

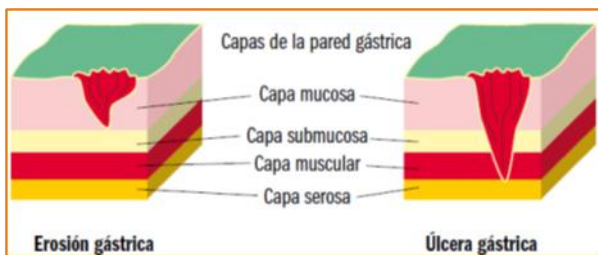
ÚLCERA GASTRODUODENAL

SUMARIO

- Definición, epidemiología y aspectos clínicos de la úlcera péptica
- Complicaciones ulcerosas
- Etiología
 - *Helicobacter pylori*
 - Antiinflamatorios no esteroídicos (AINE)
 - Otros factores relacionados
- Tratamiento
 - Aspectos generales
 - Fármacos antisecretores gástricos
 - Antihistamínicos H₂
 - Inhibidores de la bomba de protones (IBP)
 - Antiácidos
 - Protectores de la mucosa
 - Sales de bismuto coloidal
 - Análogos de prostaglandinas
 - Acexamato de zinc
 - Tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori*
 - Fármacos
 - Pautas
 - Tratamientos complementarios
 - Complicaciones de la úlcera péptica
- El papel del farmacéutico
 - Cuidados generales
 - Aspectos concretos del tratamiento farmacológico
 - Anti-H₂
 - Inhibidores de la bomba de protones (IBP)
 - Citoprotectores
- Bibliografía

DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y ASPECTOS CLÍNICOS DE LA ÚLCERA PÉPTICA

La **úlcera péptica** consiste en una pérdida de sustancia en la capa mucosa que puede extenderse a la submucosa e incluso a la capa muscular y que afecta a zonas del **aparato digestivo** que están en contacto con el ácido clorhídrico, mayoritariamente en el estómago y en el intestino proximal (duodeno), generalmente como resultado de la ruptura del equilibrio entre la secreción ácida gástrica y



los correspondientes mecanismos de defensa de la mucosa. Se localiza principalmente en el bulbo duodenal y el estómago y raramente en el tercio inferior esofágico, duodeno distal o en lugares donde existe mucosa gástrica ectópica, como sucede en el divertículo de Meckel.

Figura 1.

Se estima que la úlcera péptica afecta a unos 4 millones de personas anualmente en todo el mundo, aunque la **incidencia** de la úlcera péptica ha ido disminuyendo paulatinamente en las dos últimas décadas, fundamentalmente debido a la mejora del tratamiento, con la incorporación de potentes antisecretores gástricos (la cimetidina fue incorporada hace más 40 años) y, especialmente, con los tratamientos antibióticos de erradicación del *Helicobacter pylori*. No obstante, todavía es una enfermedad frecuente en países occidentales; la **prevalencia** actual se estima entre el 5% y el 10% de la población general. En las personas infectadas por *H. pylori* la prevalencia es del 10% al 20%, con una incidencia de aproximadamente el 1% anual. Hay notables variaciones regionales y raciales; de hecho, en los países occidentales es más frecuente la úlcera duodenal que la úlcera gástrica, al contrario que en los países orientales, particularmente en Japón. En la Unión Europea la úlcera duodenal es dos veces más frecuente en varones que en mujeres, mientras que la gástrica incide por igual en ambos sexos.

Los pacientes suelen describir un dolor de carácter urente, similar al asociado a una quemadura, localizado en el epigastrio *a punta de dedo*. Típicamente aparece en ayunas, se alivia con la ingesta o la toma de alcalinos pero reaparece a las 2-3 horas; en algunos casos despierta al enfermo por la noche. Sin embargo, este patrón solo se observa en el 50-70% de los casos de úlcera duodenal y en menos del 50% de los casos de úlcera gástrica; de hecho, en la úlcera gástrica el dolor puede exacerbarse con la ingesta de alimentos. Además, es poco específico, ya que pacientes con dispepsia y especialmente con enfermedad por reflujo gastroesofágico también pueden presentar estos síntomas. La enfermedad ulcerosa tiene un curso clínico en brotes, pudiendo acompañar al dolor epigástrico náuseas, vómitos, ardor retroesternal, anorexia, estreñimiento y variaciones de peso. Debido a la sintomatología tan inespecífica que presenta, es preciso que el médico realice un diagnóstico diferencial, con el fin de descartar otras opciones como la dispepsia funcional, el reflujo gastroesofágico o incluso el carcinoma gástrico.

