

ACTUALIZACIONES

1. TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA GASTRODUODENAL

Prof. Dr. Arturo Jorge*

Cátedra de Clínica Médica III, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

* Prof. Adjunto de la III Cátedra de Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.
Jefe del Servicio de Gastroenterología (Hospital Español).

La úlcera gastroduodenal es una afección muy difundida en occidente. Podemos clasificarlas en: úlceras gastroduodenales primarias o enfermedad ulcerosa y úlceras secundarias. En la tabla 1 vemos cuáles son las etiologías más importantes de las úlceras gastroduodenales secundarias.⁽¹⁾ Algunas como las de origen medicamentoso son cada día más frecuentes. En muchos de estos casos suprimimos el factor desencadenante; se observa la rápida curación del proceso ulceroso.

En lo que se refiere a la enfermedad ulcerosa o úlcera péptica es importante recordar que el sexo masculino la sufre en mayor proporción que el femenino. La úlcera duodenal se observa especialmente en los jóvenes, mientras que la gente de mayor edad padece más de úlcera gástrica. Estas diferencias de sexo desaparecen luego de la menopausia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en el último tiempo la proporción de mujeres con úlceras ha aumentado.

La proporción de hombre a mujer en lo que se refiere a la úlcera gástrica es de 2,7 a 1; en lo que se refiere a la úlcera duodenal, es de 5,3 a 1. Es importante destacar que la úlcera duodenal se observa con su mayor pico a los 35 años, en tanto que la mayor incidencia en la úlcera gástrica se constata alrededor de los 55 años. Se está hoy de acuerdo^(2, 3) en que la úlcera es el resultado de un desequilibrio entre los factores agresivos y defensivos de la mucosa gastroduodenal.^(4, 5, 6)

FACTORES AGRESIVOS

A. Hiperacidez

A pesar de que es lógico pensar que la enfermedad ulcerosa se acompaña de hiperacidez,

en un estudio epidemiológico efectuado entre los años 1970 y 1972, en 677 pacientes ulcerosos se observó que ella no es la regla. Esta investigación mostró que sólo el 44,1 % de los pacientes con úlcera duodenal y el 23,3 % de los pacientes con úlcera gástrica tenía un aumento de la secreción ácida.⁽⁷⁾ Esto no significa de ninguna manera que el ácido no juega un papel importante en la fisiopatología de la úlcera. En esta enfermedad el metabolismo de la secreción ácida está alterado, ya sea por mecanismos corticales, subcorticales o neurogénicos. Probablemente la sensibilidad a los distintos estímulos esté elevada o el umbral secretorio esté disminuido. De esta manera con estímulos subliminares aumenta la secreción basal.⁽⁸⁾

B. Reflujo gastroduodenal

Muchos autores creen que reflujo gastroduodenal es el mecanismo más importante en la producción de una úlcera.^(9, 10, 11) Dicho reflujo determina la alteración o destrucción de la barrera mucosa. Su acción se debería a las sales biliares o también a la lisolecitina que se formaría a partir de la lecitina biliar por acción de la fosfolipasa A pancreática. La motilidad pilórica probablemente juega un papel muy importante, dado que la insuficiencia del mismo determinaría un mayor reflujo gastroduodenal, por un lado, y por otro, el pasaje de líquido muy ácido hacia el duodeno, facilitando la producción de úlceras duodenales.^(11, 12, 13)

FACTORES DEFENSIVOS

Todo aquello que determine una disminución de los factores protectivos va a facilitar la pro-

ducción de una úlcera gastroduodenal. La denominada barrera mucosa o la resistencia mucosa se debe a tres distintos mecanismos:

- 1) La secreción de mucus propiamente dicha.
- 2) La regeneración epitelial.
- 3) La circulación sanguínea en dicha mucosa.

1. La secreción de mucus

Normalmente las células del estómago y duodeno están cubiertas por una capa de moco que les sirve de protección. Esta capa tiene un espesor variable y forma un verdadero panal que recubre toda la mucosa. El moco está distribuido en capas similares a las de una cebolla. Su constitución consiste en glicoproteínas, las que tienen una serie de cadenas laterales formadas por polipéptidos, hexosaminas y también especialmente por ácidos neuramínicos. Este moco impide la retrodifusión ácida, así como también protege las paredes contra la acción deletérea del jugo duodenal. ^(14, 15)

2. Regeneración epitelial

La regeneración del epitelio juega un papel muy importante en la protección de la mucosa gastroduodenal. La zona de proliferación se observa a nivel del cuello, así como también en el fondo de las glándulas. Desde aquí migran constantemente hacia la luz. Normalmente se logra un balance perfecto entre la pérdida y la reposición. Cuando se altera este balance por mayor destrucción que regeneración, disminuye la protección de la mucosa y aumenta la posibilidad de contraer una úlcera. Es de destacar que una relación directa entre la maduración celular y la cantidad de moco producida existe. ^(16, 17)

En las úlceras de stress ⁽¹⁸⁾ se observa un entecimiento de la regeneración celular, entonces no existe una suficiente barrera mucosa, siendo ésta la causa principal de estas úlceras. En las gastritis crónicas se ve un aumento marcado de la proliferación, pero no existe un grado suficiente de maduración, y por esa razón la capacidad protectora de dicha barrera está disminuida. ⁽¹⁹⁾ Este nuevo punto de vista nos explicaría la relación que puede existir entre una gastritis crónica y una úlcera. Así mismo nos permite comprender por qué sustancias como la carbonexolona, que aumenta la secreción mucosa, favorece la curación de una úlcera.

