

EVALUACION DE LA PIRENZEPINA

RESUMEN

Se procedió a la evaluación de la Pirenzepina en una prueba randomizada doble ciego, sobre 11 pacientes con úlcera péptica. El porcentaje de cicatrización fue mayor en los que tomaron droga activa y éstos también se aliviaron antes que los que tomaron placebo.

La gastrinemia descendió al cabo de las 4 semanas en forma más acentuada en el grupo verum. En la acidimetría no se encontraron diferencias importantes entre ambos grupos.

La totalidad de los que tomaron droga activa presentaron efectos colaterales indeseables. No se detectó toxicidad de ningún tipo.

La Pirenzepina apareció en los últimos años como un fármaco eficaz en el tratamiento de la úlcera péptica, produciendo cicatrización y rápida desaparición de los síntomas, demostrado en diversas pruebas doble ciego y comparadas con carbenoxolona y cimetidina.^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 19, 20)

La Pirenzepina (gráfico 1) es un compuesto tricíclico con propiedades fisicoquímicas diferentes a las de otros tricíclicos de acción nerviosa central, v.g. la imipramina. La hidrofilia, su característica más notoria, impide su pasaje a través de la barrera hematoencefálica y consecuentemente sus efectos sobre el sistema nervioso central.^(9, 10, 11)

La experimentación animal demostró que la administración prolongada del fármaco disminuye el número de células G productoras de gastrina e hipoplasia de células parietales. La población disminuida de células G reducirá la producción de gastrina con la consiguiente hipoplasia de células parietales y finalmente la merma de la secreción clorhidropéptica.⁽¹²⁾

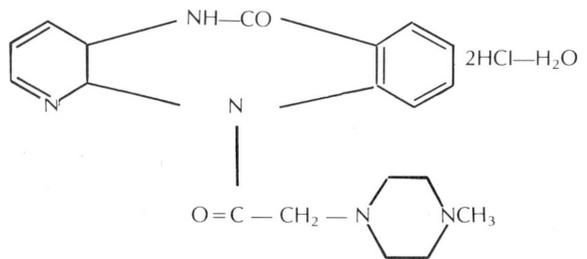


Gráfico 1. Diclorhidrato de pirenzepina.

En la actualidad se sabe que la Pirenzepina es un anticolinérgico como la atropina; que hay dos tipos de receptores muscarínicos y que a diferencia de ésta bloquearía en forma selectiva a un solo tipo de estos receptores; los llamados receptores muscarínicos M1. Las células parietales de la mucosa gástrica tienen receptores M1 y de otro tipo; de la estimulación, interacción y bloqueo de esos receptores depende la secreción gástrica (gráfico 2).^(13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21)

