

Farmacología de los antiulcerosos

S. Tomás Vecina

SERVICIO DE URGENCIAS. HOSPITAL MÚTUA DE TERRASSA. BARCELONA

RESUMEN

Los fármacos antiulcerosos persiguen conseguir el alivio de los síntomas, la cicatrización de la úlcera y prevenir las recidivas y las complicaciones. Por el mecanismo de acción se pueden distinguir cuatro grupos: 1. Inhibidores de la acidez gástrica (antiácidos); 2. Inhibidores de la secreción gástrica (anti-H₂, antimuscarínicos, antigastrinas, inhibidores de la bomba de protones y agonistas de la somatostatina); 3. Con efecto antisecretor y protector de la mucosa (prostaglandinas, acexamato de cinc); 4. Protectores de la mucosa (sucralfato, carbenoxolona, sales de bismuto). Se revisa el mecanismo de acción, indicaciones y efectos adversos de cada uno de estos grupos de fármacos. Se indica cuáles son los fármacos disponibles por vía intravenosa, lo que permite su utilización en situaciones urgentes como la HD-alta.

El tratamiento de la enfermedad péptica se dirige a evitar los factores externos que pueden influir negativamente en la evolución de la enfermedad, en particular el tabaco, el estrés y los AINE, y en el control de la acidez gástrica y/o el aumento de la resistencia de la barrera mucosa. Los objetivos de los fármacos antiulcerosos son el alivio de los síntomas, la cicatrización de la úlcera y la prevención de las recidivas sintomáticas y complicaciones.

Desde el punto de vista farmacológico, y atendiendo a su mecanismo de acción, podemos dividir los fármacos empleados en el tratamiento médico de la patología ulcerosa en 4 grupos: 1) Fármacos inhibidores de la acidez gástrica, 2) fár-

ABSTRACT

Pharmacology of anti-peptic ulcer drugs

Anti-peptic ulcer agents aim to achieve the relieve of symptoms, the healing of the ulcer and to avoid recurrences and complications. We can define four classes of anti-ulcer drugs according to their mechanisms of action: 1. Gastric acidity inhibitors (antacid agents); 2. Gastric acid secretion inhibitors (antiH₂, antimuscarine and antigastrin agents, proton pump inhibitors and somatostatin analogues); 3. Drugs with mucous antisecretory and protective effect (prostaglandins, zinc acexamate); 4. Drugs with mucous protective effect (sucralphate, carbenoxalone, bismuth salts). A review of action mechanisms, indications and adverse side effects is performed. Several currently available intravenous drugs of this classes, which can be used in emergency conditions, as high digestive system hemorrhage, are described.

macos inhibidores de la secreción ácida gástrica, 3) Fármacos con efecto antisecretor y protector de la mucosa gástrica y 4) Fármacos con efecto protector sobre la mucosa gastroduodenal (tabla 1).

En la actualidad, el tratamiento de la úlcera péptica está en un proceso radical de transformación. La terapia convencional más común consiste en el empleo de un inhibidor de la secreción ácida o de un protector de la mucosa. Generalmente, estos tratamientos, con una duración media de 4 a 8 semanas, suelen ser suficientes para el tratamiento de la enfermedad pero las recidivas son frecuentes (tablas 2 y 3). En este sentido es importante las propiedades de los distintos fármacos en trata-

Correspondencia: S. Tomás Vecina. Servicio de Urgencias. Hospital Mutua de Terrassa. Pl. Dr. Robert 5. 08221 Terrassa. Barcelona.



TABLA 1. Clasificación de los fármacos antiulcerosos según mecanismo de acción

Mecanismo de acción		Fármacos
Fármacos inhibidores de la acidez gástrica	Antiácidos	Bicarbonato sódico Carbonato cálcico Hidróxido de aluminio Hidróxido de magnesio Almagato Magaldrato
Fármacos inhibidores de la secreción ácida gástrica	Antagonistas de los receptores H ₂ de la histamina	Cimetidina Ranitidina Famotidina Nizatidina Roxatidina
	Antagonistas de los receptores muscarínicos	Anticolinérgicos Pirenzipina
	Antigastrina	Proglumida
	Inhibidores de la H ⁺ K ⁺ ATPasa	Omeprazol Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol
	Agonistas de los receptores de la somatostatina	Análogos de la somatostatina
Fármacos con efecto antisecretor y protector de la mucosa gástrica	Prostaglandinas y análogos	Prostaglandinas PGE1 y PGE2 Misoprostol Emprostil Arbaprostil Acexamato de cinc
Fármacos con efecto protector sobre la mucosa gastroduodenal		Sucralfato Carbenoxolona Sales de bismuto coloidal

mientos preventivos. Con la considerable evidencia que señala a *Helicobacter pylori* como principal agente etiológico, algunos de estos fármacos, combinados con antibióticos, tienen un papel esencial en la erradicación del germen.

FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA ACIDEZ GÁSTRICA

Acción y mecanismo

Los fármacos incluidos en este grupo son los llamados antiácidos. Éstos tienen un acción neutralizante del ácido clorhídrico por reacción química en el estómago, con lo que reducen la acidez gástrica (pH por encima de 5) y pueden absorber pepsina y otros enzimas pancreáticos, disminuyendo la agresividad química enzimática sobre la mucosa digestiva, especialmente en las zonas en las que ésta se encuentra deteriorada¹. Se suelen distinguir dos tipos:

a) Sistémicos: la parte catiónica de la molécula sufre absorción, por lo que puede producirse alcalosis sistémica. Tie-

nen una acción rápida pero poco duradera, con posible efecto rebote.

b) No sistémicos: al reaccionar con el ácido clorhídrico, la parte catiónica forma una sal que no se absorbe. Tienen una acción más lenta y sostenida, por lo general sin efecto rebote.

Si bien las sales de calcio se clasifican dentro de los antiácidos no sistémicos, éstas pueden sufrir una absorción parcial (10%), produciendo hipercalcemia y alcalosis. También estimulan la producción de jugo gástrico. Muchos autores desaconsejan su empleo.

Tipos de fármacos

Antiácidos no sistémicos: sales de aluminio, sales de magnesio, sales de calcio, almagato, magaldrato.

Antiácidos sistémicos: bicarbonato sódico.

