

Sección: Actualización terapéutica

Úlcera péptica. Etiopatogenia y tratamiento. Aspectos recientes.

Eduardo de Lima, M.D.*

RESUMEN

Se hace una revisión de los aspectos recientes sobre úlcera péptica, tanto en el nuevo concepto sobre factores relacionados con la etiología, como en las actuales modalidades de tratamiento para dicha entidad. Además se mencionan los cambios en las técnicas quirúrgicas empleadas en los últimos años.

Hasta hace algunos años se creía que, tanto las úlceras gástricas como las duodenales, eran secundarias exclusivamente a la acción agresiva de ácido y pepsina a nivel de la mucosa gastroduodenal, a lo cual se debe su nombre de úlceras pépticas. Hoy en día se sabe que hay múltiples causas, tanto para la úlcera gástrica como para la duodenal. En algunos casos la úlcera se desarrolla por un exceso de ácido y pepsina, en otros por anormalidades a nivel de los factores defensivos de la mucosa, mientras que en otros es debida a una combinación de estos factores. En ciertos casos, factores exógenos como el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES) y alteraciones emocionales pueden llevar a una ulceración. Por el contrario en otros pacientes predisposiciones genéticas pueden contribuir a este hecho.

Se sabe que la úlcera como tal es la manifestación clínica de un grupo de diversos desórdenes¹. Hay un factor común y es el hecho que las úlceras pépticas ocurren en una mucosa expuesta a la secreción de ácido y pepsina. Todas tienen tendencia a cicatrizar más rápidamente cuando la secreción ácida es neutralizada o inhibida². Hay una disminución de la resistencia local en todos ellos. La diferen-

ciación histológica entre úlcera aguda o crónica depende de la presencia de fibrosis en la última. Algunas lesiones agudas tienen una relación directa causa-efecto con diversas sustancias como aspirina y en otros casos, la asociación con situaciones clínicas diversas como quemaduras, trauma craneano, cirugía gástrica. Un grupo mayor de úlceras agudas, no relacionado con medicamentos, es el que está formado por las llamadas úlceras de estrés, las cuales se presentan asociadas frecuentemente con cirugía mayor o complicaciones médicas graves². En las erosiones agudas no hay reacción epitelial y existe muy poca inflamación³. Estas lesiones no comprometen la muscularis mucosa y, por lo tanto, no producen depresión apreciable endoscópicamente. Sin embargo, algunas de ellas pueden evolucionar hacia una úlcera e inclusive producir perforación².

La úlcera duodenal y la gástrica tienen algunos factores en común, pero también presentan algunas diferencias bastante claras. Ambas ocurren en la mucosa expuesta a la secreción de ácido y pepsina. En las dos lesiones la presencia de ácido es necesaria para su aparición. Las dos siguen un curso clínico clásico de cicatrización y recurrencia. La úlcera gástrica tiene, sin embargo, algunas características diferentes, como el hecho de ser más frecuente en personas de mayor edad, muchas veces asociada con la presencia de otras enfermedades. Asimismo, las úlceras presentes en el cuerpo y en el fondo, en general se asocian con una disminución en la producción de ácido. Con frecuencia se puede asociar la aspirina como un factor etiológico. La recurrencia, aunque presente, es menor que en la úlcera duodenal². Recientemente se ha demostrado una influencia genética importante, tanto en la úlcera gástrica como en la duodenal. Ocurren entre 2 y 2.5 veces más frecuentemente en familiares de pacientes con úlceras gástrica o duodenal.

Los parientes de pacientes con úlcera gástrica tienen ma-

* Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

yor tendencia a desarrollar úlceras gástricas que duodenales. Asimismo, la úlcera duodenal ocurre en parientes de ulcerosos duodenales más a menudo que en la población general⁴. Se encuentran frecuentemente elevaciones de pepsinógeno tipo I en el suero de pacientes con úlcera duodenal, así como en familiares de éstos. Respecto a la asociación de aspirina con la aparición de úlcera, se demostró claramente que una dosis de aspirina, 4 veces al día, se asoció con úlceras gástricas de novo, pero no con úlceras duodenales⁵.

En resumen, se puede decir que la úlcera gástrica ocurre en personas mayores que la duodenal, frecuentemente por encima de 60 años. No hay una diferencia clara entre los dos sexos y se asocia con otras complicaciones médicas como las enfermedades respiratorias o cardíacas. Cuando está presente la asociación con úlcera duodenal o cuando la úlcera gástrica pertenece al antro distal, el comportamiento clínico es el que se observa en las úlceras duodenales².

En cuanto a la úlcera duodenal, hay evidencia que esta entidad comprende una serie de diversas alteraciones en las cuales el resultado común es la aparición de una úlcera, generalmente en el bulbo duodenal. Como en la úlcera gástrica, la historia natural es la de cicatrización y recurrencia. Las complicaciones son semejantes a las de la úlcera gástrica, con el agravante adicional de la aparición de estenosis, en algunos casos. Hay otro factor frecuentemente encontrado en la úlcera duodenal, y es la ocurrencia del grupo sanguíneo O, presente en 65% de los casos en una serie contra 49% de los controles⁶. Se cree que la elevación de pepsinógeno I en el suero, documentada frecuentemente en familiares de pacientes con úlcera duodenal, es transmitida de hombre a hombre⁷. La tendencia a la recurrencia está presente en ambos sexos, pero en algunas series se ha estimado que es menor en mujeres que en hombres. Sin embargo, la sobrevida es semejante en ambos sexos⁸. Los mismos autores encontraron una relación entre el grado de acidez gástrica y la recurrencia; si ésta era menor de 30 Mmol/hora, la recurrencia era de 41% pero si era mayor de 30 Mmol, ésta ocurrió en 65% de los casos. De los 58 pacientes en los cuales hubo recurrencia, 11 estaban completamente asintomáticos⁹.

Con los nuevos agentes terapéuticos y con la generalización de la endoscopia en el manejo de la úlcera péptica, se ha hecho posible determinar la frecuencia de recurrencias, una vez la úlcera ha cicatrizado y, asimismo, evaluar la efectividad de estos agentes en la prevención de recurrencias. Se ha logrado establecer que, una vez se haya obtenido cicatrización de una úlcera, ésta puede recurrir en

un porcentaje semejante a los que se presentan cuando no ha habido tratamiento médico. Esta es una demostración de que la historia natural de la úlcera duodenal no se ha modificado a través del tratamiento médico de la fase inicial^{8,10-12}.