COMPLICACIONES ULCEROSAS

Las complicaciones de la úlcera gastroduodenal en orden de frecuencia son **hemorragia, penetración, perforación y estenosis**. Son las auténticas responsables de la morbilidad asociada a esta patología. Las estrategias de gastroprotección y las terapias erradicadoras de la infección por *Helicobacter pylori* han reducido de forma significativa su incidencia, en relación a la observada hace décadas. Son más frecuentes en fumadores y en pacientes con consumo crónico de AINE.

La **hemorragia digestiva** constituye una urgencia potencialmente grave y aunque su incidencia ha disminuido, continúa siendo una causa frecuente de ingreso hospitalario. La incidencia es de 40-90 casos por 100.000 habitantes, con una mortalidad asociada del 5-10% (Beales, 2017). Menos del 20% de las hemorragias digestivas altas son de origen varicoso (varices esofágicas hemorrágicas), siendo la úlcera péptica la causa más frecuente (40-50%). La probabilidad de que ocurra esta complicación es mayor entre los pacientes que consumen AINE o ácido acetilsalicílico.

Entre un 25-30% de las úlceras duodenales y un 15% de las gástricas **penetran** en órganos vecinos, especialmente en páncreas, hígado y repliegues del peritoneo situados en el abdomen (epiplones). En tales casos, el patrón del dolor suele cambiar y es frecuente que se haga continuo, que no se alivie con la ingesta o incluso empeore, y despierta al enfermo por la noche con mayor frecuencia. Es característica la irradiación del dolor a la espalda, como consecuencia de la penetración en páncreas, o al hipocondrio¹ derecho, por penetración en el epiplón gastrohepático.

¹ Cada una de las dos partes, izquierda y derecha, del epigastrio situadas debajo de las costillas falsas

La **perforación** aparece en un 5% de los pacientes con úlcera péptica (Chung, 2017). Suelen corresponder en un 60% de los casos a úlcera duodenal y en un 40% a gástrica. Los principales factores etiológicos son el consumo de alcohol, el tabaco y, muy especialmente, la ingesta de AINE, ya que más de un tercio de las perforaciones están relacionadas con la administración de éstos, fundamentalmente en personas de edad avanzada. La mortalidad asociada a la perforación es muy variable, habiéndose descrito entre un 1,2% y un 20%, aunque estos valores pueden ascender a un 12-47% en pacientes mayores sometidos a cirugía digestiva. El riesgo de muerte también es mayor entre los pacientes diabéticos.

El estrechamiento del píloro – **estenosis pilórica** – es actualmente una complicación infrecuente en la enfermedad ulcerosa (menos del 4%). Representa la consecuencia de los procesos de cicatrización y retracción de la úlcera pilórica o duodenal. Uno de los síntomas que caracteriza a esta complicación es la anorexia; de hecho, aquellos pacientes que anteriormente recurrían a la ingesta para aliviar el dolor epigástrico, comienzan a estar inapetentes y rechazan la comida.

ETIOLOGÍA

En la patogenia de la úlcera gastroduodenal juega un papel esencial la **secreción gástrica**, que da lugar al **jugo gástrico**, el cual tiene un papel fundamental en la digestión y preparación, para su absorción, de los alimentos ingeridos, la desnaturalización de las proteínas y la prevención de infecciones, puesto que muchas bacterias ingeridas en la alimentación no sobreviven al pH ácido del estómago, pero también puede actuar como factor lesivo de la propia mucosa gástrica. El jugo gástrico está compuesto por ácido clorhídrico, pepsina, agua, electrolitos, *factor intrínseco*, moco y bicarbonato que se segregan desde las glándulas oxínticas, pilóricas y células del epitelio de la mucosa gástrica.

