignoramos cual sea el motivo, pero sus pacientes son los que tienen un porcentaje más bajo de curación espontánea (19%). Si admitimos que nuestro porcentaje de curación espontánea es normal, lo que parecen reflejar nuestros resultados, es que son pacientes - cuya severidad está por encima del valor medio y muestran una respuesta al tratamiento con cimetidina que no difiere significativa--mente de la que se da en la evolución espontánea de la enfermedad.

Esto nos hace reafirmarnos en lo que hasta ahora venimos haciendo hincapié, en que la cimetidina tiene únicamente, en lo que respecta a la cicatrización de la úlcera, un efecto acelerador de manera que éste se hace tanto más manifiesto cuanto menor es la - "virulencia" de la enfermedad ulcerosa, y pierde eficacia, aproximándose a los resultados que se obtienen en la evolución espontánea, cuando la enfermedad alcanza un mayor grado de severidad.

En relación a la influencia beneficiosa de la cimetidina sobre el cortejo sintomático que acompaña a la enfermedad ulcerosa duodenal, nuestros hallazgos están totalmente de acuerdo con la creencia general. La cimetidina es sumamente eficaz para aliviar en un corto plazo de tiempo la mayoría de las molestias que padece el enfermo ulceroso y que con gran frecuencia constituyen el motivo primordial de morbilidad de esta enfermedad; y este efecto no se corresponde, en la mayoría de los síntomas, con los resultados logrados en cuanto a la cicatrización de la úlcera.

Finalmente, debemos añadir que la cimetidina empleada a dosis de 1 gramo al día y durante un periodo de tiempo de seis semanas, no ofrece más riesgos de efectos secundarios que el que se da con cualquier otro tipo de tratamiento antisecretor gástrico e incluso parece más inocua que muchos de los demás.

367

CAPITULO VII

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Hemos estudiado prospectivamente cincuenta y ocho pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal confirmada mediante endoscopia. En una primera fase se analiza la eficacia de la cimetidina en el tratamiento del brote ulceroso; para ello se aplica un método doble ciego cimetidina versus placebo empleando 1 g/día de cimetidina durante seis semanas.

Con posterioridad, para poder comprobar si la cimetidina es capaz de influir sobre el curso natural de la enfermedad ulcerosa duodenal, controlamos durante un tiempo aproximado de dos años a todos los pacientes que curaron tras las seis semanas de tratamiento. - Una vez analizados los resultados, obtenemos las siguientes conclusiones:

A).- EFICACIA DE LA CIMETIDINA EN EL TRATAMIENTO DEL BROTE ULCEROSO

1º)

En nuestra serie de pacientes, el porcentaje de los que curan tomando cimetidina (59%) no es significativamente superior al de los que reciben placebo (45%). ($p > 0,15$). No obstante, si se considera el resultado del tratamiento en función de tres variantes -curación, mejoría y fracaso absoluto- se observa una diferencia significativa a favor del grupo de enfermos tratados con cimetidina porque en ellos el fracaso absoluto tiene una incidencia menor ($p < 0,01$). Estos resultados no dependen de la ingesta de al-

calinos, que en cualquier caso fué siempre poco importante.

2º)

La cimetidina es muy eficaz para aliviar, en un corto plazo de tiempo gran parte de las molestias que padece el paciente ulceroso y que con gran frecuencia constituyen el motivo primordial de incapacitación de estos enfermos y este efecto no se corresponde, en la mayoría de los síntomas, con el resultado logrado en cuanto a la cicatrización de la lesión ulcerosa. Los síntomas que más se benefician del tratamiento con cimetidina son: el dolor, las náuseas, los vómitos, la sensación de saciedad, la flatulencia y la pirosis.

3º)

Con respecto a la influencia de la cimetidina sobre algunas otras entidades que frecuentemente coexisten con la enfermedad ulcerosa duodenal, hemos comprobado que:

- La duodenitis tiende a evolucionar espontáneamente hacia la resolución pero la mejoría es mayor y más rápida entre los pacientes que toman cimetidina ($p < 0,05$).
- La cimetidina resulta eficaz en la gastritis crónica ($p < 0,05$), y este efecto es independiente de la cicatrización o no de la úlcera duodenal.
- La cimetidina no muestra un efecto favorable sobre la esofagitis. Los pacientes que toman placebo evolucionan mejor que los que reciben cimetidina ($p < 0,01$).

B).- EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA DUODENAL EN RELACION CON LA SEVERIDAD DE LA MISMA

1º)

Todos los pacientes con enfermedad de tipo leve curan a las seis semanas, independientemente del tratamiento que hagan y ninguno de ellos sufre recidiva en los dos años siguientes.

2º)

En los pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal de caracter grave el pronóstico inmediato, referido al resultado tras seis semanas de tratamiento, es bastante bueno, ya que curan el 50% de los que reciben placebo y el 83% de los que toman cimetidina, ($0,10 > p > 0,05$) pero todos ellos recidivan en los seis meses siguientes a la cicatrización de la úlcera.

3º)

Los enfermos con U.D. de severidad moderada tienen una evolución muy variable después del tratamiento de seis semanas, independientemente de cual sea éste. No obstante, los que curan tienden a -- presentar recaídas en menor porcentaje que los de severidad grave (20%: 100%) y lo hacen más tardíamente. En ninguno de los que tomaron cimetidina y cicatrizó la úlcera ésta recidivó, pero su caso número no permite establecer un juicio de valor.

C).- INFLUENCIA DE LA CIMETIDINA SOBRE EL CURSO NATURAL DE LA ENFERMEDAD ULCEROSA DUODENAL

Considerando la evolución del conjunto de los pacientes, el número de recidivas no difiere significativamente entre los tratados con cimetidina y los que tomaron placebo. En este aspecto nuestros resultados concuerdan totalmente con lo que se reseña en la literatura de que el tratamiento de corta duración con cimetidina no brinda, en la generalidad de los pacientes, protección frente a las futuras recidivas.

D).- DIFERENCIAS ENTRE NUESTROS RESULTADOS Y LOS DE OTROS ESTUDIOS SIMILARES

Esta diferencia que se manifiesta fundamentalmente en el grado de curación, creemos que puede radicar en algunos de estos puntos:

- 1) Falta de homogeneidad entre los pacientes que integran los diversos estudios. Nuestra serie no representa el espectro habitual de la enfermedad ulcerosa ya que existe un alto porcentaje de pacientes con enfermedad U.D. de severidad grave (34%), mientras que los de grado leve son muy pocos (14%). Por ello consideramos de interés el establecer unos parámetros de valoración de la severidad de la enfermedad U.D.
- 2) Confirmación del diagnóstico clínico por métodos distintos, radiología, endoscopia, pues algunos autores basan el diagnósti-

co únicamente en datos clínicos y radiológicos.

- 3) Valoración desigual de los resultados. No siempre se exige el que la lesión ulcerosa cicatrice para considerar que el tratamiento ha tenido éxito.

E).- EFFECTOS COLATERALES DEL TRATAMIENTO CON CIMETIDINA

A la vista de nuestros resultados, la cimetidina empleada a dosis de 1 g/día y durante un periodo de tiempo de seis semanas, no ofrece más riesgos de efectos secundarios indeseables que el que se da con cualquier otra droga con acción antisecreto-
ra gástrica e incluso parece ser más inocua que la mayoría de las demás.

Finalmente deseamos señalar que, como consecuencia de los resultados obtenidos en este estudio, en la actualidad seguimos investigando en la Clínica de Patología Médica I (Prof. V. Gil sanz) sobre varios aspectos y aplicaciones de los antagonistas de los receptores H-2 histamínicos. Y así, se está estudiando la eficacia de la cimetidina como profilaxis de las recidivas en la enfermedad ulcerosa duodenal mediante un tratamiento de mantenimiento con dosis bajas (200 mg/día), y por otra parte se investiga sobre la conveniencia o no de sustituir a la cimetidina por otras drogas análogas, como la oximetidina, cuya potencia para inhibir a la secreción clorhidropéptica parece ser superior a la de la cimetidina.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- 1.- AADLAND, E., BERSTAD, A., y SEMB, L.S.: Inhibition of pentagastrin-stimulated gastric secretion by cimetidine in healthy subjects.
En Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonists. Edit. por W.L. Burland y M.A.Simkins. Excerpta Media. Amsterdam-Oxford, cap. 8, pp. 98; 1977.
- 2.- AADLAND, E., BERSTAD, A. y GRANERUS, G.: Effect of Cimetidine treatment on parietal and chief cell sensitivity to histamine and on catabolism of histamine in duodenal ulcer patients. Scand. J.Gastroenterol., 15, pp. 749; 1980.
- 3.- AADLAND, E., BERSTAD, A. y GRANERUS, G.: Augmented parietal cell sensitivity to histamine after Cimetidine treatment in healthy subjects. Scand. J.Gastroenterol., 16, pp. 87; 1981.
- 4.- AADLAND, E., TORJESEN, P., BERSTAD, A. et al.: Adenylate Cyclase Activity in Gastric Mucosal biopsies and cAMP in Gastric Juice before and after cimetidine treatment in healthy subjects. Scand.J.Gastroenterol, 16, pp. 615; 1981.
- 5.- ACHORD, J.L.: Gastric Pepsin and Acid Secretion in Patients with Acute and Healed Duodenal Ulcer. Gastroenterology, 81, pp.15;1981.
- 6.- ALBANO, O., BARBARA, L., MIGLIOLI, M. et al.: Trattamento a breve termine con cimetidina nell'ulcera duodenale. Risultati di una ricerca polycentrica controllata.
En Cimetidina. Farmacologia e Clinica. Edit. por Lucchelli, P. Milano. Smith, Kline and French; pp. 149; 1978.
- 7.- ALBOT, G.: Etiopatogenias de las ulceras gástricas y duodenales. En: Ulcera gastroduodenal. Mesa Redonda de Tribuna Médica. Edit. por Antibióticos, S.A., Madrid. pp. 11; 1979.

- 8.- ALFANO, S.L., RAYMOND, J.L. y MOLESKI, R.J: Use of Cimetidine. N. Engl. J. Med. 305, pp. 702; Septiembre 1981.
- 9.- ALPHIN, R.S., VOKAC, V.A., GREGORY, R.L. et al.: Role of intragastric pressure, pH, and pepsin in gastric ulceration in the rat. Gastroenterology, 73, pp. 495., Septiembre 1977.
- 10.- ANDERSON, J.G.: Synthesis of gastrin. Nature, 204, pp. 933., 1964.
- 11.- ANDERSON, S., ELWIN, C. y UYVÄS, B.: The effect of exclusion of the antrum and duodenum and subsequent presection of the antrum on the acid secretion in Pavlov bouch. dogs. Gastroenterology, 34, pp. 6, 1958.
- 12.- ARIËNS, E.J. y SIMONIS, A. M.: Autonomic drugs and their receptors. Arch. Intern. Pharmacodyn Therap., 172, pp. 479, 1960.
- 13.- ARNOLD, F.: Acute Pancreatitis in a Patient treated with Cimetidine. Lancet, 1, pp. 382, 1978.
- 14.- ARNOT, R.S.: Cimetidine and gastric carcinoma. Br. Med.J., 2, pp. 1022, 1977.
- 15.- ASH, A.S.F. y SHILD, H.O. Receptors mediating some actions of histamine. Brit. J. Pharmac. Chemother, 27, pp. 427, 1966.
- 16.- BAKER, R., JAFFE, B., REED, J.D. et al: Gastric prostaglandin output and the effect of various secretory inhibitors in the conscious cat (Abstract). Br. J. of Surg, 65, pp. 820, 1978.
- 17.- BAKER, R., JAFFE, B.M. y VENABLES, C.W.: Endogenous Prostaglandin in peptic ulcer disease. Gut, 20, pp. 394, May 1979.

- 18.- BALANZÓ, J., PRESA, F., SUREDA, D. y FERRAGUT, A.: Estudio de la capacidad neutralizante "in vivo" de la leche y algunos antiácidos. Análisis de su contenido en sodio. Gastroenterología y Hepatología, 1, pp. 223, 1978.
- 19.- BANK, S., BARBEZAT, G.O. NOVIS, B.H. et al. Histamine H-2 receptor antagonists in the treatment of duodenal ulcer. S.Afr. Med. J., 50, pp. 1781, 1976.
- 20.- BANK, S., BARBEZAT, G.O., VINIK, A.I. et al: Cimetidine and serum gastrin levels in man. En Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonists. Edit. por W.L. Burland y M.A. Simkins. Excerpta Médica. Amsterdam-Oxford, cap 14, pp. 155, 1977.
- 21.- BARBARA, L., BELSASSO, E., BIANCHI PORRO, G., et al.: Pirenzepine in duodenal ulcer. A Multicentre double-blind Controlled Clinical trial. First of Two parts. Scand. J. Gastroenterol, 57, pp. 12, 1979.
- 22.- BARBARA, L., BELSASSO, E., BIANCHI PORRO, G., et al: Pirenzepine in duodenal ulcer. A Multicentre double-blind controlled Clinical trial. Second of Two parts. Scand. J. Gastroenterol, 57, pp. 17, 1979.
- 23.- BARBEZAT, G.O., GRANT, B., BANKS, S. y VINIK, A. The effect of histamine H-2-receptor blockade with metiamide on serum gastrin Levels in man. Gut, 16, pp. 186, 1975.
- 24.- BARBEZAT, G.O. y BANK, S.: Basal acid output response to cimetidine in man. En Cimetidine: Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonist. Edit por W.L. Burland y M.A. Simkins. Excerpta Médica. Amsterdam-Oxford. cap 10, pp. 110, 1977.

- 25.- BARBIER, P., DONY, A., DEVROEDE, C., et al.: La cimetidina en las úlceras gastroduodenales de indicación quirúrgica. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 56, pp. 66, 1979..
- 26.- BARDHAN, K.D., BALMFORTH, G.V., DUTHIE, H.L. et al.: Report of a multicentre double-blind trial: The effect of cimetidine on duodenal ulceration. En Cimetidine. Proceedings of the second International Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonist. Edit. por W.L. Bugland y M.A. Simkins. Excerpta Médica. Amsterdam-Oxford. cap. 24, pp. 260; 1977.
- 27.- BARDHAN, K.D., BLUM, A., GILLESPIE, G., et al.: Long-Term treatment with cimetidine in duodenal ulceration. Lancet, 1, pp. 900; 1977.
- 28.- BARDHAN, K.D.: Cimetidine in duodenal ulceration. En Cimetidine. The Westminster Hospital Symposium. 1978. Edit. por C. Wastell y P. Lance. Churchill Livingstone. Edimburgo. cap.3, pp. 31, 1978.
- 29.- BARDHAN, K.D., SAUL, D.M., EDWARDS, J.L., et al.: Multicentre trial. A comparison of two doses of cimetidine and placebo in the treatment of duodenal ulcer. Gut, 20, pp. 68, 1979.
- 30.- BARDHAN, K.D.; SAUL, D.M., EDWARDS, J.L., et al: Double-blind comparison of cimetidine and placebo in the maintenance of healing of chronic duodenal ulceration. Gut, 20, pp. 158, 1979.
- 31.- BARDHAN, K.D.: Intermittent treatment of duodenal ulcer with cimetidine. Br. Med.J., 281, pp. 20,; 1980.
- 32.- BARKIN, W.N., IVEY, K.J., JEFFREY, G.E., et al.: Protective effect of cimetidine on aspirin induced alteration of gastric potential difference in man. Clin. Res, 24, pp. 44; 1976.