Por estudios en los cuales se ha hecho endoscopia al final del tratamiento de pacientes con úlcera duodenal se ha logrado encontrar una recurrencia asintomática entre 10% y 30% de los casos¹³⁻¹⁵. Se desconoce el mecanismo por medio del cual reaparecen úlceras duodenales y persisten sin producir síntomas. El factor más importante relacionado con recaídas durante el tratamiento de mantenimiento a largo plazo con cimetidina, ha demostrado ser el hábito de fumar¹⁶. Una serie de estudios ha puesto en evidencia también que el fumar reduce el porcentaje de úlceras duodenales que cicatrizan con el tratamiento con cimetidina y placebo¹⁷⁻¹⁹. Se ha demostrado, asimismo, que la nicotina reduce la capacidad de la cimetidina y ranitidina para inhibir la secreción ácida nocturna²⁰. El mismo efecto desfavorable se ha demostrado durante el tratamiento con antiácidos¹⁷. La nicotina también aumenta el tiempo durante el cual el pH del duodeno permanece por debajo de 3.5²¹. Asimismo se documentó una disminución en la secreción de bicarbonato concomitantemente. La acidez basal también se encuentra aumentada mientras el individuo está fumando²².

Otros factores que se han considerado importantes, asociados más que todo con un retardo en la cicatrización de las úlceras duodenales incluyen, además del cigarrillo, el sexo masculino y mayor edad²³. Por el contrario, la dieta, el alcohol, bebidas cafeinadas y, a su vez, café sin cafeína, todos ellos estimulantes de la secreción gástrica, no tiene una relación clara en el curso de la úlcera duodenal²⁴.

En una serie después de 3 meses de tratamiento fallido con cimetidina, a dosis de 1 g/día en 66 pacientes, se continuó el tratamiento con dosis entre 2 y 3 g. Después de 7.4 meses aproximadamente había cicatrizado 50% de las úlceras. El resto permaneció abierto, después de un total de 9.4 meses de tratamiento con las dosis anotadas de cimetidina²⁵. En algunos casos, cuando ha habido falla terapéutica, se ha utilizado otro bloqueador H₂, aunque no existe clara evidencia que haya superioridad de uno de ellos sobre los otros²⁶. Otra alternativa es la combinación de un bloqueador H₂ con otra droga. Los tratamientos a muy largo plazo en pacientes con el síndrome de Zollinger-Ellison por períodos hasta de 7 años, con dosis altas de cimetidina entre 3 y 12 g y hasta 2 años con ranitidina, en dosis de 1 a 6 g diarios, indican que ambas drogas son seguras, utilizadas por períodos largos en dosis

altas, a pesar de algunos efectos secundarios^{27,28}. Dichos efectos a largo plazo fueron ginecomastia, sensibilidad mamaria e impotencia, con dosis muy altas de cimetidina, los cuales fueron todos reversibles²⁹. Ni la cimetidina ni la ranitidina son mutagénicas o genotóxicas (carcinógenos tempranos). Ambas pueden sufrir nitrosación *in vitro*³⁰⁻³³. Estos hallazgos *in vitro* no tienen importancia clínica, pues las condiciones muy ácidas requeridas y el exceso de ácido nitroso esencial para la nitrosación de ranitidina no están presentes en el estómago^{31,32} y el jugo gástrico de pacientes tratados con ranitidina carece de actividad mutagénica³². Tampoco se ha encontrado nitrocimetidina en el jugo gástrico de pacientes durante la administración de esta droga³⁴. Ninguna de estas dos drogas han producido cáncer en animales de experimentación ni son carcinógenas³⁴⁻³⁶; no hay evidencia alguna que produzcan cáncer gástrico en humanos³⁷.

Hoy en día se dispone de varios agentes para el tratamiento de la úlcera péptica, siendo todos ellos efectivos en lograr la cicatrización de ésta, después de 4 a 6 semanas de tratamiento. Aún en pacientes bajo tratamiento con placebo, en los cuales se agregaron antiácidos solamente en caso de dolor, se logró una cicatrización de 35% a 45% de úlcera duodenal, después de 4 semanas³⁸⁻⁴¹. Los antiácidos, pilar en el tratamiento de la úlcera péptica, son seguros, pero tienen algunos efectos secundarios³⁸⁻⁴². Las preparaciones con magnesio ocasionalmente pueden producir diarrea e hipermagnesemia. El hidróxido de aluminio tardíamente puede acarrear depleción de fosfatos, al formar en el intestino fosfatos de aluminio insolubles, que se pierden en las heces, disminuyendo la absorción de fosfatos por la luz intestinal, por lo que pueden provocar, si la ingestión es continua o si la dieta es pobre en fosfatos, hipofosfatemia, hipofosfaturia e hipercalcemia, con la aparición de anorexia, astenia, osteomalacia, osteoporosis y fracturas^{43,44}. Los antiácidos pueden alterar la absorción de otros fármacos, incluyendo la cimetidina; si se emplean conjuntamente, no deben ingerirse en forma simultánea, permitiendo una hora entre uno y otro medicamento⁴⁵. El carbonato de calcio puede causar hipercalcemia y estimulación de secreción gástrica. Otras preparaciones ricas en sodio pueden conducir a hipernatremia⁴³.

El sucralfate no tiene una acción significativa de tipo antiácido sino que actúa primordialmente sobre el cráter de la úlcera, formando una película que la protege del ácido y de la pepsina. El compuesto es la sal de octosulfato de sucrosa e hidróxido de aluminio. Cuando alcanza el estómago con un pH de 3 ó 4, se disocian algunos iones de hidróxido de aluminio del octosulfato de sucrosa y la droga se carga negativamente. Las moléculas de octosulfato de sucro-

sa se polimerizan formándose un material pastoso. Se cree que se requiere un pH de 3 ó 4 por lo menos para que se active la sustancia. Sin embargo, la droga permanece activa aún en el pH alcalino del duodeno. El sucralfate se adhiere al tejido necrótico, tanto del estómago como del duodeno. Al parecer las moléculas de sucralfate, cargadas negativamente, se adhieren a proteínas cargadas positivamente como albúmina, fibrinógeno, células de la mucosa alteradas a nivel del cráter ulceroso. La sustancia disminuye la actividad péptica, protege la úlcera del ácido y la pepsina y adsorbe ácidos biliares.

