

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ÚLCERA DUODENAL.

Por:

Dr. Rodolfo Valdés Landaburo¹ y Dr. Pedro Miguel Milián Vázquez²

1. Especialista de II Grado en Gastroenterología.
2. Especialista de I Grado en Farmacología. Instructor. ISCM-VC.

Resumen

El *Helicobacter pylori* ha cambiado los conceptos actuales relacionados con la úlcera duodenal. En este trabajo se exponen los aspectos novedosos de la fisiopatología de esta enfermedad y se analizan las medidas generales para el control de la misma, así como la terapia medicamentosa utilizada actualmente, con un análisis profundo de la triple terapia erradicadora del *Helicobacter pylori* y los fármacos que la forman.

Descriptor DeCS:

ULCERA DUODENAL/quimioterapia
AGENTES ANTIULCEROSOS/uso terapéutico
ULCERA DUODENAL/fisiopatología
HELICOBACTER PYLORI/patogenicidad

Subject headings:

DUODENAL ULCER/drug therapy
ANTI-ULCER AGENTS/therapeutic use
DUODENAL ULCER/physiopathology
HELICOBACTER PYLORI/pathogenicity

Hoy es ciencia constituida que la presencia del *Helicobacter pylori* (HP) es casi una condición indispensable cuando se trata de documentar la patogenia y el tratamiento de la úlcera péptica, fundamentalmente la duodenal^{1,2}.

Del género *Helicobacter* se han descrito 11 especies, pero sólo dos tienen significación clínica: *Helicobacter helmi* (*Gastrospillum hominis*) y *Helicobacter pylori*, el más frecuente.

HP es una bacteria gramnegativa, espirilada, helicoidal y con numerosos flagelos y adhesinas, propiedades que le permiten una rápida locomoción, así como su adherencia al epitelio gástrico (su hábitat natural), al que coloniza fundamentalmente en su porción antral. Requiere de un ambiente microaerófilo para su supervivencia, lo que logra, además, por una serie de enzimas y toxinas que también son responsables de la lesión al tracto digestivo³.

Desde el punto de vista epidemiológico, se ha documentado bien que la fuente de infección es el ser humano, y el principal factor de riesgo para adquirir la infección es el nivel socioeconómico durante la infancia, pues existe una alta prevalencia en las comunidades subdesarrolladas o en vías de desarrollo, y se adquiere fundamentalmente por un mecanismo fecal-oral, similar al del virus de la hepatitis A. Varios investigadores^{4,5} han informado que a los 10 años de vida, prácticamente la población infantil en dichos países ha sido infectada, lo que se relaciona estrechamente con la poca disponibilidad de fuentes de agua potable, situación que pudiera explicar la disminución de la prevalencia en los países desarrollados.

Recientemente se han renovado los conocimientos referentes a la fisiopatología de la úlcera duodenal (UD), la cual era atribuida en el pasado al desequilibrio existente entre los factores agresivos y defensivos de la mucosa gastroduodenal; existen particularidades que hacen que predominen los primeros sobre los segundos, y que en la actualidad se han matizado con los aspectos que pretendemos analizar en esta publicación.

Se sabe perfectamente que es una enfermedad multifactorial y poligenética, y se considera que la hipersecreción ácida es un factor clave en su patogenia, fundamentalmente en casos de hiperpepsinogenemia I, confiable marcador subclínico de predisposición genética a sufrir UD⁶. Los factores ambientales parecen influir decisivamente en el establecimiento de la enfermedad, y en este contexto tiene capital importancia la infección por HP, que se suma a los habitualmente conocidos mecanismos que incrementan la secreción ácida.

No se pueden considerar las novedades fisiopatológicas de la UD, sin antes analizar la problemática del proceso inflamatorio que por excelencia predomina en los pacientes con esta entidad: la gastritis crónica. Este proceso histopatológico condiciona una serie de alteraciones morfofuncionales en el segmento gastroduodenal, que condicionan alteración de los mecanismos defensivos y de reparación celular.

La gastritis crónica antral causada por la infección del HP es el primer elemento fisiopatológico que ocurre. El fenómeno inflamatorio de la mucosa gástrica es la consecuencia de la interacción de los factores bacterianos y la respuesta inmunológica del paciente. Histológicamente hay un intenso infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares neutrófilos; estos últimos elementos sanguíneos son activados por la interleucina 8 y, consecuentemente, liberan enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno, lesivos potentes de la membrana celular^{7,8}.

El incremento en la expresividad de diversas citocinas y otros mediadores inflamatorios en el contexto de la gastritis, influyen poderosamente sobre la fisiología gástrica⁹. HP lesiona directamente las células D antrales, al colonizar precisamente la región antral del estómago, de forma que el papel inhibitorio de la somatostatina sobre la producción de gastrina se pierde, con el consecuente incremento de esta hormona y, por ende, del ácido clorhídrico¹⁰. A esta hipergastrinemia contribuyen, además, la alcalinización consecuente de la alta actividad ureasa de la bacteria y la liberación de un péptido producido por ella que estimula la secreción de pepsinógeno I; igualmente, la interleucina 1 incrementa los niveles de gastrina con todas sus consecuencias⁶.