- 33.- BARON, J.H.: Gastric function test.
En: Chronic Duodenal Ulcer. Edit. por C. Wastell. London
Butterworths. pp. 82; 1972.
- 34.- BARON, J.H.: The clinical application of gastric secretion
measurements. Clin Gastroenterol, 1, pp. 293; 1973.
- 35.- BARON, J.H.: Cimetidine and duodenal ulcer. Br. Med.J., 1,
pp. 169; 1979.
- 36.- BASSO, N., BAGARANI, M., MATERIA, A., et al.: Cimetidine
and antiacid prophylaxis of acute Upper gastrointestinal
bleeding in high Risk patients. Am. J. Surg., 141, pp. 339;
1981.
- 37.- BATESON, M.C., BROWNING, M.C.K. y MACCONNACHIE, A.: Galactor-
rhea with cimetidine (carta al editor). Lancet, 2, pp.
247; 1977.
- 38.- BAUMAN, J.H.: Influence of cimetidine on pharmacokinetics of
propranolol. Br. Med. J., 283, pp. 232; Julio 1981.
- 39.- BEAVEN, M.A.: Histamina (primera parte). N. Engl. J. Med.
(ed. esp.), X (112), pp. 18; 1976.
- 40.- BEAVEN, M.A.: Histamina (segunda parte). N. Engl. J. Med.
(ed. esp.), X (113), pp. 40; 1976.
- 41.- BEEHLER, C.J., BECKNER, J.R., ROSENQUIST, R.C., et al.
Parathyroid hormone suppression by cimetidine in the uremic
Patient. Ann. Intern. Med., 93, pp. 840; 1980.
- 42.- BEECHER, H.K.: The powerful placebo. JAMA, 159, pp. 1602;
1955.

- 43.- BELBER, J.P.: Endoscopic examination of the duodenal bulb, a comparison with X-ray. *Gastroenterology*, 61, pp. 55; 1971.
- 44.- BENNETT, A., STAMFORD, I.F. y UNGER, W.G.: Prostaglandin E_2 and gastric acid secretion in man. *J. of Physiol.*, 229, pp. 349; 1973.
- 45.- BERNARD KRIEF CONSULTANTS FOR EUROPE.: Libro Blanco "Ulcera-78". Gabinete de Estudios Sociológicos. Madrid, 1978.
- 46.- BERSTAD, A., BJERKE, K., CARLSEN, E., et al.: Treatment of duodenal ulcer with antacids in combination with trimipramine or cimetidine. *Scand. J. Gastroenterol*, 13, pp. 44; 1979.
- 47.- BERSTAD, A.: Cimetidine. A short review of effect on peptic ulcer healing and side effects. *Scand. J. Gastroenterol*, 15, pp. 79; 1980.
- 48.- BIANCHI PORRO, G., CHELI, R., DOBRILLA, G., et al.: Treatment of active duodenal ulcer with oral cimetidine: A multicentre controlled endoscopic trial. *Digestion*, 17, pp. 383; 1978.
- 49.- BIANCHI PORRO, G., DOBRILLA, G., VERME, G., et al.: Comparison of sulglycotide with Cimetidine in short-term treatment of duodenal ulcer: double-blind controlled trial. *Br. Med.J.*, 2, pp.17; 1979.
- 50.- BIANCHI PORRO, G., PRADA, A., PETRILLO, M., et al.: Women and duodenal ulcer. *Br. Med. J.*, 283, pp. 235; 1981.
- 51.- BINDER, H.J. y DONALDSON, R.M.: Effect of cimetidine on intrinsic factor and pepsin secretion in man. *Gastroenterology*, 74, pp. 371; 1978.

- 52.- BINDER, H.J., COCCO, A., CROSSLEY, R.J., et al: Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. A multicenter double blind study. *Gastroenterology*, 74, pp. 380; 1978.
- 53.- BLACK, J.W., DUNCAN, W.A.M., DURANT, C.J., et al.: Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature*, 236, pp. 385; Abril 1972.
- 54.- BLACK, J.W., DUNCAN, W.A.M., EMMETT, J.C., et al.: Metiamide-an orally active histamine H₂-receptors antagonist. *Agents Actions*, 3, pp. 133; 1973.
- 55.- BLACK, J.W. y SPENCER, K.E.V.: Metiamide in systematic screening test.
En *Proceedings of the International Symposium on Histamine H-2 receptor Antagonist*. Edit. por C.J.Wood y M.A. Simkins; Smith Kline and French. Lab. London, pp. 23; 1973.
- 56.- BLACKWOOD, W.S., MAUDGAL, D.P., PICKARD, R.G., et al.: Cimetidine in duodenal ulcer: controlled trial. *Lancet*, 2, pp. 174; 1976.
- 57.- BLACKWOOD, W.S., MAUDGAL, D.P., y NORTHFIELD, T.C.: Prevention by bedtime cimetidine of duodenal-ulcer relapse. *Lancet*, 1, pp. 626; 1978.
- 58.- BLASI, A., MARLETTA, F., MONELLO, S., et al.: Efectos de la cimetidina sobre la presión del esfínter inferior del esófago en sujetos normales y en pacientes que padecen reflujo gastroesofágico. *Rev. Esp. Inf. Ap. Digest.*, 56, pp. 186; 1979.
- 59.- BOCKUS, H.L.: The etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer.
En *Gastroenterology*, 1ª edic. Vol.I. Edit. por Bockus, H.L. W.B. Saunders Co. Filadelfia. pp. 317; 1943.

- 60.- BOCKUS, H.L.: Diagnosis of peptic ulcer. Part I: Clinical and diagnostic Aspects of uncomplicated peptic ulcer. En Gastroenterology. 3ª edic. Vol.I. Edit. por H.L. Bockus; W.B.Saunders, Co. Filadelfia, cap. 29, pp. 619; 1976
- 61.- BOCKUS, H.L.: The Therapy of Peptic Ulcer. Part I. Management of Uncomplicated peptic ulcer. En Gastroenterology. 3ª edic. Vol. I. Edit. por H.L.Bockus, W.B.Saunders Co. Filadelfia, cap. 30, pp.674; 1976.
- 62.- BODEMAN, G. y WALAN, A.: Cimetidine in the treatment of active duodenal and prepyloric ulcers. Lancet, 2, pp. 161; 1976.
- 63.- BODEMAN, G. y WALAN, A.: Maintenance treatment of recurrent peptic ulcer by cimetidine. Lancet, 1, pp. 403; 1978.
- 64.- BODEMAN, G., NORLANDER, B., FRANSSON, L., et al.: The absorption of cimetidine before and during maintenance treatment with cimetidine and the influence of a meal on the absorption of cimetidine, studies in patients with peptic ulcer disease. Br.J. Clin. Pharmacol. 7, pp. 23; 1979.
- 65.- BODEMAN, G., NORLANDER, B., y WALAN, A.: Pharmacokinetics of cimetidine after single doses and during continuous treatment. Clin. Pharmacokinetics, 6, pp. 306; 1981.
- 66.- BOHMAN, T., MYREN, J., FLATEN, O., et al.: The effect of trimipramine, cimetidine and atropine on gastric secretion. Scand. J.Gastroenterol., 14, pp. 51; 1979.

- 67.- BOHMAN, T., MYREN, J. y FLATEN, O.: The effect of the new H-2 receptor antagonist, ranitidine, on the histamine stimulated gastric secretion. *Hepato-Gastroenterol.*, 27, pp.73; 1980.
- 68.- BONNEVIE, O., SVENDSEN, L.B., HOLST-CHRISTENSEN, J., et al. Double-blind randomised clinical trial of a pepsin-inhibitory pentapeptide(pepstatin) in the treatment of duodenal ulcer. *Gut*, 20, pp. 624; 1979.
- 69.- BIANCHI PORRO, G., PETRILLO, M., LAZZARONI, M., et al.: Pirenzepine versus Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. An Interim Report of a double-blind trial. *Scand. J. Gastroenterol.* 57, pp. 59; 1979.
- 70.- BREUILLARD, F. y SZAPIRO, E.: Cimetidine in acquired tolerance to dinitrochlorobenzene. *Lancet*, 1, pp. 726; 1978.
- 71.- BRIMBLECOMBE, R.W., DUNCAN, W.A.M. y WALKER, T.F.: Toxicology of metiamide. En *Proceedings of the International Symposium on Histamine H-2 receptor Antagonist*. Edit. por C.J.Wood y M.A.Simkins. Smith Kline and French Lab. Londres, pp. 53; 1973.
- 72.- BRIMBLECOMBE, R.W., DUNCAN, W.A.M., DURANT, G.J. et al.: The pharmacology of cimetidine a new histamine H-2-receptor antagonists. *Brit. J.Pharmacol.*, 53, pp. 435; 1975.
- 73.- BRIMBLECOMBE, R.W., DUNCAN W.A.M., DURANT, G.J., et al.: Cimetidine. A non thiourea H-2 receptor antagonists. *J. Intern. Med. Res.*, 3, pp. 86; 1975.
- 74.- BRIMBLECOMBE, R.W. y DUNCAN, W.A.M.: The relevance to man preclinical data for cimetidine.

En Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H₂ Receptor Antagonists. Edit. por W.L. Burland y M.A. Simkins. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, cap. 5, pp. 54; 1977.

- 75.- BRIMBLECOMBE, R.W. y DUNCAN W.a.M., DURANT G.J. et al.: Characterization and development of cimetidine as a Histamine H₂-Receptor antagonist. Gastroenterology, 74, pp.339; 1978.
- 76.- BROWN, D.A.; FORWARD, A. y MARSH, S.: Antagonist discrimination between ganglionic and ileal muscarinic receptors. Brit. J. Pharmacol., 71, pp. 362; 1980.
- 77.- BROWN, F.C., DUBOIS, A. y CASTELL, D.O.: Failure of histamine receptor blockade with cimetidine to affect resting Lower esophageal sphincter pressure and response to pentagastrin. Gastroenterology, 70, pp. 867; 1976.
- 78.- BROWN, J.C., MUTT, V. y PEDERSON, R.A.: Further purification of a polypeptide demonstrating enterogastrone activity. J. Physiol. (London), 209, pp. 57; 1970.
- 79.- BUNCE, K.T., PARSONS, M.E., ROLLINS, N.A. et al.: The effect of metiamide on acid secretion stimulated by gastrin acetylcholine and dibutyrylcydic adenosine 3',5'-monophosphate in the isolated whole stomach of the rat. Br. J. Pharmacol. 58, pp. 149; 1976.
- 80.- BURLAND, W.L., SHARPE P.C., COLIN-JONES, D.G. et al.: Reversal of metiamide induced agranulocytosis during treatment with cimetidine. Lancet, 2, pp.1085; 1975.
- 81.- BURLAND, W.L., DUNCAN, W.A. HESSELBO, T. et al.: Pharmacological evaluation of cimetidine, a new histamine H₂-receptor antagonist in healthy man. Br. J. Clin. Pharmacol. 2, pp. 481; 1975.

- 82.- BURLAND, W.L., MILLS, J.C., SHARPE, P.C., et al.: The effect of Cimetidine on pentagastrin stimulated intrinsic factor secretion in healthy man. *Gut*, 17, pp. 830; 1976.
- 83.- BURLAND, W.L., GLEADLE, R.I., MILLS, J.G., et al.: The effect of Cimetidine on renal function. En *Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonist*. Edit. por W.L. Burland y M.A. Simkins. Excerpta Médica. Amsterdam-Oxford, cap 6, pp. 67; 1977.
- 84.- BURLAND, W.L., MILLS, J.G., SHARPLE, P.C., et al.: The effect of Cimetidine on intrinsic factor secretion. En *Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonist*. Edit. por W.L. Burland y M.A. Simkins. Excerpta Médica. Amsterdam-Oxford. cap 16, pp. 177; 1977.
- 85.- BURLAND, W.L., HAWKINS, B.W., HORTON, R.J., et al.: The Longer-term treatment of duodenal ulcer with Cimetidine. En *Cimetidine. The Westminster Hospital Symposium, 1978*. Edit. por C. Wastell y P. Lance. Churchill Livingstone. Edimburgo, cap 5, pp. 66; 1978.
- 86.- BURLAND, W.L., HAWKINS, B.W. y BERESFORD, J.: Cimetidine treatment for the prevention of recurrence of duodenal ulcer: An International Collaborative study. *Postgrad. Med. J.*, 56, pp. 173; 1980.
- 87.- BYRON, J.W.: Cimetidine and Bone-marrow toxicity. *Lancet*, 2, pp. 555; Septiembre 1977.
- 88.- CAMPBELL, M.A., PLACHETKA, J.R., JACKSON, J. E., et al.: Cimetidine decreases theophylline clearance. *Ann. Intern. Med.*, 85, pp. 68; Julio 1981.

- 89.- CANO, R. e ISEBERG, S.L.: Demonstration of increased duodenal acid load in duodenal ulcer patients. *Clin. Res.*, 23, pp. 97; 1975.
- 90.- CANO, R., ISEBERG, J.I. y GROSSMAN, M.J.: Cimetidine inhibits caffeine-stimulated gastric acid secretion in man. *Gastroenterology*, 70, pp. 1055; 1976.
- 91.- CAPURSO, L., LOPERFIDO, S., ORLANDI, F., et al.: Risposta della cellula gastrica parietale alla cimetidina: studio morfométrico su biopsie perendoscopiche. En *Cimetidina, farmacologia e clinica. Proceedings del Simposio di Taormina*. Edit. por Smith Kline and French, s.p.A. Italia. pp. 107; 1978.
- 92.- CARD, W.I. y MARKS, I.N.: The relationship between the acid output of the stomach following maximal histamine stimulation and the parietal cell mass. *Clin. Sci.*, 19, pp. 147; 1960.
- 93.- CARGILL, J.M., PENDEN, N., SAUNDERS, J.H.B., et al: Very long-term treatment of peptic ulcer with cimetidine. *Lancet*, 2, pp. 1113; 1978.
- 94.- CARLOSS, H.W., TAVASSOLI, M. y McMILLAN, R.: Cimetidine Induced granulocytopenia. *Ann. Intern. Med.*, 93, pp. 57; 1980.
- 95.- CARLSON, H.E., IPPOLITI, A.F.: Cimetidine, an H-2 antihistamine, stimulates prolactin secretion in man. *J. Clin. Endocrin. Met.*, 45, pp. 367; 1977.
- 96.- CARTER, D.C., FORREST, J.A.H., WERNER, M., et al.: Effect of histamine H-2 receptor blockade on Vagally Induced gastric secretion in man. *Br. Med. J.*, 3, pp. 554; 1974.