Indicaciones

Los antiácidos tienen diversos usos terapéuticos¹⁻⁶:

- Úlcera péptica: Su función terapéutica esencial es reducir el dolor asociado a la úlcera duodenal (muchos especialis-

TABLA 2. Principales características de los fármacos más frecuentemente empleados en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa gástrica (adaptado y modificado de Speight y Holford)⁴

Droga	Mecanismo	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Dosis EV*	Efectos adversos / Precauciones	Comentarios
Fármacos antisecretores						
<i>Anti H₂</i>						
Cimetidina	↓ secreción ácida	400 mg dos veces al día o 800 mg/noche (4-8 semanas)	400 mg noche	200 mg/ev/ 4 horas	Cefalea, vértigos, rash cutáneo, náuseas, diarreas. Impotencia, ginecomastia, confusión mental (si altas dosis, insuficiencia renal o hepática). Interfiere con metabolismo hepático de algunas drogas.	
Ranitidina	↓ secreción ácida	150 mg dos veces al día o 300 mg/noche (4-8 semanas)	150 mg al acostarse	50 mg/6 horas/ 24 horas	Cefalea, vértigos, náuseas, diarrea, erupción cutánea	Interferencia mínima con el metabolismo hepático de otras drogas
Famotidina	↓ secreción ácida	20 mg dos veces al día o 40 mg/noche (4-8 semanas)	20 mg por la noche	20 mg/ev/ 12 horas	Cefalea, vértigos, náuseas, diarrea, erupción cutánea (raro), constipación. Reducir dosis en insuficiencia renal moderada o grave	No se evidencia interferencia con metabolismo hepático de otras drogas
Nizatidina	↓ secreción ácida	150 mg dos veces al día o 300 mg/noche (4-8) semanas	150 mg por la noche		Cefalea, somnolencia, diarrea, diaforesis, erupción cutánea (raro). Reducir dosis en insuficiencia renal moderada o grave	No se evidencia interferencia con metabolismo hepático de otras drogas.
Roxatidina	↓ secreción ácida	75 mg dos veces al día o 150 mg/noche (4-8 semanas)	75 mg por la noche		Cefalea, vértigos, diarrea o constipación, erupción cutánea (raro). Reducir dosis en insuficiencia renal moderada o grave	No se evidencia interferencia con metabolismo hepático de otras drogas
<i>Inhibidores bomba de protones</i>						
Omeprazol	↓ secreción ácida; supresión de <i>Helicobacter pylori</i>	20-40 mg una vez al día en la mañana (2-8 semanas)	10-20 mg/día	40 mg/ev/24 h	Diarrea, cefalea, náuseas, dolor abdominal, vértigos (raro). Potencial interferencia con el metabolismo de otras drogas (p.e. dicumarínicos, fenitoína, diazepam, ciclosporina). Pocas interferencias descritas	Efecto antisecretor prolongado (mayor que la de los anti-H ₂) No es preciso ajustar dosis si existe insuficiencia renal
Lansoprazol	↓ secreción ácida; supresión de <i>Helicobacter pylori</i>	15-30 mg una vez al día en la mañana (4-8 semanas)			Diarrea, cefalea, náuseas, dolor abdominal, vértigos (raro). Potencial interferencia con el metabolismo de otras drogas (p. e. dicumarínicos, fenitoína, diazepam, ciclosporina). Pocas interferencias descritas.	Efecto antisecretor prolongado (mayor que la de los anti-H ₂ pero menor que omeprazol) No es preciso ajustar dosis si existe insuf. renal



TABLA 2. Continuación

Droga	Mecanismo	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Dosis EV*	Efectos adversos / Precauciones	Comentarios
Pantoprazol	↓ secreción ácida supresión de <i>Helicobacter pylori</i>	40 mg una vez al día (2-8 semanas)	20 mg/día	40 mg/24 horas a pasar en 15 minutos disuelto en 100 cc de suero	Diarrea, cefalea, náuseas (raro)	Efecto antisecretor prolongado (mayor que la de los anti-H ₂) No es preciso ajustar dosis si existe insuficiencia renal.
Rabeprazol	↓ secreción ácida; supresión de <i>Helicobacter pylori</i>	20 mg una vez al día (2-8 semanas)			Diarrea, cefalea, náuseas (raro). Interacción con digoxina.	
Antagonistas muscarínicos						
Pirenzapina	↓ secreción ácida; ↑ fluido sanguíneo a nivel gástrico y la secreción mucosa	50 mg dos veces al día o 100 mg por la noche (1/2 hora antes de cenar) (4-6 semanas)	50 mg/noche		Sequedad mucosa, alteraciones visuales, erupción cutánea (raro)	
Fármacos citoprotectores						
Sales de bismuto	Envuelve la superficie de la úlcera creando una barrera; erradica <i>Helicobacter pylori</i>	120 mg 4 veces al día o 240 mg dos veces al día (1/2 hora antes de la ingesta) durante 4-8 semanas			Alteraciones coloración y movimientos de lengua y dientes. Precaución en pacientes con historia de hemorragia digestiva alta. Evitar si insuficiencia renal	
Sucralfato	Se adhiere sobre la superficie de la úlcera creando una barrera	1 g 4 veces al día (1 hora antes de las comidas y al acostarse) o 2 g dos veces al día con estómago vacío (8 semanas)	1 g dos veces al día.		Constipación, náuseas, cefalea, urticaria, dispepsia. Puede interferir con la absorción de algunas drogas (fenitoína, dicumarínicos) Evitar si insuficiencia renal.	
Fármacos antisecretores y citoprotectores						
Misoprostol	↓ secreción ácida; ↑ flujo sanguíneo y la secreción mucosa; citoprotección	200 µg 4 veces al día (4-8 semanas)	400-800 µg al día en varias dosis		Diarrea, náuseas, dispepsia, dolor abdominal. Contraindicado en embarazo.	Análogo sintético de la prostaglandina E1. Indicado en prevenir las úlceras inducidas por AINEs
Antiácidos						
Hidróxido de aluminio Hidróxido de magnesio	↓ secreción ácida; se une o absorbe la pepsina	30 ml 1 hora antes y 3 horas después de las comidas y al acostarse			Hidróxido de aluminio: constipación, depleción de fósforo (tratamiento prolongado). Hidróxido de magnesio: diarreas, hipermagnesemia en pacientes con insuficiencia renal, disminución de la absorción de otras drogas (tetraciclinas, isoniácida, digoxina, etc.)	
Almagato		1-1,5 g 4 veces al día				
Magaldrato		400-800 mg 4 veces al día				

* Fármacos con presentación parenteral empleados en el manejo de la hemorragia digestiva alta.