El término *barrera mucosal* define el conjunto de factores que contribuyen al mantenimiento de la integridad de la mucosa en el medio ácido del estómago:

- (i) *Secreción de moco y bicarbonato*: el moco es un gel viscoso de glucoproteínas que constituye una capa de unos 20 mm de grosor. Sus funciones son proteger la integridad de las células de la superficie y lubricar la mucosa e hidratarla mediante la retención de agua. La secreción de bicarbonato se produce por el intercambio de $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ en la membrana luminal de las células epiteliales. Este bicarbonato neutraliza la retrodifusión de H^+ .
- (ii) *Flujo sanguíneo de la mucosa gástrica*: es indispensable para satisfacer la demanda metabólica requerida por los diferentes procesos secretores o de reparación y restitución de la mucosa y para arrastrar el ácido que ha difundido a través del epitelio. El aumento de dicho flujo es un mecanismo de defensa. La disminución del flujo sanguíneo de la mucosa constituye el mecanismo primario de la lesión de la mucosa gástrica en las úlceras agudas de estrés o por algunos agentes ulcerogénicos.
- (iii) *Restitución celular*: es el mecanismo inicial de reparación de la mucosa ante la lesión aguda producida por agentes tópicos. La capacidad de reparar el epitelio de superficie dañado es, en condiciones normales, muy eficaz y rápida (entre 30 minutos y 4 horas) y se debe a la migración de las células vecinas a las zonas donde las células lesionadas se han exfoliado, lo que exige un flujo sanguíneo adecuado y es inhibida ante la presencia masiva de ácido.

En condiciones normales, existe un equilibrio entre estos factores, de forma que se protege la integridad de la mucosa gástrica frente a agentes externos o internos.

Los componentes principales del jugo gástrico son el ácido y la pepsina, y su secreción es fruto de diversos mecanismos nerviosos y humorales. La producción de moco y bicarbonato desempeña un

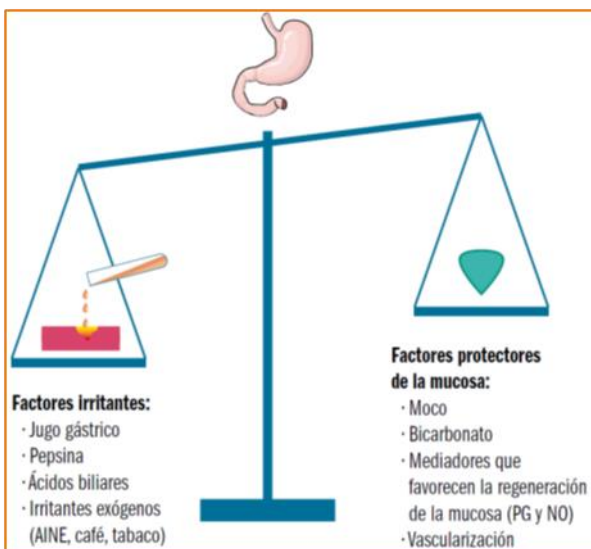
papel importante en la integridad de la barrera mucosa y la fisiología de su secreción tiene una dinámica propia, diferente a la del ácido.

El **ácido clorhídrico** (ClH) es secretado por las células parietales de las glándulas oxínticas, en una concentración próxima a 170 mmol/L. En el mecanismo de estimulación de su secreción intervienen tres tipos de receptores: gastrina (gastrinérgicos), acetilcolina (colinérgicos) e histamina (histaminérgicos, específicamente el receptor H_2). La presencia de histamina, procedente de mastocitos cercanos, es de importancia vital para la activación de la célula parietal y por lo tanto para la secreción de ácido.