3. Circulación sanguínea

La vascularización es un factor protector de la mucosa contra la agresión. Aquí juega un papel importante la secretina, que aumenta la circulación de la mucosa, dado que se ha demostrado que dicha circulación está alterada en la úlcera péptica. ^(20, 21, 22)

En las úlceras por stress existe una perturbación de la circulación sanguínea y probablemente sea éste un factor patogénico muy importante de las mismas. ⁽²³⁾

En las úlceras crónicas se ha demostrado que la red de pequeñas arteriolas submucosas está obliterada. ⁽²⁴⁾ Esto, junto con una barrera, la mu-

cosa alterada y un aumento de la secreción ácida, son factores que coadyuvan para producir una úlcera.

PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas juegan un rol en la patogenia de la úlcera. La prostaglandina E (Pg E) está disminuida en el jugo gástrico y en el plasma de los pacientes con úlcera duodenal comparada con normales. En muchos ulcerosos duodenales con hipersecreción ácida se cree que ella se debe a la deficiencia de las prostaglandinas, las cuales tienen un efecto inhibitorio sobre la secreción. ^(25, 26, 27, 28, 29, 30)

Es muy importante destacar que la aspirina que inhibe la síntesis de las prostaglandinas tiene un efecto ulcerógeno tanto en el hombre como en los animales de laboratorio. La acción de la aspirina sería debida a que inhibe tanto el efecto protector de la prostaglandina a nivel de la barrera mucosa, como el efecto inhibitorio de los mismos sobre la secreción gástrica. ⁽³¹⁾

TRATAMIENTO DE LA ÚLCERA GASTRODUODENAL

En el tratamiento juega un rol muy importante la relación paciente médico. La mayoría de estos pacientes son personas ansiosas, angustiadas, algunas de ellas sobretensionadas, otras sumamente ambiciosas y con grandes responsabilidades. Algunas viven intensos problemas emocionales, y por eso es imprescindible que el médico intente hacer un "raport" positivo con el enfermo y éste pueda hacer una buena catarsis de todos sus problemas.

Conocidos los distintos factores emocionales se le podrá aconsejar para que éste tome las decisiones más convenientes.

Es un hecho de la práctica diaria que muchos enfermos cuando dejan sus ocupaciones habituales o el lugar donde están sometidos a gran tensión, inmediatamente experimentan un gran alivio en toda su sintomatología. En la mayoría de los casos es necesario el uso de psicofármacos. Si el paciente padece de una tensión psíquica y ansiedad, podemos administrarle diazepam a una dosis de 5 mg luego de desayuno, almuerzo y cena, ó 0,5 a 1 mg de lorazepam 3 veces al día.

Si el paciente, a más de su estado de ansiedad y angustia, padece de un estado depresivo, se le puede indicar una amitriptilina o una dosis de 12,5 mg después del desayuno y almuerzo, agregándose 1 mg de lorazepam luego de la cena. A veces es conveniente la combinación de amitriptilina 12,5 mg junto con oxazepam 5 mg, administrado 2 ó 3 veces al día, según la necesidad del paciente.

En otros casos podremos emplear la combinación de un inhibidor de la MAO con un tranquilizante; por ejemplo, la combinación de sulfato de tranilcipromina 10 mg con diclorhidrato de trifluorperazina 1 mg.

Dado que estas últimas sustancias contienen inhibidores de la MAO, se debe prohibir al paciente la ingesta de alcohol, quesos, arenques,

higos, chocolate, hongos, habas y cremas en general.

Normalmente estas drogas se administran después del desayuno y del almuerzo, y a la noche, para que el paciente pueda descansar, se le puede indicar 1 a 2,5 mg de lorazepam.

La sulpirida es un fármaco que actúa normalizando en un alto porcentaje de los casos el estado psíquico y emocional de los pacientes. Debe administrarse a una dosis de 50 a 100 mg 2 veces al día. Tiene el gran inconveniente de producir en el hombre ginecomastia e impotencia sexual, y en la mujer, en un alto porcentaje, amenorrea, galactorrea y frigidez sexual.

ANTICOLINERGICOS

Estas drogas tienen por efecto bloquear la acción de la acetilcolina y de esta manera se pretende inhibir o disminuir la secreción gástrica.^(32, 33, 34, 35) Las más antiguas y conocidas son las derivadas de la atropa Belladona. Los anticolinérgicos sintéticos más empleados son las sales cuaternarias de amonio. Dichas sustancias pueden corregir la hipermotilidad e hipersecreción gástrica, pero no producen una vagotomía medicamentosa como se quiso asegurar. Inhiben la secreción basal y posingesta. Son especialmente eficaces para deprimir la secreción nocturna. Los estudios comparativos acerca de la acción de los anticolinérgicos sintéticos y la de la atropa Belladona no han señalado ninguna diferencia a favor de los primeros. Tampoco se ha demostrado que dichas drogas aceleren la curación de las úlceras. La dosis ideal de la sal metilada de la atropina es de 1 a 2 mg cada 3 horas, y la del metilbromuro de escopolamina es de 2,5 mg 4 veces al día.