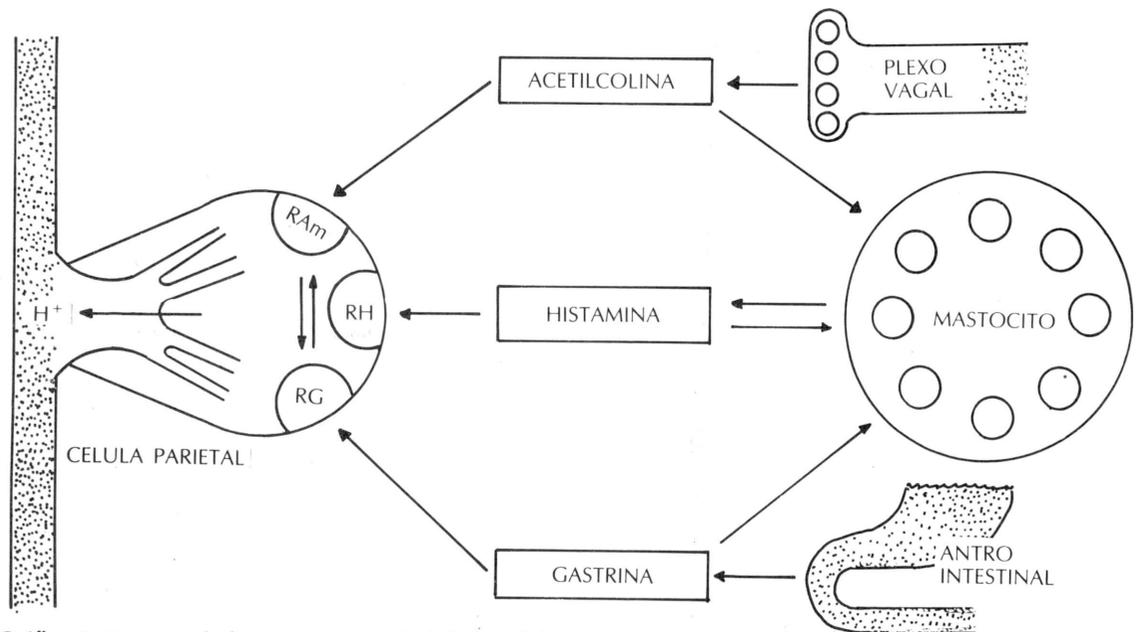


Gráfico 2. Esquema de los receptores a nivel de la célula parietal (Lorenz).

* Docente autorizado. Medicina Interna "D".

OBJETIVO

- Determinar si el fármaco desciende la gastrinemia en condiciones basales.
- Determinar si el fármaco es capaz de disminuir la secreción gástrica de ácido clorhídrico.
- Determinar si el fármaco hace disminuir los síntomas de la úlcera péptica.
- Determinar en qué medida la Pirenzepina cicatriza la úlcera.
- Evaluar las manifestaciones desagradables.
- Evaluar la toxicidad hepática, renal y medular ósea y las alteraciones sobre el metabolismo glúcido, lipídico y del ácido úrico.

MATERIALES Y METODOS

El estudio se realizó sobre una muestra de 11 pacientes, 8 varones y 3 mujeres, cuyas edades oscilaron entre 23 y 67 años, siendo 47,2 años la edad promedio. Seis (54 %) consultaron por dolor en epigástrico, 4 (36 %) por hemorragia digestiva alta y 1 por acidismo y vómitos.

A todos se les confeccionó una historia clínica previa. Se les practicó una endoscopia digestiva alta con un panendoscopio de visión prógrada de la firma Olympus modelo GIF P2, estudio seriado esófago-gastro-duodenal, dosaje de gastrina mediante RIA, glucemia, uremia, creatinina, TGP, TGO, Gamma g T, lípidos, hemograma y recuento de plaquetas; además de análisis de orina y acidimetría gástrica en condiciones basales y posestimulación con histamina clorhidrato 0,025 mg/kg/peso. El pH se midió con cinta colorimétrica, todo esto antes de iniciar el tratamiento y al finalizar el mismo.

De los 11 pacientes, 4 eran alcohólicos, ingerían más de 100 g/día de alcohol; 5 (46 %) fumaban (10 a 20 cigarrillos por día), 3 consumían habitualmente ácido acetil salicílico, 1 antiinflamatorios no esteroideos y 6 negaron el uso de medicamentos.

En 6 pacientes (54 %) se diagnosticó úlcera gástrica y en los otros 5 (46 %) úlcera duodenal.

Distribuidos al azar, doble ciego, 5 tomaron droga activa; 100 mg diarios durante la primera semana y 50 mg durante las 3 semanas subsiguientes, repartidos en dos tomas 10 minutos antes del almuerzo y cena. Los 6 restantes tomaron placebo.

Todos continuaron con la dieta habitual exenta de irritantes gástricos (alcohol, tabaco, café, A.A.S., picantes).

Al finalizar cada semana se les realizó control clínico a los efectos de detectar manifestaciones indeseables y modificaciones de los síntomas.

RESULTADOS

Con el examen radiológico y endoscópico pre y postratamiento se pudo determinar: cicatrización total en 3 (60 %), parcial en 1 (20 %) y otro sin respuesta de los

que tomaron Pirenzepina; en tanto que la cicatrización fue completa en 2 (33 %), parcial en 1 (16 %) y sin respuesta 3 (50 %) de los que tomaron placebo.

La gastrinemia descendió en todos los pacientes independientemente de que hayan o no ingerido droga activa (gráfico 3). El descenso fue mínimo en 3 e importante en 2 de los que tomaron placebo; en cambio fue muy marcado en 3, evidente en otro y leve en el último de los que tomaron droga activa (gráficos 4 y 5).