La gastrina circulante y la acetilcolina liberada en las terminaciones vagales estimulan la secreción de ácido a través de sus respectivos receptores además de aumentar la propia secreción de histamina desde los mastocitos. A nivel intracelular, la movilización de la histamina estimula la secreción de hidrogeniones (H_3O^+). El gradiente de concentración que tienen que superar estos para pasar a nivel intraluminal es de un millón a uno, para lo que es preciso aportar una gran cantidad de energía, procedente de la degradación metabólica de ATP. El proceso de transporte a través de la membrana microvesicular y microcanalicular se debe a la enzima H^+/K^+ -ATPasa, también llamada **bomba de protones**², que cataliza el intercambio de H^+ por K^+ uno por uno. Por ello, si se inhibe esta enzima, se inhibe la secreción de H^+ y por lo tanto se reduce considerablemente la acidez gástrica. La secreción de hidrogeniones no se realiza de forma aislada sino en conjunción con otros iones (Na^+ , Cl^- , K^+) y H_2O .

La **gastrina** es posiblemente el estimulante más potente de la secreción gástrica y es una hormona segregada por las células G situadas en el antro y en el bulbo duodenal. Tras su unión a los receptores específicos de las células parietales (receptor de *gastrina/colecistocinina-2*) se produce un estímulo de la enzima H^+/K^+ -ATPasa utilizando calcio iónico como segundo mensajero. A su vez, la liberación de gastrina también se encuentra regulada por factores estimulantes (estímulo vagal, bombesina, distensión antral y comidas ricas en proteínas, aminoácidos y calcio) e inhibitorios (somatostatina y secretina).

Por su parte, la **acetilcolina** es liberada por los nervios postganglionares, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el plexo submucoso de Meissner, y provoca estímulo de la secreción gástrica al actuar sobre los receptores muscarínicos de tipo M_3 de las células parietales movilizándolo el calcio intracelular.



Los cuerpos celulares de las neuronas colinérgicas están inervados por fibras vagales preganglionares y también por otras neuronas entéricas implicadas en reflejos locales (distensión). La acetilcolina también puede estimular la secreción gástrica de manera indirecta al estimular la secreción de gastrina; además, sensibiliza la célula parietal a los efectos de la histamina. Hay otros agentes implicados en esta vía como es el **neuropeptido GRP**, que parece ser un

iones, ya que un protón (H^+), en medio biológico, se encuentra en **hidrogenión** (H_3O^+). Sin embargo, dado que el término más **ores de la bomba de protones**, mantendremos su uso en esta

neurotransmisor en la vía colinérgica vagal a las células parietales (Lanas, 2012).

Figura 2. Etiopatogenia de la úlcera péptica. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; NO: óxido nítrico; PG: prostaglandinas.

La **histamina** es liberada por las *células enterocromafines* (ECL) de la mucosa oxíntica y los mastocitos. Las células ECL, a su vez, pueden ser estimuladas por acetilcolina, gastrina y colecistocinina, mientras que son inhibidas por la somatostatina, liberada por las células D. Las células ECL liberan la histamina, que actúa a nivel paracrino y activa la bomba de protones utilizando c-AMP como segundo mensajero tras actuar sobre el receptor H_2 en la membrana.

El control inhibitorio de la secreción ácida se produce fundamentalmente a nivel gástrico e intestinal. La inhibición gástrica sucede cuando el pH del antro gástrico desciende por debajo de 2,5, mientras que intestinal depende de las *enterogastronas* que se liberan en respuesta a la presencia de diferentes sustancias. Los inhibidores de la célula parietal incluyen la secretina, la colecistocinina y sobre todo la somatostatina, liberada por las células D oxínticas y pilóricas. Estas hormonas ejercen un efecto inhibitorio fundamentalmente sobre las células ECL y las células G. La colecistocinina tiene un

Tabla 1. Factores asociados a la etiología de la úlcera gastroduodenal

- 1) *Helicobacter pylori*
- 2) Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- 3) Síndromes de hipersecreción ácida (1% de las causas de úlcera péptica):
 - a) Síndrome de Zollinger-Ellison
 - b) Mastocitosis sistémica
 - c) Síndromes mieloproliferativos
 - d) Hiperplasia de células G
- 4) Otros factores relacionados
 - a) Factores genéticos
 - b) Estrés
 - c) Tabaco
 - d) Dieta y alcohol
 - e) Factores psíquicos
 - f) Enfermedades asociadas: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática, insuficiencia renal, trasplante renal...