- 97.- CARTER, D.C., OSBORNE, D.H., LENNON, J., et al: Effect of cimetidine on Lower oesophageal sphinter pressure. En Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonist. Edit. por W.L. Burland y M.A. Simkins. Excerpta Médica. Amsterdam-Oxford, cap. 12, pp. 135; 1977.
- 98.- CASANUEVA, F., VILLANUEVA, L., PEÑALVA, A., et al.: Papel de los receptores H-2 histaminérgicos en la secreción de hormona de crecimiento inducida por arginina. Endocrinología, 25, pp. 130; 1978.
- 99.- CASTRO, M., TONI, P., GARCIA MORATO, V., et al.: Vaqótomia gástrica proximal; acción sobre los componentes parietal y no parietal de la secrección gástrica. Comparación con los efectos obtenidos con cimetidina. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 60, pp. 137; 1981.
- 100.- CAVALLI, G., LO CASCIO, V., ANGELLINI, G., et al.: Serum prolactin response to acute and chronic cimetidine administration in man. Acta Hepato-Gastroenterol, 26, pp. 482; 1979.
- 101.- CLARK, C.G., BOULOS, P.B., HAGGIE, S.J., et al.: H₂-antagonists in the treatment of recurrent ulceration after vagotomy. Br. J. of Surg, 66, pp. 409; 1979.
- 102.- CLASSEN, M.: Endoscopy in benign ulcer. Clin. Gastroenterol, 2, pp. 315; 1973.
- 103.- COCCO, A.E. y COCCO, D.V.: A survey of Cimetidine Prescribing. N. Eng. J. Med., 304, pp. 1281; 1981.
- 104.- COCCO, A.E. y COCCO, D.V.: Use of Cimetidine. N. Eng. J. Med. 305. pp. 702; 1981.

- 105.- CODE, Ch.F.,: Reflections on histamine gastric secretion and H-2 receptor. *N. Engl. J. Med.*, 296, pp. 1459; 1977.
- 106.- COHEN, J., WEETMAN, A.P., DARGIE, H.J. y KRIKLER, D.M.: Life threatening arrhythmias and intravenous cimetidine. *Br.Med.J.*, 2. pp. 768; 1979.
- 107.- COHEN, M.M.: Mucosal cytoprotection by prostaglandin E-2. *Lancet*, 2, pp. 1253; 1978.
- 108.- COHEN, S., SNAPE, W.J.: Action of metiamide on the Lower esophageal. *Gastroenterology*, 69, pp. 911; 1975.
- 109.- COX, A.J.: Stomach size and its relation to chronic peptic. *Arch. Pathol.*, 54, pp. 407; 1952.
- 110.- CRAVEN, E.R. y WHITTINGTON, J.M.: Agranulocytosis four Months after cimetidine therapy. *Lancet*, 2, pp. 294; 1977.
- 111.- CREAN, G.P., HOLDEN, R.J., MACKENZIE, I., et al.: The effect of 6 week's administration of cimetidine. En *Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonist*. Edit. por. W.L. Burland y M.A. Simkins. *Excerpta Médica*. Amsterdam-Oxford. cap. 10, pp. 122; 1977.
- 112.- CREAN, G.P., LESLIE, G.B., y ROC, F.J.C.: Cimetidine and gastric cancer: negative studies in dogs. *Lancet*, 2, pp. 797; 1979.
- 113.- CREAN, G.P., MARSON, B.C., LESLIE, G.B., et al.: Cimetidine: Further evidence of noncarcinogenicity in dogs. *N. Engl. J. Med.*, 304, pp. 672; 1981.
- 114.- CREMER, M., DERUMIER, J., DELTENRE, M., et al.: Traitment des ulceres gastriques et duodenaux par la cimetidine. En *Resumenes del: VI Congreso Mundial de Gastroenterologia*. Madrid, Junio - 1978; pp. 19; 1978.

- 115.- CRISMER, R. y JEANMAIRE, H.: Les incidents et accidents au cours des traitements par la cimetidine. *Ann. Gastroenterol. Hepatol.*, 15, pp. 369; 1979.
- 116.- CROFT, D.N.: Aspirin and the exfoliation of gastric epithelial cells. Cytological and biochemical observations. *Br. Med. J.*, 2, pp. 897; 1963.
- 117.- CROSS, S.A.M.: Localization of histamine and histamine H₂-receptor antagonists in the gastric mucosa. *Histochem. J.*, 9, pp 619; 1977.
- 118.- CUMMINS, G.M.Jr., GROSSMAN, M.I. e IVY, A.C.: An experimental study of the acid factor in ulceration of the gastrointestinal tract in dogs. *Gastroenterology*, 10, pp. 714; 1948. Cit. por D.C.H. Sun (469)
- 119.- CHAND, N. y EYRE, P.: Classification and biological distribution of histamine receptor subtypes. *Agents Actions*, 5, pp. 277; 1975.
- 120.- CHAPMAN, M.L.: Perspectiva médica de la úlcera péptica. *Med. Clin. N. Am.* (ed. esp.), 1, pp. 39; 1978.
- 121.- CHAYVIALLE, J.A., LAMBERT, R., TOUILLON, C., et al.: Antral acidification and gastrin release in man. En *Symposium on Gastrointestinal Hormones*. Edit. por J.C. Thompson, University of Texas. Press. Austin, pp. 447; 1975.
- 122.- CHELI, R., GIACOSA, A., MOLINARI, F., et al.: Parietal cell mass after short and Long term cimetidine treatment of duodenal ulcer. *Scand. J. Gastroenterol.*, 54, pp. 45; 1979.
- 123.- CHEUNG, L.Y., JUBIZ, W., y MOORE, J.G.: Gastric prostaglandin E out put during basal and stimulated acid secretion in normal subjects and patients with duodenal ulcer. *J. of Surg. Research.*, 20, pp. 369; 1976,

- 124.- CHEY, W.Y., HITANANT, S., HENDRICKS, J., LORBER, S.H.:
Effect of secretin and cholecystokinin on gastric emptying
and gastric secretion in man. *Gastroenterology*, 58, pp.
820; 1970.
- 125.- CHEY, W.Y. y GUTIERREZ, J.G.: The endocrine control of
gastrointestinal function.
En *Advances in Internal Medicine*. Edit. por G.H. Stoller-
man. Year. Book Medical publishers. Inc. Chicago-London.
Vol: 23, pp. 61; 1978.
- 126.- CHRISTENSEN, C.K., MOGENSEN, C.E. y HAMBERG-SØRENSEN, F.:
Renal Function and Cimetidine: Urinary Albumin and Beta-2-
Microglobulin Excretion and creatinine clearance during
Cimetidine treatment. *Scand. J. Gastroenterol.* 16, pp. 129;
1981.
- 127.- DAMAN, L.A. y ROSENBERG, E. W.: Acquired tolerance to di-
nitrochlorobenzene reversed by cimetidine. *Lancet*, 2,
pp. 1087; 1977.
- 128.- DAVENPORT, H.W.: Gastric mucosal injury by fatty and ace-
tysalicylic acids. *Gastroenterology*, 46, pp. 245; 1964.
- 129.- DAVENPORT, H.W.: The gastric mucosal barrier. *Digestion*, 5,
pp. 162; 1972.
- 130.- DAVENPORT, H.W.: La retrodifusion de ácido a través de la
mucosa gástrica y sus consecuencias fisiológicas. En *Pro-
gresos en Gastroenterología*. Editorial Científico Médica.
Barcelona. pp. 43; 1973.
- 131.- DAVENPORT, H.W.: The gastric mucosal barrier. Past, present
and future. *Mayo Clin. Proc.*, 50, pp. 507; 1975.

- 132.- DAVIS, T.G., PICKETT, D.L. y SCHLOSSER, J.H.: Evaluation of a worldwide spontaneous reporting system with cimetidine. JAMA, 243, pp. 1912; 1980.
- 133.- DEERING, T.B. y MALAGELADA, J.R.: Comparison of an H₂ receptor antagonist and a neutralizing antacid on post-prandial acid delivery into the duodenum in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology, 73, pp. 11; 1977.
- 134.- DELCHIER, J.C., SOULE, J.C. y BADER, J.P.: La cimetidine I. Pharmacologie clinique et Toxicité. Nouv. Presse. Med., 7, pp. 1735; 1978.
- 135.- DELITALA, G. y STUBBS, W.A.: Hypothalamic-Pituitary effects of cimetidine. Lancet, 2, pp. 1054; 1978.
- 136.- DELLE FAVE, G.F., TAMBURRANO, G., DE MAGISTRIS, L., et al.: Gynecomastia with cimetidine. Lancet, 1, pp. 1319; 1977.
- 137.- DENT, R.I., JAMES, J.H. y FISCHER, J.E.: Hypergastrinemia in patients with renal failure. Surg. Forum., 23, pp. 320; 1972.
- 138.- DESMOND, P.V., PATWARDHAN, R., PARKER, R. et al.: Effect of cimetidine and other antihistaminics on the elimination of aminopyrine, phenacetin and caffeine. Life Sci, 26, pp. 1261; 1980.
- 139.- DOCKRAY, G.J. y WALSH, J.H.: Amino terminal gastrin fragment in serum of Zollinger-Ellison syndrome patients. Gastroenterology, 68, pp. 22; 1975.
- 140.- DOMSCHKE, W., DOMSCHKE, S., CLASSEN, M. et al.: Histamine and cyclic 3', 5'-AMP in gastric acid secretion. Nature, 241, pp. 454; 1973.

- 141.- DOMSCHKE, W., DOMSCHKE, S., LUX, G. et al.: Effective treatment of duodenal ulcer with cimetidine. *Dtsch. Med. Wochenschr*, 101, pp, 1752; 1976.
- 142.- DOMSCHKE, W., DOMSCHKE, S., HAGE, J. et al.: Gastric epithelial cell turnover, mucus production and healing of gastric ulcers with carbenoxolone. *Gut*, 18, pp. 817; 1977.
- 143.- DOMSCHKE, W., DOMSCHKE, S. y DEMLING, L.: A double-blind study of cimetidine in patients with duodenal ulceration: clinical, kinetic and gastric and pancreatic secretory data. *En Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonist*. Edit. por W.L. Burland y M.A. Simkins. Excerpta Médica. Amsterdam-Oxford. cap. 19, pp. 217; 1977.
- 144.- DOMSCHKE, W., LUX, G. y DOMSCHKE, S.: Gastric inhibitory action of H-2 antagonist ranitidine and cimetidine. *Lancet*, 1, pp. 320; 1979.
- 145.- DOMSCHKE, W., LUX, G. y DOMSCHKE, S.: Furan-H₂ antagonist Ranitidine Inhibits Pentagastrin Stimulated gastric secretion stronger than cimetidine. *Gastroenterology*, 79, pp. 1267; 1980.
- 146.- DOUSA, T.P. y CODE, C.F.: Effect of histamine and its methyl derivatives on cyclic AMP metabolism in gastric mucosa and its blockade by an H₂-receptor antagonists. *J. Clin. Invest.*, 53, pp. 334; 1974.
- 147.- DOUSA, T.P. y DOZOIS, R.R.: Interrelationships between histamine, prostaglandins and cyclic AMP in gastric secretion: a hypothesis. *Gastroenterology*, 73, pp. 904; 1977.

- 148.- DRAGSTEDT, L.R.: Gastric and duodenal ulcer. Br. Med. J., 1, pp. 1234; 1958.
- 149.- DRAGSTEDT, L.R., WALTON, B.C. y WOODWARD, E.R.: Gastrin, a stimulant of pepsin secretion. Arch. Surg., 86, pp. 304; 1963.
- 150.- DRAKE, D. y HOLLANDER, D.: Neutralizing capacity and Coste ffectinevess of Antacids. Ann. Intern. Med., 94, pp. 215; 1981.
- 151.- DRONFIELD, M.W., BATCHELOR, A.J., LARKWORTHY, W. et al.: Controlled trial of maintenance cimetidine treatment in healed duodenal ulcer: short and long-term effects. Gut, 20, pp. 526; 1979.
- 152.- DUBRASQUET, M., LEHY, T., DE CASTRO, E. et al.: Deux ans de traitement par les antagonistes des recepteurs H-2 chez le rat: absence d'incidences physiologiques et pharmacologiques. Gastroenterol Clin. Biol, 3, pp. 81; 1979.
- 153.- DURANT, G.J., EMMET, J.C. y GANELLIN, C.R.: Some chemical aspects of histamine H₂- receptor antagonists. En Proceedings of the International Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonist. Edit. por C.J. Wood y M.A. Simkins; Smith Kline and French Lab. Londres. pp. 13; 1973.
- 154.- DURANT, G.J., PARSONS, M.E. y BLACK, J.W.: Potential histamine H-2 receptor antagonists 2 N^α Guanyl histamine. J.Med. Chem, 18, pp. 830; 1975.
- 155.- DYCK, W.P.: Cimetidine in the Management of Peptic ulcer disease. Surg. Clin. North Am., 59, pp. 863; 1979.

- 156.- EBEID, A.M. y FISCHER, J.E.: Gastrin and ulcer disease: What is known. *Surg. Clin. N. Amer.*, 56, pp. 1249; 1976.
- 157.- EDITORIAL.: New antagonists excite an old histamine prospector. *N. Engl. J. Med.*, 290, pp. 738; 1974.
- 158.- EDITORIAL.: Unrefined antihistamine lode. *N. Engl. J. Med.*, 291, pp. 413; 1974.
- 159.- EDITORIAL.: Placebos, ant-acids and cimetidine for duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med.*, 298, pp. 1081; 1978.
- 160.- EDITORIAL.: Cimetidine: Panacea or Placebo?. *Arch. Intern. Med.*, 138, pp. 1208; Agosto 1978.
- 161.- EDITORIAL.: Cimetidine. *S. Afr. Med. J.*, 54, pp. 45; 1978.
- 162.- EDITORIAL.: Cimetidine for duodenal ulcer. *Lancet*, pp. 1237; Diciembre 1978
- 163.- EDITORIAL.: Sex differences in duodenal ulcer. *Br. Med. J.*, pp. 641; 1979.
- 164.- EDITORIAL.: New Histamine H₂-receptor antagonists. *Hepato-Gastroenterol*, 27, pp. 163; 1980.
- 165.- EDITORIAL.: Cimetidine now. *Lancet*, 1, pp. 875; 1981.
- 166.- EDITORIAL.: Does cimetidine cause gastric cancer?. *Br. Med. J.*, 282, pp. 1178; 1981.
- 167.- ELASHOFF, J.D. y GROSSMAN, M.I.: Trends in hospital admissions and death rates for peptic ulcer in the Unites States from 1970-1978. *Gastroenterology*, 78, pp. 280; 1980.

- 168.- ELDER, J.B., GANGULI, P.C., y GILLESPIE, I.E.: Cimetidine and gastric cancer. *Lancet*, 1, pp. 1005; 1979.
- 169.- ENRIQUEZ DE SALAMANCA, F. y TAMARIT, J.: El problema del jugo diluyente: Relación entre cloro total y cloro fijo. *Arch. Med. Exp.*, 17, pp. 531; 1954.
- 170.- EPSTEIN, O., JUDELMAN, J., BEVAN, G. et al.: Secretion of intrinsic factor and hydrochloric acid after 12 week's treatment with cimetidine. *Gut*, 19, pp. 327; 1978.
- 171.- EVANS, F.J.: The placebo response in pain reduction. En *Advances in Neurology*. Vol.I. Raven Press; New York. pp. 289; 1974.
- 172.- FABER, R.G. y HOBBSLEY, M.: Basal Gastric secretion reproducibility and relationship with duodenal ulceration. *Gut*, 18, pp. 57; 1977.
- 173.- FAIVRE, J., MOULINER, B., LAMBERT, R. et al.: Etude critique du concept de duodénite. *Ann. Gastroenterol. Hepatol*, 11, pp. 109; 1975.
- 174.- FARRELL, J.I., e IVY, A.C.: Studies on the motility of the transplanted gastric pouch. *Amer. J. Physiol*, 76, pp. 227; 1926. Citado por D.G.H.Sun (469)
- 175.- FEELY, J., WILKINSON, R. y WOOD, A.J.J.: Reduction of Liver blood flow and propranolol metabolism by cimetidine. *N. Eng. J. Med.*, 304, pp. 692; 1981.
- 176.- FELDMAN, M., RICHARDSON, Ch.T., PETERSON, W.L. et al.: Effect of Low-dose propantheline on food-stimulated gastric acid secretion: Comparison with an 'Optimal Effective dose' and interaction with cimetidine. *N. Engl. J. Med.*, 297, pp. 1427; 1977.