La droga posee un mínimo efecto antiácido, y por lo tanto, su capacidad neutralizante es muy baja, no siendo éste entonces un factor importante en su mecanismo de acción¹. Tiene la ventaja que su absorción es mínima, muy bien tolerada en general. El efecto secundario ocasionalmente asociado es la presencia de constipación⁴⁶. Se ha demostrado una cicatrización de úlcera duodenal hasta de 80%, después de 4 semanas de tratamiento con dosis de 4 g al día, con la modalidad de 1 g cuatro veces al día ó 2 g en la mañana y 2 al acostarse⁴⁷. Se sabe que el sucralfate forma una película protectora sobre el lecho de la úlcera que al parecer inactiva la pepsina, en menor grado ácido, fija sales biliares y estimula la síntesis de prostaglandinas⁴⁸.

En resumen, la droga es segura y efectiva, tanto para el tratamiento de la úlcera gástrica como duodenal y, también para la prevención de recurrencias.

En cuanto a los antiácidos, ha habido cambios recientes en su dosificación. Se ha logrado establecer que dosis menores a las utilizadas convencionalmente logran una adecuada cicatrización de la úlcera péptica. Surge la pregunta, si la neutralización de ácido es el único factor relacionado con dicha cicatrización. Se afirma entonces la presencia de un efecto estimulante a nivel de la producción de prostaglandinas⁴⁹. Con las dosis actuales pequeñas, utilizando combinaciones de aluminio y magnesio de más o menos 200 Mmols de capacidad neutralizante de ácido por día, la diarrea y la constipación son semejantes a las encontradas con placebo. Tampoco han aparecido otros síntomas secundarios. El aluminio ha sido implicado como una causa de alteraciones metabólicas en pacientes con falla renal. A su vez, algunos trabajos sugieren la posibilidad de una relación con la enfermedad de Alzheimer, al haberse encontrado concentraciones altas de aluminio en el cerebro de algunos pacientes con esta enfermedad^{50,51}. Otros autores niegan este hecho, no habiendo entonces unanimidad al respecto^{52,53}.

En el momento se considera que dosis moderadas de hi-

dróxido de aluminio son seguras en pacientes que no tienen falla renal⁵⁴. Los antiácidos en cápsulas, conteniendo 280 Mmols de capacidad neutralizante de ácido, administrados 1 y 3 horas después de las comidas y al acostarse, mostraron 81% de cicatrización en úlcera duodenal, comparado con 24% del grupo placebo⁵⁵. Esta dosis de antiácidos produce mínimos efectos secundarios.

Resultados semejantes se obtuvieron con dosis muy bajas de antiácidos (30 Mmols de capacidad neutralizante de antiácido, 4 veces al día, para un total de 120 Mmols por día)⁵⁶. Después de 4 semanas, 74% de los pacientes en el grupo tratado demostró cicatrización de la úlcera duodenal, en comparación con 29% de pacientes que recibieron placebo. Rydning *et al*⁵⁷ administró 4 tabletas de antiácido por día, con una capacidad neutralizante total de 120 Mmols, a pacientes con úlcera gástrica. Se obtuvo completa cicatrización en 67% de los pacientes que recibieron antiácidos y solamente 25% de los que recibieron placebo, demostrando también la marcada utilidad de dosis bajas de antiácidos en cicatrización de úlcera gástrica⁵⁷.

Un estudio reciente⁵⁸ en 150 pacientes con úlcera duodenal, utilizando dosis bajas de antiácidos, una tableta 4 veces al día, con capacidad neutralizante de 120 Mmols al día y comparado con una dosis de 800 mg de cimetidina al acostarse demostró por endoscopia, al cabo de 4 semanas, una cicatrización en 54 de 76 pacientes (71.1%) en el grupo que recibió antiácidos, comparado con 58 de 74 pacientes (78.4%) en el grupo tratado con cimetidina. La diferencia obtenida no se consideró estadísticamente significativa y se concluyó que los efectos logrados con dosis bajas de antiácidos fueron semejantes a los obtenidos con cimetidina.

También se ha logrado demostrar un efecto benéfico considerable de los antiácidos en la prevención de recurrencia de úlcera duodenal a 1 año. De 251 pacientes, a 62 se les administró un placebo, a 65 Maalox® 1 dosis en la noche, a 60 Maalox® 2 veces al día y a 64 cimetidina. Al año las recurrencias fueron de 53% en el grupo placebo, 42% en el grupo de Maalox® 1 dosis en la noche, 26% en el grupo de Maalox® 2 veces por día y 29% en el grupo que recibió cimetidina⁵⁹. Las concentraciones utilizadas en este trabajo fueron las siguientes: Maalox Tc® tabletas, hidróxido de aluminio 600 mg, hidróxido de magnesio 300 mg, con capacidad neutralizante de 27 Mmols por tableta. Por lo tanto, en el grupo que recibió Maalox® 2 veces por día, la cantidad de antiácidos ingerida diariamente correspondía a una capacidad neutralizante de unos 162 Mmols por día. La cimetidina se presentó en cápsulas de 200 mg con una dosis total de 400 mg en la noche (Tagamet®). Con respecto a la prevención de recu-

rrencias a largo plazo con ranitidina, se demostró en un estudio⁶⁰ una recurrencia de 8%, al cabo de 6 meses en el grupo de pacientes que recibieron 150 mg de la droga en dosis nocturna y de 42% en el grupo control al cual se le administró placebo.

En cuanto a los bloqueadores H₂, en los últimos años se ha logrado establecer que dosis menores de cimetidina, o sea 800 mg en la noche, son equivalentes a las dosis convencionales en el tratamiento de úlcera gástrica o duodenal. En un estudio de 315 pacientes con úlceras duodenales se utilizaron esquemas de 400, 800 y 1600 mg al día de cimetidina o placebo. Al final de las 4 semanas no se demostró superioridad de la dosis de 1600 mg sobre la de 800 mg en la cicatrización de las úlceras⁶¹. Han logrado efectos semejantes dosis de 150 mg 2 veces por día de ranitidina⁶²⁻⁶⁴. Estos estudios nacieron de la demostración que lo más importante en el tratamiento de la úlcera péptica es la supresión de la acidez gástrica nocturna. Esta modalidad permite indudablemente mayor comodidad para el paciente, dosis menores de los medicamentos y menor costo en el tratamiento⁶⁵. Las reacciones secundarias que han ocurrido con estos compuestos han sido todas reversibles²⁹.