Los anticolinérgicos sintéticos más conocidos son el bromuro de metantelina (Bantine®), que debe administrarse a una dosis de 50 a 100 mg cada 6 horas, y la propantelina (Probanthiner®), a razón de 15 mg cada 6 horas. El bromuro de mepensolato (Cantril®), a una dosis de 25 mg 4 veces al día. En el caso de que sean administradas estas sustancias en el tratamiento de la úlcera, no se justifica continuar con ellos luego de la curación, dado que no se ha probado que eviten la recidiva ulcerosa; es decir, que no tienen acción profiláctica.

Un nuevo anticolinérgico, la pirenzepina⁽³⁶⁾ tiene una acción selectiva a nivel de estómago y se han relatado con ella muy buenos resultados.

EFFECTOS COLATERALES

Estas sustancias tienen efectos colaterales nocivos;⁽³⁷⁾ entre ellos es muy importante destacar que disminuyen el estímulo de lo raso, pudiendo enmascarar los síntomas de una perforación cubierta. Nunca se deben administrar en caso de hemorragias, glaucoma, síndrome pilórico, prostaticismo, acalasia esofágica, taquicardia o íleo paralítico.

Aspectos secundarios molestos son la sequedad de la boca, la disuria, la retención urinaria, la visión borrosa por la midriasis que producen y la xerostomía. En ocasiones puede observarse vértigo, taquicardia e incluso arritmias cardíacas.

ANTIACIDOS

Desde hace cientos de años se emplea este tipo de sustancias en el tratamiento de la úlcera, especialmente la úlcera duodenal. Es de observación diaria que los antiácidos neutralizan el dolor ulceroso, la pirosis y acidismo.

Peterson,⁽³⁸⁾ en 1977, publica un estudio controlado de la acción de los antiácidos en el tratamiento de la úlcera duodenal, y demuestra, en 36 pacientes tratados con antiácidos, una curación del 78 %, mientras que en 38 que recibieron placebo, solamente se observó la curación en el 45 % de los casos. El tratamiento duró en los dos grupos 4 semanas. Es importante recalcar que el éxito de los antiácidos en estas estadísticas corresponde aproximadamente al efecto de la cimetidina. La dosis por Peterson empleada es de 30 mililitros, 1 y 3 horas después de las comidas.

Existen numerosos antiácidos; sin embargo, los que dan mejor resultado son el hidróxido de aluminio junto con el hidróxido de magnesio. Se debe tener cuidado con los antiácidos que contienen calcio, dado que si bien en un primer momento alivian la sintomatología del paciente es sabido que a través del AMP cíclico, el calcio produce una estimulación ácida. Por consiguiente, dichos antiácidos no deben ser empleados.

BISMUTO

Desde hace más de 100 años el bismuto fue introducido en la terapéutica ulcerosa por Kussmaul. Esta sustancia es empleada especialmente en Francia, en donde desde hace 5 años existen estudios controlados, habiéndose demostrado un efecto terapéutico muy satisfactorio tanto en la úlcera duodenal como en la úlcera gástrica. El índice de curación en los tratados con bismuto es mayor que en los tratados con placebo. El bismuto no tiene acción antiácida ni antisecretora, por lo que se cree que formaría una especie de capa protectora sobre la mucosa enferma. Además activa la granulación de los tejidos.⁽³⁹⁾ La dosis recomendada es de 600 mg luego de las comidas.

BLOQUEADORES H₂

La histamina juega un papel muy importante en la génesis de las úlceras, especialmente de la úlcera duodenal. En la úlcera duodenal se ha observado que el tenor de la histamina de la mucosa gástrica está disminuido en un 30 %, y ello se debe al gran consumo de la misma.⁽⁴⁰⁾

Luego de una vagotomía se observa el aumento de dicha sustancia, y esto se atribuye a que en este caso no hay consumo de histamina. En la úlcera duodenal existe una disminución marcada en la histaminometiltransferasa, que es una enzima que inactiva la histamina al transformarla en metilhistamina. En el estómago se encuentran receptores H₂ que se diferencian de los H₁ en que su acción no está bloqueada por los anti-histamínicos clásicos. Se ha demostrado que la administración de bloqueadores H₂ disminuye la secreción ácida, al actuar sobre los receptores H₂. Al mismo tiempo existe un aumento de la histametiltransferasa, o sea una mayor inactivación de la histamina.^(41, 42, 43, 44)

Los primeros inhibidores H_2 fueron la burinamida y la metiamida. Con estas sustancias se describieron efectos colaterales peligrosos a nivel de la médula ósea, tales como leucopenias y aplasias medulares. Actualmente el único bloqueador H_2 empleado es la cimetidina. Mediante la administración de estas sustancias se ha demostrado que las úlceras gastroduodenales curan más rápidamente que en aquellos pacientes tratados con placebo ^(45, 46, 47) en un lapso controlado de 4 semanas. En aquellos grupos tratados durante más de 5 semanas no se observa ninguna diferencia significativa.

Es interesante destacar que en un grupo comparativo de enfermos tratados con cimetidina y con altas dosis de antiácidos comunes, tales como el hidróxido de aluminio, no se ha observado ninguna diferencia estadísticamente significativa. ⁽⁴⁸⁾ La cimetidina debe emplearse a una dosis de 1.200 mg diarios, con el siguiente plan: 200 mg después del desayuno, almuerzo y media tarde, y 400 mg luego de la cena.