efecto paradójico, ya que se une al mismo receptor que la gastrina, pero es un estimulante débil del ácido; sin embargo, también se fija a receptores colecistocinina-1 en las células D, que liberan somatostatina, una hormona que tiene un efecto inhibitorio potente. Asimismo, las prostaglandinas – particularmente, las de la clase E – también provocan inhibición de la secreción ácida a través de receptores específicos de las células parietales.

La etiología de la úlcera péptica reside generalmente en una rotura del equilibrio entre la agresión que supone la secreción ácida gástrica y los factores protectores de la mucosa (Figura 2). Las lesiones más frecuentes se localizan en el estómago (úlceras gástricas) y la porción proximal del duodeno (úlceras duodenales).

La etiología de la úlcera gastroduodenal está asociada a varios factores (Tabla 1). Las dos más frecuentes son la infección por *Helicobacter pylori* y el consumo de AINE. El tabaco y el grupo sanguíneo O se consideran factores de riesgo para desarrollar una enfermedad ulcerosa. Aunque el tabaco no puede ser considerado como un factor etiológico primario de la úlcera péptica, esta enfermedad es dos veces más frecuente en

fumadores. Además, el tabaco retrasa la cicatrización, favorece las recidivas e incrementa las complicaciones.

HELICOBACTER PYLORI

La presencia del *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica se relaciona con el desarrollo de gastritis, úlcera péptica y cáncer gástrico. Está presente en el 90% de los casos de gastritis crónica, en el

95% de las úlceras duodenales y en el 70-75% de las úlceras gástricas. La erradicación del *H. pylori* disminuye las recidivas de úlcera gástrica y duodenal, desde un 80% anual en pacientes *H. pylori*-positivo, hasta menos del 20% en aquellos en los que se ha erradicado (Ford, 2016).

Además de ser la causa fundamental de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal, la infección por *Helicobacter pylori* constituye un cofactor primordial en el desarrollo del adenocarcinoma y linfoma gástrico. En cualquier caso, la asociación entre *Helicobacter pylori* y úlcera péptica no es específica, dado que la bacteria se halla presente en una proporción importante de pacientes con dispepsia funcional y también individuos asintomáticos. Ello refleja, con toda probabilidad, que la presencia de la bacteria es necesaria en la mayoría de los casos, pero no suficiente para el desarrollo de una úlcera péptica.

El género *Helicobacter* es heterogéneo e incluye actualmente 26 especies, algunas de ellas clasificadas anteriormente en otros grupos taxonómicos. Se ha encontrado en los seres humanos 11 especies de *Helicobacter*: *H. pylori*, *H. heilmannii* y *H. felis* en la mucosa gástrica, y *H. cinaedi* (*H. westmeadii*, *H. canadensis*), *H. fennelliae*, *H. canis*, *H. pullorum* y *H. rappini* en la mucosa del intestino delgado. Algunas especies de *Helicobacter* se han aislado del sistema hepatobiliar humano: *H. pylori* del hígado, y *H. bilis*, *H. pullorum* y *H. rappini* de los conductos biliares (Reshetnyak, 2017).

H. pylori es la bacteria mejor conocida del género *Helicobacter*. Se trata de una bacteria microaerófila pequeña, gramnegativa, asporógena (no formadora de esporas), con forma de S o ligeramente curvada en espiral. Las cepas aisladas de humanos no emparentados exhiben un alto nivel de diversidad genética, lo que contribuye a justificar las diferencias observadas en la virulencia entre diversas cepas, en los síntomas clínicos, en la resistencia a antibióticos, en la especificidad adhesiva y en la producción de citotoxinas.