Más recientemente se ha utilizado el omeprazol, un potente bloqueador de la secreción gástrica. Tiene acción tanto a nivel de la secreción nocturna de ácido como sobre la estimulada por pentagastrina. En un estudio⁶⁵ se obtuvo cicatrización de la úlcera duodenal en 41 de 43 pacientes al cabo de 4 semanas. Durante el tratamiento, los efectos secundarios fueron leves y sólo la náusea marcada motivó el retiro de un paciente. Sin embargo, en 36 pacientes controlados a los 6 meses había síntomas de recurrencia en 16 de ellos, habiéndose demostrado una nueva úlcera endoscópicamente en 11, erosiones en 2, y duodenitis en 1.

No se cree necesaria ni conveniente la reducción muy marcada de la secreción ácida o la inhibición completa de ella, en el tratamiento de la úlcera péptica. La acloridria o marcada hipocloridria puede promover crecimiento bacteriano como también producción de nitrosaminas, reducción de nitratos a nitritos, fomentando teóricamente el riesgo de carcinoma gástrico. El omeprazol produce hipergastrinemia en humanos y al parecer la administración prolongada de la droga en ratas lleva a una hipergastrinemia continua y a largo plazo, la cual se asocia con tumores carcinoides⁶⁷. El uso prolongado de cualquier agente antisecretor potente se debe hacer con cautela, hasta que exista mayor información clara sobre las consecuencias de su empleo a largo plazo⁶⁸. Tampoco se ha demostrado que una disminución marcada en la con-

centración de ácido sea superior a la reducción moderada que se obtiene con otras drogas utilizadas en el tratamiento antiulceroso^{37,69}.

Sin embargo, un estudio multicéntrico doble ciego⁶⁶, publicado recientemente y el cual incluyó 602 casos, demostró una cicatrización de 96% de úlceras gástricas al cabo de 8 semanas de tratamiento con 40 mg de omeprazol, de 89% con dosis de 20 mg por día y de 85% en los pacientes tratados con ranitidina 150 mg dos veces al día. Después de un período de observación post-tratamiento de 6 meses, las recurrencias fueron menos frecuentes en el grupo que recibió 40 mg de omeprazol al comienzo. Es interesante anotar los resultados en la cicatrización de úlceras gástricas en pacientes tratados concomitantemente con AINES. Al cabo de 8 semanas la cicatrización fue de 95% con 40 mg de omeprazol, 82% con 20 mg y de 53% en el grupo que recibió ranitidina.

La pirenzepina es un antagonista de los receptores muscarínicos, así como lo es la atropina. Su estructura química es similar a la de los antidepresivos tricíclicos, pero con cadenas laterales ionizables que la convierten en hidrófila y, como consecuencia, no puede atravesar la barrera hematoencefálica, no teniendo entonces efectos a nivel del sistema nervioso central. Reduce la secreción ácida basal y prácticamente no afecta las pupilas, vejiga o intestino⁷⁰⁻⁷¹. A dosis terapéuticas disminuye en 50% la secreción ácida basal y la estimulada hasta 50%-60%, siendo los efectos antimuscarínicos menos frecuentes que los observados con los agentes no selectivos^{72,73}. Administrando 100 mg/día se obtuvo marcada superioridad sobre el placebo, con cicatrización de úlcera duodenal entre 70% y 90%^{48,74,75}.

Los antidepresivos tricíclicos también tienen un efecto a nivel de bloqueo de receptores muscarínicos en las células parietales. Basados en estos hallazgos, se han utilizado en el tratamiento de la úlcera péptica¹. Tienen obviamente efectos propios de su molécula como antidepresivos, lo cual los descalifica como medicación antiulcerosa propiamente dicha.

Se cree que las sales de bismuto poseen una acción protectora sobre el nicho ulceroso, y a su vez, una acción antipéptica. En estudios comparativos se ha demostrado una marcada eficacia sobre el placebo en el tratamiento de úlcera duodenal, con cicatrización de 81% al cabo de varias semanas. La leche y los antiácidos pueden interferir con la acción de bismuto y deben tomarse al menos con una hora de diferencia⁷⁶.

Las prostaglandinas E₁ y E₂ con sus análogos sintéticos

como el misoprostol, reducen la secreción ácida a nivel de las células parietales, inhibiendo el segundo mensajero, el AMP cíclico. También estimulan los factores defensivos de la mucosa, incrementando el riego sanguíneo y estimulando la secreción de bicarbonato y de moco. Son claramente efectivas en el tratamiento de la úlcera péptica y en la prevención de recurrencias⁴⁹.

La carbenoxolona es otra droga que ha sido utilizada para el tratamiento de la úlcera péptica. Es sintetizada a partir del ácido glicírrico⁷⁷. Sus mecanismos de acción son variados y, el parecer, la sustancia aumenta la sobrevivencia de células epiteliales en el estómago. En la rata modifica el moco gástrico, haciéndolo hasta 80% más viscoso⁷⁸. Al parecer también afecta la permeabilidad de la mucosa gástrica a iones H. Inhibe la actividad péptica, pero no posee un efecto antiácido⁷⁹. La droga es efectiva en el tratamiento, tanto de la úlcera gástrica como duodenal, pero tiene efectos secundarios que limitan su uso, consistentes en acciones de tipo mineralocorticoide, como aumento de peso, edema, hipertensión e hipocalcemia, presentes entre 25%-30% de los pacientes tratados⁸⁰.

El empleo rutinario de tranquilizantes en el tratamiento del paciente con úlcera péptica, por el momento no está justificado. Estos agentes deben reservarse para casos especiales que ameriten su utilización. El papel que juega el estrés en la úlcera duodenal es controvertido². La importancia que se le dio a este factor en su etiología hace unos años ha sido refutada⁸¹. Sin embargo, un estudio reciente llevado a cabo en pacientes de sexo masculino con úlcera péptica, para tratar de establecer el papel del estrés en esta enfermedad demostró, una vez más, los múltiples factores que juegan papel en ella, como es el aumento en las cifras de pepsinógeno en sangre, la historia familiar, así como el consumo mayor de tabaco y etanol en dicho grupo investigado.

Se plantea el ejemplo de un paciente con una clara historia familiar de úlcera péptica y quien, al ser sometido a un estrés, incrementa sus posibilidades de desarrollar una úlcera, si reacciona ante tal situación con un consumo mayor de tabaco y/o de secreción gástrica de ácido⁸².