TABLA 3. Eficacia de la terapia farmacológica en la patología ulcerosa

Fármacos	Porcentaje de curación a las 4 semanas
Inhibidores de la bomba de protones	70-80% úlcera gástrica
Omeprazol	85-95% úlcera duodenal
Lansoprazol	
Pantoprazol	
Antihistamínicos H₂	60-70% úlcera gástrica
Cimetidina	70-80% úlcera duodenal
Ranitidina	
Famotidina	
Nizatidina	
Roxatidina	
Protectores de la mucosa	Similar al grupo anterior
Sucralfato	
Prostaglandinas	50-70% úlcera gástrica
Misoprostol	60-80% úlcera duodenal
Sales de bismuto	Como anti H ₂
Acexamato de cinc	Como anti H ₂

tas desaconsejan su uso en cuadros de úlcera gástrica), ingiriéndolos en función de las necesidades del paciente. Las formas líquidas (suspensiones) son más efectivas y rápidas que las sólidas (comprimidos).

- Dispepsia. Es un término clínicamente mal definido, pero utilizado para describir cualquier tipo de molestia abdominal, como regurgitación del contenido del estómago, sabor desagradable de la boca, ardor de estómago, sensación de plenitud y/o meteorismo. La dispepsia no asociada a ningún otro síntoma u enfermedad orgánica no suele precisar de ningún tratamiento específico, pudiendo ser aconsejable el control de los síntomas más molestos, como el ardor o la sensación de plenitud, mediante el empleo de algunos fármacos, siempre de forma temporal (no más de una semana). Los antiácidos y los antagonistas H₂ son más útiles en el control de los síntomas relacionados con una hipersecreción ácida y/o reflujo gastroesofágico.

- Reflujo gastroesofágico. Los antiácidos incrementan el pH del contenido gástrico y, por ello, mejoran los síntomas de ardor epigástrico. Las preparaciones líquidas presentan la ventaja de que ayudan a "lavar" la pared del esófago de los restos ácidos del contenido gástrico regurgitado. Actúan de forma rápida (en menos de 15 minutos), pero sus efectos son poco persistentes (menos de una hora, en la mayoría de los casos). Algunos especialistas prefieren la utilización de preparados mixtos de antiácidos con alginatos, ya que estos últimos producen una capa viscosa conteniendo una parte del antiácido en forma de espuma que flota sobre el contenido gástrico y

penetra en el esófago cuando se produce el reflujo. Hay poca evidencia clínica de que esta combinación produzca mejores resultados que los antiácidos solos.

- Neumonitis por aspiración. Los antiácidos han constituido durante años el tratamiento preventivo de elección en los pacientes sometidos a internamiento en UCI y durante la inducción de anestesia quirúrgica. Sin embargo, algunas formulaciones antiácidas con tamaño grueso de partícula pueden resultar dañinas para el tejido pulmonar si son aspiradas. Este hecho, junto con la mayor eficacia clínica, ha ido desplazando paulatinamente los antiácidos de esta indicación, a favor de los antagonistas H₂.

Efectos adversos

El bicarbonato sódico y el carbonato cálcico pueden producir alcalosis sistémica (posible afectación renal) y retención hidrosalina. El abuso de antiácidos cálcicos puede provocar hipercalcemia y cálculos renales. El síndrome "leche-alcalinos" puede aparecer cuando se ingieren antiácidos con alto contenido en sodio junto con grandes cantidades de calcio, bien como antiácido o en forma de leche⁷.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden padecer intoxicaciones debidas al magnesio y al aluminio. Las sales de aluminio –salvo los fosfatos– pueden ocasionar depleción de fosfatos, ocasionando un síndrome similar a la osteomalacia, recomendándose la determinación bimensual de fosfatos especialmente en pacientes sometidos a hemodiálisis^{8,9}.

Las sales de aluminio y calcio son astringentes. Las sales de magnesio son laxantes (tienden a producir diarrea osmótica. La mayoría de los preparados son mezclas de sales de aluminio y magnesio y el efecto sobre la motilidad es difícil de predecir.

Interacciones

Los antiácidos, especialmente los de carácter no absorbible, son capaces de interferir con la absorción digestiva de un buen número de medicamentos. En general, se trata de interacciones poco significativas desde el punto de vista clínico: raramente se traducen en una reducción superior al 20% de la cantidad de fármaco absorbida¹⁰⁻¹².

FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN ÁCIDA GÁSTRICA

Características

La identificación de los receptores para los distintos secretagogos en la célula parietal y sus mecanismos de acción han permitido el desarrollo de potentes fármacos inhibidores de la secreción ácida gástrica. Éstos incluyen antagonistas específicos de los receptores estimuladores de la secreción, ago-



nistas de los receptores inhibidores e inhibidores de la enzima $H^+ K^+ ATPasa$. Los antagonistas selectivos de los receptores de la gastrina disponibles en la actualidad no han demostrado su utilidad clínica debido a su baja potencia.

Antagonistas de los receptores H_2 de la histamina

Acción y mecanismo

Son sustancias obtenidas a través de modificaciones de la molécula de la histamina partiendo de la observación que, para que un compuesto pueda competir con la histamina, debe ser reconocido por el receptor y unirse a él con mayor afinidad que la histamina sin producir efectos histamínicos. Para ello, se valoraron una serie de sustancias cuya estructura inicial fuera similar a la de la histamina y no a la de los antihistamínicos convencionales. De este modo, y a partir de modificaciones realizadas sobre la molécula de la histamina (sobre la estructura de su anillo y cadenas laterales), se sintetizaron los antagonistas de los receptores H_2 (anti- H_2). Estos agentes se ligan de forma selectiva y reversible a los receptores H_2 de la histamina de la célula parietal, inhibiendo la actividad de la adenilciclasa y, por consiguiente, la producción intracelular de AMP cíclico, así como la potente acción secretora de ácido de la histamina. Debido a la participación de la histamina en el efecto estimulador de la gastrina y de la acetilcolina, los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina inhiben también parcialmente la secreción ácida estimulada por estos secretagogos²⁻⁴.

