

INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA

Metronidazol vs. cimetidina en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. Resultados a corto y largo plazo

Dra. Myrna Quintero Díaz, Dr. Arcadio Soto Escobar, Lic. Alicia Alvarez Avalos

Quintero Díaz, M. y otros. *Metronidazol vs. cimetidina en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal. Resultados a corto y largo plazo.*

Se hace una comparación del metronidazol y la cimetidina en la evolución endoscópica de la úlcera gástrica (UG) y duodenal (UD) a corto plazo, así como un seguimiento de los pacientes curados. Se trató un total de 60 pacientes inicialmente ingresados (30 en cada grupo de tratamiento), se prescribieron ambos medicamentos a dosis de 1 gramo al día durante 20 días como único tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en los resultados entre ambos tratamientos al analizar separadamente las UG y las UD o en conjunto. La presencia de giardiasis concomitante no influyó en la curación de la UD. Se siguieron 38 pacientes en tratamiento a largo plazo (20 del grupo metronidazol y 18 del de cimetidina), por consulta externa. A los pacientes que inicialmente habían curado con metronidazol se les puso tratamiento convencional (antiácidos, anticolinérgicos) sintomáticamente y los de cimetidina tomaron 400 mg de este producto al día durante 2 ó 3 meses a partir del alta. A los 6 meses de seguimiento había recidivado el 15 % del grupo metronidazol y el 28 % del grupo cimetidina y al año el 30 % de pacientes del grupo metronidazol y el 44 % del grupo cimetidina. Se concluye que el metronidazol posee una acción terapéutica eficaz en la enfermedad ulcerosa.

INTRODUCCION

La patogenia múltiple de la úlcera gastroduodenal hace que constantemente se ensayen nuevos fármacos en su tratamiento.

En 1969 fue publicado por *Sancho-Miñano y colaboradores*¹ un trabajo donde utilizaron metronidazol en pacientes con úlcera gástrica (UG) y duodenal (UD) con resultados favorables, basado en un hecho fortuito.

En 1970 comenzamos a ensayar el metronidazol, primeramente en un grupo de 40 pacientes, la mayoría ingresados, con UG o UD básicamente por diagnóstico radiológico,

* Especialista de II Grado en Gastroenterología. Investigador Auxiliar.

**Candidato a Doctor. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Investigador Titular

***Licenciada en Biología. Investigadora Agregada,

a los cuales se administró el medicamento durante 10 días y se obtuvo el 81% de curación y el 14% de mejoría en las UD y el 100% de curación en las UG. Conjuntamente se hizo un estudio experimental en ratas que mostró también la eficacia de este fármaco.

Desde entonces no hemos dejado de usar el metronidazol en cortos períodos de tratamiento con resultados clínicos y experimentales muy satisfactorios.

Hemos decidido en el presente trabajo comparar el metronidazol con la cimetidina, un antagonista de los receptores H₂ bien conocidos y de amplio uso en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal.

MATERIAL Y METODO a) A

corto plazo:

Se trataron 60 pacientes ingresados con diagnóstico de UG o UD por endoscopia realizada 5 días antes del comienzo del tratamiento; en los casos de UG, probada la benignidad de ésta por biopsias dirigidas.

Los requisitos para ser admitidos fueron:

- a) Que no hubieran sufrido operación sobre estómago, duodeno y/o vagos.
- b) Que no tuvieran complicaciones del tipo de síndrome pilórico o sangramiento profuso.
- c) Y que la úlcera tuviera un tamaño entre 1 y 2 cm de diámetro.

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en 2 grupos de tratamientos:

Grupo metronidazol: 30 pacientes con edad promedio de 48 años, uno del sexo femenino y 29 del sexo masculino. De los 30 pacientes, 5 presentaban UG y 25 UD.

Grupo cimetidina: 30 pacientes con edad promedio de 50 años, 4 del sexo femenino y 26 del sexo masculino. De los 30 pacientes, 7 presentaban UG y 23 UD.