El advenimiento de la endoscopia flexible y la posibilidad de tomar múltiples biopsias en úlceras gástricas ha modificado la conducta rígida que existía hace algunos años, que era de enviar el paciente a cirugía, si la úlcera no cicatrizaba en un período de 3-4 semanas, ante la posibilidad de malignidad. Existe una alta correlación, en manos de endoscopistas experimentados, entre el aspecto benigno o maligno de una úlcera y el diagnóstico histológico. Sin embargo, a pesar de que dicho aspecto sugiera benignidad,

deben tomarse varias biopsias de una úlcera y debe, asimismo, llevarse a cabo una segunda endoscopia, después de varias semanas de tratamiento, para tener la seguridad de que la úlcera ha cicatrizado. En la serie mencionada previamente de 602 pacientes, en 10 casos la úlcera gástrica demostró ser maligna, a pesar de su aspecto endoscópico de benignidad, y una segunda endoscopia y biopsias demostraron malignidad en 5 casos adicionales considerados como benignos inicialmente⁶⁶. La reducción de tamaño no garantiza que la lesión sea benigna. El autor estima que si el aspecto endoscópico en la úlcera es sugestivo de malignidad y el resultado de patología no lo confirma, se debe repetir la endoscopia en pocos días para tomar nuevamente varias biopsias. En un estudio de pacientes con carcinoma se encontraron una o más biopsias positivas en 79% de los casos en los cuales se tomaron entre 3 y 5 muestras del tumor; en 96% entre 6 y 10 muestras y en todos los casos con 8 muestras. Estos autores recomiendan, por lo tanto, tomar alrededor de 6 biopsias de una úlcera, considerando este número como adecuado para el diagnóstico de benignidad o malignidad. Estas deben incluir tomas de los bordes, una o dos de la base y otras ligeramente lejanas a la lesión⁸³.

Hay controversia en el momento acerca de la posible relación etiológica del *Campylobacter pyloris* en la úlcera péptica y, lógicamente, en cuanto al tratamiento de pacientes con úlcera y presencia de esta bacteria en las biopsias, con las combinaciones de sales de bismuto y antibióticos, empleadas para el tratamiento de gastritis asociada con *Campylobacter*. Como se ha establecido, las sales de bismuto tienen un efecto antiulceroso importante⁷⁶. Algunos autores han demostrado, en una serie pequeña de pacientes con úlcera duodenal, una menor recurrencia después de un año de haber terminado el tratamiento en el grupo que recibió sales de bismuto y un antibiótico, comparado con el de aquellos pacientes que fueron tratados con cimetidina. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento de mantenimiento durante este período de un año de observación⁸⁴. No está definido en el momento, sin embargo, que el *Campylobacter* sea un factor etiológico de la úlcera péptica⁸⁵.

Otros afirman con mayor énfasis una probable relación de la bacteria con la úlcera péptica, poniendo como ejemplo los efectos nocivos del *Campylobacter* sobre la mucosa del estómago y del duodeno, tales como infiltración por polimorfonucleares y linfocitos y la alteración que ocurre a nivel celular de la pared normal. Estos cambios estructurales pueden reducir la resistencia de la mucosa y facilitar el desarrollo de úlceras pépticas en personas susceptibles⁸⁶. Respecto a la dieta en el tratamiento del paciente con úlcera péptica, los criterios rígidos que se em-

pleaban hace unos años, sobre la limitación de múltiples alimentos, se ha demostrado que, tanto éstos como bebidas utilizadas frecuentemente en las dietas normales, pueden consumirse en el paciente ulceroso sin efectos deletéreos²⁴. Es conveniente evitar el uso de bebidas ácidas, cantidades grandes de café negro, licor y alimentos que sean mal tolerados por el paciente, más por el efecto sintomático que por su influencia en el curso de la úlcera. Es de suma importancia suspender el consumo de tabaco por los efectos perjudiciales demostrados claramente en diversos estudios¹⁷⁻²⁰.

Por último, en cuanto al tratamiento médico, se debe recordar que los objetivos que nos trazamos en el tratamiento de un paciente ulceroso son los siguientes: acelerar la cicatrización de la úlcera, reducir el dolor, prevenir complicaciones, evitar en lo posible o reducir la frecuencia de recurrencias, disminuir los efectos secundarios del tratamiento y tener con consideración dentro de éste los costos para el paciente.

Es importante que, dentro de la historia natural de la úlcera duodenal en particular, los pacientes frecuentemente siguen un curso con recurrencias durante años. Algunos autores han demostrado, sin embargo que la mayor parte de los síntomas ocurren al comienzo de la enfermedad, entre los primeros 5 y 10 años, después de los cuales hay una mejoría considerable. En la serie de Fry⁸⁷, sólo 5% de los pacientes tuvo síntomas severos después de 10 años de enfermedad. Este y otros estudios demuestran que, si la mayoría de los pacientes se pueden manejar adecuadamente durante los primeros 10 años, su futuro de allí en adelante será mucho más benigno. Un estudio a largo plazo de 2529 pacientes con úlcera gástrica o duodenal demostró un pronóstico igual al de la población general; asimismo la cirugía llevada a cabo para esta entidad no tuvo influencia sobre el pronóstico⁸⁸.

Ante la reducción en la tasa de recurrencias de úlcera péptica, lograda con tratamiento de mantenimiento a largo plazo en varios estudios, es importante escoger algunos pacientes en los cuales esta modalidad de terapia se justifique^{59,60,66,89-91}. Algunos autores recomiendan acertadamente seleccionar como probables candidatos pacientes que tienen un mayor riesgo de recurrencia como fumadores, aquellos con una historia de complicaciones o recurrencias previas y, obviamente, los que constituyen un grupo de alto riesgo quirúrgico⁹².

El tratamiento quirúrgico para la úlcera péptica se ha hecho menos frecuente en los últimos años^{93,94}, demostrándose en un estudio recientemente publicado una reducción considerable en las tasas de cirugía electiva para

esta enfermedad, con una cifra de 49/100.000 habitantes/años entre 1956-1960, a una de 6/100.000 habitantes/año entre 1981-1985. La reducción fue mayor en hombres con úlcera duodenal, menor en mujeres y hombres con úlcera gástrica y menor aún en mujeres con úlcera duodenal. El cambio ocurrió antes del advenimiento de las drogas nuevas empleadas en el tratamiento⁹⁴. Sin embargo, la cirugía tiene indicaciones precisas como es el paciente con una hemorragia muy severa, hemorragias pequeñas a repetición, estenosis o perforación. También debe recurrirse a la cirugía en pacientes en los cuales ocurren múltiples recaídas que producen incapacidad y obligan al tratamiento médico excesivamente prolongado. Los procedimientos quirúrgicos llevados a cabo hoy en día en la mayor parte de los casos son menos invasivos, más fisiológicos y con menos efectos secundarios. Se ha hecho menos frecuente la gastrectomía subtotal como tal, y se están utilizando otros tipos de cirugía como la vagotomía con antrectomía y la vagotomía más un procedimiento de drenaje como la piloroplastia. Cabe destacarse también la facogotomía supraselectiva como una cirugía segura, con baja recurrencia y pocas complicaciones.