Ya se ha comentado que la bacteria contiene una gran cantidad de enzimas y toxinas que debilitan las defensas mucosales, con una consecuente disminución de moco y bicarbonato mediado por las proteasas y glicosidasas que alteran el componente proteico carbohidratado de la molécula de mucina. Por otra parte, la ureasa desdobra la urea que transfunde el lumen gástrico en dióxido de carbono e hidróxido de amonio, y este último es causante de lesión mucolítica directa al epitelio¹¹. Algunos investigadores han demostrado que más del 60 % de las cepas de HP producen una citotoxina vacuolizante, codificada por el gen *vacA*, presente en la totalidad de las cepas. Otro gen, el *CagA*, codifica la síntesis de otra proteína citotóxica, y deben concurrir ambos genes para originar un fenotipo de la bacteria que se asocia a la úlcera péptica⁵.

Recientemente se ha podido documentar que una proteína del grupo "heat shock proteins" posee un gran potencial inmunógeno y ha sido implicada en los mecanismos de defensa intracelulares². En la úlcera duodenal se ha documentado que existe un vaciamiento gástrico rápido, con una mayor exposición de la mucosa duodenal al contenido ácido. Este hecho es un factor condicionante para que se instale una metaplasia gástrica en el duodeno, lo cual implica una migración del HP desde el antro gástrico hacia el duodeno; mediante la generación de amonio disminuye la viscosidad del moco y, por tanto, la capacidad defensiva de la mucosa, por lo que la bacteria se adhiere al epitelio. Esto favorece la liberación de toxinas, como la citotoxina vacuolizante, que por una parte produce erosiones y ulceraciones y, por otra, activa la respuesta inmune con liberación de citocinas que generan radicales libres^{8,12-14} y facilitan la actuación de los factores agresivos (ácido y pepsina) por el debilitamiento de la barrera mucosa. Existe, además, una falla en la reparación celular consecutiva a diversos mecanismos; en este sentido se destaca el propio proceso inflamatorio. El hábito de fumar se ha considerado también como un importante contribuyente a la perpetuación de la enfermedad; sin embargo, Parasher y colaboradores¹⁵ observaron, en un reciente ensayo clínico, que el tabaquismo por sí mismo no es lo suficientemente ulcerogénico. En este fértil terreno de la duodenitis se origina la úlcera duodenal.

A la luz de los conocimientos actuales, se plantea que casi el 100 % de las úlceras duodenales se deben a la infección por HP; confirman dicha aseveración los resultados alcanzados con la terapia erradicadora, la cual ha logrado reducir el índice de recidiva y las complicaciones^{6,16,17}. Aunque los resultados alentadores de la terapia erradicadora del HP han revolucionado la terapéutica de la úlcera duodenal, consideramos oportunas algunas reflexiones novedosas referentes a la dieta y al modo de vida. Este último aspecto suele resultar muy difícil y escapa a las posibilidades del médico; no obstante, se insistirá en evitar la exposición a factores nocivos, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), el hábito de fumar, la ingestión de bebidas alcohólicas y el estrés, fundamentalmente en aquellos individuos que tienen predisposición genética a padecer úlcera. Los AINES y la nicotina estimulan la secreción de ácido por el estómago, disminuyen el flujo sanguíneo mucosal y la secreción de bicarbonato pancreático, así como la liberación del factor de crecimiento epidérmico, y alteran igualmente la producción de prostaglandinas, las que afectan consecuentemente su acción trófica y cicatrizante. La ingestión de bebidas alcohólicas rompe la barrera mucosal y retarda la curación en aquellos casos en que ya la úlcera está constituida. Durante años se le ha atribuido a la dieta del ulceroso un papel preponderante dentro del tratamiento. Si bien es cierto que la exclusión de determinados alimentos que actúan como secretagogos (café, té, bebidas con cola y alcohol) y otros que producen dispepsia (jugos cítricos, picantes, cebolla, algunas leguminosas, entre otras) posibilitan una ostensible mejoría de los síntomas, no podemos descuidar la importancia que tiene en el plano psíquico no obligar al enfermo a llevar una dieta en extremo restrictiva, que en el peor de los casos puede contribuir a su deterioro nutricional¹⁸. En este sentido, el médico de cabecera y los familiares deben promover el consumo de frutas y vegetales, puesto que al tiempo que promocionamos una cultura alimentaria sana, estamos ofreciendo un aporte importante de vitaminas, minerales y otros oligoelementos, que son importantes en el proceso de cicatrización.

La administración de los alimentos de una forma fraccionada, consumidos en pequeñas proporciones, evitará una excesiva estimulación de las actividades motora y secretora del estómago.

Con respecto a la administración de lácteos, se ha dotado a la leche de un efecto omnipotente en el proceso de cicatrización ulcerosa; sin embargo, es bien conocido por todos los que asistimos a pacientes ulcerosos, que no siempre refieren esa extraordinaria sensación de alivio, fundamentalmente cuando se abusa de su consumo, y se obvia que con posterioridad al inicial efecto neutralizante de este alcalino natural, aparecen, por la hidrólisis de la leche, algunos productos de digestión proteica con efecto secretagogo que estimulan la liberación de gastrina y, consecuentemente, la de ácido clorhídrico. Otros efectos indeseados de la exagerada ingestión de leche son el incremento del aporte de calcio lácteo, que estimula la liberación de acetilcolina y, por tanto, la secreción ácida, así como los síntomas de disconfort abdominal a consecuencia de la hipolactasia, presentes en gran cantidad de pacientes.