Debido a esta sustancia se han descrito algunos efectos colaterales, tales como ginecomastia en los hombres, la que a veces perdura luego de 8 a 12 semanas después de haber suspendido el tratamiento. Han sido reportados casos de impotencia sexual en los hombres, que desapareció después de un mes de suspender la droga. En algunos volvió a recurrir. ^(49, 50) En 5 de 9 pacientes tratados con cimetidina se encontró un nivel elevado de prolactina. ⁽⁵¹⁾ En 3 pacientes se halla un aumento de la hormona foliculo estimulante. Así mismo, Bill Duncan reportó en un congreso en Los Angeles que la cimetidina administrada en animales durante largos períodos de tiempo causa reducción del peso testicular. Su exacta significación en el hombre es desconocida.

Dronfield y colaboradores ⁽⁴⁹⁾ observaron un aumento de la creatinina sérica, del ácido úrico y de la γ GT en enfermos tratados durante 6 meses. Este último puede ser debido a inducción enzimática sobre los microsomas hepáticos.

Ufberg y colaboradores ⁽⁵²⁾ describen una neuropenia transitoria.

Es de tener en cuenta que la cimetidina tiene una acción tranquilizante y debe emplearse con cuidado en las personas de edad y en las personas que toman psicodrogas. Se han relatado efectos confusionales. ^(53, 54) Actualmente se recomienda no administrarla en un período superior a 6 semanas. Debe emplearse con cuidado y en dosis más reducidas a las señaladas en los enfermos que padecen una insuficiencia renal.

CARBENOXOLONA

En los pacientes que tienen una úlcera gástrica se ha demostrado que la descamación del epitelio gástrico, medido por el tenor de ácido desoxirribonucleico, está más aumentada que en los normales. Además, la cantidad de moco gástrico medido por la producción de glicoproteínas ricas en ácido N-acetil-neuramínico está significativamente reducida. ^(55, 56, 57, 58, 59)

La carbenoxolona (sal sódica del ácido glicirretínico) disminuye la descamación del epitelio gástrico y aumenta la producción de moco, especialmente de las glicoproteínas que contienen el ácido N-acetil-neuramínico. ⁽⁶⁰⁾ En el año 1962, Doll y colaboradores ⁽⁶¹⁾ demostraron el valor de esta sustancia en el tratamiento de la úlcera gástrica. Ultimamente se ha empleado también en la úlcera duodenal con buenos efectos.

En los enfermos tratados con carbenoxolona se nota un neto aumento del ácido N-acetil-neuramínico, y la cantidad de moco gástrico alcanza los niveles normales. El efecto curativo de dicha sustancia se debe a que aumenta la protección de la mucosa, al normalizar la barrera gástrica mucosa e impedir, por consiguiente, la retrodifusión de los iones hidrógeno.

En estos enfermos tratados se ha demostrado que la descamación del epitelio gástrico disminuye y se acerca a límites normales, cumpliendo entonces dicho epitelio el rol de protección que realiza en personas normales. ^(62, 63, 64, 65)

Si bien se ha publicado el efecto beneficioso de esta sustancia en el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales, hay que hacer constar que es en estas últimas en donde se observa una diferencia estadísticamente significativa en comparación con los grupos tratados con antiácidos o con placebos.

La dosis recomendada es de 2 comprimidos luego de desayuno, almuerzo y cena, en la primera semana, y después 1 comprimido luego de desayuno, almuerzo y cena hasta la curación de la úlcera.

Estas sustancias presentan también acciones colaterales. ^(66, 67, 68) Se ha observado que un 30 % de los tratados tienen efectos del tipo de la secreción de aldosterona, como formación de edemas y disminución del potasio sérico. Se han descrito aumentos de las transaminasas séricas. Por estas razones los enfermos tratados con esta droga deben ser controlados minuciosamente, tanto clínica como laboratorialmente.

PROSTAGLANDINAS

Las prostaglandinas son ácidos grasos hidroxilados y no saturados que existen en varios tejidos, incluso en el tracto gastrointestinal.

Las prostaglandinas, especialmente la E_1 y E_2 , tienen un marcado efecto inhibitor de la secreción gástrica al actuar sobre la adenilciclase e impedir la producción del AMP cíclico a nivel de las células oxínticas. De esta manera inhiben la secreción de hidrogeniones. Por otro lado, estas prostaglandinas producen un aumento del AMP cíclico a nivel de las células mucosas y, por consiguiente, inducen un aumento de la síntesis del moco protector y normalizan la barrera mucosa.

La prostaglandina E_2 , administrada por vía endovenosa, produce una inhibición rápida de la secreción gástrica, pero es también inactivada muy aceleradamente. Los derivados sintéticos metilados, tales como la 15 metilprostaglandina E_2 , pueden administrarse por vía oral, tienen un

efecto prolongado y una potente acción inhibitoria de la secreción ácida. La 16 dimetilprostaglandina E₂ produce la inhibición del 80 % de la secreción gástrica estimulada por la pentagastrina. Durante el tratamiento con prostaglandinas pueden presentarse diarreas que desaparecen al disminuir la dosis de esta droga.

Karin y Fung⁽⁶⁹⁾ demostraron que mediante la administración oral de prostaglandina, en enfermos con úlcera gástrica se producía la curación de un 65 % de los mismos al cabo de 2 semanas comparado con un 17 % de curación en el grupo control. En otro estudio, Gibinski,⁽⁷⁰⁾ en 77 úlceras gastroduodenales, observó la curación mediante las prostaglandinas en un 65 % comparado con el 46 % en el grupo placebo.