En dos grandes series colombianas, la primera de ellas de cerca de 200 pacientes (Gómez, P. & Vernaza, A.) y la segunda de 504⁹⁵ no hubo mortalidad y la morbilidad fue muy baja. En esta última, Orduz *et al* en una evaluación de 322 pacientes de este grupo, obtuvieron a largo plazo resultados clasificados como Visick I (excelente) y Visick II (bueno) en 94.09% de los casos, Visick III (aceptable) en 3.41% y Visick IV (recidiva) en 2.5%. Este procedimiento tiene la ventaja, dada su poca extensión, de permitir posteriormente una segunda intervención de otro tipo, en caso necesario.

SUMMARY

A review of peptic ulcer disease is carried out including new aspects related to its etiology as well as pertaining to the new therapeutic modalities in medical therapy. A mention is also made regarding the new surgical techniques in the last few years.

REFERENCIAS

1. Richardson, CT. Pharmacologic therapy of peptic ulcer disease. Pp. 1-17. Update VI. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, New York, 1985.
2. Brooks, FP. The pathophysiology of peptic ulcer: an overview. Pp. 45-149. En: *Peptic ulcer disease*. Churchill Livingstone, New York, 1985.
3. Roesch, W. Erosions of the upper gastrointestinal tract. *Clin Gastroenterol*, 1978, 7: 623-634.
4. Cowan, WK. Genetics of duodenal and gastric ulcer. *Clin Gastroenterol*, 1973, 2: 539-546.
5. Levy, M. Aspirin use in patients with major upper gastrointestinal bleeding and peptic ulcer disease. *N Engl J Med*, 1974, 290: 1158-1162.
6. Ellis, A & Woodrow, JC. HLA and duodenal ulcer. *Gut*, 1979, 20: 760-762.
7. Rotter, JJ, Sones, JO, Samloff, IM, *et al*. Duodenal-ulcer disease associated with elevated serum pepsinogen I. *N Engl J Med*, 1979, 300: 63-66.
8. Hirschowitz, BL. Natural history of duodenal ulcer. *Gastroenterology*, 1983, 85: 967-970.
9. Ippoliti, A, Elashoff, J, Valenzuela, J, *et al*. Recurrent ulcer after successful treatment with cimetidine or antacid. *Gastroenterology*, 1983, 85: 875-880.
10. Dronfield, MS, Batchelor, AS, Larkworthy, W & Longman, MJS. Controlled trial of maintenance cimetidine treatment in healed duodenal ulcer: short and long-term effects. *Gut*, 1979, 20: 526-530.
11. Korman, MG, Hetzel, DJ, Hansky, J *et al*. Relapse rate of duodenal ulcer after cessation of long-term cimetidine treatment. *Dig Dis Sci*, 1980, 25: 88-91.
12. Fitzpatrick, WJF, Blackwood, WS & Northfield, TC. Bedtime cimetidine maintenance treatment: optimum dose and effect on subsequent natural history of duodenal ulcer. *Gut*, 1982, 23: 239-242.
13. Cargill, JM, Peden, N, Saunders, JHB, Wormsley, KG. Very long-term treatment of peptic ulcer with cimetidine. *Lancet*, 1978, 2: 1113-1115.
14. Hansky, J & Korman, MG. Long-term cimetidine in duodenal ulcer disease. *Dig Dis Sci*, 1979, 24: 465-467.
15. Bardhan, KO, Saul, DM, Edwards, JL *et al*. Double-blind comparison of cimetidine and placebo in the maintenance of healing of chronic duodenal ulceration. *Gut*, 1979, 20: 158-162.
16. Sonnenberg, A, Muller-Lissner, SA, Vogel, E *et al*. Predictors of duodenal ulcer healing and relapse. *Gastroenterology*, 1981, 81: 1061-1067.
17. Korman, MG, Shaw, RG, Hansky, J *et al*. Influence of smoking on healing rate of duodenal ulcer in response to cimetidine or high-dose antacids. *Gastroenterology*, 1981, 80: 1451-1453.
18. Korman, MG, Hansky, J, Eaves, ER & Schmidt, GT. Influence of cigarette smoking on healing and relapse in duodenal ulcer disease. *Gastroenterology*, 1983, 85: 871-874.
19. Korman, MG, Hansky, J, Eaves, ER & Schmidt, GT. Ranitidine in duodenal ulcer: incidence of healing and effect of smoking. *Dig Dis Sci*, 1982, 27: 712-715.
20. Boyd, CJS, Wilson, JA & Wormsley, KT. Smoking impairs therapeutic gastric inhibition. *Lancet*, 1983, 1: 95-96.
21. Murthy, SNS, Dinoso, VP Jr, Clearfield, HR, *et al*. Serial pH changes in the duodenal bulb during smoking. *Gastroenterology*, 1978, 75: 1-4.
22. Murthy, SNS, Dinoso, VP, Clearfield, HR, *et al*. Simultaneous measurement of basal pancreatic, gastric acid secretion, plasma gastrin and secretin during smoking. *Gastroenterology*, 1977, 73: 758-761.
23. Punder, RE. Unhealed duodenal ulcers. *New Adv Gastroenterol*, 1986, 1: 1-8.
24. McArthur, K, Hogan, D & Isenberg, JL. Relative stimulatory effects of commonly ingested beverages on gastric acid secretion in humans. *Gastroenterology*, 1982, 83: 199-203.
25. Gardhan, KD. Refractory duodenal ulcer. *Gut*, 1984, 25: 711-