Los diversos fármacos de esta familia nacen por modificaciones entre ellos: así, el anillo imidazólico de la cimetidina se sustituye por un anillo furano en la ranitidina (lo que la hace 8 veces más potente que la cimetidina como antagonista H_2), mientras que la famotidina contiene un anillo tiazol, y la nizatidina presenta el anillo tiazólico de la famotidina y la cadena lateral de la ranitidina¹³⁻¹⁶.

Hasta hace poco, los anti- H_2 eran las drogas de elección en el tratamiento de la úlcera péptica por su seguridad, efectividad y rapidez en la curación de la úlcera²⁻⁴.

Tipos de fármacos

En la actualidad existen cinco tipos de antihistamínicos H_2 disponibles para el tratamiento de la patología ulcerosa: cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina y roxatidina¹³⁻¹⁶.

Farmacocinética

Los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina son bien absorbidos tras su administración oral, y sus niveles plasmáticos máximos se detectan al cabo de 1-3,5 h de su inges-

ta¹³⁻¹⁶. La famotidina difiere de los restantes en que tiene una vida media más larga (4 h) y presenta un efecto antiselector más prolongado. Se distribuyen ampliamente en todos los tejidos, cruzan la barrera hematoencefálica, atraviesan la placenta y son secretados por la leche; la cimetidina, la ranitidina y la famotidina son metabolizados por el hígado tras su administración oral¹³⁻¹⁶. La nizatidina se caracteriza por su elevada biodisponibilidad (>90%), debida a su menor metabolización hepática; por consiguiente, presenta una menor variabilidad en sus niveles plasmáticos tras su administración oral¹⁵. Todos son excretados fundamentalmente por la orina¹³⁻¹⁶. En los pacientes con insuficiencia renal es necesario reducir las dosis¹⁷. Las principales características farmacocinéticas se describen en la tabla 4.

Indicaciones

Diversos estudios han demostrado que los distintos antagonistas de los receptores H_2 de la histamina disponibles son eficaces en el tratamiento de la úlcera péptica gastroduodenal¹³⁻¹⁶. Las diferencias entre los medicamentos del grupo no son importantes. Todos pueden usarse en una o dos tomas diarias con índice de eficacia equivalentes. Los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina son superiores al placebo en la cicatrización de la úlcera péptica, consiguiendo la cicatrización del 80-90% de las úlceras duodenales a las 6 semanas de tratamiento y del 75-85% de las úlceras gástricas a las 8 semanas. La ranitidina es eficaz en la prevención de las úlceras duodenales asociadas al tratamiento con AINE, pero no ofrece protección frente a las úlceras gástricas y no es más eficaz cimetidina en el síndrome de Zollinger Ellison. La ranitidina es, aproximadamente, 5-8 veces más potente que la cimetidina en la inhibición de la secreción ácida, la famotidina es 20 veces más potente que la cimetidina y 7,5 más que la ranitidina en la inhibición de la secreción ácida^{4, 13-16}.

El tratamiento de mantenimiento con antagonistas de los receptores H_2 de la histamina, a una dosis correspondiente a la mitad de la utilizada en el tratamiento de cicatrización, reduce significativamente las recidivas ulcerosas en comparación con el placebo. Los distintos antagonistas de los receptores H_2 de la histamina analizados ofrecen una protección similar, reduciendo el porcentaje de recidivas a los 12 meses al 25%. La prevalencia de úlcera recidivante tras la supresión de este tratamiento es independiente del agente utilizado y de la duración del tratamiento de cicatrización. Esta prevalencia es similar a la observada en pacientes tratados con placebo, lo que indica que el tratamiento con antagonistas de los receptores H_2 de la histamina no modifica la historia natural de la enfermedad ulcerosa^{4,13-16,18}.

TABLA 4. Propiedades farmacocinéticas de los fármacos antiseoretos

Fármaco	Biodisponibilidad	Fijación a proteínas plasmáticas	Vida media de eliminación	Vía administración	Metabolismo	Eliminación
Pantoprazol	77%	98%	2 horas	Oral /IM/EV	Hepático	Orina 80%
Rabeprazol	52%	97%	0,82 horas	Oral	Hepático	Orina 90%
Omeprazol	35-60%	95%	2 horas	Oral/IM/EV	Hepático	Orina 80%
Lansoprazol		97%	0,8-4 horas	Oral	Hepático	Orina 35% Biliar 70%
Cimetidina	70-76% oral 90-100% IM	15-20%	2 horas	Oral/IM/EV	Hepático	Orina 48-75%
Ranitidina	50% oral 90-100% IM	15%	2-3 horas	Oral /IM/EV	Hepático	Orina 70% EV (30% oral)
Famotidina	40-50%	15-20%	2,5-4 horas	Oral/IM/EV	Hepático	Orina 90%
Nizatidina	90%	30-35%	1-2 horas	Oral	Hepático	Orina 90%
Roxatidina	80-90%	5-7%	6 horas	Oral	Hepático	Orina 60%

Efectos adversos, interacciones contraindicaciones y precauciones

Se ha investigado ampliamente la seguridad de estos fármacos, los cuales, en general, son muy bien tolerados. Los síntomas gastrointestinales, en particular la diarrea (1%), las náuseas y los vómitos (0,8%), son las reacciones adversas más frecuentes. También están bien demostradas las manifestaciones del SNC, que incluyen confusión mental, mareos y cefalea. La edad avanzada y la insuficiencia renal o hepática pueden aumentar su incidencia. Muy raras veces aparecen ginecomastia e impotencia con la cimetidina en relación con un efecto antiandrogénico, al unirse a los receptores androgénicos, efecto del que carecen el resto de fármacos de esta familia^{4,19,20}. La mayoría de estos casos se han descrito en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison tratados con dosis altas durante períodos prolongados. Otras reacciones infrecuentes incluyen nefritis intersticial, fiebre, trombopenia, anemia, leucopenia e hipertransaminasemia leve y asintomática. Estas manifestaciones son reversibles tras la supresión del medicamento. En la tabla 2 figuran los efectos secundarios más frecuentes por tipo de fármaco anti H₂.