TRATAMIENTO CON POLIPEPTIDOS

Secretina

Demling, en 1964,⁽⁷¹⁾ empleó por primera vez la secretina en el tratamiento de la úlcera duodenal. Dicho polipéptido inhibe la secreción ácida estimulada por la pentagastrina, estimula la producción de moco gástrico y aumenta la circulación en el antro gástrico.^(72, 73) En las ratas fue demostrado que la secretina inhibe la hiperplasia de las células parietales inducida por la administración prolongada de pentagastrina.⁽⁷⁴⁾ Dicha sustancia produce una hipoplasia de las células oxínticas cuando se las administra en forma prolongada. El inconveniente de la misma es que debía ser empleada cada 2 ó 3 horas, ya sea por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa. Últimamente se han conseguido preparados de acción lenta que duran de 9 a 10 horas y que pueden ser inyectados en forma intramuscular. Los resultados con esta terapéutica son contradictorios. Grossman y su grupo no encuentran ninguna diferencia apreciable con respecto a los tratados con placebo.⁽⁷⁶⁾ Demling,^(77, 78) usando secretina de liberación lenta, encontró una total curación de úlceras duodenales después de 2 semanas de tratamiento. Es importante lograr una mayor experiencia con esta sustancia para poder obtener resultados categóricos.

Somatostatina

La Somatostatina es un tetradecapéptido que ha sido encontrado en el diencéfalo y que ejerce una acción inhibitoria sobre la somatofina, la tirotrófina, la insulina y el glucagón. Se la ha hallado a nivel del estómago. Dicha sustancia inhibe la acción de la gastrina antral y ejerce un

efecto directo sobre las células oxínticas y pépticas, inhibiendo la secreción de las mismas.

Este polipéptido disminuye la circulación gástrica, especialmente a nivel del cuerpo,⁽⁷⁹⁾ e inhibe casi totalmente la secreción pancreática.⁽⁸⁰⁾ Mediante el empleo de esta sustancia ha sido posible evitar la producción de stress en las ratas.^(81, 82) Con la somatostatina se ha observado una curación más rápida tanto de las úlceras agudas como de las crónicas sangrantes. En algunos síndromes de Zollinger Ellison se ha demostrado la reducción casi total de la secreción ácida, sin que se altere mucho la producción de gastrina.^(83, 84) No se sabe exactamente cómo actúa esta sustancia, y hasta ahora todos los estudios que se han realizado en el tratamiento de úlceras gastroduodenales están a nivel experimental. Aún no se puede extraer ninguna conclusión terapéutica efectiva para su uso clínico diario.

TABLA 1
Úlceras secundarias

Causa	Etiología
Vascular	— Arteriosclerosis — Arteritis — Úlcera de Dieulafoy
Neurovascular	— Úlcera de stress — Enfermedad del sistema nervioso central — Grandes quemaduras
Endocrina	— Síndrome de Zollinger Ellison — Poliadenomatosis (síndrome de Wermer) — Tumores paratiroides
Hepática	— Cirrosis
Medicamentosa	— Aspirina — Antirreumáticos — Corticoides — Reserpina
Posquirúrgica	— Úlcera péptica yeyunal
Por lesión directa	— Úlcera después de una polipeptomía o de una gran biopsia

BIBLIOGRAFIA

- Gheorghiu, Th. (Edt.): "Experimental ulcer". Ed. Witzstock, Baden-Baden, 1975.
- Eusterman, G. B.; Balfour, D. C.: "The stomach and duodenum". Saunders, Filadelfia, 1935.
- Ivy, A. C.; Grossman, M. J.; Bachrach, W. H.: "Peptic ulcer". Blakiston, Filadelfia-Toronto, 1950.
- Oh, M.; Ito, Y.; Kumagai, F.; Tanaka, Y.; Yoshikawa, K.; Miho, O.; Kijima, M.: "A possible dual control mechanism in the origin of peptic ulcer - a study on ulcer location as affected by mucosa and musculature". Gastroenterology, 57:281, 1969.
- Stadelmann, O.; Miederer, S. E.: "Die Magensekretion: Physiologie, Pathophysiologie, Bestimmungsmethoden und klinische Bedeutung". Schweiz. Apoth.-Ztg., 108:1, 1970.
- Dippy, J. E.; Rhodes, J.; Cross, S.: "Bile reflux in gastric ulcer: The effect of smoking, metoclopramide and carbenoxolone sodium". Curr. Med. Res. Opinion, 9:569, 1973.
- Gheorghiu, Th.: "Aggression and Protection in der Ulzerogenese". En "Peptische Läsion im Lichte von Aggression und Protektion". Ed. Witzstock, Baden-Baden, 1978.
- Wormsley, K. C.: "Aggression and Protection in the Pathogenesis of Duodenal Ulceration - Perspectives". En "Peptische Läsion im Lichte von Aggression und Protektion" Witzstock, Baden-Baden, 1978.
- Rhodes, J.; Calcraft, B.: "Aetiology of gastric ulcer with special reference to the roles of reflux and mucosal damage". Clinics Gastroent., 2:227, 1973.