Se les realizó a todos los pacientes drenaje biliar antes de comenzar el tratamiento para detectar la presencia o no de giardiasis concomitantes para considerar posteriormente si la misma pudiera influir en la evolución de la úlcera. El tratamiento consistió en:

Metronidazol: 1 gramo diario (1 tableta de 250 mg en desayuno, almuerzo, comida y al acostarse), o *Cimetidina*: 1 gramo diario (1 tableta de 200 mg en desayuno, almuerzo y comida y 2 tabletas al acostarse) como único tratamiento.

A los pacientes se les administraría antiácidos y anticolinérgicos o metoclopramida, si aquejaban acidez o dolor, sintomáticamente, lo cual quedaría registrado en la historia clínica, se tomó esto en cuenta para la evaluación final.

La duración del tratamiento fue de 20 días, al término de los cuales se repitió la endoscopia. Este ensayo fue un estudio a único ciegas, con el endoscopista que desconocía el tratamiento.

Se tomaron los siguientes criterios de la evolución de la úlcera:

1. Curación: desaparición completa del nicho ulceroso con o sin cicatriz.
2. Vías de cicatrización: si la úlcera disminuía más del 60% de su tamaño inicial, se hacía más superficial y a veces solamente quedaba una zona eritematosa.
3. Disminución: si la úlcera disminuía menos del 60% de su tamaño inicial, pero se mantenía profunda.
4. Igual: si la úlcera apenas variaba (menos del 20%) sus características de tamaño y profundidad.

Los resultados se evaluaron estadísticamente por la prueba de chi cuadrado con un nivel de significación del 5%.

b) A largo plazo:

Se consiguieron 38 pacientes durante un tiempo comprendido entre 6 meses a 2 1/2 años, 20 del grupo metronidazol y 18 del grupo cimetidina.

A los pacientes que habían curado inicialmente con metronidazol se les indicó tratamiento convencional (anticolinérgicos, antiácidos) sintomáticamente y los que habían curado inicialmente con cimetidina tomaron 400 mg de este fármaco diariamente durante 2 ó 3 meses a partir del alta y el resto del tiempo tratamiento sintomático.

RESULTADOS

a) A corto plazo

De los 60 pacientes, 55 concluyeron el tratamiento. Tres de los 5 que no lo concluyeron fue por motivo de haber desarrollado un síndrome pilórico en los primeros días de la terapéutica, por lo que requirieron tratamiento quirúrgico (2 UG y 1 UD), 1 de ellos del grupo metronidazol y 2 del grupo cimetidina. A los 2 pacientes restantes no se les pudo hacer la endoscopia evolutiva por presentar 1 de ellos una infección aguda de vías respiratorias altas y el otro pedir el alta antes del tiempo previsto, ambos pertenecían al grupo cimetidina y presentaban UD.

En los 55 pacientes que terminaron el tratamiento, el síntoma dolor fue el que predominó en la sintomatología inicial, el cual cedió rápidamente en ambos grupos, no necesitaron medicación extra.

Ambos medicamentos fueron bien tolerados por los pacientes, sin reacciones secundarias.

Respecto a la evolución endoscópica decidimos unir por su semejanza los grupos 1 y 2 de los criterios de evolución por un lado y los grupos 2 y 4 por otro (tabla 1).

Tabla 1. *Evolución endoscópica (UG y UD por separado)*

	Úlcera gástrica		Úlcera duodenal	
	Curación o vías de cicatrización	Disminución o igual	Curación o vías de cicatrización	Disminución o igual
Grupo metronidazol n = 29	4/5 (80 %)	1/5 (20 %)	18/24 (75 %)	6/24 (25 %)
Grupo cimetidina n = 26	5/5 (100 %)	0	15/21 (71 %)	6/21 (29 %)
Chi cuadrado	No significativo		No significativo	

Tabla 2. *Evolución endoscópica (UG y UD en conjunto)*

	Curación o vías de cicatrización	Disminución o igual
Grupo metronidazol n = 29	22/29 (76 %)	7/29 (24 %)
Grupo cimetidina n = 26	20/26 (77 %)	6/26 (23 %)

Si unimos en su totalidad las UG y las UD de cada grupo, vemos que se comportaron similarmente en ambos grupos (tabla 2).