- 717.
26. Quatrini, M, Basillio, G, Bianchi, PA. Treatment of cimetidine resistant' chronic duodenal ulcers with ranitidine or cimetidine. A randomised multicentre study. *Gut*, 1984, 25: 1113-1117.
27. Jensen, RT, Collen, MJ, Pandol, N *et al*. Cimetidine-induced impotence and breasts changes in patients with gastric hypersecretory states. *N Eng J Med*, 1983, 308: 883-887.
28. Collen, JM, Howard, JM, McArthur, KE *et al*. Comparison of ranitidine and cimetidine in the treatment of gastric hypersecretion. *Ann Intern Med*, 1984, 100: 52-58.
29. Strum, WB. Prevention of duodenal ulcer recurrence. *Ann Intern Med*, 1986, 105: 757-761.
30. Barale, R, Zucconi, D, Romano, M *et al*. The intragastric hostmediated assay for the assessment of the formation of direct mutagens in vivo. *Mutation Res*, 1983, 113: 21-32.
31. Brittain, RT, Harris, DM, Martin, LE *et al*. Safety of ranitidine. *Lancet*, 1981, 2: 1119-1122.
32. De Flora, S, Bennicelli, C, Camoirano, A & Zanacchi, P. Genotoxicity of nitrosated ranitidine. *Carcinogenesis*, 1983, 4: 255-260.
33. Jensen, DE. Deoxyribonucleic acid methylation in human cells exposed to nitrosocimetidine. *Biochem Pharmacol*, 1981, 30: 2864-2867.
34. Brimblecombe, RW. Cimetidine and the possible formation of N-nitroso compounds. P. 235-260. En: Baron JH (ed) *Cimetidine in the 80s*. Edimburgh, Churchill Livingstone, 1981.
35. Habs, M, Eisenbrand, G, Habs, H & Schmahl, D. No evidence of carcinogenicity of N-nitrosocimetidine in rats. *Hepato-gastroenterol*, 1982, 29: 265-266.
36. Lijinsky, W & Reuber, MD. Comparison of nitrosocimetidine with nitroso methylnitroguanidine in chronic feeding tests in rats. *Cancer Res*, 1984, 44: 447-449.
37. Wormsley, KG. Assessing the safety of drugs for the long-term treatment of peptic ulcers. *Gut*, 1984, 25: 1416-1423.
38. Peterson, WL, Sturdevant, RA, Frank, HD *et al*. Healing of duodenal ulcer with an antacid regimen. *N Engl J Med*, 1977, 297: 341-345.
39. Fordtran, JS. Placebo, antacids, and cimetidine for duodenal ulcer. *N Engl J Med*, 1978, 298: 1081-1083.
40. Ippoliti, AF, Sturdevant, RA, Isenberg, JI *et al*. Cimetidine versus intensive antacid therapy for duodenal ulcer: a multicenter trial. *Gastroenterology*, 1978, 74: 393-395.
41. Ippoliti, A, Elashoff, J, Valenzuela, N *et al*. Recurrent ulcer after successful treatment with cimetidine or antacid. *Gastroenterology*, 1983, 85: 875-880.
42. Morrissey, JF & Barreras, RF. Drug therapy: antacid therapy. *N Engl J Med*, 1974, 290: 548-554.
43. Shieds, HM. Rapid fall of serum phosphorus secondary to antacid therapy. *Gastroenterology*, 1978, 75: 1137-1141.
44. Spencer, H & Louder, M. Adverse effects of aluminium-containing antacid on mineral metabolism. *Gastroenterology*, 1979, 76: 603-606.
45. Steinberg, WW, Lewis, JH & Katz, DM. Antacid inhibit absorption of cimetidine. *N Engl J Med*, 1982, 307: 400-404.
46. Richardson, CT. Sucralfate. *Ann Intern Med*, 1982, 97: 269-272.
47. Coste, T, Beaugrand, M, Delas, N *et al*. Comparison of two sucralfate dosages presented in tablet form in duodenal ulcer healing. *Am J Med* (suppl 3B), 1987, 83: 86-90.
48. Blum, AL. Therapeutic approach to ulcer healing. *Am J Med* (suppl 2C), 1985, 79: 8-14.
49. Hunt, RH. Ulcer healing: what therapeutic modalities are available? Antacids in peptic ulcer disease: the therapy whose time has come... again. Pp., 19-22. Monografía clínica presentada en el Congreso Mundial de Gastroenterología, Sao Paulo, Brasil. Professional Postgraduate Services Int. 1987.
50. Crapper, DR & De Boni, U. Models for the biochemical study of dementia. Pp. 53-67. En: Roberts, PJ (ed). *Biochemistry of dementia*. Chichester: John Willey, 1980.
51. Perl, DP & Boody, AR. Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminium accumulation in neuroribrillary tanglebearing neurons. *Science*, 1980, 208: 297-299.
52. McDermott, JR, Smith, AI, Iobal, K & Wisniewski, HM. Brain aluminium in aging and Alzheimer disease. *Neurology*, 1979, 29: 809-814.
53. Markesbery, WR, Ehmann, WD, Hossain, TIM, Alauddin, M & Goodin, DT. Instrumental neutron activation analysis of brain aluminium in Alzheimer disease and aging. *Ann Neurol*, 1981, 10: 511-516.
54. Walsh, JH. New developments in the clinical pharmacology of antacids for the treatment of peptic ulcer. Antacids in peptic ulcer disease: the therapy whose time has come... again. Pp15-18. Monografía clínica presentada en el Congreso Mundial de Gastroenterología. Sao Paulo, Brasil. Professional Postgraduate Services Int, 1987.
55. Brestad, A, Rydning, A, Aadland, E *et al*. Controlled clinical trial of duodenal ulcer healing with antacid tablets. *Scand J Gastroenterol*, 1982, 17: 953-959.
56. Weberg, R, Berstad, A, Lange, O. *et al*. Duodenal ulcer healing with four antacids tablets daily. *Scand J Gastroenterol*, 1985, 29: 1041-1045.
57. Rydning, A, Weberg, R, Lange, O *et al*. Healing of benign gastric ulcer with low-dose antacids and fiber diet. *Gastroenterology*, 1986, 91: 56-61.
58. Weberg, R, Aubert, E, Dahlberg, O *et al*. Low-dose antacids or cimetidine for duodenal ulcer? *Gastroenterology*, 1988, 95: 1465-1469.
59. Miller, JP. Antacids can prevent duodenal ulcer relapse. Antacids in peptic ulcer disease: the therapy whose time has come...again. Pp 26-27. Monografía clínica presentada en el Congreso Mundial de Gastroenterología. Sao Paulo, Brasil. Professional Postgraduate Services Int, 1987.
60. Dawson, J, Jain, S & Cockel, R. Effect of ranitidine and cimetidine on gastric ulcer healing and recurrence. *Scand J Gastroenterol*, 1984, 19: 665-668.
61. Valenzuela, JE, Dickson, B, Dixon, W *et al*. Efficacy of a single nocturnal dose of cimetidine in active duodenal ulcer. A special report. *Postgrad Med: Custom Communications*, 1985: 35-41.
62. Brestad, A, Kett, K, Aadland, E *et al*. Treatment of duodenal ulcer with ranitidine, a new histamine H₂ receptor antagonist. *Scand J Gastroenterol*, 1980, 15: 637-639.
63. Dobrilla, G, Barbara, K, Bianchi-Porro, G *et al*. Placebo controlled studies with ranitidine in duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* (suppl), 1981, 69: 101-107.
64. Darle, N, Almskog, B, Falk, A *et al*. Treatment of peptic ulcers with ranitidine: a prospective double-blind, endoscopic multicenter study (Abstract 362). *Scand J Gastroenterol*, (suppl 78), 1982, 17: 22.
65. Freston, JW. Supresión de la secreción de ácido. Relación con la eficacia en el tratamiento de la úlcera péptica. *Tribuna Med*, 1987, 75: 1-8.
66. Walan, A, Bader, JP, Classen, M *et al*. Effect of omeprazole