10. Ivey, K. J.; Den Besten, L.; Clifton, J. A.: "Effect of bile salt on ionic movements across the human gastric mucosa". *Gastroenterology*, 59:683, 1970.
11. Rovelstad, R. A.: "The incompetent pyloric sphincter. Bile and mucosal ulceration". *Am. J. Dig. Dis.*, 21:165, 1976.
12. Fisher, R. S.; Boden, G.: "Reversibility of pyloric sphincter dysfunction in gastric ulcer". *Gastroenterology*, 69:591, 1975.
13. Aeberhard, P.; Bedi, B. S.: "Effects of proximal gastric vagotomy followed by total vagotomy on postprandial and fasting myoelectrical activity of the canine stomach and duodenum". *Gut*, 8:515, 1977.
14. Gheorghiu, Th.; Frotz, H.; Klein, H. J.; Hübner, G.: "Das hepatogene Ulcus, Magenschleim und Ulzerogenese". Ed. Witzstock, Baden-Baden, 1974.
15. Gottschalk, A.: "Correlation between composition, structure, shape and function of a salivary mucoprotein". *Nature*, 186:959, 1960.
16. Lipkin, M.; Bell, B.: "Cell proliferation". En "Handbook of physiology". Vol. V, Sec. 6. Am. Physiological Soc., Washington, 1968.
17. Lipkin, M.: "Cell proliferation and ulcer formation". En "Experimental ulcer". Witzstock, Baden-Baden, 1975.
18. Lipkin, M.: "Fortschritte auf dem Gebiet gastrointestinaler Karzinoma". *Leber Magen Darm*, 3:49, 1973.
19. Klein, H. J.; Frotz, H.; Gheorghiu, Th.: "Mechanism of action of carbenoxolone. Autoradiographic study of proliferation in vitro of epithelial cells from gastric mucosa of carbenoxolone treated patients". En "Fourth Symposium on Carbenoxolone". Butterworth, Londres, 1975.
20. Demling, L.; Classen, M.: "The influence of gastrointestinal hormones on local blood flow and H-ion concentration of the human gastric mucosa". En "Physiology of gastric secretion". Universitetsforlaget, Oslo, 1968.
21. Wormsley, K. G.: "Response to duodenal acidification in man". *Scand. J. Gastroent.*, 8:717, 1969.
22. Tympner, F.; Domschke, W.; Domschke, S.; Schleyerbach, R.; Lingenberg, G.; Demling, L.: "Response to graded doses of synthetic secretin with depot carrier on the gastric and pancreatic secretion in man". Abstracts of the 5th World Congress of Gastroenterology, Mexico, 1974.
23. Klein, H. J.; Gheorghiu, Th.; Hübner, G.; Eder, M.: "Zur Pathogenese stressbedingter Magenulzera. Morphologische und pathophysiologische Untersuchungen an Ratten in Zwangshaltung". *Virchows Arch. Path. Anat. Abt.*, A352:195, 1971.
24. Demling, L.; Rösch, W.: "Peptisches Ulkus". En "Handbuch der Inneren Medizin". Bd. 3, 2. Teil, 9. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg, 1974.
25. Cocceani, F.; Pace-Asciac, C.; Volta, F., y col.: "Effect of nerve stimulation on prostaglandin formation and release from the rat stomach". *Am. J. Physiol.*, 213:1056, 1967.
26. Bennet, A.; Murray, J. C.; Wyllie, J. H.: "Occurrence of PGE₂ in the human stomach and the study of its effects on human isolated gastric muscle". *Br. J. Pharmacol.*, 32:339, 1968.
27. Dozois, R. R.; Thompson, C. J.: "Presence of prostaglandins E₂ and A₂ in canine gastric secretions". *Life Sci.*, 15:975, 1974.
28. Bennet, A.; Flesher, B.: "Prostaglandins and the gastrointestinal tract". *Gastroenterology*, 59:790, 1970.
29. Robert, R.: "Effects of prostaglandins on the stomach and the intestine". *Prostaglandins*, 6:523, 1974.
30. Dousa, T. P.; Dozois, R. R.: "Interrelationship between histamine, prostaglandins and cyclic AMP in gastric secretion: A hypothesis". *Gastroenterology*, 73:904, 1977.
31. Vane, J. R.: "Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs". *Nature*, 231:232, 1971.
32. Gershon, S.; Shaw, F. H.: "Propionyl atropine methyl nitrate in the symptomatic treatment of peptic ulcer". *M. J. Australia*, 45: 605, 1958.
33. Grimson, K. S.; Lyons, C. K.; Reeves, R. J.: "Clinical trial of Banthine in 100 patients with peptic ulcer". *JAMA*, 143:873, 1950.
34. Lorber, S. H.; Shay, H.: "The effect of dibutoline on nocturnal gastric secretion of ulcer patients". *Am. J. M. Sc.*, 222:82, 1951.
35. McHardy, G.: "Prolonged action anticholinergic drugs". *Gastroenterology*, 38:475, 1960.
36. Ludwig, H.: "Behandlung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni mit LS 519, eine Doppelblindstudie". *Therapiewoche*, 27: 1664, 1977.
37. Roth, J. L.; Wechsler, R. L.; Bockus, H. L.: "Hazards in the use of anticholinergic drugs in the management of peptic ulcer disease". *Gastroenterology*, 31:493, 1956.
38. Peterson, W. L.; Sturdevant, R. A.; Franke, H. D.; Richardson, C. T.; Isenberg, J. I.; Elashoff, J. D.; Sones, J. Q.; Gross, R. A.; McCallum, R. W.; Fordtran, J. S.: "Healing of duodenal ulcer with and antacid regimen". *N. Engl. J. Med.*, 297:341, 1977.
39. Blum, A. L.; Siewert, R.: "Konservative Ulkustherapie-Prinzipien und Altbewährtes". En "Peptische Läsion im Lichte von Aggression und Protektion". Witzstock, Baden-Baden, 1978.
40. Lorenz, W.; Barth, H.; Trold, H.; Rohde, H.: "Therapie mit H₂-Rezeptorblockern: Biologische Begründung der Therapie". En "Peptische Läsion im Lichte von Aggression und Protektion". Witzstock, Baden-Baden, 1978.