La cimetidina y, en menor grado, la ranitidina inhiben el sistema enzimático microsomal citocromo P 450 interfiriendo, por tanto, el aclaramiento hepático de medicamentos metabolizados por esta vía^{4,13-16}. La mayoría de las interacciones farmacológicas originan cambios farmacocinéticos sin repercusión clínica alguna debido al amplio margen terapéutico de estos fármacos. Esta interacción es relevante, debido a su estrecho margen terapéutico, en el caso de la fenitoína, teofilina, dicumarínicos y los antidepresivos tricíclicos^{12, 20}. A efectos prácticos, sólo en estos casos sería aconsejable la monitoriza-

ción de los niveles plasmáticos, en especial cuando se realicen cambios en la dosificación de alguno de estos fármacos. Excepto la famotidina, los antagonistas H₂ inhiben la alcohol-deshidrogenasa gástrica y pueden aumentar la concentración sanguínea de alcohol tras la ingesta oral¹³⁻¹⁶. En el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con antagonistas de los receptores H₂ de la histamina no se ha señalado un aumento en la incidencia de efectos secundarios ni tampoco la aparición de efectos adversos diferentes²⁰.

Los medicamentos más modernos tienen menos efectos adversos que la cimetidina (por ejemplo, no producen confusión en ancianos y no tienen efectos antiandrogénicos) y no interactúan con otros fármacos por inhibición del metabolismo hepático, pero son ventajas poco significativas si tenemos en cuenta que la incidencia global de efectos adversos no supera el 3%^{12-16, 19, 20}.

Antagonistas de los receptores muscarínicos

Los agentes anticolinérgicos, como la atropina, fueron usados en el pasado para bloquear el efecto directo de la acetilcolina sobre los receptores muscarínicos de la célula parietal, reduciendo, aproximadamente, el 30% de la secreción ácida provocada por los alimentos²¹⁻²³. Sin embargo, no fueron tan efectivos como los anti-H₂ y presentaban un elevado índice de efectos secundarios, como sequedad bucal y lacrimal, visión borrosa, arritmias cardíacas y retención urinaria²¹⁻²³.

Existen dos tipos de receptores muscarínicos: M1 y M2. Los receptores M1 están localizados a nivel de las glándulas secretoras gastrointestinales y en el corpus, mientras que los M2 se localizan en corazón, tracto gastrointestinal, musculatura lisa del tracto urinario y cerebelo, encontrándose ambos ti-



pos de receptores en las glándulas salivales y lacrimales⁴. La pirenzepina es un antagonista relativamente selectivo en la inhibición de la secreción ácida al actuar sobre los receptores muscarínicos M1. Su efecto selectivo M1 da lugar a que existan mínimos efectos a nivel de flujo salival y musculatura lisa urinaria. Es eliminado por vía renal²¹⁻²³.

Se ha demostrado que la pirenzepina es más efectiva que el placebo en el tratamiento de la úlcera pero menos que los anti-H₂. No existen suficientes estudios para concretar su papel en el tratamiento a largo plazo de la úlcera péptica⁴.

Antigastrinas

Son sustancias que inhiben competitivamente la secreción ácida estimulada por la pentagastrina. En concreto, el fármaco desarrollado de esta familia para uso clínico es el proglumide.

La capacidad de esta sustancia de inhibir la secreción ácida es bastante inferior a la de los antagonistas H₂, y, por supuesto, a la del omeprazol o pantoprazol. Se ha observado que este fármaco favore la cicatrización tanto de la úlcera duodenal como de la gástrica, pero su eficacia es claramente inferior a la de otros medicamentos disponibles y, por ello, su empleo es muy limitado³⁻⁴.

Inhibidores de la H⁺K⁺ATPasa

La fase final de la secreción ácida es mediada por la enzima H⁺K⁺ATPasa (también conocida como bomba de protones), situada en la membrana secretoria de la célula parietal. La inhibición de la misma produce una potente inhibición de la secreción ácida, independientemente del estímulo. En este sentido, en los últimos años han aparecido varias drogas disponibles de esta nueva clase de inhibidores de la secreción ácida gástrica: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol y el rabeprazol.

Farmacocinética y mecanismo de acción

El omeprazol es un bencimidazol sustituido. Es una base débil que se concentra en la célula parietal y es activado en el medio ácido del canalículo secretor²⁴. Este metabolito activo es un inhibidor irreversible de la H⁺K⁺ATPasa y produce una potente y prolongada inhibición de la secreción ácida ante cualquier estímulo (histaminérgica, gastrinérgica o colinérgica). Debido a la inhibición enzimática irreversible, su efecto antisecretor persiste hasta que se sintetiza nueva enzima, proceso que requiere al menos 24 horas²⁴.

El pantoprazol actúa de manera similar, causando una inhibición irreversible de la función de la bomba de protones. Químicamente es más estable que el omeprazol y el lansoprazol bajo un medio neutro o ligeramente ácido, pero es rápida-

mente convertido en formas activas cuando se encuentra en un medio con mejor acidez. Esta dependencia del pH permite tener una acción más selectiva contra la bomba de protones pero no está demostrado que presente alguna mayor ventaja sobre su tolerabilidad. El lansoprazol²⁶ y el rabeprazol²⁷ tienen un mecanismo de acción similar al omeprazol y pantoprazol en la inhibición de la bomba de protones.

Los cuatro fármacos tienen unas propiedades farmacocinéticas similares. Son metabolizados principalmente en el hígado (a través del sistema del citocromo P450) con una eliminación urinaria importante. Aunque todos tienen una vida media corta (0,7-1,3 horas) su efecto antisecretor se prolonga más allá de las 24 horas y, por tanto, permite la dosis de una toma diaria. A diferencia de los antagonistas H₂, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con cirrosis hepática, la vida media puede prolongarse entre 7-9 horas²⁴⁻²⁷. Las principales características farmacocinéticas se describen en la tabla 4.

Indicaciones

El omeprazol en una sola dosis diaria de 20 a 40 mg reduce notablemente la acidez gástrica. Estudios clínicos en un gran número de pacientes han demostrado su eficacia en la cicatrización de la úlcera duodenal y gástrica. Los ensayos comparativos con los fármacos anti H₂ (cimetidina, ranitidina o famotidina) indican que el omeprazol acelera la cicatrización de las úlceras. El porcentaje de cicatrización con omeprazol (20 mg/día) a las 2 semanas es significativamente superior al conseguido por los antagonistas H₂. Estas diferencias son menores o no son significativas a las 4-8 semanas de tratamiento^{4, 24}.