El volumen del jugo gástrico en ayunas disminuyó en 3 casos, no se modificó en uno y aumentó en otro del grupo verum. En los que tomaron placebo disminuyó en 4, aumentó discretamente en 1 y el restante no se pudo evaluar (tabla 1).

El pH del jugo gástrico en ayunas aumentó en 2, no se modificó en 2 y disminuyó en 1 de los que tomaron droga activa. En el otro grupo no aumentó en ningún caso, disminuyó en 3 y no se modificaron los restantes.

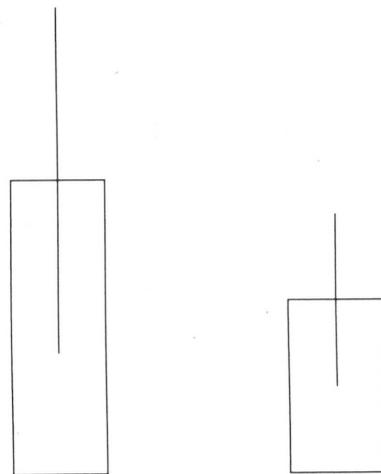


Gráfico 3. Niveles de gastrina pretratamiento (izquierda) y postratamiento (derecha).

El débito ácido poshistamina del grupo verum se redujo en 2, aumentó en 1 y no se modificó en 2. En el grupo placebo sucedió exactamente lo mismo.

El alivio de los síntomas, especialmente el dolor, se apreció en los 2 grupos; los que tomaron droga activa estuvieron libres de molestias a los 5 días promedio y 12 días promedio los de placebo.

Siete pacientes del lote presentaron manifestaciones desagradables. De ellos, 5 ingirieron Pirenzepina, vale decir, 100 % del grupo verum.

El aumento del apetito (66 %), sequedad de boca y aumento del número de deposiciones fueron los efectos indeseables más comunes.

En ninguno de los pacientes se hallaron alteraciones hematológicas, renales, hepáticas y tampoco del metabolismo glúcido, graso y úrico a juzgar por los análisis realizados antes y después de la prueba.

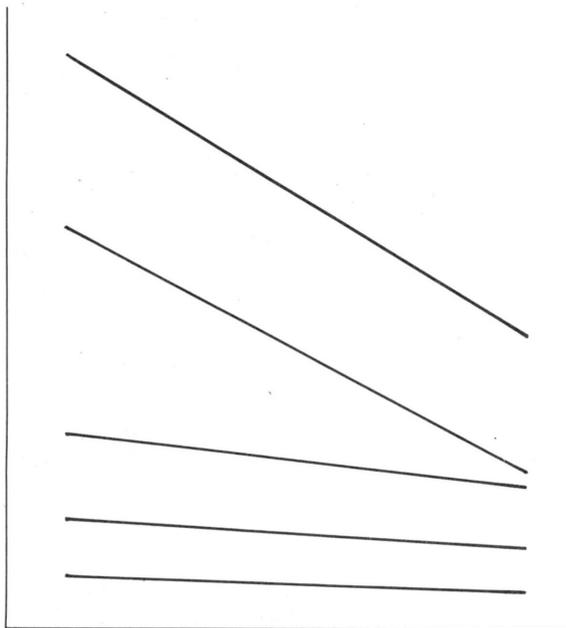


Gráfico 4. Niveles de gastrina pre y postratamiento en el grupo placebo.

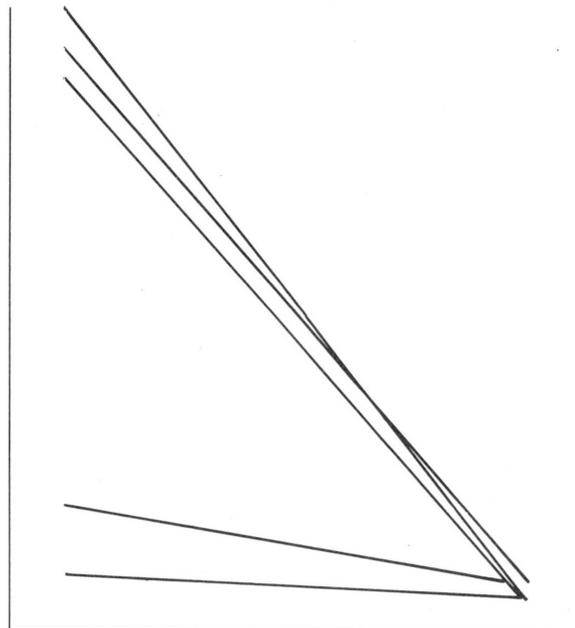


Gráfico 5. Niveles de gastrina pre y postratamiento en el grupo verum.