El objetivo fundamental de la terapia de la úlcera péptica a corto plazo es aliviar los síntomas y sanar la úlcera; la meta a largo plazo es evitar las recidivas y complicaciones para disminuir la morbilidad y mortalidad, así como reducir el costo de los tratamientos. Son múltiples las estrategias para lograr la cicatrización de las úlceras pépticas; éstas varían desde la administración de antiácidos –que neutralizan directamente el ácido–, hasta los antiseoretos, como los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (ARH₂), las prostaglandinas, los anticolinérgicos, y los inhibidores de la bomba de protones (IBP), así como sustancias citoprotectoras, como el sucralfato y las sales de bismuto¹⁹.

Los anticolinérgicos, debido a su bajo potencial para reducir la secreción de ácido y por la frecuencia elevada de efectos colaterales, no se usan actualmente para la terapia ulcerosa. Las prostaglandinas tampoco constituyen tratamientos de primera línea en pacientes con esta enfermedad, por las escasas evidencias de que aportan beneficios clínicos; se reservan para la prevención de las úlceras duodenales y gástricas en quienes ingieren AINES.

El sucralfato es la sal de hidróxido de aluminio de la sacarosa sulfatada; su efecto fundamental se ejerce cuando se une al cráter ulceroso; además, estimula la producción de moco y bicarbonato al formar complejos con la pepsina. No existe experiencia de su uso en tratamientos de mantenimiento, ni está aprobado su empleo en las úlceras gástricas. Se utiliza en el tratamiento de las úlceras duodenales por no más de ocho semanas. Se administra en dosis múltiples por día,

y los efectos secundarios se limitan a la aparición de estreñimiento debido a la participación del hidróxido de aluminio en su composición¹⁹.

A continuación se realizará un comentario sobre los fármacos antiulcerosos que forman parte del tratamiento erradicador.

Desde la obtención del primer ARH2, la burimamida en 1972, se han incorporado nuevos fármacos a la lista de este grupo de medicamentos, entre los que se encuentran: cimetidina*, ranitidina*, famotidina*, nizatidina*, roxatidina, niperotidina, ebrotidina y lafubidina. (*se sitúan entre las de mayor uso, y la más utilizada es la ranitidina. La ebrotidina se retiró del mercado porque produce hepatotoxicidad)²⁰⁻²⁴.

La histamina es el mediador final común en la secreción ácida gástrica. A pesar de la existencia de mastocitos en la mucosa del estómago, la histamina –responsable de estimular la secreción clorhidropéptica– surge de las células endocrinas presentes en las glándulas oxínticas; estas células expresan, en sus membranas, receptores para la acetilcolina y la gastrina, y pueden secretar histamina al activarse. Cuando la histamina ocupa los receptores H2 situados en la membrana basolateral de la célula parietal secretora de ácido, activa la adenilato ciclasa, se incrementan las concentraciones intracelulares de monofosfato cíclico de adenosina, lo que a su vez activa la bomba de ácido de la célula (H+K+ATPasa), con la consiguiente secreción de hidrogeniones en el lumen gástrico. Está claro que la histamina actúa como un agente o sustancia paracrina en la célula parietal gástrica, y estimula la secreción de ácido^{20,21,25}.

Los ARH2 inhiben competitiva y selectivamente la unión de la histamina a los receptores H2, y logran una disminución de la secreción de ácido por las células parietales; asimismo, inhiben –pero de forma indirecta– la secreción inducida por gastrina, agonistas muscarínicos y otros secretagogos²⁵.

Las dosis administradas son absorbidas rápidamente y de forma casi completa por vía oral. La absorción es discretamente reducida por la administración conjunta con antiácidos y alimentos. Todos los ARH2, con excepción de la nizatidina, están sujetos a un intenso metabolismo mediante el efecto del primer paso por el hígado. La vida media biológica de la ranitidina es mayor que la de la cimetidina, por lo que es efectiva entre 8 y 12 horas. Son eliminadas del organismo por metabolismo hepático, filtración glomerular y secreción tubular renal. Necesitan reajuste de las dosis en pacientes con daño hepático o renal^{20,25}.

Los ARH2 se utilizan en el tratamiento a corto y a largo plazo de la úlcera duodenal y de las úlceras gástricas benignas. Se recomienda una sola dosis a la hora de acostarse. Este régimen de dosificación produce sólo un cambio transitorio de la acidez gástrica; esto reduce las preocupaciones teóricas relacionadas con el sobrecrecimiento bacteriano excesivo, hipogastrinemia prolongada y susceptibilidad a infecciones entéricas. A pesar del pequeño efecto antisecretorio, este régimen terapéutico de dosificación nocturna ha logrado un 75 % de curación de las úlceras duodenales en cuatro semanas, y aproximadamente del 90 % después de las ocho semanas. Es importante señalar que el tratamiento de mantenimiento con ARH2 no produce curación de la úlcera duodenal; cuando el tratamiento se detiene, los síntomas tienden a retornar. Probablemente, tratamientos prolongados con bajas dosis de éstos fármacos disminuyen las posibilidades de complicaciones, como la hemorragia, la perforación o la estenosis del píloro²⁰.

La potencia antisecretora gástrica de los cuatro ARH2 disponibles en Estados Unidos es similar, aunque a diferentes dosis: cimetidina, 800 mg; ranitidina y nizatidina, 300 mg, y famotidina, 40 mg. Todos producen una disminución de la acidez intragástrica dosis dependiente. En la actualidad se suele administrar, con finalidad terapéutica, una dosis completa con el alimento más fuerte o después de éste¹⁹.