- and ranitidine on ulcer healing and relapse rates in patients with benign gastric ulcer. *N Engl J Med*, 1989, 320: 69-74.
67. Festen, H, Thijs, J, Lamers, C *et al.* Effect of oral omeprazole on fasting and meal stimulated serum gastrin and serum pepsinogen levels in healthy volunteers (Abstract). *Gut*, 1983, 24: A972-A973.
 68. Wolfe, MM & Soll, AH. The physiology of gastric acid secretion. *N Engl J Med*, 1988, 319: 1707-1715.
 69. Meyrick-Thomas, J, Misiewicz, JJ, Trotman, IF *et al.* No acid-no ulcer-but!? *Gastroenterology*, 1985, 88: 1077-1082.
 70. Hammer, R & Giachetti, A. Muscarinic receptor subtypes. M₁ & M₂ biochemical and functional characterization. *Life Sci*, 1982, 31: 2991-2996.
 71. Hammer, R, Giraldo, E & Giachetti, A. Pirenzepine the first M₁ receptor antagonist. *En: Receptor update*. Asian Pacific Congress Series No. 13. Excerpta Med, 1982, 90-94.
 72. Jaup, BH. Studies on the mode of action of pirenzepine in man with special references to its anticholinergic muscarinic properties. *Scand J Gastroenterol*, 1981, 16 (suppl) : 1-26.
 73. Texter, EC, Jr & Reilly, PA. The efficacy and selectivity of pirenzepine: review and commentary. *Scand J Gastroenterol* (suppl), 1982, 72: 237-246.
 74. Barbara, L, Velsasso, E, Bianchi-Porro, G *et al.* Pirenzepine in duodenal ulcer. A multicentre double-blind controlled clinical trial. Second of two parts. *Scand J Gastroenterol* (suppl), 1979, 57: 17-19.
 75. Do D, Martelli, S & Donietti, S. Pirenzepine in duodenal ulcer. A six week double-blind study. *Scand J Gastroenterol* (suppl), 1982, 72: 211-214.
 76. Van Trappen, G, Rutgeerts, P, Broeckaert, L *et al.* Randomized open controlled trial of colloidal bismuth subcitrate tablets and cimetidine in the treatment of duodenal ulcer. *Gut*, 1980, 21: 329-333.
 77. Kauffman, GL Jr. Drug therapy for peptic ulcer: drugs that act on the gastric mucosa. *J Clin Gastroenterol* (suppl 2), 1981, 3: 95-191.
 78. Bickel, M & Kauffman, G. Gastric gel mucus thickness: effect of distention. 16-16 dimethyl prostaglandin E₂ and carbenoxolone. *Gastroenterology*, 1981, 80: 779-775.
 79. Baron, J. Effect of carbenoxolone sodium on human gastric acid secretion. *Gut*, 1977, 18: 721-722.
 80. Laryman, M. Peptic ulcer healing. *En: Recent studies on carbenoxolone*. Jones, F, Langman, M & Mann, C (eds). MTP Press Ltd, 1978.81. Feldman, EJ, Samloff, IM & Grissman, MI. Psychologic stress and duodenal ulcer. *N Engl J Med*, 1980, 302: 1206.
 82. Walker, P, Luther, J, Samloff, IM *et al.* Life events stress and psychosocial factors in men with peptic ulcer disease. II. Relationships with serum pepsinogen concentrations and behavioral risk factors. *Gastroenterology*, 1988, 94: 323-330.
 83. Antonioli, D. Current concepts in carcinoma of the stomach. Pp. 121-144. *En: Appelman, H. Pathology of the esophagus, stomach and duodenum*. Churchill Livingstone, New York, 1984.
 84. Marshall, BAJ. Peptic ulcer an infectious disease? *Hosp Pract*, 1987: 86-87.
 85. Dooley, CP & Cohen, H. The clinical significance of *Campylobacter pyloris*. *Rev Ann Int Med*, 1988, 108: 70-79.
 86. Graham, D. *Campylobacter pyloris* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology*, 1989, 96: 615-625.
 87. Fry, J. Peptic ulcer: a profile. *Br Med J*, 1964, 2: 809-812.
 88. Lee, S, Iida, M, Yao, T *et al.* Long-term follow-up of 2529 patients with gastric and duodenal ulcer: survival rate and causes of death. *Gastroenterology*, 1988, 94: 381-386.
 89. Robinson, M. Review of peptic ulcer maintenance trials. *Am J Med*, 1984, 77: 23-29.
 90. Silvis, SE. Final report on the United States multicenter trial comparing ranitidine to cimetidine as maintenance therapy following healing of duodenal ulcer. *J Clin Gastroenterol*, 1985, 7: 462-467.
 91. Sontag, S, Graham, DY, Belsito, A *et al.* Cimetidine, cigarette smoking, and recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med*, 1984, 311: 689-693.
 92. Zuckerman, G. Duodenal ulcer. Who should have long-term maintenance therapy? *Postgraduate Med*, 1987, 82: 52-80.
 93. Sonnenberg, A. Changes in physician visits for gastric and duodenal ulcer in the United States during 1958-1984, as shown by National Disease and Therapeutic Index (NDTI). *Dig Dis Sci*, 1987, 32: 1-7.
 94. Gustavsson, S, Kelly, KA, Melton, JL III, *et al.* Trends in peptic ulcer surgery. *Gastroenterology*, 1988, 94: 688-694.
 95. Orduz, A, Marín, LA & Salazar, F. Vagotomía supraselectiva en 504 pacientes. Resultados inmediatos y en nueve años de seguimiento. *Temas escogidos en gastroenterología*, 1987, 24: 45-52.

LA PUBLICACION DE ESTA REVISTA
ES POSIBLE POR LA COLABORACION DEL
DECANATO DE LA FACULTAD DE SALUD,
UNIVERSIDAD DEL VALLE