

## Estudio controlado con ranitidina para la prevención de la úlcera duodenal recidivante

Dr. Elmer Ocaña Andrade,\* Dr. Juan Carlos Porras Katz,\* Dr. Gonzalo Beltrán Escobar,\* Dr. José Luis Jáuregui Garduño\*

\* Servicio de Gastroenterología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de la Ciudad de México.

Correspondencia: Dr. Elmer Ocaña Andrade. Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos. Campo Matillas No. 52, Fraccionamiento San Antonio, 02720 México, D.F. Tel. 561-14-33 ext. 52069.

**RESUMEN Objetivo:** Conocer la eficacia del tratamiento de mantenimiento con ranitidina en la prevención de la recidiva de la úlcera duodenal. **Antecedentes:** La utilidad de los fármacos antisecretores en la cicatrización de la úlcera duodenal se encuentra satisfactoriamente documentada, sin embargo, la recidiva se presentó del 50 al 90% un año después de la cicatrización de la lesión inicial en aquellos pacientes que no continuaron con el tratamiento antisecretores. **Material y métodos:** Cincuenta pacientes con úlcera duodenal cicatrizada, comprobada mediante endoscopia fueron distribuidos en dos grupos al azar en un estudio doblemente a ciegas para recibir una tableta de 150 mg de ranitidina o placebo, por la noche, por un periodo de un año. Todos los pacientes dieron su consentimiento para participar en la investigación y ésta fue aprobada por el Comité de Ética de nuestro Hospital. Se programó una consulta mensual y fueron sometidos a estudio endoscópico a los 6 y 12 meses de su inclusión en el protocolo o cuando referían síntomas sugestivos de lesión ulcerosa activa. El análisis estadístico se efectuó mediante chi-cuadrada. **Resultados:** La recidiva en el grupo que recibió ranitidina fue del 30.4% mientras que en el grupo placebo fue de 63.6%, ( $P=0.02$ ). **Conclusión:** El tratamiento de mantenimiento con 150 mg diarios de ranitidina redujo significativamente la recidiva de la úlcera duodenal.

**Palabras clave:** Úlcera duodenal, ranitidina, recidiva.

### INTRODUCCIÓN

La úlcera duodenal (UD) es un padecimiento frecuente; se estima que aproximadamente el 10% de la población mundial puede sufrirla en alguna época de su vida. Desafortunadamente, muchos aspectos de esta condición permanecen desconocidos o no están completamente aclarados; esto puede ser debido a que no es producida por un solo agente sino que tiene un origen multifactorial.

**SUMMARY Objective:** To evaluate the efficacy of maintenance treatment with ranitidine to prevent recurrence of duodenal ulcer disease. **Background:** Duodenal ulcer disease after complete healing by acid-suppression therapy, but without maintenance, recurs in about 50 to 90 percent of patients within 12 months. **Material and methods:** Fifty patients with healed duodenal ulcer confirmed by endoscopy were double blind randomized for maintenance treatment with ranitidine, 150 mg, or placebo at bed time for 12 months. Each patient gave informed consent and the trial was approved by the regional ethics committee. Patients were monitored every month and examined by endoscopy at the 6th and 12th month follow-up, or more often if major ulcer-like symptoms occurred. Comparisons were performed using chi-square test. **Results:** The relapse rates in the ranitidine group were 30.4 percent while in the placebo group were 63.6 percent ( $P=0.02$ ). **Conclusions:** These differences were highly significant hence it might be expected that ranitidine given nightly at mentioned dosis is safe and reduces the risk of recurrence of duodenal ulcer.

**Key words:** Duodenal ulcer, ranitidine, recurrence.

Con el advenimiento de los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina (ARH<sub>2</sub>H) y más recientemente los inhibidores de la bomba de protones, el tratamiento médico de la UD se ha modificado enormemente, ya que la eficacia de estas drogas se encuentra documentada satisfactoriamente en numerosos estudios clínicos controlados.<sup>1-7</sup> Esta respuesta terapéutica se debe a la notable inhibición producida por el fármaco en la secreción del ácido. Sin embargo, la recidiva se presenta del 50 al 90%

un año después de la cicatrización de la lesión inicial.<sup>8-12</sup> Una solución podría ser el tratamiento de mantenimiento como profiláctico de la recidiva en estos pacientes.

Casi todas las recidivas son dolorosas, lo cual interfiere en el desempeño de las actividades habituales del individuo; por lo tanto el tratamiento de la UD debe también mantener la remisión después de que una lesión ha cicatrizado para disminuir al mínimo las molestias y para prevenir las complicaciones potencialmente fatales como son la hemorragia, la perforación y la obstrucción.