La gran unión de la cimetidina al citocromo P450 (CP450) produce alteraciones en el metabolismo hepático de algunos fármacos. Disminuye el metabolismo de la warfarina, difenilhidantoina, teofilina, fenobarbital, diazepam, propranolol e imipramina. La ranitidina y la famotidina lo hacen en menor grado. La cimetidina y la ranitidina reducen el flujo sanguíneo hepático y disminuyen el aclaramiento de la lidocaína. Los ARH2 pueden competir por la secreción tubular renal, elevan los niveles de creatinina sérica en un 15 % y deterioran la secreción de procainamida y teofilina. Como los demás fármacos que disminuyen la acidez gástrica, ellos reducen la absorción de otros fármacos, como el ketoconazol. No existen evidencias clínicas relevantes de interacción entre el alcohol y los ARH2^{20,25}.

Estos fármacos son bien tolerados y la incidencia de las reacciones medicamentosas es baja y poco severa. Puede ocasionar alteraciones del sistema nervioso central (la ranitidina en menor grado, pero se asocia a un mayor riesgo de hepatotoxicidad), particularmente en pacientes ancianos o que presentan daño en diferentes órganos (hígado y riñón). La inyección endovenosa rápida provoca bradicardia y cardiotoxicidad. La cimetidina en el medio gástrico puede transformarse en nitrosoguanidina (mutagénico y cancerígeno). Como la cimetidina, y en menor cuantía la ranitidina, incrementan las concentraciones séricas de prolactina, se han asociado al desarrollo de ginecomastia en el hombre y galactorrea en la mujer. La cimetidina también bloquea la unión de dihidrotestosterona a los receptores androgénicos, lo que contribuye a la impotencia y pérdida de la libido en los hombres que reciben altas dosis. Antes de prescribir un ARH2 se debe descartar la posible malignidad de una úlcera gástrica, pues el fármaco enmascara los síntomas. En caso de embarazo, lactancia, en niños, ancianos, pacientes en hemodiálisis y en aquellos que padecen insuficiencia renal o hepática, se deben valorar con mucha cautela sus posibles beneficios y riesgos antes de prescribirlos^{20,24,25}.

A pesar de la efectividad de los ARH2, éstos no logran el control de las manifestaciones de la enfermedad úlcero-péptica en todos los pacientes. Esto se debe a que el bloqueo de los receptores H₂ de la histamina de la célula parietal, no inhibe completamente la secreción de ácido clorhídrico. No obstante, este bloqueo sí puede lograrse con los inhibidores de la H⁺K⁺ATPasa de la célula parietal. En la actualidad existe un número considerable de estos fármacos, entre los que se encuentran: omeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, esomeprazol y rabeprazol²⁵⁻²⁷. Estas sustancias son benzoimidazoles sustituidos, que se absorben en el intestino y alcanzan las células parietales gástricas a través del torrente sanguíneo⁵. Como son bases débiles, ellas pueden atravesar las membranas celulares, pero cuando se exponen a un pH por debajo de 2, son protonizados. De esta forma, son atrapados y concentrados en la célula parietal, donde son convertidos en metabolitos activos –que son derivados sulfenamida–, los cuales se unen a los residuos de cisteína de la H⁺K⁺ATPasa e interfieren con la actividad de la bomba de protones, situada a nivel de los canalículos celulares²⁰.

Los IBP producen una inhibición dosis dependiente de la secreción ácida gástrica, que persiste después que el fármaco desaparece del plasma. Provocan una reducción profunda de los ácidos gástricos y, como consecuencia, aparece un aumento en la producción de gastrina. Logran cambios pequeños e inconstantes en el volumen del jugo gástrico, en la secreción de pepsina y de factor intrínseco. No producen cambios sobre la motilidad intestinal^{25,28,29}. Por otro lado, los IBP tienen actividad antimicrobiana "per se" frente a HP, tanto *in vitro* como *in vivo*. Este efecto antibacteriano directo tiene mecanismo diferente al de los antimicrobianos clásicos, y se debe a una serie de alteraciones sobre el metabolismo bacteriano, así como a una reducción en la motilidad del microorganismo y en su capacidad de adhesión a las células parietales, esta última dosis dependiente. Del mismo modo, los IBP, y especialmente el lanzoprazol, inhiben la secreción de ureasa, enzima fundamental para la creación de un microclima alcalino que permita la supervivencia del microorganismo. Además, en el caso particular del pantoprazol, tienen la propiedad de unirse a una ATPasa de tipo "p" situada a nivel de la membrana del HP, y da lugar a una potente inhibición de dicha ATPasa, especialmente cuando el pH ambiental se sitúa en torno a 4. Otro efecto, debido a la intensa hipoacidéz que estos fármacos causan, es la disminución de la actividad proteolítica del jugo gástrico, lo que prolonga la vida media y aumenta las concentraciones de inmunoglobulinas específicas frente a HP, tanto a nivel de la superficie de la mucosa gástrica como a nivel del jugo. Además, la reducción de la secreción gástrica provoca una disminución del volumen del jugo gástrico y, por tanto, se logra un incremento de la concentración de los antimicrobianos durante las terapias erradicadoras⁵.