Referente a la presencia de giardiasis y la evolución endoscópica resultó lo planteado en la figura,

b) A largo plazo

Antes de los 6 meses de seguimiento había recidivado (comprobado endoscópicamente) el 15% del grupo tratado inicialmente con metronidazol y el 28% del grupo tratado inicialmente con cimetidina y al año había recidivado el 30% del grupo metronidazol y el 44% del grupo cimetidina, se mantuvo este mayor porcentaje en los pacientes del grupo cimetidina en los períodos de tiempo de seguimiento posteriores (tabla 3).

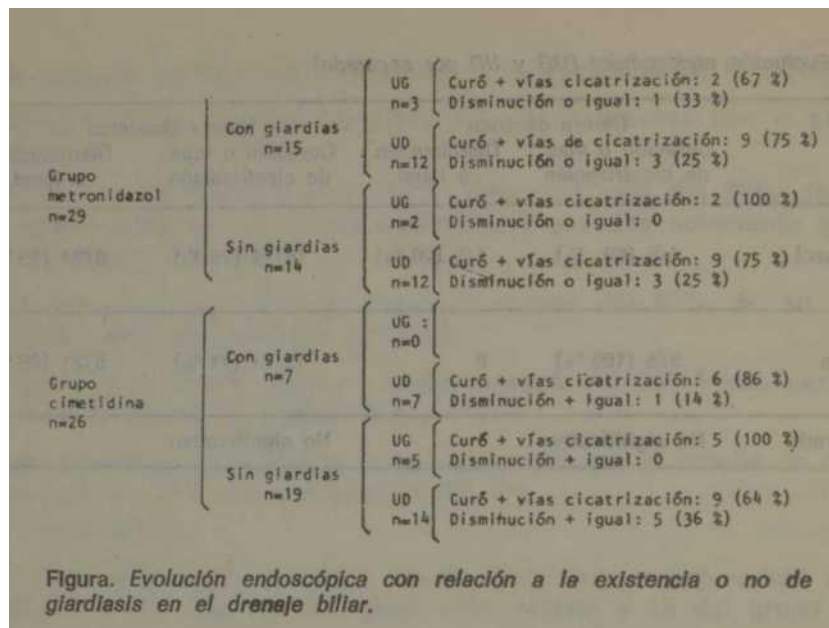


Tabla 3. Porcentaje de recidiva (acumulativo, se tiene en cuenta sólo la primera recidiva)

	< 6 m	6-11 m	12-17 m	18-23 m	24-30 m
Grupo metronidazol n = 20	3 (15 %)	6 (30 %)	9 (45 %)	9 (45 %)	9 (45 %)
Grupo cimetidina n = 18	5 (28 %)	8 (44 %)	10 (56 %)	11 (61 %)	11 (61 %)

Un paciente del grupo cimetidina presentó impotencia durante el tratamiento.

DISCUSION

a) A corto plazo

Según los resultados obtenidos por nosotros, en la UG hubo un mayor porcentaje de curados dentro del grupo cimetidina (100%) aunque el número de pacientes con UG tratados fue muy escaso para hacer mayores conclusiones.

Con respecto a la UD el porcentaje de curación o vías de cicatrización estuvo ligeramente a favor del grupo metronidazol y si se toma en conjunto ambos tipos de úlcera el porcentaje de curación prácticamente se iguala en ambos grupos.

La presencia de giardiasis concomitante no influyó negativamente en la curación de la UD ya que curó igual porcentaje (75%) del grupo metronidazol tuvieran o no giardiasis y del

grupo cimetidina curaron en mayor porcentaje los pacientes con giardiasis concomitante (86%) que sin ella (64%). Las UG no se pueden evaluar en este sentido por ser muy pocas.

La mayoría de los trabajos realizados con cimetidina por diversos autores³ tratan por lo general a los pacientes por consulta externa y durante más tiempo. En pacientes ingresados, por lo general el porcentaje de curación se incrementa cuando se compara con los tratados ambulatoriamente durante igual tiempo,^{4,17} lo cual hemos comprobado en la práctica médica.