- 177.- FELDMAN, M. y RICHARDSON, Ch. T.: Histamine H-2 Receptor Antagonists
En: Advances in Internal Medicine. Edit. por G.H. Stollerman. Year book medical Publishers. Inc. Chicago-Londres. Vol. 23, pp. 1; 1978.
- 178.- FENG, T.P., HOU, H.C. y LIM, R.K.S.: On the mechanism of the inhibition of gastric secretion by fat. Clin. J. Physiol, 3, pp. 371; 1929. Citado por D.C.H.Sun (469).
- 179.- FIELDING, L.P., CHALMERS, D.M., STAFFORD, D.M. et al.: The effect of cimetidine on gastric acid and intrinsic factor secretion during pentagastrin infusion. Br. J. Surg., 63, pp. 151; 1976.
- 180.- FIGUEROA, R. y ESPEJO, H.: Tratamiento de la ulcera duodenal activa con cimetidina. Rev. Esp. Enf. Ap. Digest., 56, pp. 23; 1979.
- 181.- FINEBERG, H.V. y PEARLMAN, L.A.: Surgical treatment of peptic ulcer in the United States. Trends before and after the introduction of cimetidine. Lancet, 1, pp. 1305; 1981.
- 182.- FINKELSTEIN, W. y ISSELBACHER, K.J.: Cimetidine, N.Engl.J.Med. 299, pp. 392; 1978.
- 183.- FITZPATRICK, W.J.F., BLACKWOOD, W.S. y NORTHFIELD, T.C.: Does cimetidine alter subsequent natural history of duodenal ulcer?. Gut, 20, pp. 905; 1979.
- 184.- FLESHLER, B. y ACHKAR, E.: An aggressive Approach to the Medical Management of peptic ulcer disease. Arch. Intern Med., 141, pp. 848; 1981.

- 185.- FLESHLER, D. y SAMLOFF, I .M.: Cimetidine therapy in a patient with metiamide induced agranulocytosis. N. Engl. J. Med., 296, pp. 342; 1977.
- 186.- FLIND, A.C.: Cimetidine an oral antiagulants. Lancet, 2, pp. 1054: 1978.
- 187.- FOGELMAN, M.J., GROSSMAN, M.I. e IVY, A.C.: Further studies on the effect of continuous intragastric infusion of acid and pepsin in dogs. Surgery, 25, pp. 60; 1949. Citado por D.C.H.Sun (469).
- 188.- FORDTRAN, J.S. y WALSH, J.H.: Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating. Results in normal subjects and in patients with duodenal ulcer. Clin. Res., 23 pp. 92; 1975.
- 189.- FORREST, J.A.H., SHEARMAN, D.J.C., SPENCE, R., CELESTIN, L.R.: Neutropenia Associated with metiamide. Lancet, 1, pp. 392; 1975.
- 190.- FORREST, J.A.H., FETTES, M.R., McLOUGHLIN, G.P. et al.: Effect of Long-term cimetidine of gastric acid secretion, serum gastrin and gastric emptying. Gut, 20, pp. 404; 1979.
- 191.- FREDMAN, S.: Treatment of peptic ulcer: A Dilemma. N. Engl. J. Med., 297, pp. 1293; 1977.
- 192.- FUNDER, J.W. y MERCER, J.E.: Cimetidine, a Histamine H-2 Receptor Antagonist, Occupies Androgen Receptors. J. Clin. Endocrin. Met., 48, pp. 189; 1979.
- 193.- GADNER, J.D., JACKSON, M.J., BATZRI, S. et al.: Potential mechanism of interaction among secretagogues. Gastroenterology, 74, pp. 348; 1978.

- 194.- GALMICHE, J.P., BERNADES, P., CAPRON, J.P. et al.: Efficacité comparée de la cimetidine et d'un traitement associant antiacide, anticholinergique et cicatrisant dans la thérapeutique des ulcères gastriques et duodénaux en poussée évolutive. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 3, pp. 355; 1979.
- 195.- GANELLIN, C.R., DURANT, G.J. y EMMETT, J.C.: Some chemical aspects of histamine H-2 receptor antagonists. *Fed. Proc.*, 35, pp. 1924; 1976.
- 196.- GANGULI, P.C., POLAK, J.M., PEARSE, A.G.E. et al.: Antral gastrin cell hiperplasia in peptic ulcer disease. *Lancet*, 1, pp. 583; 1974.
- 197.- GARCIA MORATO, V. y LOPEZ CARRETERO, L.: La secreción gástrica es mezcla de tres entidades independientes de composición constante. *Arch. Med. Exp.*, 25, pp. 62; 1973.
- 198.- GARCIA MORATO, V., GILSANZ, V., CHANTRES, M.T. et al.: Influencia de la cimetidina sobre el componente no parietal de la secreción gástrica en el úlcus duodenal. *Rev. Clin. Esp.*, 157, pp. 325; 1980.
- 199.- GIBINSKI, K., RYBICKA, J., MIKOS, E. et al.: Double blind clinical trial on gastroduodenal ulcer healing with prostaglandin E-2 analogues. *Gut*, 18, pp. 636; 1977.
- 200.- GIFFORD, L.M., AEUGLE, M.E., MYERSON, R.M. et al.: Cimetidine Postmarket Outpatient Surveillance Program. Interim Report on Phase I. *JAMA*, 243, pp. 1532; 1980.
- 201.- GIFFORD, R.R.M., FERGUSON, R.M. y VOSS, B.V.: Cimetidine Reduction of tumor formation in Mice. *Lancet*, 1, pp. 638; 1981.

- 202.- GILSANZ, V., GARCIA MORATO, V., CHANTRES, M.T. et al.:
Cimetidine and basal acid output.
En Cimetidine. Proceedings of the Second International
Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonist. Edit. por
W.L. Burland y M.A. Simkins. Excerpta Médica. Amsterdam-
Oxford. cap. 10, pp. 121; 1977.
- 203.- GILL, M.J. y SAUNDERS, J.B.: Perforation of chronic peptic
ulcers after cimetidine. Br. Med. J., 2, pp. 1149; 1977.
- 204.- GILLESPIE, I.E. y GROSSMAN, M.I.: Inhibitory effect of
secretin and cholecystokinin on Heidenhain pouch responses
to gastrin extract and histamine. Gut, 5, pp. 342; 1964.
- 205.- GONZALEZ VILLAPANDO, G., SZABO, M. y FROHMAN, L.A.: Central
Nervous System-Mediated Stimulation of Prolactin Secretion
by Cimetidine, a histamine H-2 receptor Antagonist: Impaired
Responsiveness in patients with prolactin-secreting tumors
and idiopathic Hyperprolactinemia. J. Clin. Endocrinol.
Metab., 5, pp. 1417; 1980.
- 206.- GRAS, M.D., HINOJOSA, J., PONCE, J. et al.: La cimetidina
en el tratamiento de la ulcera gástrica y duodenal. Rev.
Esp. Enf. Ap. Digest., 55, pp. 55; 1979.
- 207.- GRAVE, W., NARDOP, J.H., RUTTEN, J.J.: Cimetidine and re-
nal Failure. Lancet, 2, pp. 719, 1977.
- 208.- GRAY, G.R., MCKENZIE, I., SMITH, I.S. et al.: Oral cimetidine
in Severe Duodenal ulceration. Lancet, 1, pp. 4; 1977.
- 209.- GRAY, G.R., SMITH, I.S., MACKENZIE, I., et al.: Long-term
cimetidine in the management of severe duodenal ulcer dy-
pepsia. Gastroenterology, 74, pp. 397; 1978.

- 210.- GRIEBE, J., BUGGE, P., GJORUP, T. et al.: Long-term prognosis of duodenal ulcer: follow up study and survey of doctors' estimates. Br. Med. J., 2, pp. 1572; 1977.
- 211.- GRIMSON, T.A.: Reactions to Cimetidine. Lancet, 1, pp. 858; 1977.
- 212.- GREAN, G.P., MARSHALL, M.W. y RUMSEY, R.D.E.: Parietal cell hyperplasia induced by the administration of pentagastrin (IC 150, 123) to rats. Gastroenterology, 57, pp. 147; 1969.
- 213.- GREGORY, H y cols.: Structure of gastrin. Nature, 204, pp. 931; 1964.
- 214.- GREGORY, R.A. y TRACY, H.J.: The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. Gut, 5, pp. 103; 1964.
- 215.- GREIDER, M.H., STEINBERG, V. y McGUIGAN, J.E.: Electron microscopic identification of the gastrin cell of the human antral mucosa by means of immunocytochemistry. Gastroenterology, 63, pp. 572; 1972.
- 216.- GROARKE, J.F. y FITZGERALD, O.: Early clinical experience with cimetidine in duodenal ulcer patients. Irish. J. Med. Sci., 145, pp. 172; 1976.
- 217.- GROSSMAN, M.I.: Physiological Role of gastrin. Fed. Proc., 27, pp. 1312; 1968.
- 218.- GROSSMAN, M.I. y KONTUREK, S.J.: Inhibition of acid secretion in dog by metiamide, a histamine antagonist acting on H₂-Receptor. Gastroenterology, 66, pp. 517; 1974.

- 219.- GROSSMAN, M.I., BEAVEN, M.A., CODE, C.F. et al.: Round table discussion on general pharmacology of cimetidine. *Gastroenterology*, 74, pp. 356; 1978.
- 220.- GRÖTZINGER, U., BERGEGARDH, S. y OLBE, L.: Effects of fundic Distention on Pentagastrin stimulated gastric Acid secretion in man. *Gastroenterology*, 73, pp. 447; 1977.
- 221.- GUDMAND-HOYER, E., JENSEN, K.B., KRAG, E. et al.: Prophylactic effect of cimetidine in duodenal ulcer disease. *Br. Med. J.*, 1, pp. 1095; 1978.
- 222.- GUTH, P.H. y SMITH, E.: Histamine receptors in the gastric microcirculation. *Gut*, 19, pp. 1059; 1978.
- 223.- GUTH, P.H. y PAUSEN, G.: Prostaglandin cytoprotection does not involve interference with aspirin absorption. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 162, pp. 128; 1979.
- 224.- HAGGIE, S.J., FERMONT, D.C. y WILLIE, J.H.: Treatment of duodenal ulcer with cimetidine. *Lancet*, 1, pp. 983; 1976.
- 225.- HAKE, D.H.: Interstitial Nephritis and Cimetidine. *Ann. Intern. Med.*, 94, pp. 416; 1981.
- 226.- HALL, W.H.: Breast changes in males on cimetidine. *N. Engl. J. Med.*, 295, pp. 841; 1976.
- 227.- HANSKY, J., KORMAN, M.G., HETZEL, D.J. et al.: Relapse rate after cessation of 12 months cimetidine in duodenal ulcer (abstract). *Gastroenterology*, 76, pp. 1151; 1979.
- 228.- HARRIS, A.I. y JANOWITZ, H.D.: Medical management of problems following peptic ulcer surgery. *Postgraduate Medicine*, 63, pp. 127; 1978.

- 229.- HARRIS, J.B., NIGON, K. y ALONSO, D.: Adenosine 3', 5' Monophosphate: Intracellular mediator for methyl xanthine stimulation of gastric secretion. *Gastroenterology*, 57, pp. 377; 1969.
- 230.- HARRISON, A.M.: Gastric secretion in the burnet patient. *J. Trauma*, 12, pp. 1041; 1972.
- 231.- HART-HANSEN, O., JOHANSEN, A., LARSEN, J.K. et al.: Relationship between gastric Acid Secretion, histopathology and cell proliferation Kinetics in human gastric mucosa. *Gastroenterology*, 73, pp. 453; 1977.
- 232.- HEFFERNON, E.W., KIEFER, E.D. y TRACY, M.L.: Benign gastric ulcers occurring in the presence of achlorhydria. Report of two cases. *N. Engl. J. Med.*, 24, pp. 604; 1949. Citado por D.C.Sun (469).
- 233.- HENN, R.M., ISENBERG, J.L., MAXWELL, V. and STURDEVANT, R. A.L.: Inhibition of gastric acid secretion by cimetidine in patients with duodenal ulcer. *N. Engl. J. Med.*, 293, pp. 371; 1975.
- 234.- HENTSCHEL, E., SCHÜTZE, K. y HAVELEC, L.: Tratamiento de la ulcera duodenal y prepilórica con cimetidina. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, 56, pp. 79; 1979.
- 235.- HERZOG, W.: Acerca de la patogénesis de la ulcera gastroduodenal. *Arch. Mal. App. Dig.*, 11, pp. 1240; 1953.
- 236.- HETZEL, OXON, HANSKY, SHEARMAN, KORMAN, HECKER.: Cimetidine treatment of duodenal ulceration: short term clinical trial and maintenance study. *Gastroenterology*, 74, pp. 389; 1978.
- 237.- HILL, S.J. y YOUNG, J.M.: Specific binding of H-mepyramine to Histamine-1 in intestinal smooth muscle. *Nature*, 270, pp. 361; 1977.

- 238.- HIRSCHOWITZ, et al.: Role of gastric secretions in activation of peptic ulcer by corticotropin. JAMA, 158, pp. 27; 1955.
- 239.- HIRSCHOWITZ, B.I.: Secretion of pepsinogen. In Code C.F. ed: Handbook of Physiology vol. II. cap. 6, Washington. D.C. American Physiological Society. pp. 889; 1967.
- 240.- HIRSCHOWITZ, B.I. y GIBSON, R.: Effects of burimamide and of metiamide on gastric acid and pepsin secretion in the dog. En Proceedings of the International Symposium on Histamine H₂ receptor antagonist. Edit. por C.J. Wood y M.A. Simkins; Smith Kline and French. Lab. Londres. pp. 273; 1973.
- 241.- HOLDEN, R.J., HEARNS, J.B., McKIBBEN, B. et al.: Long-term effects of cimetidine on gastric secretion. Gut, 18, pp. 949; 1977.
- 242.- HOLLANDER, F.: The two component mucous barrier. Its activity in protecting the gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. Arch. Intern. Med., 93, pp. 107; 1954.
- 243.- HOLLANDER, D. y HARLAN, J.: Antacids v.s. placebos in peptic ulcer therapy, a controlled double-blind investigation. JAMA, 226, pp. 1181; 1973.
- 244.- HOLLANDER, D., HOSSAIN, Z. y SUFI, A.M.: Inhibition of nocturnal acid secretion in duodenal ulcer patients by an H₂ histamine antagonist, cimetidine. A double-blind investigation. Am. J. Dig. Dis., 21, pp. 361; 1976.
- 245.- HOLM, H.A. y BERSTAD, A.: Inhibition of gastric peptic activity by antacids and pepstatin. Scand. J. Gastroenterol., 11, pp. 119; 1976.