TABLA 1
Resultados del estudio de la secreción gástrica en ambos grupos

GRUPO VERUM				GRUPO PLACEBO			
Paciente	Volumen	pH	Débito ácido	Paciente	Volumen	pH	Débito ácido
4.1	180 cm ³	3	4,3 Mq/h	1.1	100 cm ³	2	17,7 Mq/h
4.2	80 cm ³	3,5	4,8 Mq/h	1.2	60 cm ³	2	12,5 Mq/h
5.1	15 cm ³	8	8 Mq/h	2.1	37 cm ³	3,5	5,47 Mq/h
5.2	250 cm ³	2,5	25,32 Mq/h	2.2	42 cm ³	3	6,2 Mq/h
6.1	32 cm ³	2	no titula	3.1	320 cm ³	2	32,6 Mq/h
6.2	30 cm ³	2	no titula	3.2	150 cm ³	2	36,4 Mq/h
8.1	120 cm ³	2,5	33,45 Mq/h	7.1	150 cm ³	4	14,9 Mq/h
8.2	15 cm ³	2,5	17,6 Mq/h	7.2	50 cm ³	2,5	1,6 Mq/h
9.1	150 cm ³	2	16,41 Mq/h	10.1	200 cm ³	7	1,2 Mq/h
9.2	90 cm ³	2,5	10,2 Mq/h	10.2	20 cm ³	6	0,6 Mq/h
				11.1	50 cm ³	4	1,01 Mq/h

DISCUSION

Hemos encontrado curación radiológica y endoscópica en 80 % de los que tomaron droga contra 50 % de los del grupo placebo. Este resultado se correlaciona con otros obtenidos en experiencias en las que se utilizó Pirenzepina en dosis más altas.^(9, 4, 2, 6)

El descenso de los niveles séricos de gastrina postratamiento abarcó a todos los pacientes. Separando a los grupos se apreció que el descenso fue mayor en los que tomaron droga activa.

Las células G en el hombre estarían inervadas por fibras vagales estimuladoras e inhibitoras y poseerían receptores muscarínicos de alta y de baja afinidad. Los antagonistas clásicos como la atropina inhiben ambas vías y aumentan los niveles de gastrina, pues la inhibición es prominente. La Pirenzepina bloquea selectivamente la vía estimuladora sin afectar las fibras inhibi-

doras que en consecuencia ejercen su máxima acción reduciendo la secreción de gastrina.⁽²⁰⁾

En el volumen del jugo gástrico en ayunas y en la acidez titulable total antes y después del tratamiento ambos grupos tuvieron igual comportamiento a diferencia de los resultados hallados por otros autores utilizando métodos distintos.^(11, 22)

El alivio de los síntomas, como en todos los trabajos publicados, ha sido mucho más rápido en los que tomaron droga activa.

En la totalidad de los pacientes del grupo verum se produjeron efectos colaterales indeseables; pero hay que resaltar que éstos se detectaron con un interrogatorio muy dirigido y en ningún caso fue necesario suspender el tratamiento.

No se apreció toxicidad alguna.



Foto 1. Seriada esofagogastroduodenal. Paciente del grupo verum pretratamiento.



Foto 2. Imagen endoscópica del mismo paciente también antes de iniciar el tratamiento. Úlcera gástrica aguda.



Foto 3. Radiografía después de 4 semanas de tratamiento en el mismo paciente. Desaparición del nicho ulceroso.



Foto 4. Imagen endoscópica posttratamiento. Cicatriz ulcerosa.