El objetivo del presente trabajo es el de determinar la eficacia del tratamiento profiláctico con ranitidina en la prevención de la recidiva de la UD.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro estudio, cuyo diseño fue observacional, transversal, prospectivo, comparativo, con distribución al azar y controlado con placebo, fue realizado a partir de noviembre de 1990 en el servicio de Gastroenterología del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de la ciudad de México y tuvo una duración de 2 años y medio.

Todos los pacientes fueron informados acerca de los objetivos de la investigación y dieron su consentimiento para participar en la misma. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación de nuestro Hospital por considerarse justificado desde el punto de vista ético y científico y con relevancia clínica sustancial.

La población estuvo constituida por 50 pacientes con UD cicatrizada, después de tratamiento antiulceroso de 8 semanas de duración, comprobada mediante endoscopia. Los pacientes incluidos formaron dos grupos de 25 personas cada uno; ambos recibieron tabletas para tomarlas por la noche como terapéutica de mantenimiento, las cuales fueron preparadas, codificadas y distribuidas en forma aleatoria por un laboratorio. Las tabletas, que eran idénticas en su aspecto, contenían 150 mg de ranitidina o placebo.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes de ambos sexos, ambulatorios y mayores de 18 años; fueron excluidos pacientes con estenosis pilórica, cirugía gástrica previa, excepto cierre primario de lesión ulcerosa, coexistencia con úlcera en otra localización, pacientes con insuficiencia renal crónica, con encefalopatía hepática crónica recidivante o permanente y pacientes con neoplasia en cualquier localización.

Se programó una consulta mensual para cada paciente durante el año que duró el estudio; se llevó un registro de todas las enfermedades concomitantes, de todos los tratamientos médicos incluyendo los antiinflamatorios

**CUADRO 1**  
RESULTADOS FINALES

	Ranitidina		Placebo	
	No.	%	No.	%
Protocolo completo	16	69.5	8	36.3
Excluidos por recidiva	7	30.4	14	63.6*
Abandonaron el protocolo	2	8	3	12
Total	25	100	25	100

\*P= 0.02

**CUADRO 2**  
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

	Ranitidina	Placebo
Número de pacientes	23	22
Sexo (H:M)	15:8	15:7
Edad media (años)	55.7	58.6
Alcoholismo (c/8-15 días)	5	5
Tabaquismo intenso (20 o más cigarros/día)	10	10
Tratamiento con AINES	9	9
Historia de úlcera duodenal	12	6
Hemorragia digestiva reciente	5	8
Ningún factor de riesgo	2	2
<i>Helicobacter pylori</i>	21	20

no esteroideos (AINES), junto con la intensidad del tabaquismo y alcoholismo así como el apego al tratamiento, basado este último en la cantidad de tabletas devueltas en cada visita.

Fueron sometidos a examen endoscópico a los 6 y 12 meses de su inclusión en el protocolo o cuando referían síntomas persistentes que sugerían recidiva de la lesión ulcerosa. Cuando la endoscopia documentó nueva lesión ulcerosa, se discontinuó el tratamiento codificado y el paciente salió del protocolo, recibiendo ranitidina de etiqueta abierta. En cada estudio endoscópico se tomaron 2 biopsias del antro gástrico para la detección histológica del *Helicobacter pylori* (Hp) mediante la tinción de Giemsa.

El análisis estadístico se efectuó mediante las pruebas de T de Student y chi-cuadrada.

## RESULTADOS

En el *cuadro 1* se resumen los resultados de cada grupo de estudio. Siete de 23 pacientes que recibieron ranitidina (30.4%) presentaron UD recidivante en comparación con 14 de 22 pacientes (63.6%) que recibieron placebo, (P= 0.02).

Los 2 grupos de tratamiento fueron comparables en casi todos los datos demográficos de los pacientes (*Cuadro 2*).

## Estudio controlado con ranitidina para la prevención de la úlcera duodenal recidivante

La mayoría era del sexo masculino, 15 para el grupo de ranitidina y 15 para el grupo placebo. La edad media fue de 55.7 y 58.6 años, respectivamente. Cinco pacientes abandonaron el estudio durante los primeros 3 meses de su inclusión en el protocolo, debido al cambio de su lugar de residencia: 2 del grupo de ranitidina y 3 del grupo placebo.

Trece pacientes entraron al estudio habiendo tenido una hemorragia gastrointestinal reciente que requirió transfusión sanguínea; ninguno de los 5 pacientes del grupo de ranitidina repitió la hemorragia durante el periodo de observación, mientras que de los 8 sujetos del grupo placebo, 3 experimentaron un nuevo episodio hemorrágico.