En la tabla 4 hacemos un resumen de datos de la literatura respecto al tratamiento durante 3 ó 4 semanas, por consulta externa o ingresados.

Tabla 4. Datos bibliográficos sobre la curación de la UG y UD en pacientes tratados por consulta externa e Ingresados

Duración del tratamiento		Úlcera gástrica		Úlcera duodenal	
		% de curación	Referencia bibliográfica	% de curación	Referencia bibliográfica
3 semanas	Ambulatorio	50 %	3	63 a 83 %	3,4,11
	Ingresado	36 %	15	73 %	17
4 semanas	Ambulatorio	53 a 80 %	3-6	57 a 85 %	7-10
	Ingresado	69 a 83 %	15	88 a 100 %	17,14

Nuestros resultados en pacientes ingresados y tratados durante 20 días mostraron un porcentaje de curación mayor al obtenido por otros autores en este período de tiempo¹⁵ para la UG y semejante en la UD.¹⁷

Respecto al tratamiento de la úlcera gastroduodenal con metronidazol, la literatura es muy escasa.

Aparte del estudio inicial nuestro ya citado,² en 1973¹⁸ hicimos otro estudio experimental con metronidazol en ratas y no encontramos alteraciones consistentes en las variables secretorias estudiadas (pH, acidez, volumen) del jugo gástrico respecto a controles.

GavrHenko, en 1976,¹⁹ informó sobre un estudio clínico-experimental con una curación 2 veces más rápida en pacientes con UG y UD (ambulatorios e ingresados en conjunto) bajo tratamiento con metronidazol como único tratamiento o unido al tratamiento convencional. Este autor opina que el mecanismo de acción del metronidazol se debe a una doble influencia de protección y regeneración de la mucosa, al hallar en la mucosa gástrica de ratas un aumento del *mucus* y un aumento de la zona proliferativa de DNA.

Más recientemente, en 1981, Shirokova²⁰ trató pacientes con UG y UD con metronidazol más tratamiento convencional y concluyó que este tratamiento permite disminuir el período de cicatrización de las úlceras, así como prolongar los períodos

de remisión, aun cuando de 78 pacientes 14 no curaron en un plazo de hasta 4 semanas de tratamiento, se encontró más útil en la UG.

De notable interés resultaron las investigaciones recientes de *Warren y Marshall*²¹⁻²³ los cuales detectaron la existencia de una bacteria, el *Campylobacter pyloridis* en la mucosa gástrica en más del 90% de pacientes con gastritis activa, en más del 70% en pacientes con UG y más del 90% en pacientes con UD. Este germen es sensible a varias drogas antimicrobianas, entre ellas el metronidazol, por lo que éste podría ser un posible mecanismo de acción a investigar para explicar la eficacia del metronidazol en la úlcera gastroduodenal.

a) A largo plazo. Distintos autores^{12,24-26} han encontrado en un seguimiento durante 6 a 12 meses en pacientes con tratamiento mantenido con cimetidina después de la curación de la úlcera, recidiva del 14 al 25% en pacientes sintomáticos. En nuestros resultados la recidiva del grupo cimetidina fue del 28% antes de los 6 meses de curado y del 44% antes del año. Opinamos que la diferencia en los porcentajes estriba en que el tratamiento en nuestra casuística fue sólo de 2 a 3 meses y no continuo.

En cuanto al seguimiento de pacientes con metronidazol, no encontramos trabajos previos en la bibliografía para compararlos con los obtenidos en este estudio.

CONCLUSIONES

1. Concluimos que al hacer la comparación de ambos grupos de tratamiento, metronidazol y cimetidina, consideramos que el metronidazol resultó ligeramente más útil en el tratamiento de la UD que la cimetidina durante una etapa de 3 semanas. Los resultados en la UG, al parecer más positivos con la cimetidina no son tan confiables debido al escaso número de pacientes tratados.
2. Al comparar ambos grupos a largo plazo, se comprueba más manifiestamente que a corto plazo que el grupo tratado inicialmente con metronidazol tuvo una evolución más favorable que el grupo tratado inicialmente con cimetidina.