- 246.- HOLTON, P. y CURWAIN, B.P.: Evidence for the specific action of burimamide and metiamide on the H₂-receptor involved in gastric secretion. En Proceedings of the International Symposium on Histamine H-2 receptor antagonist. Edit. por C.J. Wood y M.A. Simkins; Smith Kline and French Lab. Londres, pp. 225; 1973.
- 247.- HORTON, E.W.: Hypotheses on physiological roles of prostaglandins. *Physiological Reviews*, 49, pp. 122; 1969.
- 248.- HRADSKY, M.: Healing of duodenal ulcer during treatment with an anticholinergic and an antacid. *Scand. J. Gastroenterol*, 54, pp. 52; 1979.
- 249.- HUNT, R.H., COLIN-JONES, D.G., GOLDING, P.L. et al.: Comparacion de la cimetidina con la carbenoxolona en el tratamiento de la úlcera. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, 56, pp. 138; 1979.
- 250.- IPPOLITI, STUDEVANT, ISENBERG, BINDER, CAMACHE, CANO, COONEY.: Cimetidina versus intensive antacid therapy for duodenal ulcer: A multicenter trial. *Gastroenterology*, 74, pp. 393; 1978.
- 251.- ISAACS, A.J.: Cimetidine and thrombocytopenia. *Br. Med. J.* 1, pp. 294; 1980.
- 252.- ISENBERG, J.L., WALSH, J.H. y GROSSMAN, M.L.: Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, 65, pp. 140; 1973.
- 253.- ISENBERG, J.L.: H-2 receptor antagonists in the treatment of peptic ulcer. *Ann. Int. Med.*, 84, pp. 212; 1976.
- 254.- ISENBERG, BEST, GILLESPIE, GILLIES, IPPOLITI, MCGUIGAN, RUBIN, SHEARMAN y WINSHIP.: Round table discussion on duodenal ulcer. *Gastroenterology*, 74, pp. 407; 1978.

- 255.- ISENBERG, J., RICHARDSON, Ch.T. y FORDTRAN, J.S.: Pathogenesis of peptic ulcer. En Gastrointestinal Disease. Second edition. Vol. I. Edit. por M.H. Sleisenger, J.S. Fordtran. Philadelphia. W.B. Saunders. cap. 46, pp. 792; 1978.
- 256.- IVEY, K.J.: Gastritis. Med. Clin. N. Am. (ed. esp.), 58, pp. 1288; 1974.
- 257.- IVEY, K.J., JEFFREY, G. y BASKIN, B.: Effect of cimetidine on gastric potential difference in man. Lancet, 2, pp. 1072; 1975.
- 258.- IVEY, K.J., MACKERCHER, P.A.: Effect of cimetidine on ion fluxes and potential difference across the human stomach. Gut, 19, pp. 414; 1978.
- 259.- IVEY, K.J.: Conocimientos actuales sobre el control fisiológico de la secreción gástrica de ácido. Aplicaciones clínicas. Am. J. Med. (ed. esp.), 1, pp. 305; 1975.
- 260.- JACKSON, J.E., POWELL, J.R., WANDELL, M. et al.: Cimetidine Decreases Theophylline Clearance. Am. Rev. Rev. Dis., 123, pp. 615; 1981.
- 261.- JACOB, A.I., CANTERBURY, J.M., GAVELLAS, G. et al.: Reversal of Secondary Hyperparathyroidism by cimetidine in chronically uremic dog. J. Clin. Invest., 67, pp. 1753; 1981.
- 262.- JACOBY, H.: La úlcera gastro-duodenal: una enfermedad de deficiencia circulatoria periférica. Fenómeno microcirculatorio en la obstrucción arterial. Med. Welt. (Struttg), pp. 454; 1965. Citado por G. Albot (7).

- 263.- JOFFE, S.N. y LEE, F.D.: Acute Pancreatitis after Cimetidine Administration in Experimental Duodenal Ulcers. *Lancet*, 1, pp. 383; 1978.
- 264.- JOHANSSON, C., KOLLBERG, B., NORDEMAN, R. et al.: Protective effect of Prostaglandin E₂ in the Gastrointestinal tract During Indomethacin Treatment of Rheumatic Diseases. *Gastroenterology*, 78, pp. 479; 1980.
- 265.- JOHNSON, L.R., AURES, D. y YUEN, L.: Pentagastrin-induced stimulation of protein synthesis in the gastrointestinal tract. *Amer. J. Physiol.*, 217, pp. 251; 1969.
- 266.- JOHNSON, L.R. y GROSSMAN, M.I.: Characteristics of inhibition of gastric secretion by secretin. *Amer. J. Physiol.*, 217, pp. 1401; 1969.
- 267.- JOHNSON, L.R., AURES, D. y HAKANSON, R.: Effect of gastrin on the in vivo incorporation of ¹⁴C-Leucine into protein of the digestive tract. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 132, pp. 996; 1969.
- 268.- JOHNSON, L.R.: Histamine: the final common enigma. *Gastroenterology*, 59, pp. 310; 1970.
- 269.- JOHNSON, L.R.: Control of gastric secretion: no room for histamine. *Gastroenterology*, 61, pp. 106; 1971.
- 270.- JOHNSTON, D.: Operative mortality and post-operative morbidity of highly selective vagotomy. *Br. Med. J.*, 4, pp. 545; 1975.
- 271.- JORDAN, P.H.: An Interim report on parietal cell vagotomy versus selective vagotomy and antrectomy for treatment of duodenal ulcer. *Ann. Surg.*, 189, pp. 643; 1979.

- 272.- KATO, H., KURIHARA, J. y KASUYA, Y.: Cardiovascular effects of Cimetidine. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther, 249, pp. 247; 1981.
- 273.- KAYASSEH, L., GYR, K., KELLER, U. et al.: Somatostatin and Cimetidine in Peptic-ulcer Haemorrhage. A Randomised Controlled Trial. Lancet, 1, pp. 844; 1980.
- 274.- KEIGHLEY, B.D. Perforation of peptic ulcer after withdrawal of cimetidine. Br. Med. J., 2, pp. 1022; 1977.
- 275.- KENNEDY, I.: El vago y las consecuencias de la vagotomía. Med. Clin. N. Am. (edic. esp.), 58, pp. 1230; 1974.
- 276.- KEUPPENS, F., WILLIEMS, G., GRAEF, J et al.: Antral gastrin cell hyperplasia in Patients with peptic ulcer. Ann. Surg., pp. 276; 1980.
- 277.- KITOH, C.: Parathyroid hormone and Cimetidine. Ann. Intern. Med., 94, pp. 821; 1981.
- 278.- KLOTZ, U., ANTILLA, V.J. y REIMANN, I.: Cimetidine-diazepam interaction. Lancet, 2, pp. 699; 1979.
- 279.- KLOTZ, U., REIMANN, I.: Delayed clearance of diazepam due to cimetidine. N. Engl. J. Med., 301, pp. 1012; 1980.
- 280.- KONTUREK, S.J., DEMITRESQU, T., RADECKI, T., et al.: Effect of metiamide, a histamine H-2 receptor antagonist on gastric and pancreatic secretion and peptic ulcers induced by histamine and pentagastrin in cats. En Proceedings of the International Symposium on Histamine H-2 receptor antagonist. Edit. por C.J. Wood y M.A. Simkins; Smith Kline and French Lab. Londres, pp, 247; 1973.

- 281.- KONTUREK, S.J., TASLER, J. OBTULOWICZ, W. y FEHFELD, J.F.: Effect of metamide, a histamine H₂-receptor antagonist on mucosal blood flow and serum gastrin level. Gastroenterology, 66, pp.982; 1974.
- 282.- KONTUREK, S.J., BIERNAT, J. y OLEKSY, J.: Effect of metamide, a histamine H₂ receptor antagonist, on gastric response to histamine, pentagastrin, insulin and peptone meal in man. Amer. J.Dig. Dis., 19, pp.609, 1974.
- 283.- KONTUREK, S.J., RADECKI, T. y PUCHER, A.: Comparison of natural and synthetic prostaglandins on gastric and pancreatic secretions and peptic ulcer formation in conscious cats. Digestion, 14, pp. 44, 1976.
- 284.- KONTUREK, S.J. , KWIECIEN, N., OBTULOWICZ, W. et al.: Comparison of the cephalic phase of gastric secretion in healthy subjects and duodenal ulcer patients. Role of vagal innervation. Gut, 20, pp. 875, 1979.
- 285.- KONTUREK, S.J., OBTULOWICZ, W. KWIECIEN, N. 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, pp.181, marz, 1980.
- 286.- KORMANN, M.G., SOVENY, C. y HANSKY, J.: Effect of food on serum gastrin evaluated by radioimmunoassay. Gut, 12, pp. 619, 1971.
- 287.- KORMAN, M.G., LAVER, M.C. y HANSKY, J.: Hypergastrinaemia in chronic renal failure. Br. Med. J., 1, 209, 1972.
- 288.- KORMAN, M.G., SHAW, R.G., HANSKY, J. et al.: Influence of smoking on Healing rate of duodenal ulcer in response to cimetidine or high-dose Antacid. Gastroenterology, 80, pp. 1451, Junio 1981.

- 289.- KOSAKA, T. y LIM, R.K.S.: Demonstration of the humoral agent in fat inhibition of gastric secretion. Proc. Soc.Exp.Biol. Med., 27, pp.890, 1930. Citado por D.C.H.Sun (469).
- 290.- KRAUSE, V.: Long term results of medical and surgical treatment of peptic ulcer. Ac. Chir.Scand, Supl.310, 1963,
- 291.- KRAVITZ, J.J., SNAPE, W.J., y COHEN, S.: Effect of histamine and histamine antagonists on human lower esophageal sphincter junction. Gastroenterology, 74, pp.434, 1978.
- 292.- KRUSS, D.M. y LITTMAN, A.: Safety of cimetidine. Gastroenterology, 74, pp.478, 1978.
- 293.- LAM, S.K., LAM, K.C. LAI, C.L. et al.: Traitement de l'ulcère duodenal par les pansements digestifs et le sulpiride: Etude en double aveugle. Sem.Hop.Paris, 54, 1404, Dec., 1978.
- 294.- LAMBERT, R., BADER, J.P., BERNIER, J. et al.: Treatment of gastric and duodenal ulcers with cimetidine. Gastroenterology, Clin. Biol. 1, pp.855, 1977.
- 295.- LAMBERT, R. y MINAIRE, Y.: Ulcère duodenal. I. Choix des moyens d'exploration. Nouv. Presse Méd., 6, pp.551, 1977.
- 296.- LAMBERT, R. y MOULINIER, B.: L'endoscopie de première intention dans l'exploration oeso-gastro-duodénale. Nouv.Presse Méd., 7, pp.1309, 1979.
- 297.- LANDECKER, K.D., Mc CALLUM, E.M. FEVRE D.I. et al.: Effect of sodium amylosulfate (Depepsen) on the healing of duodenal ulcer. Gastroenterology, 71, pp. 723, 1976.
- 298.- LANGMAN, M.J.S.: Changing patterns in the epidemiology of

peptic ulcer clinics. *Clinics in Gastroenterology*, 2, pp.219
1973.

- 299.- LANGMAN, M.J.S.: Epidemiology of Peptic Ulcer.
En *Gastroenterology*, Böckus H.L., 3ª edic. Vol. I, cap. 28,
pp.611; 1976.
- 300.- LANGMAN, M.J.S.: ¿Cimetidina para la úlcera gástrica y duo-
denal? *Am.J.Med. (ed. esp.)*, 8, pp.424, 1978.
- 301.- LARSSON, R., NORLANDER, B., BODEMAR, G. et al.: Dosage re-
quirements of Cimetidine in renal failure. *Clin. Pharmacoc-
kinetics*, 6, pp. 316; 1981.
- 302.- LESLIE, G.B. y WALKER, T.F.: A Toxicological profile of
cimetidine. En *Cimetidine. Proceedings of the Second Inter-
national Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonist*.
Edit. por W.L. Burland y M.A. Simkins. Excerpta Médica. Ams-
terdam-Oxford. cap. 2, pp. 24; 1977.
- 303.- LEVINE, B.A., SCHWESINGER, W.H., SIRINEK, K.R. et al.: Cime-
tidine prevents reduction in gastric mucosal blood flow
during shock. *Surgery*, 84, pp. 113; 1978.
- 304.- LIAVAG, I. y ROLAND, M.: A seven-year follow-up of proximal
gastric vagotomy. *Scand. J. Gastroenterol*, 14, pp. 49; 1979.
- 305.- LIN, T.M.: Posible relación de los receptores de gastrina
e histamina con la secreción de ácido clorhídrico gástrico.
Med. Clin. N. Am. (ed. esp.), 58, pp. 1247; 1974.
- 306.- LITTMANN, A., WELCH, R.W., FRUIN, R.C. y ARONSON, A.R.:
Controlled trials of aluminium hydroxide gels for peptic
ulcer. *Gastroenterology*, 73, pp. 6; 1977.

- 307.- LONDONG, W., LONDONG, V., PRECHTL, R. et al.: Interactions of cimetidine and pirenzepine on peptone-stimulated gastric acid secretion in man. *Scand. J. Gastroenterol*, 15, pp. 103; 1980.
- 308.- LONGSTRETH, G.F., GO, V.L.W. y MALAGELADA, J.R.: Supresión de la Secreción gástrica nocturna por cimetidina en la úlcera duodenal activa. *N. Engl. J. Med. (ed. esp.)*, X, pp. 9; 1976.
- 309.- LONGSTRETH, G.F., GO, V.L.W., y MALAGELADA, J.R.: Post-prandial gastric, pancreatic and biliary response to histamine H-2 receptor antagonist in active duodenal ulcer. *Gastroenterology*, 72, pp. 9; 1977.
- 310.- LOPEZ-LUQUE, A., RODRIGUEZ-CUARTERO, A., PEREZ-GALVEZ, N, et al.: Cimetidine and bone marrow toxicity. *Lancet*, 1, pp. 444; 1978.
- 311.- MacDOUGALL, B.R.D. y WILLIAMS, R.: H₂-Receptor antagonist in the prevention of acute upper gastrointestinal hemorrhage in fulminant hepatic failure: A controlled trial. *Gastroenterology*, 74, pp. 464; 1978.
- 312.- MACHELL, R.J.: Maintenance Cimetidine in Prevention of Peptic ulcer relapse. *Lancet*, I, pp. 663; 1978.
- 313.- MACHEL, R.J., CICLITIRA, P.J., FARTHING, M.J.G. et al.: Cimetidina de mantenimiento en la prevención de recaídas de úlcera péptica. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, 56, pp. 108; 1979.
- 314.- MAGEE, D.F.: Pepsina. *Med. Clin. N. Am. (ed. esp.)*, 58, pp. 1276; 1974.
- 315.- MAINARDI, M., MAXWELL, V., STURDEVANT, R.A. et al.: Metiamide an H-2 receptor antagonist blocker, as inhibitor of

basal and meal-stimulated gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer
N. Engl. J. Med., 291, pp. 373; .