Debido a que el ácido gástrico degrada los IBP, ellos se formulan con cubierta entérica que liberan los fármacos a un pH por encima de 6. Se absorben rápidamente, pero en grado variable por vía oral. La biodisponibilidad aumenta durante los primeros días de tratamiento; probablemente debido a que la inhibición creciente de la secreción ácida produce menos degradación intragástrica de los IBP, los cuales se unen en alto grado a las proteínas plasmáticas y se metabolizan a nivel hepático. El omeprazol tiene una vida media de eliminación de 30-90 minutos, y la mayor parte de sus metabolitos se excreta por la orina; el lanzoprazol se elimina fundamentalmente por vía biliar, en forma de metabolitos inactivos²⁵. A pesar de que el fármaco aparece en el plasma sólo por pocas horas después de la ingestión, la unión covalente (fuerte) con

la H+K+ATPasa causa una inhibición sostenida de la secreción ácida, por lo que se logra un control durante 24 horas de la acidez intragástrica. Cuando el tratamiento se detiene bruscamente, le sigue un período de hipoacidez mantenida, con retorno luego, de la acidez normal dentro de 3 a 7 días^{20,25,29}.

Los IBP (omeprazol y lanzoprazol) son aceptados en Estados Unidos para el tratamiento a corto plazo de la úlcera duodenal activa¹⁹. Aproximadamente el 33 % de los pacientes que padecen de úlcera duodenal logran una disminución de la acidez intragástrica cuando reciben 20 mg de omeprazol en las mañanas, y casi todos responden satisfactoriamente con 40 mg. La proporción de cicatrización de las úlceras duodenales agudas, cuando se usan 20 mg diarios durante dos semanas, es del 66 %; la proporción de curación durante cuatro semanas es del 91 %. La mayoría de los pacientes están libres de síntomas después de dos semanas de tratamiento. El alivio del dolor ulceroso durante el primer día de tratamiento con omeprazol es significativamente mayor que con ranitidina durante el día, pero no existe diferencia significativa de beneficio durante la noche. Con el lanzoprazol, 30 mg/día, se ha logrado un alivio efectivo de los síntomas y cicatrización de la úlcera duodenal entre el 75 al 100 % de los pacientes. Algunos estudios sugieren que el lanzoprazol tiene ventajas sobre el omeprazol en cuanto a la cicatrización de las lesiones y alivio de los síntomas; sin embargo, ambos logran tasas de cicatrización del 94 % después de ocho semanas de tratamiento²⁰. Las desventajas principales de estos inhibidores son su costo y la ausencia de experiencia clínica en usos prolongados^{29,30}.

Al disminuir la acidez gástrica, disminuyen la absorción del ketoconazol y el itraconazol. Al interactuar con el CP450, cuando se combinan con diazepam, fenitoína, imipramina, warfarina, teofilina, entre otros, puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los fármacos mencionados²⁵.

Son bien tolerados y los efectos indeseables informados son de poca importancia clínica; entre los más comunes se hallan: náuseas, vómitos, diarreas, constipación, dolor abdominal, flatulencia y cefalea^{5,29}. Menos frecuentemente puede ocasionar dermatitis, prurito, urticaria, mareos, leucopenia, eosinofilia, elevación de los triglicéridos, aumento transitorio de las enzimas hepáticas y de la potasemia. Las inquietudes que surgieron al principio por la hiperplasia de las células similares a las enterocromafines por la supresión prolongada de ácido, carecen de fundamento, a pesar de que en animales de experimentación, el omeprazol produce hiperplasia de las células oxínticas y tumores carcinoides -no en humanos-, por lo que se recomienda no administrarlos por más de ocho semanas. Se debe tener precaución durante el embarazo y la lactancia^{20,25}.

La curación de las úlceras se ha favorecido con la aparición de los ARH2 y los IBP, pero el hecho de que se producen úlceras pépticas en presencia de una secreción ácida normal ha renovado el interés por los compuestos de bismuto, los que cicatrizan las úlceras sin reducir la acidez gástrica. De los compuestos de bismuto, los más comercializados actualmente son el subsalicilato de bismuto (BSS) y el subcitrato de bismuto coloidal (CBS). Existen otras sales de bismuto, como el dicitrato, tartrato, subgalato, subnitrito, ranidato, subcarbonato, entre otros^{19,20,26}.

Como agentes activos sobre la mucosa, los compuestos de bismuto tienen propiedades protectoras sobre la mucosa gástrica, pues la cubren de forma pasiva contra la actividad digestiva del ácido y la pepsina; asimismo, se unen a proteínas de la base de la úlcera y proporcionan un aislamiento contra la digestión del ácido y la pepsina (esto es específico para el CBS); estimulan la entrada de macrófagos a la zona dañada, y apresuran el proceso de reparación; la acumulación preferencial en úlceras gástricas crónicas proporciona una barrera de difusión al ácido clorhídrico; además, estimulan la generación de prostaglandinas a nivel de la mucosa, se unen a los ácidos biliares, y aumentan la producción de mucina, con lo que refuerza la resistencia de la mucosa a la digestión ácido péptica^{20,25}. Otro de los efectos que poseen estos fármacos, que los distinguen del resto de los antiulcerosos, es que son agentes antimicrobianos con acción bactericida directa (tópica) frente a HP. Además de alterar la pared bacteriana, ejercen también su acción impidiendo la adhesión de la bacteria al epitelio gástrico e inhibiendo su actividad enzimática (ureasa, fosfolipasa, proteasa)^{5,19}.

Las sales de bismuto son insolubles en agua; después de la ingestión son casi completamente hidrolizadas por el ácido clorhídrico (con un pH por debajo de 3) y precipitan en oxiclورو de bismuto (BiOCl) y ácido salicílico. Los niveles de BSS no disociado permanecen en la superficie de la mucosa gástrica durante varias horas. Una pequeña cantidad de bismuto se absorbe en esta etapa (sólo el 1% de la dosis de bismuto aportada se absorbe después de la administración oral).