SUMMARY

Quintero Dfaz, M. et al.: *Metronidazole vs. cimetidine In the treatment of gastroduodenal ulcer. Short-and long-term results.*

A comparison between metronidazole and cimetidine in short-term endoscopic evolution of gastric and duodenal ulcer (GU and DU) is done, as well as follow-up of healed patients. A total of sixty patients initially hospitalized (30 patients in each group of treatment) were treated. One gram daily of both drugs, during 20 days, was prescribed as unique treatment. Non significant differences in results within both treatments were found at the time GU and DU were separately or both together analyzed. Presence of concomitant giardiasis did not influence on DU healing. Thirty eight patients under long-

term treatment were followed-up at the outpatient service (20 of the group under metronidazole and 18 of the group under cimetidine). To those patients who initially had been healed with metronidazole, conventional treatment (antiacids, anticholinergics) was administered; to those patients under cimetidine, 400 mg daily of this product were administered during two or three months since they were discharged from hospital. At six months of follow-up, relapse was observed in 15% of the metronidazole group and in 28 % of the cimetidine group; after one year, relapse was observed in 30% of the patients of the metronidazole group and in 44 % of the patients of the cimetidine group. It is concluded that metronidazole has an effective therapeutical action on ulcerous disease.

RÉSUMÉ

Quintero Díaz, M. et al.: *Métronidazole et cimétidine dans le traitement de l'ulcère gastroduodénal. Résultats dans l'immédiat et à distance.*

Une comparaison est faite entre le métronidazole et la cimétidine dans l'évolution endoscopique de l'ulcère gastrique (UG) et duodénal (UD) dans l'immédiat et à distance, par la surveillance des malades guéris. On a traité un total de 60 malades initialement hospitalisés (30 malades dans chaque groupe de traitement); les deux médicaments ont été administrés en doses de 1 gramme par jour pendant 20 jours comme seule traitement. Il n'a pas été trouvé de différences significatives dans les résultats entre les deux traitements lors d'analyser séparément ou ensemble les UG et les UD. La présence de giardiose concomitante n'a pas influé sur la guérison de l'UD. On a suivi 38 malades en traitement à long terme (20 du groupe traité par métronidazole et 18 du groupe traité par cimétidine) en consultation externe. Les malades qui avaient guéri avec le métronidazole, ont ultérieurement reçu un traitement conventionnel (antiacides et anti-cholinergiques), et les patients traités par cimétidine ont reçu 400 mg par jour de ce médicament pendant 2 ou 3 mois après la fin du traitement initial. Au bout de 6 mois, 15% du groupe traité par métronidazole et 28 % du groupe de cimétidine présentaient une récurrence, et au bout d'un an, 30 % du groupe de métronidazole et 44 % du groupe de cimétidine. Les auteurs concluent que le métronidazole possède une action thérapeutique efficace dans la maladie ulcéreuse.

BIBLIOGRAFIA

1. *Sancho-Miñano, J. et al.*: Evolución clínica y radiológica de la úlcera gastroduodenal tratada con metronidazol. *Progresos de Terapéutica clínica* 22; 225, 1969.
2. *Quintero, M. y otros*: Estudio clínico-experimental del uso del metronidazol en el tratamiento de la úlcera péptica. *Rev Cub Med* 13; 37, 1974.
3. *Gotthard, R. et al.*: Treatment of active prepyloric and duodenal ulcers with antacid/ anticholinergic, cimetidine and placebo. *Scand J Gastroenterol* 17 (Suppl 75). 86, 1982.
4. *Bodemar, G. et al.*: Cimetidine in the treatment of active duodenal ulcer and prepyloric ulcers. *Lancet* 11; 161, 1976.
5. *Ciclitira, P. J. et al.*: A controlled trial of cimetidine in the treatment of gastric ulcer. IN: *Cimetidine: Proceedings of the Scandinavian International Symposium on Histamine H₂-receptor Antagonists.* Ed. *W. L. Burland and M. A. Simkins.* Amsterdam. Oxford. Excerpta Médica, 1977. P. 272.
6. *Isenberg, J. I. et al.*: Healing of benign gastric ulcer with low-dose antacid or cimetidine. A double-blind, randomized, placebo controlled trial. *New Engl, J Med* 308: 1319, 1983.
7. *Gaimiclie, J. P. et al.*: Efficacité comparée de la cimétidine et d'un traitement associant antiacide, anticholinergique et cicatrisant dans la thérapeutique des ulcères gastriques et duodénaux en poussée évolutive. *Gastroenterol Clin Biol* 3:355, 1979.
8. *Pop, P. et al.*: Comparison of sucralfate and cimetidine in the treatment of duodenal and gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol* 18 (Suppl 83): 43, 1983.