- 316.- MAKHLOUF, G.M., McMANUS, J.P.A. y CARD, W.I.: A quantitative statement of the two-component hypothesis of gastric secretion. Gastroenterology, 51, pp. 149; 1966.
- 317.- MALAGELADA, J.R. y CORTI, A.: Antagonistas del Receptor H₂ en perspectiva (Revisión). Mayo Clin. Proc. (Traducc. esp.), 53, pp. 184; 1978.
- 318.- MALCHOW, H., SEWING, K.F., ALBINUS, M. et al.: In patient treatment of peptic ulcer with cimetidine. I. Effect on the healing of duodenal ulcer. Dtsch. Med. Wochenschr., 103, pp. 149; 1978.
- 319.- MARKS, I.N.: The relationship of the acid output of the parietal cell population of the stomach. Scott. Med. J., 1, pp. 242; 1956.
- 320.- MARKS, I.N., KOMAROV, S.A. y SHAY, H.: Further observations on the effect of Mecholyl and histamine on gastric secretion. Fed. Proc., 18, pp. 385; 1958.
- 321.- MARTIN, D.F., HOLLANDERS, D., MAY, S.J. et al.: Difference in relapse rates of duodenal ulcer after healing with cimetidine or tripotassium dicitrato Bismuthate. Lancet, 1, pp. 7; 1981.
- 322.- MARTIN, D.F. y MILLER, J.P.: Relapsing ulcers and mucosal protecting Agents. Lancet, 1, pp. 609; 1981.
- 323.- MOSSARRAT, S., HERBERT, V. y VEITH, R.: Effect of Low dose of Cimetidine on gastric potential difference and Acetylsalicylic Acid-induced. Klin. Wochenschr, 59, pp. 911; 1981.

- 324.- McCLAY, R.F. y BARON, J.H.: Intra-gastric pH and cimetidine fasting and after food. *Lancet*, 1, pp. 609; 1981.
- 325.- McCLUSKIE, R.A., BARDHAN, K.D., SAUL, D.M. et al.: Cimetidine in the treatment of esofagitis. En *Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonist*. Edit. por W.L. Burland y M.A. Simkins. *Excerpta Médica*. Amsterdam-Oxford. cap. 27, pp. 297; 1977.
- 326.- McDANIEL, J.L. y STEIN, J.J.: Thrombocytopenia with cimetidine therapy. *N. Engl. J. Med.*, 300, pp. 864; 1979.
- 327.- McGREGOR, et al.: Immunological and other Laboratory Studies of patients receiving short-term Cimetidine Therapy. *Lancet*, 1, pp. 122; 1977.
- 328.- Mc GUIGAN, J.E., y TRUDEAU, W.L.: Serum gastrin concentration in pernicious anemia. *N.Eng.J.Med.*282, pp.358, 1970.
- 329.- Mc GUIGAN, J.E. y GREIDER, M.H.: Correlative immunochemical and Light microscopic studies of the gastrin cells on the antral mucosa. *Gastroenterology*, 60, pp.223, 1971.
- 330.- Mc GUIGAN, J.E.: A consideration of the Adverse effects of Cimetidine. *Gastroenterology*, 80, pp.181, 1981.
- 331.- Mc KAY, A.J. y Mc ARDLE, C.S.: Cimetidine and peptic ulcer. *Lancet*, Vol II, pp.157, 1981.
- 332.- Mc MILLEN, M.A., AMBIS, D., SIEGEL, J.H.: Cimetidine and mental confusion. *N.Engl.J.Med.*, 298, pp.284, 1978.
- 333.- MENGUY, R.: Gastric mucosal injury from common drugs. *Post-grad. Med.* 63, pp.82, 1978.
- 334.- MERRETT, A.C., MARKS, R. y DUDLEY, F.J.: Cimetidine-induced

erythema annulare centrifugum: no cross-sensitivity with ranitidine. Br. Med. J., 283, pp.698, 1981.

- 335.- MEYERS, W.C.: A study of gastric mucosa in various diseases affecting the upper part of the gastro-intestinal tract. Gastroenterology, 10, pp. 923, 1948.
- 336.- MIGNON, M., GISLON, J. y BONFILS, S.: Los antagonistas de los receptores H₂ de la Histamina. Farmacología y aplicaciones clínicas. Gastroenterologie (traduc.esp.) 28, pp. 4145, 1978.
- 337.- MILLER, R. y PEDERSEN, P.V.: Influence of Reabsorption on Bioavailability of Cimetidine. S.Afr. J.Sci., Vol.77, pp. 285, Junio 1981.
- 338.- MOBERG, S., CARLBERGER, G., GILLJAM, H. et al.: The effect of cimetidine on meal-stimulated gastric functions measured with a new method. Scand.J.Gastroenterol. 12, pp.145, 1977.
- 339.- MOK, H.Y.J.: Effects of Cimetidine on biliary lipids in patients with reflux esophagitis. Gastroenterology, 81, pp. 340, 1981.
- 340.- MONES XIOL, J., CABRE FIOL, V., CUSSÓ FRE-SQUET, X. et al.: Valor del estudio secretor pre-operatorio en la recidiva ulcerosa después de vagotomía y drenaje. Gastroenterología y hepatología, vol. 2, pp.182, 1979.
- 341.- MOONEY, P.A., WALTERS, J.M., Mc.CARTHY, C.F. et al.: The effect of cimetidine on cyclic nucleotides in human gastric mucosa. Br.J.Clin. Pharmacol. 12, pp. 161, 1981.
- 342.- MOSHAL, M.G., SPITAELS, J.M. y BHoola, R.: Treatment of Duodenal ulcers with cimetidine. S.Afr. med. J., 52, pp. 760, 1977.

- 343.- MOSHAL, M.G. SCHLEMMER, L., NAIDOO, N. et al.: A study of occupational status, responsibility and authority in patients with duodenal ulceration, other gastrointestinal diseases and controls. Scand. J.Gastroenterol. 14, Supl. 54, pp.31, 1979.
- 344.- MOSHAL, M.G., GREGORY, M.A., PILLAY, C. et al.: Does the duodenal cell ever return to normal? A comparison between treatment with cimetidine and Denol. Scand. J.Gastroenterol. 15, Supl.54, pp. 48, 1979.
- 345.- MOSHAL, M.G., SPITAELS, J.M., ROBBS J.V. et al.: Eight - year experience with 3392 endoscopically proven duodenal ulcers in Durban, 1972-79. Gut, Vol. 22, pp.327, 1981.
- 346.- MOULIAS, R. y CONGY, F.: Traitement du syndrome de Zollinger-Ellison par la métiamide ou la cimetidine: risque potentiel de manifestations d'hyperimmunisation. Nouv.Presse Med., 5, pp.149, 1976.
- 347.- MUSCROFT, T.J., YOUNGS, D. BURDON, D.W. et al.: Cimetidine is unlikely to increase formation of intragastric N-nitroso compounds in patients taking a normal diet. Lancet, 1, pp.408, 1981.
- 348.- NAVA, G., PIPPA. G., BALLANTI, R. et al.: Role of ulcer morphology in evaluating prognosis and therapeutic outcome in duodenal ulcer. Scand. J. Gastroenterol, 54, pp. 41; 1979.
- 349.- NELSON, P.G.: Cimetidine and mental confusion. Lancet, 2, pp. 928; 1977.
- 350.- NIELSEN, O. MUÑOZ, J.D., KRONBORG, O. et al.: The Antrum in duodenal ulcer Patients Relationship between Antrum Size, Nerve of Latarjet, Gastrin cell Quantity and gastric acid secretion . Scand. J. of. Gastroenterol, 16, pp. 491; 1981.

- 351.- NORTHFIELD, T.C. y BLACKWOOD, W.S.: Controlled clinical trial of cimetidine for duodenal ulcer. En Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H-2 Receptor Antagonists Edit. por W.L. Burland y M.A. Simkins. Excerpta Médica. Amsterdam-Oxford. cap.24, pp. 272; 1977.
- 352.- OBERHELMAN, H.A.J. y DRAGSTED, L.R.: Effect of vagotomy on gastric secretoty response to histamine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 67, pp. 336; 1948.
- 353.- OSBAND, M.E., HAMILTON, D., SHEN, Y.J. et al.: Successful tumor Immunotherapy with Cimetidine Mice. Lancet, 1, pp. 636; 1981.
- 354.- OSBORNE, D.H., LENNON, J., HENDERSON, M. et al.: Effect of cimetidine on the human lower esophageal sphincter. Gut, 18, pp. 99; 1977.
- 355.- OVERHOLT, B.F. y POLLARD, H.M.: Acetylsalicylic acid and ionic fluxes across the gastric mucosa of man. Gastroenterology, 54, pp. 538; 1968.
- 356.- PALACIOS, R. y ALARCON SEGOVIA, D.: Cimetidine abrogates suppressor T cell function in intro. Immunology, 3, pp. 33; 1981.
- 357.- PALMER, W.L. y NUTTER, P.B.: Peptic ulcer and achlorhidria. A furhter study of the role of acid gastric juice in the pathogenesis of peptic ulcer. Arch. Intern. Med., 65, pp. 499; 1940.
- 358.- PALLARDO, L.F., FERNANDEZ, A., GUERRA, J.M. et al.: Efecto de la administración aguda de cimetidina sobre la liberación de hormonas hipofisarias. Rev. Clin. Esp., 155, pp. 423; 1979.

- 359.- PARSONS, M.E.: The evidence that inhibition of histamine-stimulated gastric secretion is a result of the blockade of histamine H₂-receptors. En Proceedings of the International Symposium on Histamine H-2 receptor antagonists Edit. por C.J. Wood y M.A. Simkins; Smith Kline and French Lab. Londres. pp. 207; 1973.
- 360.- PÁSSANO, E. (Jr.) y STABILE, B.E.: Late complications of vagotomy in relation to alterations in physiology. Postgrad. Med., 63, pp. 135; 1978.
- 361.- PATWARDHAN, R.V., JOHNSON, R.F., SINCLAIR, A.P. et al.: Lack of Tolerance and rapid recovery of Cimetidine inhibited chlordiazepoxide (Librium) elimination. Gastroenterology, 81, pp. 547; 1981.
- 362.- PEARSE, A.G.E., POLAK, J.M. y BLOOM, S.R.: The newer gut hormones: cellular sources, physiology, pathology and clinical aspects. Gastroenterology, 72, pp. 746; 1977.
- 363.- PEDEN, N.R., CARGILL, J.M., BROWNING, M.C.K. et al.: Male sexual dysfunction during treatment with cimetidine. Br. Med. J., 1, pp. 659; 1979.
- 364.- PEDEN, N.R., SAUNDERS, J.H.B. y WORMSLEY, K.G.: Inhibition of Pentagastrin stimulated and Nocturnal gastric secretion by Ranitidine. Lancet, 1, pp. 690; 1979.
- 365.- PEDEN, N.R., BOYD, E.J.S. y WORMSLEY, K.G.: Women and duodenal ulcer. Br. Med. J., 282, pp. 866; 1981.
- 366.- PEDEN, N.R., HAYTON, R., MALLINSON, C.N. et al.: Symptom relief and the placebo effect in the trial of an Anti-Peptic drug. Gut, 22, pp. 323; 1981.

- 367.4 PEDROSA, C.S.: Exploración Radiológica. En Ulcera Gastro-duodenal. Mesa Redonda de Tribuna Médica. Edit. por Anti-bióticos S.A., pp. 69; 1979.
- 368.- PETERSON, W.L., STURDEVANT, R.A.L., FRANKL, H.D. et al.: Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. N. Engl. J. Med, 297, pp. 341; 1977.
- 369.- PETERSON, W.L. y FORDTRAN, J.S.: Reduction of gastric acidity. En Gastrointestinal Disease. 2ª edic. Vol. I. Edit. por M.H. Sleisenger y J.S. Fordtran. W.B. Saunders Co. Filadelfia, cap. 52, pp. 891; 1978.
- 370.- PETERSON, W.L., BARNETT, C., FELDMAN, M. et al.: Reduction of twenty-four-hour gastric Acidity with Combination drug therapy in Patients with Duodenal ulcer. Gastroenterology, 77, pp. 1015; 1979.
- 371.- PETRILLO, M., PRADA, A., BIANCHI PORRO, G. et al.: Plasma prolactin and Cimetidine. Lancet, 2, pp. 761; 1977.
- 372.- PETRILLO, M., PRADA, A., GROSSI, E. et al.: Trattamento con cimetidina dell'ulcera duodenale attiva; quattro od otto settimane?. En Cimetidina, farmacologia e clinica. Proceedings del Simposio di Taormina. Edit. por Smith Kline and French; s.p.a. Italia, pp. 157; 1978.
- 373.- PINDER, R.M., BRODGEN, R.N., SAWYER, P.R. et al.: Carbenoxolone: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficiency in peptic ulcer disease. Drugs, 11, pp. 254; 1976.
- 374.- PIPER, D.W.: Antacid and anticholinergic drug therapy. Clin: Gastroenterol, 2, pp. 361; 1973.
- 375.- PLAUT, M., LICHTENSTEIN, L.M. y HENNEY, C.S.: Properties of a sub-population of T cells bearing histamine receptors. J. Clin. Invest., 55, pp. 856; 1975.

- 376.- POLAK, J.M., STAGG, B. y PEARSE, A.G.E.: Two types of Zollinger-Ellison syndrome: immunofluorescent, cytochemical and ultrastructural studies of the antral and pancreatic gastrin cells in different clinical states. *Gut*, 13, pp. 501; 1972.
- 377.- PONCET, J., ROMEU, A., HINOJOSA, J. et al.: Elevación de los niveles séricos de prolactina durante el tratamiento con cimetidina. *Gastroenterología y Hepatología*, 2, pp. 68; 1979.
- 378.- POPIELA, T.: Relationship between undissociated acidity of gastric juice and gastric protein secreted in response to graded doses of pentagastrin in duodenal ulcer patients. *Gut*, 18, pp. 208; 1977.
- 379.- POPIELSKI, L.: β -Imidazolyläthylamin und die Organextrakte. I. β -Imidazolyläthylamin als mächtiger errer de Magendrösen. *Pfluegers Arch.*, 178, pp. 214; 1920. Citado por Ch. F.Code (105).
- 380.- PORTUGAL ALVAREZ, J.: Coexistencia con otros procesos y enfermedades. En *Úlcera Gastroduodenal*. Mesa Redonda de Tribuna Médica. Edit. por Antibióticos S.A., pp. 23; 1979.
- 381.- POUNDER, R.E., WILLIAMS, J.G., MILTON-THOMPSON, G.J. et al.: Effect of cimetidine on 24-hour intragastric acidity in normal subjects. *Gut*, 17, pp. 161; 1976.
- 382.- POUNDER, R.E., HUNT, R.H., VINCENT, S.H. et al.: 24-hour intragastric acidity and nocturnal acid secretion in patients with duodenal ulcer during oral administration of cimetidine and atropine. *Gut*, 18, pp. 85; 1977.
- 383.- POUNDER, R.E.: Model of Medical treatment for Duodenal Ulcer. *Lancet*, 1, pp. 29; 1981.

- 384.- PUURUNEN, J. y PELKONEN, O.: Cimetidine inhibits microsomal drug metabolism in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 55, pp. 335; 1979.
- 385.- RATTAN, S., COLN, D. y GOYAL, R.K.: The mechanism of action of gastrin on the Lower esophageal sphincter. *Gastroenterology*, 70, pp. 828; 1976.
- 386.- REDING, P., DEVROEDE, C. y BARBIER, P.: Bradycardia after cimetidine. *Lancet*, (carta al editor), 2, pp. 1227; 1977.
- 387.- REED, J.D., SMY, J.R., VENABLES, C.W. et al.: Acid Secretion and Mucosal Blood Flow in the Anaesthetised Cat. En *Proceedings of the International Symposium on Histamine H-2 receptor antagonist*. Edit. por C.J. Wood y M.A. Simkins; Smith Kline and French Lab. Londres. pp. 231; 1973.
- 388.- REED, P.I., LEWIS, P.C., JEWELL, D.P. et al.: Carbenoxolone (Duogastrone) and Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer- atherapeutic trial. *Scand. J. Gastroenterol*, 15, pp. 93; 1980.
- 389.- REES, W.D.W., RHODES, J., WHEELER, M.H. et al.: Effect of histamine receptor antagonist on bile damage to the gastric mucosa of canine Heidenhain pouches. *Gut*, 18, pp. 821; 1977.
- 390.- REHFELD, J.F. y STADIL, F.: Gel filtration studies on immunoreactive gastrin in serum from Zollinger-Ellison patients. *Gut*, 14, pp. 369; 1973.
- 391.- REHGELD, J.F., STADIL, F. y VIKELSOE, J.: Immunoreactive gastrin components in human serum. *Gut*, 15, pp. 102; 1974.
- 392.- REIFFERS, J., PIQUET, Y., ROUSSY, P. et al.: Thrombopenie après traitement par cimetidine. *Nouv. Presse. Med.*, 10, pp. 2586; 1981.