El BSS que entra al intestino delgado en forma disociada reacciona con bicarbonato y fosfato, y forma el subcarbonato de bismuto y el fosfato de bismuto, que son altamente insolubles. Finalmente, el BSS que no se disoció, forma otras sales de bismuto, al reaccionar con el sulfato de hidrógeno producido por las bacterias anaerobias, como el sulfato de bismuto, que es una sal negra también altamente insoluble^{20,25}.

En estudios realizados en pacientes con úlcera duodenal no se encontró diferencias en las tasas de cicatrización al compararlos con la cimetidina, pero sí se logra reducir significativamente la recurrencia de la úlcera. En estos casos, la tasa de cicatrización obtenida con seis semanas de tratamiento es comparable con los ARH2, pero la tasa de recaídas en el año siguiente es menor. No se usa por más de ocho semanas, ni como tratamiento de mantenimiento^{5,20}.

Con las sales de bismuto se informa una baja incidencia de efectos indeseables. Se ha asociado la neurotoxicidad, fundamentalmente al subnitrito y al subgalato, pero no se ha descrito con el BSS o CBS. El más frecuente es el color negro de las heces, y eventualmente pueden aparecer náuseas, vómitos, cefalea, neuropatía y nefropatía. Altas dosis por tiempo prolongado pueden ocasionar encefalopatía reversible, por lo que no deben asociarse a otros fármacos que contengan bismuto, ni con alcohol^{20,25,26}. Su uso en el embarazo no está establecido y se contraindica en pacientes que presentan disfunción renal severa.

En febrero de 1994, en Estados Unidos, tuvo lugar la Conferencia de Desarrollo de Consenso sobre *Helicobacter pylori* en la enfermedad ulcerosa péptica. Desde entonces se recomienda tratar a todos los pacientes con úlcera duodenal o gástrica que estén infectados por HP con agentes antimicrobianos en conjunto con fármacos antisecretores, sin considerar si se trata de una presentación inicial de la enfermedad o de una recidiva⁵.

Deben también tratarse con antimicrobianos los pacientes con úlceras pépticas que estén recibiendo un tratamiento antisecretores de mantenimiento o que tengan antecedente de úlcera complicada o refractaria al tratamiento convencional^{31,32}, pues es fácil de comprobar que el coste de la erradicación de la infección por HP con el tratamiento más caro de los utilizados actualmente, no supera el coste de seis meses de tratamiento de mantenimiento de la úlcera péptica^{5,32,33}. Sin embargo, en pacientes infectados por HP, asintomáticos y sin úlcera, no hay datos suficientes para realizar tratamiento antimicrobiano profiláctico para prevenir la aparición de la úlcera o reducir el riesgo de aparición de cáncer gástrico en el futuro³⁴⁻³⁶.

Es importante tener en cuenta algunos principios generales en la terapéutica erradicadora de la enfermedad: antes de comenzar el tratamiento, se debe diagnosticar la presencia de HP; un resultado negativo puede indicar una causa más seria. El tratamiento no debe exceder más de 14 días, pues la factibilidad del tratamiento disminuye con esquemas largos o muy complicados y los fallos indican, probablemente, resistencia a los antimicrobianos, lo que sugiere terapia alternativa, con la realización de exámenes de sensibilidad, si fuese posible. Si la terapia falla, se aconseja no usar nuevamente la misma combinación, a no ser que los exámenes de sensibilidad sugieran volver a usarla. Si aparecen efectos indeseables, se puede terminar el tratamiento a los siete días, pues ese tiempo es suficiente para eliminar la mayor parte de los microorganismos. Después de finalizar el tratamiento, se deben evitar los antimicrobianos y los agentes antisecretores por lo menos cuatro semanas antes de realizar los exámenes para confirmar la erradicación^{20,31,37}.

Los criterios para elegir un tratamiento erradicador deben basarse en la eficacia (índice de eliminación mayor del 90 %), la simplicidad, la corta duración, la ausencia de efectos secundarios y el bajo costo^{20,26,38,39}.

El uso de los antimicrobianos en monoterapia ha sido poco satisfactorio. Las bajas tasas de erradicación, junto a la pronta aparición de resistencia a los antimicrobianos en las pautas de monoterapia y la disminución de la eficacia de estos fármacos en el medio ácido del estómago, hacen desaconsejable su empleo⁴⁰. En la actualidad, las dobles terapias más utilizadas son las que combinan un antimicrobiano con un antisecretores^{5,19,20}. Se han realizado varios estudios que combinan omeprazol con amoxicilina u omeprazol con claritromicina, y los resultados han sido variables. Sin embargo, no se ha logrado mejorar la tasa de cicatrización por encima del 80 % con ningún esquema, y posiblemente son inferiores a los protocolos de doble terapia en los que se utiliza un segundo antimicrobiano^{19,39}. Los mejores resultados se obtienen con las combinaciones que se conocen como "triples terapias" en las que se asocian tres medicamentos con actividad contra el HP^{19,20,38}. En estos momentos se dispone de una serie de esquemas efectivos (tabla); el que más éxito ha tenido es la combinación de subsalicilato de bismuto (2 tabletas de Pepto-

Bismol c/6 horas, con las comidas y al acostarse); HCL de tetraciclina (500 mg c/6 horas, con las comidas y al acostarse); y metronidazol (250 mg c/8 horas, con las comidas). Estas pautas de tratamiento se continúan durante 14 días y se recomienda la combinación con algún antisecreto; los IBP son considerados ideales para este fin¹⁹.