Las úlceras sintomáticas (*Cuadro 3*) recidivaron en 3 casos del grupo de ranitidina y en 7 casos del grupo con placebo; en 4 pacientes de este último grupo la manifestación fue exclusivamente por evacuaciones melénicas.

Cuatro pacientes del grupo de ranitidina tuvieron úlceras asintomáticas detectadas en 3 casos mediante los estudios endoscópicos efectuados a los 6 meses y al final del estudio en el restante. En cuanto al grupo placebo, la lesión ulcerosa asintomática fue descubierta en 5 casos a los seis meses y en los otros 2 casos a los 12 meses.

El mayor número de recidivas (*Cuadro 4*) ocurrió durante los primeros 6 meses de su inclusión en el protocolo, (12 casos). En ambos grupos (*Cuadro 2*) los factores de riesgo como el tabaquismo intenso, la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y el consumo de bebidas alcohólicas fueron encontrados en igual número de pacientes, sin embargo la historia de UD fue mayor en el grupo de ranitidina. El tabaquismo fue el hábito personal de mayor frecuencia en 8 de los 21 pacientes (38%) que evolucionaron con recidiva de la lesión ulcerosa, 7 de los cuales fueron del grupo placebo, (*Cuadro 5*). La ingesta de AINES se encontró asociada con la recidiva ulcerosa en 4 casos del grupo ranitidina y sólo en dos casos del grupo placebo. Doce pacientes del grupo de ranitidina contaban con historia de lesión ulcerosa duodenal y sólo 6 casos del grupo placebo; en el primer grupo sólo 4 tuvieron nueva úlcera duodenal en relación con 5 de los 6 casos del grupo placebo. La ingesta aguda y abundante de bebidas alcohólicas se asoció con la recidiva ulcerosa en 2 casos que fueron del grupo placebo.

No hubo efectos adversos inherentes al tratamiento en ninguno de los 2 grupos de estudio.

El Hp fue identificado en 21 pacientes (91%) del grupo de ranitidina y en 20 pacientes (90%) del grupo placebo; ningún paciente recibió tratamiento antibacteriano.

**CUADRO 3**  
RECIDIVA

	Ranitidina*	Placebo**
Con hemorragia		4
Sin hemorragia	7	10
- Sintomática	3	7
- Asintomática	4	7
*23 casos		
**22 casos		

**CUADRO 4**  
TIEMPO DE APARICIÓN DE LA RECIDIVA

Tiempo (meses)	Ranitidina	Placebo
1 a 3		2
4 a 6	3	7
7 a 9	1	3
10 a 12	3	2
Total	7	14

**CUADRO 5**  
RECAÍDA EN RELACIÓN A FACTORES DE RIESGO

	Ranitidina	Placebo
Tabaquismo	1/10	7/10
AINES	4/9	2/9
Historia de úlcera duodenal	4/12	5/6
Alcoholismo	0/5	2/5

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran la utilidad de la ranitidina como tratamiento profiláctico de la recidiva de la úlcera duodenal.

Otros estudios de tratamiento de mantenimiento también han mostrado que los ARH2H prolongan la duración del periodo hasta la primera recidiva de la úlcera.<sup>12-15</sup> En estos estudios la tasa media de recidiva observada en un año es del 65% en el grupo placebo, muy semejante a la tasa de recidiva del 63.6% obtenida en nuestro estudio. Otras investigaciones utilizando ARH2H informan tasas de recidiva del 30% en el primer año de tratamiento, similar a la cifra de 30.4% que nosotros encontramos en los pacientes que recibieron ranitidina.<sup>8,16,17</sup>

Está generalmente aceptado que hay factores relacionados con un mayor riesgo de recidiva de la UD<sup>13,18</sup> como son entre otros: el tabaquismo intenso, la ingesta de AINES, el consumo de bebidas alcohólicas, la historia de úlcera duodenal; con excepción del último, la frecuencia de estos factores de riesgo fue similar en los 2 grupos de tratamiento. En estos sujetos se ha recomendado el tratamiento a largo plazo con un ARH2H, cuya justificación es que los pacientes con UD recidivante tienen mayor riesgo de presentar complicaciones, siendo la más frecuente, la hemorragia. Nuestro estudio demostró que los pacientes con antecedente de hemorragia digestiva reciente y que recibieron tratamiento con ranitidina no presentaron hemorragia recidivante en comparación con los del grupo placebo (P= 0.03).