BIBLIOGRAFIA

- 1 TESSORE, R.; GOROSTIAGA, L. M.: Evaluación terapéutica con Pirenzepina en úlceras gastroduodenales. V Congreso Nacional de Gastroenterología F.A.G.E. Actas, 1, 18, 82.
- 2 FONTAN, A.; WYNBERGH, W.; GIMENEZ, E.: Evaluación clínica de la Pirenzepina en el tratamiento de la úlcera péptica. V Congreso Nacional de Gastroenterología F.A.G.E. Actas, 1, 19, 82.
- 3 CORTI, R.; OUTEDA, L., y otros: Estudio doble ciego de Pirenzepina vs. placebo en pacientes ulcerosos duodenales. V Congreso Nacional de Gastroenterología F.A.G.E. Actas, 1, 19, 82.
- 4 FONTAN, A.; GIMENEZ, E., y otros: Estudio doble ciego de la Pirenzepina en el tratamiento de la úlcera péptica. V Congreso Nacional de Gastroenterología F.A.G.E. Actas, 1, 21, 82.
- 5 ISHIMORE, A., y YAMAGATA, S.: Double-blind controlled clinical study of pirenzepine on gastric ulcer and duodenal ulcer. Symposium: Advances in Gastroenterology with the selective Antimuscarini Compound-Pirenzepine. Abstracts, 46, 82.
- 6 CHIERICHETTI, D., y CONCIATO, G.: El tratamiento de la úlcera duodenal y ventricular con Pirenzepina. Un estudio multicéntrico doble ciego. Simposio Internacional sobre Pirenzepina, Titisee, Alemania; recopilación de trabajos, 178-184, 78.
- 7 Estudio doble ciego en el tratamiento de la úlcera duodenal: Pirenzepina contra placebo. Simposio Internacional sobre Pirenzepina, Titisee, Alemania; recopilación de trabajos, 208-215, 78.
- 8 MITTELSTAEDT, A.; ZILLY, A., y col.: Primeros resultados de un estudio comparativo controlado entre cimetidina y Pirenzepina en 45 pacientes con úlcera ventricular o duodenal. Simposio Internacional sobre Pirenzepina, Titisee, Alemania; recopilación, 235-238, 78.
- 9 PULPEIRO, A.; YUFE, G., y col.: Evaluación de Pirenzepina en la cicatrización de la úlcera gástrica y duodenal. Trabajos de investigación Laboratorios Bernabó.
- 10 MUSI, A.; CORTI, R., y otros: Tendencias actuales en la terapéutica con bloqueadores muscarínicos M1. *Revista Respuesta Científica* (en prensa).
- 11 EINIG, D.: Un nuevo inhibidor de la secreción. *Therapiewoche*, 27:1630-1638, 1977.
- 12 LEHY, T.; BONFILS, S., y col.: Effect de l'administration prolongee d'un antisécrotoire gastrique: le pirenzepin, sur les population cellulaires de l'estomac de rat. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, 2:1001-1009, 1978.
- 13 HAMMER, R.: Estudio de combinación con Pirenzepina en el receptor muscarínico. Simposio Internacional sobre Pirenzepina, Titisee, Alemania. Recopilación de trabajos, 49-52, 78.
- 14 HAMMER, R.; HULME, E., y col.: La Pirenzepina distingue entre diferentes subclases de receptores muscarínicos. *Nature*, 283:5742, 1980.
- 15 JENNEWAIN, H. M.: Diferencias farmacológicas entre Pirenzepina y atropina. Simposio Internacional Titisee, Alemania; recopilación, 41-48, 78.
- 16 PARSONS, E.; BLAKEMORE, C., y otros: Estudios farmacológicos sobre el agente antisecretoario gástrico Pirenzepina. Simposio Internacional Titisee, Alemania; recopilación, 26-34, 78.
- 17 GIACHETTI, A.; HAMMER, R.: M1 and M2 muscarinic receptors. Symposium, Compound-Pirenzepine, Estocolmo, 1982.
- 18 JAUP, B. H.: Results of clinical pharmacology of antimuscarinic compound. Symposium, Estocolmo, 1982.
- 19 Pirenzepine vs. Placebo in the treatment of duodenal ulcer. Estudio multicéntrico francés. Symposium Compound-Pirenzepine, Estocolmo, 1982.
- 20 EVREUX, M.; FRAICS, H.: Pirenzepine and cimetidine in duodenal controlled trial. Symposium, Estocolmo, 1982.
- 21 KOUNTUREK y KRAKOW: Muscarinic control of gastrin release in duodenal ulcer patients. Symposium, Compound-Pirenzepine, Estocolmo, 1982.
- 22 ETIENNE, A., y BRO, B.: The effect of pirenzepine on gastric pH, Symposium, Estocolmo, 1982.