Tabla Esquemas de antimicrobianos para el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*.

Esquema	Medicamento 1 contra HP	Medicamento 2 contra HP	Medicamento 3 Contra HP	Forma de administración	Efectividad
Triple	HCL de tetraciclina, 500 mg c/6h	Metronidazol, 250 mg c/8h	Subsalicilato de bismuto, 2 tabletas c/6h	Con las comidas durante 14 días + un antisecreto*	> 90 %
Triple	HCL de tetraciclina, 500 mg c/6h	Claritromicina, 500 mg c/8h	Subsalicilato de bismuto, 2 tabletas c/6h	Con las comidas durante 14 días + un antisecreto*	> 90 %
Triple	Amoxicilina, 500 mg c/6h	Claritromicina, 500 mg c/8h	Subsalicilato de bismuto, 2 tabletas c/6h	Con las comidas durante 14 días + un antisecreto*	> 90 %
Triple	Amoxicilina, 500 mg c/6h	Metronidazol, 250 mg c/8h	Subsalicilato de bismuto, 2 tabletas c/6h	Con las comidas durante 14 días + un antisecreto*	> 80 %
Triple	Claritromicina, 500 mg c/12h	Metronidazol, 500 mg c/12h	Omeprazol, 20 mg c/12h	Durante 7 a 14 días	> 90 %
Doble	Amoxicilina, 750 mg c/8h	Claritromicina, 500 mg c/8h	-	Con las comidas durante 14 días + un antisecreto*	> 90 %
Doble	Amoxicilina, 750 mg c/8h	Metronidazol, 500 mg c/8h	-	Con las comidas durante 14 días + un antisecreto*	> 85 %
Doble	Claritromicina, 500 mg c/8h	Omeprazol, 40 mg diario	-	Con las comidas durante 14 días	70-80 %
Doble **	Amoxicilina, 1g c/12h	Omeprazol, 20 mg c/12h	-	Con las comidas durante 14 días	35-60 %

* El antisecreto se consume durante seis semanas para asegurar la cicatrización de la úlcera.

** No se recomienda esta combinación específica a dosis tan bajas.

Actualmente se informan estudios que emplean “cuádruples terapias”⁴¹⁻⁴³ como tratamiento erradicador. Se utiliza omeprazol (20 mg 2 veces al día), clorhidrato de tetraciclina (500 mg), metronidazol (500 mg) y subcitrato de bismuto (120 mg); estos últimos tres veces al día. Todos se utilizan durante siete días. Esta terapia ofrece excelentes tasas de curación (aproximadamente del 90%), es bien tolerada y aceptada por los pacientes, y comparada con la triple terapia parece ofrecer garantías^{42,43}.

Finalmente, el método más sencillo para tratar al paciente con úlcera duodenal e infección por HP consiste en combinar la terapia antisecretora con un esquema triple de antimicrobianos durante las primeras dos semanas, seguida de terapia antisecretora que se continúa durante seis a ocho semanas, al final de las cuales se valora la terapia antimicrobiana (entre cuatro y seis semanas después de terminar los antimicrobianos).

Summary

Helicobacter pylori has changed the current concepts related to duodenal ulcer. In this work, the new aspects of the physiopathology of this disease are exposed and the general measures for its control are analyzed as well as the drug therapy used nowadays, making a deep analysis of the triple therapy that eliminates *Helicobacter pylori* and the drugs that compose it.