El omeprazol administrado en una sola dosis de 40 mg/día consigue la cicatrización de la mayoría de las úlceras refractarias al tratamiento con antagonistas H₂. Asimismo, la dosis de 40 mg/día es superior a la ranitidina (150 mg/12 h) en la cicatrización de la úlcera gástrica asociada a AINE, a pesar de continuar el tratamiento antiinflamatorio. La rápida cicatrización de la úlcera por el omeprazol no modifica la evolución de la enfermedad, y el porcentaje de recidivas tras la supresión del tratamiento es similar al de los antagonistas H₂. Cuando se utiliza en monoterapia, el omeprazol tiene un efecto supresor sobre el *H. pylori*, pero no lo erradica; sin embargo, cuando es combinado con antibióticos (como claritromicina y/o amoxicilina), la erradicación de *H. pylori* es posible. En cuanto al tratamiento de mantenimiento una vez conseguida la cicatrización de la úlcera, estudios comparativos con placebo o con antagonistas H₂ han demostrado la eficacia del omeprazol en la prevención de las recidivas²⁸.

Los estudios de que disponemos hasta la actualidad reve-

lan que con lansoprazol (30 mg/día) se obtienen unas tasas de cicatrización de úlceras gástricas o duodenales parecidas a las conseguidas con omeprazol al igual que los resultados comparativos con los antagonistas H_2 ²⁶. Algunos estudios sugieren que el lansoprazol puede tener un efecto antimicrobiano superior al del omeprazol contra el *H. pylori*, aunque se desconoce su relevancia clínica. Su combinación con antibiótico consigue tasas similares a las del omeprazol en la erradicación de dicho germen.

El pantoprazol (40 mg/día) ha demostrado ser superior a la ranitidina (300 mg/día) y al omeprazol (20 mg/día) en la aceleración de la cicatrización de las úlceras gástricas y duodenales. Resultados preliminares demuestran también que una combinación (en triple terapia) de pantoprazol con claritromicina y metronidazol es efectiva para erradicar el *H. pylori* en pacientes con úlcera duodenal²⁵. La presentación parenteral permite utilizarlo en el tratamiento agudo de la hemorragia digestiva alta por úlcera péptica.

El rabeprazol (20 mg/día) presenta las mismas indicaciones de los anteriores, habiéndose mostrado más eficaz que la ranitidina en el tratamiento de las úlceras duodenales^{27,29}. No existen evidencias suficientes sobre su papel en la erradicación del *H. pylori*.

Efectos secundarios

El omeprazol es un fármaco bien tolerado cuyos efectos secundarios descritos son la aparición de cefalea, diarrea, náuseas y/o dolor abdominal. Debido a su marcada inhibición, se produce una hipergastrinemia secundaria que ha sido objeto de investigación. A altas dosis en algunas ratas, pero no en otras especies, se ha descrito la aparición de hiperplasia celular y tumores carcinoides. Sin embargo, este efecto es similar al producido por la vagotomía y permanece estable a largo plazo, a niveles muy inferiores a los descritos en la anemia perniciosa. En humanos no se han observado lesiones premalignas y estos cambios en ratas no son considerados como relevantes para las personas. A pesar de ello, no se aconsejan tratamientos superiores a las 8 semanas sin control médico (especialmente de pantoprazol, por su mayor potencia)^{2,4}.

El omeprazol también inhibe el citocromo P 450 y puede interferir en la disponibilidad de fármacos metabolizados por este sistema, aunque la significación clínica de este efecto farmacocinético ha sido hasta el momento irrelevante²⁴.

El lansoprazol, el pantoprazol y el rabeprazol son también drogas bien toleradas cuya incidencia de efectos adversos es similar o ligeramente inferior a la del omeprazol^{25,27}. Los tres inhiben también el citocromo P450 aunque sin relevancia clínica.

Interacciones

Se ha descrito una posible disminución de la absorción oral de la cianocobalamina y del ketoconazol con la administración de omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones, debido a los cambios en el pH gástrico.

El omeprazol interfiere el metabolismo hepático de drogas como el diazepam, dicumarínicos, fenitoína y ciclosporina.

Se ha descrito un incremento de los niveles de digoxina (hasta un 22%) en los pacientes que toman de manera concomitante rabeprazol²⁷.

Agonistas de los receptores de la somatostatina

Son potentes inhibidores de la secreción ácida estimulada por distintos secretagogos. Inhiben la secreción ácida estimulada por la histamina, a través de los receptores de la somatostatina acoplados a la adenilciclase, así como la estimulada por la acetilcolina y gastrina por otros mecanismos. A pesar de su eficacia en el control de la secreción ácida gástrica, su principal inconveniente para la utilización clínica de estos análogos es la necesidad de administración parenteral^{2,3}.

FÁRMACOS CON EFECTO ANTISECRETOR Y PROTECTOR DE LA MUCOSA GÁSTRICA

Prostaglandinas

Mecanismo de acción

Las prostaglandinas de la serie E (PGE 1 y PGE 2) y distintos análogos metilados (misoprostol, enprostil, arbaprostil) provocan una inhibición dosis-dependiente de la secreción ácida gástrica basal y de la estimulada por la pentagastrina, la histamina o la comida proteica^{2,4}. En la célula parietal, las prostaglandinas, al igual que la somatostatina, interaccionan con los receptores inhibidores acoplados a la adenilciclase, reduciendo la difusión de protones. Aunque las prostaglandinas aumentan las resistencias de la barrera mucosa (secreción de moco y bicarbonato), su eficacia en la cicatrización de la úlcera péptica parece ser debida exclusivamente a su acción antisecretora, ya que empleadas a dosis citoprotectoras no son superiores al placebo^{30,31}. A dosis antisecretoras las prostaglandinas consiguen porcentajes de cicatrización ligeramente inferiores a los obtenidos con los antagonistas H_2 (cimetidina) tanto en la úlcera duodenal como en la gástrica^{30,31}.