- 393.- RICHARDSON, C.T., BAILEY, B.A., WALSH, J.H. et al.: The effect of an H₂ receptor antagonist on food-stimulated acid secretion, serum gastrin and gastric emptying in patients with duodenal ulcers. Comparison with an anticholinergic drug. *J. Clin. Invest.*, 55, pp. 536; 1975.
- 394.- RICHARDSON, C.T. y FORDTRAN, J.S.: Effect of cimetidine a new histamine H₂-receptor antagonist, on food stimulated acid secretion in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology*, 68, pp. 972; 1975.
- 395.- RICHARDSON, C.T. y WALSH, J.H.: Histamine H₂-receptor antagonist in Zollinger-Ellison syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 294, pp. 133; 1976.
- 396.- RICHARDSON, Ch. T.: Effect of H₂-receptor antagonist on gastric acid secretion and serum gastrin concentration (A review). *Gastroenterology*, 74, pp. 366; 1978.
- 397.- RICHMAN, A.V., NARAYAN, J.L. y HIRSCHFELD, J.S.: Acute Interstitial Nephritis and Acute Renal Failure Associated with Cimetidine therapy. *Am. J. Med.*, 70, pp. 1272; 1981.
- 398.- ROBERT, A.: The role of prostaglandins in the etiology and treatment of gastrointestinal diseases. En Proceedings of the sixth International Congress of Pharmacology., 5, pp. 161; 1975.
- 399.- ROBERT, A., SHULTZ, J.R., NEZAMIS, J.E. et al.: Gastric antisecretory and antiulcer properties of PGE₂, 15-methyl PGE₂ and 16, 16-dimethyl PGE₂. *Gastroenterology*, 70, pp. 359; 1976.
- 400.- ROBINSON y MULLIGAN.: Cimetidine and mental confusion. *Lancet*, 2, pp. 719; 1977.

- 401.- ROCKLIN, R.E.: Modulation of cellular-immune responses in vivo and in vitro by histamine receptor-bearing lymphocytes. *J. Clin. Invest.*, 57, pp. 1051; 1976.
- 402.- RODRIGUEZ AGULLO, J.L. y BENITA LEON, V.: Los antagonistas de los receptores H-2 de la histamina. Implicaciones de su descubrimiento en la fisiología de la secreción gástrica y en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. *Rev. Clin. Esp.*, 149, pp. 1; 1978.
- 403.- ROESCH, W., LUX, G., SCHITTENHELM, W. et al.: Stimulation of Lower esophageal sphincter pressure (LESP) by cimetidine. A double-blind study. *Acta Hepato-gastroenterol.*, 23, pp. 423; 1976.
- 404.- ROYSTON, C.M.S. y POLAK, J.: G cell population of the gastric antrum, plasma gastrin and gastric acid secretion in patients with and without duodenal ulcer. *Gut*, 19, pp. 689 1978.
- 405.- RUDEL, W.S.J., BONE, E.S., HILL, M.J. et al.: Gastric juice nitrite: a risk factor for cancer in the hypochlorhydric stomach?. *Lancet*, 2, pp. 1037; 1976.
- 406.- RUDEL, W.S.J., BONE, E.S., HILL, M.J. et al.: Pathogenesis of gastric cancer in pernicious anaemia. *Lancet*, 1, pp. 521; 1978.
- 407.- RUDEL, W.S.J.: Gastric cancer in patients who have taken cimetidine. *Lancet*, 1, pp. 1234; 1979.
- 408.- RUDEL, W.S.J., AXON, A.T.R., FINDLAY, J.M. et al.: Effect of cimetidine on the gastric bacterial flora. *Lancet*, 1, pp. 672; 1980.

- 409.- RUDEL, W.S.J.: Cimetidine, Gastric pH and Nitrosation. *Lancet*, 1, pp. 784, 1981.
- 410.- RUDICK, J. y JANOWITZ, H.D.: Gastric Physiology. En *Gastroenterology*, 3ª edic., Vol. I, Edit por H.L. Bockus; W.B. Saunders Co. Filadelfia, cap. 20, pp.405, 1976.
- 411.- RUIZ, J., GARCIA, E.J. y SELMES, J.: La diferencia de potencial en patología gastroduodenal (Monografía) Edit. por Antibióticos, S.A., Madrid, 1979.
- 412.- RUNE, S.J., HESSELFELDT, P. y LARSEN, N.E.: Clinical and Pharmacological Effectiveness of Cimetidine in duodenal Ulcer Patients. *Scand. J.Gastroenterol.* 14, pp. 489, 1979.
- 413.- RUNE, S.J., MØLLMAN, M. y RAHBK, I.: Frequency of relapses in duodenal ulcer patients treated with cimetidine during asymptomatic periods. *Scand. J.Gastroenterol.* 14, pp.86,1979.
- 414.- RUNE, S.J., GREIBE, J., MØLLMAN, M. et al.: Recurrence of duodenal ulcer pain after treatment with cimetidine for four and eight weeks. *Gut.* 21, pp. 151, 1980.
- 415.- RUPPIN, H., PERSON, B., ROBERT, A. et al.: Gastric Cytoprotection in man by Prostaglandin E₂. *Scand. J.Gastroenterol.* 16, pp. 647, 1981.
- 416.- RUSSELL, W.L. y LOPEZ, L.M.: Cimetidine - Induced Mental Status changes. Case Report and Literature Review. *Am.J.Hosp. Pharm.* 37, pp. 1667, 1980.
- 417.- SAIGER, Ch., SIMON, B, DEVRIES, J. et al.: Comparative effects of ICI-125,211 and cimetidine on antipyrine kinetics. *Br.J. Cl. Pharmacol.* 11, pp. 214, 1981.
- 418.- SAINZ, R., COUTURIER, D., ROZE, C y DEBRAY, G.: Efecto de la

secretina exógena sobre la actividad eléctrica del estómago en el hombre. *Med. Clin*, 70, pp. 69, 1978.

- 419.- SAMLOFF, I.M., LIEBMAN, W.M. y PANITIES, N.M.: Serum group I pepsinogens by radioimmunoassay in control subjects and patients with peptic ulcer. *Gastroenterology*, 69, pp.83, 1975.
- 420.- SAMLOFF, I.M. y DADUFALZA, V.: Effect of ionic strength on the proteolytic characteristics of human pepsins (Abstract). *Gut*, 18, pp. 949, 1977.
- 421.- SARLES, H., CAMATTE R y SAHEL, J.: A study of variations in response regarding duodenal ulcers when treated with placebo by different investigators. *Digestion*, 16, pp. 289, 1977.
- 422.- SAUNDERS, J.H., CARGILL, J.M. y WORMSLEY, K.G.: Clinical and secretory correlations of very long-term treatment with cimetidine. *Acta Hepato-Gastroenterol.* 24, pp. 485, 1977.
- 423.- SAWYERS, J.L.: Proximal gastric vagotomy without chainage. A promising operation for duodenal ulcer. *Postgrad.Med. J.*, 63, pp. 115, 1978.
- 424.- SCOTCHER, S., SIKORA, K. y FREEDMAN, L.: Gastric cancer and cimetidine: does delay in diagnosis matter?. *Lancet*, 2, pp. 630, Sep. 1981.
- 425.- SCHADE, R.R., y DONALDSON, R.M.: How physicians Use Cimetidine: A survey of hospitalized patients and published cases. *N. Engl. J. Med.*, 304, pp. 1281, 1981.
- 426.- SCHAYER, R.W. and REILLY, M.A.: Effect of H₂-receptor antagonist on histamine metabolism. In *Proceedings of the International Symposium on Histamine H₂ Receptor Antagonists*. Edit. por C.J.Wood y M.A.Simkins; Smith Kline and French Lab. Londres, pp. 87, 1973.

- 427.- SCHENK, J., DOMSCHKE, W., SCHMACK B et al.: Controlled trial of Carbenoxolone sodium vs. cimetidine in duodenal ulcer. Scand. J.Gastroenterol. 15, pp. 103, 1980.
- 428.- SCHENTAG, J.J., CERRA, F.B., CALLERI, G. et al.: Pharmacokinetic and clinical studies in patients with cimetidine-associated mental confusion. Lancet., 1, pp. 177, 1979.
- 429.- SCHEURER, U., WITZEL, L., HALTER, F. et al.: Gastric and duodenal ulcer healing under placebo treatment. Gastroenterology, 72, pp. 838, 1977.
- 430.- SCHLIPPERT, W.: Cimetidine: H₂-Receptor blockade in Gastrointestinal disease. Arch. Intern. Med., 138, pp. 1257, 1978.
- 431.- SCHNEIDER, R.E., BISHOP, H.: Influence of cimetidine on pharmacokinetics of propranolol. Br. Med. J., 283, pp. 58, 1981.
- 432.- SCHROCK, T.R.: Vagotomy in the elective treatment of duodenal ulcer. Gastroenterology, 68, pp. 1615, 1975.
- 433.- SEMB, L.S., BERSTAD, A., MYREN, J. et al.: A double blind multicentre comparative study of cimetidine and placebo in short term treatment of active duodenal ulceration. In Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H₂ Receptor Antagonists. Edit. por W.L.Burkland y M.a.Simkins. Excerpta Medica, Amsterdam, Oxford, cap. 22., pp.248, 1977.
- 434.- SERLIN, M.J., SIBSON, R.G., MOSSMAN, S. et al.: Cimetidine - interaction with oral anticoagulants in man. Lancet, 2, pp. 317, 1979.
- 435.- SEWING, K.F., HAGIE, L., IPPOLITI, A.F. et al.: Effect of one month treatment with cimetidine on gastric secretion and serum gastrin and pepsinogen levels. Gastroenterology, 74, pp. 376, 1978.

- 436.- SHAEL, J., SARLES, H., BOISSON, J. et al.: Carbenoxolone sodium capsules in the treatment of duodenal ulcer. *Gut*, 18, pp. 717; 1977.
- 437.- SHARPE, P.C. y HAWKINS, B.W.: Efficacy and safety of cimetidine. Long-term treatment with cimetidine. En *Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H-2 receptor antagonists* Edit. por W.L. Burland y M.A. Simkins. *Excerpta Médica. Amsterdam-Oxford. cap.33*, pp. 358; 1977.
- 438.- SHARPE, P.C., MILLS, J. y HORTON, M.A.: Is intrinsic factor really affected by cimetidine?. *Br. Med. J.*, 1, pp. 1251; 1979.
- 439.- SHAY, H., KOMAROV, S.A. y BERK, J.E.: Some fallacies in the clinical measurement of gastric acidity with special reference to the histamine test. *Gastroenterology*, 15, pp. 110; 1950.
- 440.- SIEWERT, R., LEPSIEN, G., ARNOLD, R. et al.: Effect of cimetidine on Lower esophageal sphincter pressure, intragastric pH and serum levels of immunoreactive gastrin in man. *Digestion*, 15, pp. 81; 1977.
- 441.- SILEN, W.: New concepts of the gastric mucosal barrier. *Am. J. Surg.*, 133, pp. 8; 1977.
- 442.- SIRCUS, W.: *Úlcera péptica. El Médico*, 21, pp. 60; 1980.
- 443.- SITGES SERRA, A. y JAURRIETA, E.: Fisiología de la secreción gástrica. *Med. Clin.*, 68, pp. 453; 1977.
- 444.- SOKOLOV, A.P.: *Analysis of the secretory of the stomach in the dog. Thesis. St. Petersburg. Russia, 1904. Citado por D.C.H. Sun (469).*

- 445.- SOLL, A.H.: Effects of the H₂-Antagonists on histamine Action and interaction with gastrin in isolated parietal cells. *Gastroenterology*, 74, pp. 355; 1978.
- 446.- SOULE, J.C., DELCHIER, J.C., MORIN, T. et al.: Le traitement d'entretien de la maladie ulcéreuse duodénale par la cimetidine: 1^è partie: Effects sur la physiologie gastrique et efficacité clinique. *Gastroenterol Clin Biol*, 4, pp. 721; 1980.
- 447.- SOULE, J.C., DELCHIER, J.C., MORIN, T. et al.: Le traitement d'entretien de la maladie ulcéreuse duodenale par la cimetidine. 2^è partie: Tolérance et indications. *Gastroenterol Clin Biol*, 4, pp. 812; 1980.
- 448.- SPENCE, R.W., CREAK, D.R. y CELESTIN, L.R.: Influence of meal on the absorption of cimetidine. *Digestion*, 14, pp. 127; 1976.
- 449.- SPENCE, R.W., CELESTIN, L.R., McCORMICK D.A. et al.: Effect of one year's treatment with cimetidine on fasting and Oxo-stimulated serum-gastrin in duodenal ulcer. *Gut*, 18, pp. 949; 1977.
- 450.- SPENCE, R.W., CELESTIN, L.R., McCORMICK, D.A. et al.: The effect of Long-term treatment with cimetidine on gastric acid secretion and gastrin responses in man. En *International Symposium on Histamine H-2 receptor Antagonists* Göttingen, Alemania. Amsterdam. Excerpta Médica. pp. 116; 1978.
- 451.- SPENCE, R.W. y CELESTIN, L.R.: Gynaecomastia associated with cimetidine. *Gut*, 20, pp. 154; 1979.
- 452.- SPIRO, H.M.: Duodenal Ulcer. En *Clinical Gastroenterology*, (2^è edic.). Edit. por McMillan Publishing, Co. Inc. N.Y. pp. 248; 1977.

- 453.- SPONA, J., WEISZ, W., RÜDIGER, E. et al.: Hormone serum levels during oral cimetidine treatment of patients with peptic ulcers. *Hepato-Gastroenterol*, 28, pp. 165; 1981.
- 454.- STAGE, J.G., HENRIKSEN, W. y KEHLET, H.: Cimetidine treatment of recurrent ulcer. *Scand. J. Gastroenterol*, 14, pp. 977; 1979.
- 455.- STENING, G.F., JOHNSON, L.R. y GROSSMAN, M.I.: Effect of cholecystokinin and caerulein on gastrin and histamine evoked gastric secretion. *Gastroenterology*, 57, pp. 44; 1969.
- 456.- STEPHEN, J.G. y VENABLES, C.W.: Are second courses of cimetidine as effective as first courses in the treatment of duodenal ulceration?. *Br. J. of Surg.*, 64, pp. 830; 1977.
- 457.- STEPHEN, J.G. y VENABLES, C.W.: ¿Altera un anticolinérgico el efecto de la cimetidina en la prevención de la recurrencia de la úlcera duodenal?. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, 56, pp. 105; 1979.
- 458.- STRAUS, E., GERSON, C.D. y YALOW, R.S.: Hypersecretion of gastrin associated with the short bowel syndrome. *Gastroenterology*, 66, pp. 175; 1974.
- 459.- STRAUS, E.: Adelantos recientes en el conocimiento de las hormonas gastrointestinales. Importancia clínica. *Med. Clin. N. Am. (ed. esp.)*, 1, pp. 21; 1978.
- 460.- STRÖM, M., GOTTHARD, R., BODEMAN, G. et al.: Antacid, Anticholinergic, Cimetidine and placebo in treatment of Active peptic ulcers. *Scand. J. Gastroenterol*, 16, pp. 593; 1981.