41. Malchow, H.; Sewing, K. F.; Albinus, M.; Horn, B.; Schomerus, H.; Dölle, W.: "Cimetidin in der stationären Behandlung des peptischen Ulkus. I. Wirkung auf die Heilung des Ulcus duodeni". *Dt. med. Wschr.*, 103:149, 1978.
42. Sewing, K. F.; Malchow, H.; Albinus, M.; Horn, B.; Schomerus, H.; Dölle, W.: "Cimetidin in der stationären Behandlung des peptischen Ulkus. II. Doppelblindstudie bei ulcus ventriculi". *Dt. med. Wschr.*, 103:152, 1978.
43. Peto, R.; Pike, M. C.; Armitage, P.; Breslow, N. E.; Cox, D. R.; Howard, S. V.; Mantel, N.; McPherson, K.; Peto, J.; Smith, P. G.: "Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. Analysis and Examples". *Br. J. Cancer*, 35:1, 1977.
44. Blackwood, W. S.; Maudgal, D. P.; Pickard, R. G.; Lawrence, D.; Northfield, T. C.: "Cimetidine in duodenal ulcer". *Lancet*, II, 174, 1976.
45. Gray, G. R.; McKenzie, I.; Smith, I. S.; Crean, G. P.; Gillespie, G.: "Oral cimetidine in severe duodenal ulceration". *Lancet*, I, 4, 1977.
46. Hetzel, D. J.; Taggart, G. J.; Hansky, J.; Hecker, R.; Shearman, D. J.: "Cimetidine in the treatment of duodenal ulcer". *Med. J. Aust.*, I, 317, 1977.
47. Hunt, R. H.; Vincent, S. H.; Milton-Thompson, G. J.; Pounder, R. E.; Taylor, R.; Misiewicz, J. J.; Golding, P. L.; Colin-Jones, D. G.: "Cimetidine in the treatment of gastric ulcer". En "Cimetidine". *Experta Medica*, Amsterdam-Oxford, 1977.
48. Ippoliti, A. F.; Sturdevant, R. A.; Isenberg, J. I.; Binder, M.; Camacho, R.; Cano, R.; Cooney, C.; Kline, M. M.; Koretz, R. L.; Meyer, J. H.; Samloff, I. M.; Schwabe, A. D.; Strom, E. A.; Valenzuela, J. E.; Wintroub, R. H.: "Cimetidine versus Intensive Antacid Therapy for Duodenal Ulcer. A Multicenter Trial". *Gastroenterology*, 74:393, 1978.
49. Dronfield, M. W.; Batchelor, A. J.; Larkworthy, W.; Langman, M. J.: "Cimetidine - Maintenance Treatment and Adverse Effects". En "Peptische Läsion im Lichte von Aggression und Protektion". Witzstock, Baden-Baden, 1978.
50. Hall, W. H.: "Breast changes in males on cimetidine". *N. Engl. J. Med.*, 295:841, 1976.
51. White, M. C.; Gore, M.; Jewell, D. P.: "Long-term Endocrine Function on Cimetidine". En "Peptische Läsion im Lichte von Aggression und Protektion". Witzstock, Baden-Baden, 1978.
52. Ufberg, M. H.; Brooks, C. M.; Bosanac, P. R.; Kintzel, J. E.: "Transient neutropenia in a patient receiving cimetidine". *Gastroenterology*, 73:635, 1977.
53. Delaney, J. C.; Ravey, M.: "Cimetidine and mental confusion". *Lancet*, II, 719, 1977.
54. Robinson, T. J.; Mulligan, T. O.: "Cimetidine and mental confusion". *Lancet*, II, 719, 1977.
55. Domschke, W.; Domschke, S.; Classen, M.; Demling, L.: "Therapie des peptischen Ulkus mit Carbenoxolon: Biologische Begründung". En "Peptische Läsion im Lichte von Aggression und Protektion". Witzstock, Baden-Baden, 1978.
56. Domschke, W.; Domschke, S.; Classen, M.; Demling, L.: "Some properties of mucus in patients with gastric ulcer. Effect of treatment with carbenoxolone sodium". *Scand. J. Gastroent.*, 7:647, 1972.
57. Gottschalk, A.: "Correlation between composition, structure, shape and function of a salivary mucoprotein". *Nature*, 186:949, 1960.
58. Schrager, J.: "The chemical composition and function of gastrointestinal mucus". *Gut*, 11:450, 1970.
59. Croft, D. N.; Pollock, D. J.; Coghill, N. F.: "Cell loss from human gastric mucosa measured by the estimation of deoxyribonucleic acid in gastric washings". *Gut*, 7:333, 1966.
60. Demling, L.; Croft, D. N.: "Gastric epithelial cell turnover, mucus production, and healing of gastric ulcer with carbenoxolone". *Gut*, 18:817, 1977.
61. Doll, R.; Hill, I.; Hutton, C. F.; Underwood, D. J.: "Clinical trial of triterpenoid liquorice compound in gastric and duodenal ulcer". *Lancet*, 2, 793, 1962.
62. Croft, D. N.: "Gastritis - cell turnover studies". En "Topics in Gastroenterology". Blackwell, Oxford-Londres, 1973.
63. Lipkin, M.: "Carbenoxolone sodium and the rate of extrusion of gastric epithelial cells". En "Carbenoxolone Sodium". Butterworth, Londres, 1970.
64. Goodier, T. E.; Horwich, L.; Galloway, R. W.: "Morphological observations on gastric ulcers treated with carbenoxolone sodium". *Gut*, 8:544, 1967.
65. Gheorghiu, Th.; Frotz, H.; Klein, H. J.: "Experimentelle und klinische Untersuchungen zum Mechanismus der Carbenoxolonwirkung. I. Einfluss von Carbenoxolon auf die Magensaft-Mucossekretion der Ratte". *Verh. Dt. Ges. Inn. Med.*, 77:511, 1971.
66. Ronsky, R.; Fric, P.; Huslarova, A.; Malis, F.; Josifko, M.: "Klinische Doppelblindstudie mit Carbenoxolon beim Ulcus pepticum ventriculi et duodeni". En "Peptische Läsionen im Lichte der Aggression und Protektion". Witzstock, Baden-Baden, 1978.
67. Archambault, A.; Farley, A.; Gosselin, D.; Martin, F.: "Multicenter double-blind study of Duogastron in the treatment of duodenal ulcers". En "4th Symposium on Carbenoxolone". Butterworth, Londres, 1975.
68. Davies, W. A.; Reed, P. L.: "Controlled trial of Duogastrone in duodenal ulcer". *Gut*, 18:78, 1977.