Referencias bibliográficas

1. Nomura A, Stemmermann GN, Po-Huang C, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 1994; 120: 977-81.
2. Tsukimi Y, Okabe S. Recent advances in gastrointestinal pathophysiology: role of heat shock proteins in mucosal defense and ulcer healing. *Biol Pharm Bull* 2001;24:1-9.
3. McColl KE, el-Omar E, Gillen D. Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:687-703.
4. Rothenbacher D, Winkler M, Gonser T, Adler G, Brenner H. Role of infected parents in transmission of helicobacter pylori to their children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(7):674-9.
5. Pajares García LM. Infección por Helicobacter pylori y patología gastroduodenal. *Gastrum* 1996;(124):12-64.
6. Cann A, Van Netten JP, Van Netten C. Helicobacter pylori: the story continues. *Lancet* 2001; 357(9273):20-56.
7. Yoshida N, Granger DN, Evans DJ. Mechanisms involved in Helicobacter pylori-induced inflammation. *Gastroenterology* 1993;105:1431-40.
8. Sieron A, Kawczyk-Krupka A, Gadowska-Cicha A. The role of free radicals in inflammatory states, ulceration, and ulcers of the stomach and duodenum. *Pol Merkuriusz Lek* 2001;10:113-6.
9. Aguilar GR, Ayala G, Fierros-Zarate G. Helicobacter pylori: recent advances in the study of its pathogenicity and prevention. *Salud Pública Mex* 2001;43:237-47.
10. Yamamoto S, Kaneko H, Konagaya T, Mori S, Kotera H, Hayakawa T, et al. Interactions Among Gastric Somatostatin Interleukin-8 and Mucosal Inflammation in Helicobacter Pylori-positive Peptic Ulcer Patients. *Helicobacter* 2001;6:136-45.
11. Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:649-70.
12. Lhemann FS, Beblinger C. Significance of cytokines for pathophysiology and clinical aspects of helicobacter pylori. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130(7):240-5.
13. Olbe L, Frandriks I, Thoreson AC, Svennerholm AM, Hamlet A. When is H pylori a cause of duodenal ulcer? Hypersecretion of gastric acid, active duodenitis and reduced bicarbonate secretion are links in the chain. *Lakartidningen* 2001;97:5910-3.
14. Jablonska M, Stupkova V. The role of the host versus the environment in duodenal ulcer disease. *J Physiol (Paris)* 1999;93(5):413-7.
15. Parasher G, Eastwood GL. Smoking and peptic ulcer in the Helicobacter pylori era. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(8):843-53.
16. Bytzer P, Aalykke C, Rune S, Weywadt L, Gjorup T, Eriksen J, et al. Eradication of Helicobacter pylori compared with long-term acid suppression in duodenal ulcer disease. A randomized trial with 2-year follow-up. The Danisg Ulcer Study Group. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1023-32.
17. Bode G, Pie chotowski I, Rothenbacher D, Brenner H. Helicobacter pylori-specific immune responses of children: implications for future vaccination strategy. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9(5):1126-8.
18. Rodríguez A, González T. Nuevos conceptos sobre la dieta en el tratamiento de la úlcera péptica. *Rev Cubana Aliment Nutr* 1997;11(2):105-10.
19. Graham DY. Úlcera péptica/tratamiento médico. En: Bennett JC, Plum F. Cecil tratado de medicina interna. 20ª ed. México: McGraw.Hill Interamericana, 1996. p. 763-66.
20. Gary G. Diagnosis and management of peptic ulcer disease [en línea]. 2ª ed. URL disponible en: <http://www.medscape.com/Home/Topic/multispeciality/directories/dir-MULT.Library.html#sec1>.
21. Padrón N, Fernández E. Ebrotidina: nuevo antagonista H2. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1999;15(4):436-8.
22. Castillo JR, Torrelló J, Hernández A. Liver injury caused by ebrotidina: a new example of the utility of the postmarketing surveillance. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:187-9.
23. Diez años de tarjeta amarilla en Andalucía. *Alerta de Farmacovigilancia* 2000;24:1-4.

24. Tanaka M, Banba M, Joko A, Moriyama Y. Pharmacological and therapeutic properties of lafutidine (stogar andotecadin), a novel histamine H₂ receptor antagonist with gastroprotective activity. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001;117(6):377-86.
25. Bruton LL. Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman A. *The pharmacological basis of therapeutic*. 9^a ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 901-15.
26. Meurer LN. Treatment of peptic ulcer disease and nonulcer dyspepsia. *J Farm Pract* 2001;50(7):614-19.
27. Miyoshi M, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Maga T, Torigoe T, et al. A randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors, omeprazole versus rabeprazole, in dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genetic polymorphism. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(7):723-28.
28. Freston JW. Role of proton pump inhibitors in non-H. *pylori*-related ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(Supl 2):2-5.
29. Langman MJ. Which PPI ?. *Gut* 2001;49(2):309-10.
30. Calvet X, Gene E, Lopez T, Gisbert JP. What is the optimal length of proton pump inhibitor-based triple therapies for *H. pylori*? A cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(7):1067-76.
31. Moayyedi P, Murphy B. *Helicobacter pylori*: a clinical update. *Symp Ser Soc Appl Microbiol* 2001;30:126S-33S.
32. Miehlke S, Bayerdorffer E, Graham DY. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Semin Gastrointest Dis* 2001;12(3):167-79.
33. Mones J, Rodrigo L, Sancho F, Martín L, Boixeda D, Artes MT, et al. *Helicobacter pylori* eradication versus one-year maintenance therapy: effect on relapse and gastritis outcome. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93(6):372-89.
34. Pilotto A. *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease in older patients: current management strategies. *Drugs Aging* 2001;18(7):487-94.
35. Asghar RJ, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and risk for gastric adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis* 2001;12(3):203-08.
36. Bruley Des Varannes S, Flejou JF, Colin R, Zaim M, Meunier A, Bidaut-Mazel C. There are some benefits for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(8):1177-85.
37. Tepes B, Krizman I, Gorenssek M, Gubina M, Orel I. Is one-week course of triple anti-*Helicobacter pylori* therapy sufficient to control active duodenal ulcer?. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(7):1037-45.
38. AJHP. Therapeutic Position Statement on the Identification and Treatment of *Helicobacter Pylori*-associated Peptic Ulcer Disease in Adults. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58(04): 331-37. URL disponible en: <http://www.medscape.com/ASHP/AJHP/2001/V58.n04/ajhp5804.03/ajhp5804.03-01.html>.
39. Gisbert JP. Tratamiento erradicar del *Helicobacter pylori*. Conferencia española de Consenso. *AIGE* 2001;1:9-10.
40. Kusters JG, Kuipers EJ. Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*. *Symp Ser Soc Appl Microbiol* 2001;30:134S-44S.
41. Bateson MC. Quadruple therapy for symptomatic spontaneous duodenal ulcer disease. *Postgrad Med J* 2001;77(909):447-50.
42. Phillips RH, Whitehead MW, Doig LA, Sieniawska CE, Delves HT, Thompson RP, et al. Is eradication of *Helicobacter pylori* with colloidal bismuth subcitrate quadruple therapy safe?. *Helicobacter* 2001;6(2):151-6.
43. Calvet X, Garcia N, Gene E, Campo R, Brullet E, Sanfeliu I. Modified seven day, quadruple therapy as a first line *Helicobacter pylori* treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(7):1061-5.