Indicaciones

El misoprostol (200 mg 4 veces al día) es eficaz en la prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento crónico con AINE en pacientes sin antecedentes ulcerosos. Mien-



tras que la ranitidina ha demostrado ser efectiva para prevenir solo las úlceras duodenales en pacientes que consumen AINEs, el misoprostol previene tanto las úlceras gástricas como duodenales³². La eficacia de un tratamiento de mantenimiento con prostaglandinas no es conocido. Es posible encontrar presentaciones de misoprostol combinadas con diclofenac.

Efectos adversos

Su efecto adverso más frecuente es la diarrea, que en ocasiones puede requerir la supresión del tratamiento. La incidencia de diarrea es dosis dependiente, presentándose hasta en el 39% de los pacientes tratados con dosis altas.

Contraindicaciones

Por su acción sobre la contractilidad uterina las prostaglandinas están contraindicadas en las mujeres gestantes o que deseen quedar embarazadas³³.

Acexamato de cinc

Es una sal orgánica que ejerce un efecto inhibitorio de la secreción ácida gástrica y citoprotector de la mucosa gástrica. El mecanismo por el que inhibe la secreción ácida parece estar en relación con una inhibición de la desgranulación de los mastocitos, con la consiguiente reducción de la liberación de histamina. Su efecto citoprotector sobre la mucosa gástrica está mediado por la estimulación de la secreción de moco, el incremento de la síntesis de prostaglandinas y el aumento de la capacidad de regeneración celular del epitelio de superficie³⁴.

El acexamato de cinc se absorbe escasamente y tiende a concentrarse en la parte más superficial de la mucosa gastroduodenal. Tras dosis orales repetidas se incrementan los niveles plasmáticos de cinc, pero estos incrementos son poco importantes y desaparecen a las 24 horas después de cesar la medicación. Eso hace que la toxicidad a dosis terapéuticas sea prácticamente inexistente. No se ha demostrado teratogenicidad.

En la úlcera duodenal, el acexamato de cinc, a dosis de 600-900 mg/día, consigue tasas de cicatrización similares a las de los antagonistas H₂. Asimismo, a dosis de 900 mg/día, tiene una eficacia similar a los antagonistas H₂ en la cicatrización de la úlcera gástrica³⁴.

FÁRMACOS CON EFECTO PROTECTOR SOBRE LA MUCOSA GASTRODUODENAL

Sucralfato

Se trata de un disacárido sulfatado formado por la combinación de octosulfato de sacarosa e hidróxido de aluminio³⁵. Es-

ta sustancia ejerce un efecto protector sobre la mucosa gastroduodenal al unirse a las proteínas del cráter ulceroso. También forma complejos con la pepsina y estimula la secreción de moco y bicarbonato y la síntesis endógena de prostaglandinas³⁶⁻³⁸.

Farmacocinética

Es un fármaco de administración por vía oral, generalmente en suspensión, que presenta una mínima absorción oral (entre el 0,5 y el 2,2% de la dosis ingerida) la cual es excretada por orina al cabo de 4 horas^{10, 11}. Debe tomarse al menos una hora antes de las comidas, puesto que en caso contrario se ve reducida su capacidad de unión³⁹.

Indicaciones

Numerosos estudios han demostrado la eficacia del sucralfato (1 g, 4 veces al día) en el tratamiento de la úlcera péptica. El sucralfato es también eficaz en la prevención de las úlceras duodenales pero no de las gástricas asociadas a AINE. Las tasas de cicatrización, tanto en la úlcera duodenal como en la gástrica, son similares a las obtenidas con antagonistas H₂. El tratamiento de mantenimiento con sucralfato reduce significativamente las recidivas ulcerosas en comparación con placebo. La eficacia de este tratamiento parece ser similar a la de los antagonistas H₂ (cimetidina), aunque el número de pacientes comparados es pequeño^{10, 11, 36-39}.

Efectos secundarios

El sucralfato prácticamente no se absorbe tras su administración oral, por lo que carece de efectos sistémicos. La toxicidad por aluminio es improbable, excepto en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada. Su efecto adverso más frecuente es el estreñimiento, que se presenta en el 3-4% de los pacientes tratados⁴⁰.

Interacciones

La administración conjunta con otros antiácidos puede reducir la acción del sucralfato sobre la úlcera "in situ"^{10,11}. Se ha descrito que la absorción de fenitoína y dicumarínicos puede verse alterada por la administración concomitante de sucralfato^{11,33,40}.

Sales de bismuto coloidal

Mecanismo de acción

Las sales de bismuto coloidal (subcitrato y subsalicilato) crean un revestimiento selectivo sobre el cráter de las úlceras pépticas pero no sobre la mucosa gástrica normal. Estas sales, una vez en el estómago, se convierten en distintos complejos insolubles que se fijan a las proteínas del cráter ulceroso, inhiben la actividad de la pepsina y estimulan la

producción de moco y bicarbonato y la síntesis endógena de prostaglandinas. Más recientemente se ha reconocido también su acción bactericida sobre *H. pylori*.

Indicaciones

Las sales de bismuto son empleadas en el tratamiento de la úlcera péptica. Su eficacia en la cicatrización de la úlcera gástrica o duodenal es similar a la de los antagonistas H₂. Sin embargo, la incidencia de recidivas ulcerosas es significativamente inferior tras el tratamiento de cicatrización con bismuto que en los pacientes inicialmente tratados con antagonistas H₂. Este hecho se ha atribuido a su acción sobre *H. pylori*. El bismuto como agente único o la monoterapia antibiótica consiguen su erradicación sólo en el 10-30% de los casos. Este hecho puede atribuirse a la disminución de su actividad en el

medio ácido, a los bajos niveles alcanzados en la capa de moco y en los espacios intercelulares o al rápido desarrollo de resistencias. Con objeto de prevenir las resistencias adquiridas se han desarrollado tratamientos combinados asociando bismuto y dos antibióticos (metronidazol, amoxicilina, tetraciclina o claritromicina) mejorando el porcentaje de erradicación²⁸.