9. *Binder, H. J. et al.*: Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer (A multicenter double blind study), *Gastroenterol* 74: 380, 1978.
10. *Semb, L. S. et al.*: A double-blind multicentre comparative study of cimetidine and placebo in short-term treatment of active duodenal ulceration. In *Cimetidine: Proceedings of the Scandinavian International Symposium on Histamine H₂-receptor Antagonists*. Ed. *W. L. Burland and M. A. Simkins*. Amsterdam. Oxford. Excerpta Médica, 1977. P. 248.
11. *Adami, H. O. et al.*: Cimetidine or propantheline combined with antacid therapy for short-term treatment of duodenal ulcer. *Dig Dis Sci* 27: 388, 1982.
12. *Hetzel, D. J. et al.*: Cimetidine treatment of duodenal ulceration. Short-term trial and maintenance study. *Gastroenterol* 74 : 389, 1978.
13. *Engler, E. et al.*: Cimetidine, antacid and hospitalization In the treatment of benign gastric ulcer. A multicenter double-blind study. *Gastroenterol* 74: 416, 1978.
14. *Domschke, W. et al.*: Kinetics of duodenal ulcer healing; effect of treatment with Cimetidine. *Acta Hepato-Gastroenterol* 23: 441, 1976.
15. *Freston, J. W.*: Cimetidine in the treatment of gastric ulcer. *Revised and commentary*. *Gastroenterol* 74: 426, 1978.
16. *Peter, P. et al.*: Cimetidine in the treatment of duodenal disease. In: *Cimetidine: Proceedings of the Scandinavian international Symposium on H₂-receptor Antagonists*. Ed. *W. L. Burland and M. A. Simkins*. Amsterdam. Oxford. Excerpta Médica, 1977 P. 254.
17. *Malchow, H. et al.*: Inpatient treatment of peptic ulcer with cimetidine. 1. Effects on the healing of duodenal ulcer. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 103: 149, 1978.
18. *Llanio, R. et al.*: La influencia de nuevos fármacos sobre la secreción del estómago y las úlceras experimentales. Trabajo presentado en la 1a. Jornada Científica Cubano-Soviética. Ciudad de La Habana, enero 1974.
19. *Gavrilenko, Ia. et al.*: Treatment of gastric and duodenal ulcer with metronidazole. *Ter Arkh* 48: 74, 1976.
20. *Shirokova, J. I. et al.*: Metronidazole in the treatment of peptic ulcer. *Klin Med (Mosk)* 59: 48, 1981.
21. *Warren, J. R.*: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1: 1273, 1983.
22. *Marshall, B. J.; J. fi. Warren*: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1: 1311. 1984.
23. *Marshall, B. J. et al.*: Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med J Austr* 142: 439, 1985.
24. *Bodemar, G.; A. Walan*: Maintenance treatment of recurrent peptic ulcer by cimetidine. *Lancet* 1: 403, 1978.
25. *Gray, G. R. et al.*: Long-term cimetidine in the management of severe duodenal dyspepsia. *Gastroenterol* 74 : 397, 1978.
26. *Burland, W. et al.*: The long-term treatment of duodenal ulcer with cimetidine. In: *Cimetidine: The Westminster Hospital Symposium*. Ed. *C. Wastell and P. Lance*. Churchill Livingstone, London, 1978. P. 66.

Recibido: 4 de noviembre de 1985
Aprobado: 4 de enero de 1986

Dr. *Myrna Quintero Díaz*
Instituto de Gastroenterología
Calle 25 No. 503, Vedado
Ciudad de La Habana 4
Cuba.