69. Karim, S. M.; Fung, W. P.: "Effects of some naturally occurring prostaglandins and synthetic analogs on gastric secretion and ulcer healing in man. Advances in Prostaglandin and Thromboxane Research". Raven Press, Nueva York, 1976.
70. Gibinski, K.; Rybicka, J.; Mikos, E., y col.: "Double-blind clinical trial on gastroduodenal ulcer healing with prostaglandin E₂ analogues". *Gut*, 18:636, 1977.
71. Demling, L.: "Diskussionsbemerkung". En "Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas". Schattauer, Stuttgart, 1964.
72. Grossman, M. I.: "Treatment of duodenal ulcer with secretion: A speculative proposal". *Gastroenterology*, 50:912, 1966.
73. Demling, L.; Koch, H.; Classen, M.: "The influence of pentagastrin and secretin on the pH in the duodenum". *Acta Hepato-gastroenterol.*, 19:186, 1972.
74. Stanley, M. D.; Coalson, R. E.; Grossman, M. I.; Johnson, L. R.: "Influence of secretin and pentagastrin on acid secretion and parietal cell numbers in rats". *Gastroenterol.*, 63:264, 1972.
75. Grossman, M. I.: "Gastrointestinal hormones: Some thoughts about clinical applications". *Scand. J. Gastroent.*, 7:97, 1972.
76. Isenberg, J. I.; Grossman, M. I.: "Experience with synthetic secretin in the treatment of duodenal ulcer". *Am. J. Dig. Dis.*, 21:921, 1976.
77. Demling, L.; Domschke, W.; Domschke, S.; Belohlavek, D.; Baenkler, H. W.; Frühmorgen, P.; Lingenberg, G.; Wünsch, E.; Jäger, E.: "Treatment of duodenal ulcer with a long-acting synthetic secretin: A pilot trial". *Acta Hepato-gastroent.*, 22:310, 1975.
78. Demling, L.; Domschke, W.; Riemann, J. F.; Domschke, S.; Ruppin, H.; Junge, O.; Wünsch, E.: "Gastrointestinal effects of long-term treatment of duodenal ulcer with depot-secretin: clinical, secretory, ultra-structural, and enzymatological aspects". *Scand. J. Gastroent.*, 11. Supl. 42, 135, 1976.
79. Koch, H.: "Peptidhormone in der Therapie des peptischen Ulkus". En "Peptische Läsionen im Lichte von Aggressionen und Protektion". Witzstrock, Baden-Baden, 1978.
80. Domschke, S.; Domschke, W.; Rösch, W.; Konturek, S. J.; Sprügel, W.; Mitznegg, P.; Wünsch, W.; Demling, L.: "Inhibition by somatostatin of secretin-stimulated pancreatic secretion in man: A study with pure pancreatic juice". *Scand. J. Gastroent.*, 12:59, 1977.
81. Zierden, E.; Hengst, K.; Wagner, H.; Gerlach, U.: "Inhibition of stress ulcer formation with somatostatin in rats". *Res. Exp. Med.*, 168:199, 1976.
82. Schwille, P. O.; Putz, F.; Thun, R.; Schnellerer, W.; Draxler, G.; Lang, G.: "Anti-stress ulcer and ant-secretory effects of somatostatin in rats". *Acta Hepato-gastroenterol.*, 24:259, 1977.
83. Mattes, P.; Raptis, S.; Heil, Th.; Rasche, H.; Scheck, R.: "Extended somatostatin treatment of a patient with bleeding ulcer". *Horm. Met. Res.*, 7:508, 1975.
84. Bauer, H.; Welsch, K. H.; Brückner, W.; Londong, W.; Holle, F.: "Somatostatin in abdominal surgery". Vortrag: International Symposium on Somatostatin. Freiburg, 1977.
85. Kayasseh, L.; Cyr, K.; Stalder, G. A.; Allgöwer, M.: "Somatostatin als konservative Therapie bei akuter Ulcusblutung". *Z. Gastroenterol.*, 15:91, 1977.