- 461.- STURDEVANT, R.A.L., ISENBERG, J.I. y SECRIST, D.: Antacid and placebo produced similar pain relief in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology*, 72, pp.1; 1977.
- 462.- STURDEVANT, R.A.L. y WALSH, J.H.: Duodenal ulcer. En *Gastrointestinal Disease*. 2ª edic. Vol. I. Edit. por M.H. Sleisenger y J.S. Fordtran. W.B. Saunders Co. Filadelfia: cap. 49, pp. 840; 1978.
- 463.- STURMESSE, B., DAOUDAL, P., NEIDHARDT, A. et al.: Brády-cardie au cours d'un traitemen par cimetidine. *Nouv. Presse Med.*, 7, pp. 4233; 1978.
- 464.- STURSBURG, H. y TAKSDAL, S.: Stomach cancer following gastric surgery for benign conditions. *Lancet*, 2, pp. 1175; 1971.
- 465.- STUSCHER, B., BERNER, P., NASKE, R. et al.: Effects of hypnotic suggestion of relaxation on basal and betazole-stimulate gastric secretion. *Gastroenterology*, 68, pp. 656; 1975.
- 466.- STWISHER, R.W.: Basophilic leukemia presenting as gastro-duodenal ulceration: effect of H-2 receptor blockade. *Am. J. Dig. Dis.*, 23, pp. 952; 1978.
- 467.- SUGIMURA, T. y FUJIMURA, S.: Tumour production in the glandular stomach of the rat by N-methyl-N-nitro-N'-nitrosoguanidine. *Nature*, 216, pp. 943; 1967.
- 468.- SUN, D.C.H., SHAY, H.: Potentiation of mecholyl or histamine stimulated gastric secretion by hidrocortisone in Heidenhain pouch dogs. *Physiologist*, 1, pp. 77; 1958.

- 469.- SUN, D.C.H.: Etiology and pathology of Peptic ulcer. En Gastroenterology. 3ª edic. Vol. I. Edit. por H. L. Bockus, W.B. Saunders Co. Filadelfia. cap. 27, pp. 579; 1976.
- 470.- SUSSER, M. y STEIN, Z.: Civilization and peptic ulcer. Lancet, 1, pp. 115; 1962.
- 471.- SZABO, S.: Dopamine Disorder in duodenal ulceration. Lancet, 2, pp. 880; 1979.
- 471.- TABAQCHALI, S. y DAWSON, A.M.: Peptic ulcer and gastric (bis) secretion in patients with Liver disease. Gut, 5, pp. 417; 1974.
- 472.- TAKAHASHI, T., SHIMAZU, H., YAMAGISHI, T. et al.: G-cell populations in Resected Stomachs from gastric and duodenal ulcer patients. Gastroenterology, 78, pp. 498; 1980.
- 473.- TAYLOR, D.C., CRESWELL, P.R.: The metabolism of cimetidine in the rat, dog and man. Biochem Soc Trans, 3, pp. 884; 1975.
- 474.- TAYLOR, R.H., MENZIES-GOW, N., LOVELL, D. et al.: Misleading response of malignant gastric ulcers to cimetidine. Lancet, 1, pp. 686; 1978.
- 475.- TEIR, H. y RASANEN, T.: A study of mitotic rate in renewal zones of nondisease portions of gastric mucosa in cases of peptic ulcer and gastric cancer, with observation and so-called "intestinalization" of gastric mucosa. J. Nat. Cancer Inst., 27, pp. 949; 1961.
- 476.- TELERMAN-TOPPET, N., DURET, M. y COERS, C.: Cimetidine Interaction with carbamazepine. Ann. Intern. Med., 94, pp. 544; 1981.

- 477.- TEORELL, T.: Untersuchungen ueber die Magensaftsekretion. Scand. Arch. Physiol., 66, pp. 225; 1933. Citado por D. C.H.Sun (469).
- 478.- TEORELL, T.: On the permeability of the stomach for acids and some other substances. J. Gen. Physiol, 23, pp. 263; 1939. Citado por D.C.H.Sun (469).
- 479.- TERUEL, J.L., GARCIA COSMES, P., MARCEU, R. et al.: Renal failure with Cimetidine. Ann. Intern. Med., 94, pp. 545; 1981.
- 480.- THJODLEIFSSON, B. y WORMSLEY, K.J.: Aspects of the effect of metiamide on peptagastrin-stimulated and basal gastric secretion of acid and pepsin in man. Gut, 16, pp. 501; 1975.
- 481.- THOMPSON, J.C., REEDER, D.D., VILLER, H.V. et al. Natural history and experience with diagnoses and treatment of the Zollinger-Ellison syndrome. Surg. Gynec. Obstet., 140, pp. 721; 1975.
- 482.- THOMPSON, M.H., ALBINUS, M., BLAIR, E.L. et al.: The interaction of cholinergic and histaminic blockades on the parietal cell: therapeutic possibilities. Br. J. of Surg., 62, pp. 158; 1975.
- 483.- TOTTE, J.: Neurological Dysfunction Associated with Abnormal Levels of Cimetidine Metabolite. Lancet, 1, pp. 1047; 1981.
- 484.- TOULET, J., PAGNIEZ, R., AMRANI, N. et al.: Inhibitory test of pentagastrin-stimulated gastric secretion in 170 duodenal ulcer patients. Interest for determination of the dose of gastric inhibitory drugs. Gastroenterol Clin Biol, pp. 646; 1981.

- 485.- TRENDALLENBERG, U.: The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria. *J. Pharmacol Exper. Therap.*, 130, pp. 450; 1960.
- 486.- TRZECIAKOWSKI, L.R.: Cimetidine and sinus-node function. *N. Engl. J. Med.*, 302, pp. 235; 1980.
- 487.- UFBERG, M.H., BROOKS, C.M., BOSANAC, P.R. et al.: Transient neutropenia in an patient receiving cimetidine. *Gastroenterology*, 73, pp. 635; 1977.
- 488.- VALENZUELA, J.E., DEFILIPPI, C., DIAZ, G. et al.: Effect of Dopamine on human gastric and Pancreatic Secretion. *Gastroenterology*, 76, pp. 323; 1979.
- 489.- VAND DEN BRINK, F.G. y LIEN, E.J.: pD_2 , pA_2 and pD'_2 values of a series of compounds in a histaminic and a cholinergic system. *Eur. J. Pharmacol.*, 44, pp. 251; 1977.
- 490.- VAN THIEL, D.H., CAVALER, J.S., SMITH, W.I. Jr. et al.: Hypothalamic-pituitary-gonadal dysfunction in men using cimetidine. *N. Engl. J. Med.*, 300, pp. 1012; 1979.
- 491.- VENABLES, C.W., STEPHEN, J.G., BLAIR, E.L. et al.: Cimetidine in the treatment of duodenal ulceration and the relationship of this therapy to surgical management. En *Cimetidine. The Westminster Hospital Symposium. 1978.* Edit. por C. Wastell y P. Lance. Churchill Livingstone Edimburgo. cap. 2, pp. 13; 1978.
- 492.- VILLAR, H.V. y cols.: Inhibition of gastrin release and gastric secretion by G.I.P. and V.I.P. En *Symposium on gastrointestinal Hormones.* Edit. por Thompson J.C. University of Texas. Press. Austin, pp. 467; 1975.

- 493.- VILLENEUVE, J.P. y WARNER, H.A.: Cimetidine hepatitis. *Gastroenterology*, 77, pp. 143; 1979.
- 494.- VITAU, J. y PAOLAGGI, J.A.: Ulceres du bulbe duodenale et duodenites: Corrélations et rapports nosologiques chez 147 malades. *Nouv. Presse. Med.*, 8, pp. 3803; 1979.
- 495.- VOCHTEN, R., REMAUT, G. y HUYBRECHTS, W.: Physicochemical properties of the H-2 receptor antagonist cimetidine. *J. Pharm. and Pharmacol.*, 32, pp. 863; 1980.
- 496.- WALKENSTEIN, S.S., DUBB, J.W., RANDOLPH, W.C. et al.: Bioavailability of Cimetidine in man. *Gastroenterology*, 74, pp. 360; 1978.
- 497.- WALKER, Ch. O.: Complications of peptic ulcer disease and indications for surgery. En *Gastrointestinal Disease*. 2ª edic. Vol. I. Edit. por M.H. Sleisenger y J.S. Fordtran. W.B. Saunders Co. Filadelfia, cap.53, pp. 914; 1978.
- 498.- WALCH, J.H. y GROSSMAN, M.: Gastrin. *N. Engl. J. Med.*, 292, pp. 1324; 1975.
- 499.- WALSH, J.H., RICHARDSON, C.T., FORDTRAN, J.S.: pH dependence of acid secretion and gastrin release in normal and ulcer subjects. *J. Clin. Invest*, 55, pp. 462; 1975.
- 500.- WALT, R.P., MALE, P.J., RAWLINGS, J. et al.: Comparison of the effects of ranitidine, Cimetidine and Placebo on the 24 hour Intra-gastric Acidity and nocturnal Acid secretion in patients with duodenal ulcer. *Gut*, 22, pp. 49; 1981.
- 501.- WALT, R.P., TROTMAN, I.F., FROST, R. et al.: Comparison of twice-daily ranitidine with standard cimetidine treatment of duodenal ulcer. *Gut*, 22, pp. 319; 1981.

- 502.- WALLACE, W.A., ORR, C.M.E. y BEARN, A.R.: Perforation of chronic peptic ulcer after cimetidine. *Br. Med. J.*, 2, pp. 865; 1977.
- 503.- WASTELL, C.: The problem of duodenal ulcer disease and its treatment with cimetidine. En *Cimetidine. The Westminster Hospital Symposium. 1978.* Edit. por C. Wastell y P. Lance. Churchill Livingstone Edimburgo. cap. 1, pp. 3; 1978.
- 504.- WASTELL, C. y MCGREGOR, G.P.: Tratamiento de la ulcera duodenal recurrente con cimetidina después de una vagotomía. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.*, 56, pp. 40; 1979.
- 505.- WATSON, W.C., KUTTY, P.K. y COLCLEUGH, R.G.: Does cimetidine cause ileus in the burned patient. *Lancet*, 2, pp. 720; 1977.
- 506.- WEISBURGER, J.H.: Cimetidine, Nitroso Compounds and gastric cancer. *Lancet*, 1, pp. 1323; 1981.
- 507.- WELBOURN, R.B., PEARSE, A.G.E., POLAK, J.M. et al.: Células APUD del tubo digestivo en salud y enfermedad. *Med. Cín. N. Am. (ed. esp.)*, 58, pp. 1357; 1974.
- 508.- WESDROP, R.I.C. y FISCHER, J.E.: Plasma gastrin and acid secretion in patients with peptic ulceration. *Lancet*, 2, pp. 857; 1968.
- 509.- WETTERHUS, S., AUBERT, E., BJERKESE, T. et al.: Effect of trimipramine (surmontil) on symptoms and healing of peptic ulcer. A double blind study. *Scand. J. Gastroenterol*, 12, pp. 33; 1977.
- 510.- WHITE, M.C., GORE, M., JEWELL, D.P. et al.: Endocrine function after cimetidine. *N. Engl. J. Med.*, 301, pp. 502; 1979.

- 511.- WHITTLE, B.J.R., BOUGHTON-SMITH, N.K., MONCADA, S. et al.: Actions of Prostacyclin (PGI₂) and its product 6-oxo-PGF 1- α on the rat gastric mucosa in vivo and in vitro. Prostaglandins, 15, pp. 955; 1978.
- 512.- WILHELMJ, C.M., O'BRIEN, F.T. y HILL, F.C.: Improved gastric test meal and study of secretory curve in whole stomach pouches and in normal intact stomach. Amer. J. Physiol, 115, pp. 5; 1936. Cit. por D.G.H. Sun (419)
- 513.- WINSHIP, D.H.: Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. Review and commentary. Gastroenterology, 74, pp. 402; 1978.
- 514.- WINTERS, S.J., LEE, J. y TROEN, Ph.: Competition of the histamine H-2 Antagonist Cimetidine for Androgen Binding sites in man. J. of. Andrology, 1, pp. 111; 1980.
- 515.- WOODINS, E.P., DIXON, G.T., HARRISON, C. et al.: Ranitidine A new H₂-receptor antagonist. Gut, 21, pp. 187; 1980.
- 516.- WOODWARD, E.R., LION, E.S., SANDOR, J. et al.: The physiology of the gastric antrum, experimental studies on isolated antrum pouches in dog. Gastroenterology, 27, pp. 764; 1954.
- 517.- WORMSLY, K.G. y GROSSMAN, M.L.: Maximal histolog test in control subjects and in patients with peptic ulcer. Gut, 6, pp. 427; 1965.
- 518.- WYLLIE, J.H. y HASSELBO, T.: Inhibition of gastric secretion in man by Metiamide. En Proceedings of the International Symposium on Histamine H-2 receptor Antagonists Edit por C.J. Wood y M.A. Simkins; Smith Kline and French Lab Londres, pp. 371; 1973.

- 519.- WYLLIE, J.H., HESSELBO, T. y BLACK, J.W.: Effects in man of histamine H-2 receptor blockade by burimamide. *Lancet*, 2, pp. 1117; 1972.
- 520.- WYLLIE, J.H., STAGG, B.H. y TERMPERLEY, J.M.: Inactivation of pentagastrin by the liver. *Br. J. Surg.*, 61, pp. 22; 1974.
- 521.- WYLLIE, J.H.: Histamine H-2 receptor antagonist in treatment of peptic ulcer. *Postgrad. Med.*, 63, pp. 91; 1978.
- 522.- WYLLIE, J.H., WILLIAMS, J.A., KENNEDY, T.L. et al.: Effect of cimetidine on surgery for duodenal ulcer. *Lancet*, 2, pp. 1307; 1981.
- 523.- YALOW, R.S. y BERSON, S.A.: Size and charge distinctions between endogenous human plasma gastrin in peripheral blood and heptadecapeptide gastrins. *Gastroenterology*, 58, pp. 609; 1970.
- 524.- YALOW, R.S. y BERSON, S.A.: Further studies on the nature of immunoreactive gastrin in human plasma. *Gastroenterology*, 60, pp. 203; 1971.
- 525.- YELLIN, T.O., BUCK, S.R., GILMAN, D.J., et al.: ICI 125, 211: a new gastric antisecretory agent acting on histamine H-2 receptor. *Life. Sci.*, 25, pp. 2001; 1979.
- 526.- ZINBERG, J. y KING, T.C.: Effect of cimetidine on serum calcium levels in an elderly patient. *Arch. of. Surg.*, 116, pp. 1088; 1981.
- 527.- ZOLLINGER, R.M.: Preoperative evaluation of patients with duodenal ulcer. *Postgrad. Med. J.*, 63, pp. 95; 1978.