Efectos adversos

La administración prolongada puede dar lugar a decoloración de lengua y dientes y oscurecimiento de las heces (que puede causar confusión con melenas). Estas drogas deben ser tomadas separadas de otros fármacos puesto que éstos pueden interferir en su mecanismo de acción. La terapia prolongada puede dar lugar a toxicidad neurológica (encefalopatía) resultante de la absorción gastrointestinal del bismuto⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Piper DW, Fenton BH. pH stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance. *Gut* 1965;6:506-8.
- 2- Friedman LS, Peterson WL. Peptic ulcer and related disorders. In Fauci, Braunwald, Isselbacher, Wilson Martin Kasper, Hauser, Longo editors: *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th ed. New York. McGraw-Hill 1998:1602-4.
- 3- Superas Franch E. Úlcera Péptica. En: Farreras Rozman. Ed. *Tratado de Medicina Interna*. 13 ed. Barcelona: Mosby-Doyma, 1995:99-103.
- 4- Speight TM, Holford NHG. *Avery's Drug treatment*. 4th ed. Auckland: Adis International ed.
- 5- Peterson W, Sturdevant R, Frank H, Richardson C, Isenberg J, Elashoff J, et al. Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. *N Engl J Med* 1977;297:341-5.
- 6- Lam SK. Antacids: the past, present and future. In: *Bailliera's Clinical gastroenterology*. Peptic ulceration. Balliere Tindall/WB Saunders, 1988:641-54.
- 7- Texter EC, Laureta HC. The milk alkali syndrome. *Am J Dig Dis* 1966;11:413-8.
- 8- Lotz M. The diagnostic importance of hypophosphatemia. *Med Times* 1968;96:1166-8.
- 9- Lotz M, Zisman E, Bartter FC. Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in man. *N Engl J Med* 1968;278:409-15.
- 10- Giesing D, Bighley LD, Iles RL. Effect of food and antacid on binding of sucralfate to normal and ulcerated gastric and duodenal mucosa in rats. *J Clin Gastroenterol* 1981;3(Suppl 2):111-6.
- 11- Coleman JC, Lacz JP, Browne RK, Drees DT. Effects of sucralfate or mild irritants on experimental gastritis and prostaglandin production. *Am J Med* 1987;83:24-30.
- 12- Hansten PD, Horn JR. *Drug interactions*. 6th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989.
- 13- Grant SM, Langtry MD, Brogden RN. Ranitidine: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1989;37:801-70.
- 14- Langtry MD, Grant SM, Gua KL. Famotidine: an updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1989;38:551-90.
- 15- Price AM, Brogden RN. Nizatidine: a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1988;36:521-39.
- 16- Murdoch D, McTavish D. Roxatidine acetate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic potential in peptic ulcer disease and related disorders. *Drugs* 1991;42:240-60.
- 17- Gladziwa U, Klotz U. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of peptic ulcer to patients with renal failure. *Clinical Pharmacokinetics* 1994;27:393-408.
- 18- Kumar N, Vij JC, Karol A, Anand BS. Controlled therapeutic trial to determine the optimum dose of antacids to duodenal ulcer. *Gut* 1984;25:1199-202.
- 19- McGuigan JE. A consideration of the adverse effects of cimetidine. *Gastroenterology* 1981;80:181-92.
- 20- Piper DW. A comparative overview of the adverse effects of antiulcer drugs. *Drug Safety* 1995;12:120-38.
- 21- Carmine AA, Brogden RN. Pirenzepine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer diseases and other allied diseases. *Drugs* 1985;30:85-126.
- 22- Sewing KF. Clinical and pharmacological properties of pirenzepine. In: Bianci Porro & Bardhan, editors. *Peptic ulcer disease: advances to pathogenesis and treatment*. New York: Raven Press, 1982:87-44.
- 23- Walan A. Clinical results with pirenzepine. In: Bianci Porro & Bardhan, editors. *Peptic ulcer disease: advances to pathogenesis and treatment*. New York: Raven Press, 1982:133.
- 24- Wilde MI, McTavish D. Omeprazole: an update of its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1994;48:9-132.
- 25- Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole: a review of its pharmaco-



logical properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1996;51:460-82.

26- Spencer CM, Faulds D. Lansoprazole: a reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. *Drugs* 1994; 48:404-30.

27- Johnson D, Perdomo C, Barth J, Jokubaitis L. The benefit/risk profile of rabeprazole, a new proton-pump inhibitor. *Eur J of Gastroenterol Hepatol* 2000;12:799-806.

28- Gisbert Javier P, Calvet X, Gomollón F, Sáinz R. Grupo de la Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clín (Barc)* 2000;114:185-95.

29- Breiter, JR, Riff D, Humphries TJ. Rabeprazole Study Group. Rabeprazole Is Superior to Ranitidine in the Management of Active Duodenal Ulcer Disease: Results of a Double-Blind, Randomized North American Study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:936-42.

30- Sontag SJ. Prostaglandins in peptic ulcer disease: an overview of current status and future directions. *Drugs* 1986;32:445-7.

31- Robert A. Cytoprotection by prostaglandins. *Gastroenterology* 1979;77:761-7.

32- Davis R, Yarker YE, Goa KL. Diclofenac/misoprostol: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in painful inflammatory conditions. *Drugs Aging* 1995; 7:372-93.

33- Monk JP, Clissold SP. Misoprostol: a preliminary re-view of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of peptic ulcer disease. *Drugs* 1987;33:1-30.

34- Navarro S, Pique JM, García AM. E-Acetamido caproato de cinc frente a cimetidina en el tratamiento de la úlcera péptica. *Med Clin (Barc)* 1985;85:831-4.

35- Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Sucralfate: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in peptic ulcer disease. *Drugs* 1984; 27:194-209.

36- Nagashima R. Development and characteristics of sucralfate. *J Clin Gastroenterol* 1981;3(Suppl 2):103-10.

37- Nagashima R, Hirano T. Selective binding of sucralfate to ulcer lesion I. Experiments in rats with acetic acid induced gastric ulcer receiving unlabelled sucralfate. *Arzneimittelforschung* 1980;30:80-3.

38- Steiner K, Bühring KU, Faro HP, Garber A, Nowak H. Sucralfate: pharmacokinetics, metabolism and selective binding to experimental gastric and duodenal ulcers in animal. *Arzneimittelforschung* 1982;32:512-8.

39- Ishimori A. Safety experience with sucralfate in Japan. *Clin Gastroenterol* 1981; 3(Suppl 2):169-73.

40- Mungall D, Talbert RL, Phillips C, Jaffe D, Luden TM. Sucralfate and warfarin [letter]. *Ann Intern Med* 1983;98:557.