La recidiva global de la UD detectada mediante el estudio endoscópico fue observada en 21 de los 45 casos (46.6%), de los cuales 11 casos estaban asintomáticos (Cuadro 3) durante el año que duró el estudio. Los datos anteriores avalan la consideración de que la UD recidivante debe ser verificada endoscópicamente, ya que los síntomas son insuficientes para el diagnóstico, como queda demostrado en nuestro estudio, en el que 52.3% de los pacientes estaban asintomáticos y estas úlceras sólo pudieron detectarse mediante endoscopia.

La importancia del *Helicobacter pylori* (Hp) en la UD no era tan evidente cuando nuestro estudio fue planeado, aunque investigaciones posteriores<sup>19,21</sup> enfatizan el papel patogénico del Hp, ya que aproximadamente el 95% de los pacientes con UD son Hp positivos, porcentaje similar al obtenido en nuestros casos.

En conclusión, los resultados de este estudio prospectivo demuestran que el tratamiento de mantenimiento con 150 mg diarios de ranitidina administrados por un año, es seguro y reduce significativamente la recidiva de la UD en relación con el tratamiento placebo (P= 0.02).

### AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar su gratitud a la señorita enfermera Beatriz Juárez Cortés por su inapreciable ayuda técnica; así como a Glaxo de México por las facilidades proporcionadas para la realización del estudio.

### REFERENCIAS

1. Binder HJ, Cocco A, Crossley RJ, et al. Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer: A multicenter double blind study. *Gastroenterology* 1978; 74: 380-288.
2. Dobrilla G, Barbara L, Bianchi Porro G, et al. Placebo controlled studies with ranitidine in duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1981; 69: 101-107.
3. Reynolds JC. Famotidine therapy for active duodenal ulcers. *Ann Intern Med* 1989; 111: 7-11.
4. Cherner JA, Cloud ML, Offen WW, et al. Comparison of nizatidine and cimetidine as once-nightly treatment of acute duodenal ulcer-Nizatidine Multicenter Duodenal Study Group. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 769-74.
5. Graham DY, McCullough A, Sklar M et al. Omeprazole versus placebo in duodenal ulcer healing. The United States experience. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 66-71.
6. Londong W, Berth H, Dammann HG, et al. Dose-related healing of duodenal ulcer with the proton pump inhibitor Lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5(3): 245-52.
7. Barder JP, & Delchier JC. Clinical efficacy of Pantoprazole compared with ranitidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8(Suppl): 47-52.
8. Silvis SE, Friffin J, Hardin R, et al. 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: 482-487.
9. Strum WB. Prevention of duodenal ulcer recurrence. *Ann Intern Med* 1986; 105: 757-61.
10. Zuckerman G. Duodenal ulcer. Who should have long term maintenance therapy? *Postgrad Med* 1987; 82: 52-60.
11. Lane MRC, & Lee SHP. Recurrence of duodenal ulcer after medical treatment. *Lancet* 1988; II: 698-701.
12. Villalobos JJ, Nava A, Elizondo J y cols. Recurrencia de la úlcera duodenal en pacientes sometidos a tratamiento con ranitidina y placebo. Estudio multicéntrico. *Rev Gastroenterol Mex* 1991; 56: 65-69.
13. Van Deventer G, Elashoff J, Reedy T, Schneidan D, and Walsh JA. A randomized study of maintenance therapy with ranitidine to prevent the recurrence of duodenal ulcer. *NEJM* 1989; 320: 113-119.
14. Strum WB. Prevention of duodenal recurrence. *Ann Intern Med* 1986; 105: 757-761.
15. Marks IN, Wright JP, Lucke W. and Girdwood AH. Relapse rates after initial ulcer healing with sucralfate and cimetidine. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 429-432.
16. Texter EC Jr, Navab F, Mantell G, Berman R. Maintenance therapy of duodenal ulcer with famotidine: A Multicenter United States study. *Am J Med* 1986; 81(Suppl)4B: 25.
17. Alstead EM, Ryan FP, Hodsworth CD, Ashton MG, Moore M. Ranitidine in the prevention of gastric and duodenal ulcer relapse. *Gut* 1983; 24: 418-420.
18. Armstrong D, Arnold R, Classeu M et al. RUDER. A prospective, two-years, multicenter study of risk factors for duodenal ulcer relapse during maintenance therapy with ranitidine. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1425-1433.
19. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *NEJM* 1991; 324: 1043-8.
20. Graham DY. *Helicobacter pylori*: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 105-113.
21. NIH Consensus Conference. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH consensus development panel *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 1994; 272 65-69.