Las condiciones más favorables para la vida, el crecimiento y la reproducción de *H. pylori* son 37° C y un pH entre 4,0 y 6,0; aunque, la especie también sobrevive a pH 2,5. *H. pylori* existe bajo óptimas condiciones como una bacteria en forma de S con 1 a 3 vueltas, 0,5 µm × 5 µm de longitud y un penacho de 5 a 7 flagelos con cubierta polar. La bacteria está cubierta con una cubierta lisa. El flagelo de *H. pylori* tiene un diámetro de 30 nm, consiste en un filamento interno de aproximadamente 12 nm de diámetro rodeado por una vaina, cuya membrana externa es continua con la membrana externa de la célula. Los flagelos unipolares son esenciales para la motilidad única de *H. pylori*.

La presencia de flagelos, la cubierta celular lisa, la forma de espiral y la motilidad en forma de sacacorchos permite que este microorganismo se mueva en el espesor del moco a lo largo del gradiente de pH y constituye un factor de virulencia. Además, los flagelos contribuyen a la agregación de *H. pylori* para colonizar la superficie epitelial de la mucosa gástrica. El estómago es el principal hábitat de *H. pylori*, pero también puede sobrevivir en otros entornos, como el duodeno proximal o el esófago distal, lo que suele ir acompañado de metaplasia en estos sitios.

La colonización gástrica por *H. pylori* se adquiere de forma temprana en la vida (casi siempre antes de los 10 años), y, en ausencia de tratamiento con antibióticos, generalmente persiste de por vida. La prevalencia de *H. pylori* oscila entre el 35% y el 90% en diferentes poblaciones, mayor en los países en desarrollo (70-90%) que en los países ya desarrollados (35-40%).

H. pylori está presente principalmente en forma de espiral helicoidal en las muestras de biopsia gástrica humana. Al envejecer, las células bacterianas pierden su forma típica en forma de espiral y se convierten en cocoides (esféricas). Cuando están influenciados por factores adversos (cambios de temperatura o pH, medios de cultivo pobres en nutrientes o uso de medicamentos antibacterianos), los

microorganismos se pueden transformar en una forma cocoide latente, como forma de supervivencia en condiciones desfavorables.

Los métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori* se han clasificado tradicionalmente en directos e indirectos. Los primeros se basan en la demostración *directa* del microorganismo mediante el estudio de muestras obtenidas por biopsia gástrica. Son, por lo tanto, técnicas que precisan de una endoscopia, generando incomodidad al paciente. Los métodos *indirectos* se basan en el estudio y la detección de ciertas características de la bacteria (por ejemplo, la capacidad de hidrolizar la urea, propiedad en la que se basa la prueba del aliento) o de la respuesta del sistema inmunitario (medición de anticuerpos específicos), siendo su ventaja primordial su carácter no invasor (*Gisbert, 2012*).

El **test rápido de ureasa** se basa en poner en contacto una muestra de la mucosa con un medio líquido que contiene urea y un indicador de pH; si existe actividad ureasa, el pH del medio se modifica, produciéndose un cambio de color. Se trata de un método sencillo, barato y rápido (con frecuencia permite conocer la presencia de infección en tan solo una hora). Su sensibilidad es menor cuando se utiliza para confirmar la desaparición de *H. pylori* tras haber administrado un tratamiento erradicador, por lo que en esta situación no debe emplearse como único método.

Por su parte, la **prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C o ^{14}C** se basa en la capacidad de la ureasa producida por *H. pylori* para hidrolizar una solución de urea previamente marcada con isótopos ^{13}C o ^{14}C . Si la bacteria está presente la actividad ureasa desdobra el enlace ^{13}C -urea, incrementando la proporción del isótopo de carbono espirado. Para reducir el coste y la duración de la prueba existe actualmente un protocolo europeo que utiliza el método simplificado con ^{13}C -urea únicamente con dos muestras (basal y a los 30 minutos) y ácido cítrico (para retrasar el vaciamiento gástrico y optimizar la absorción de urea). La utilización de ^{13}C comporta ventajas, ya que se trata de un isótopo natural estable y no radiactivo, que puede utilizarse tantas veces como sea necesario, incluso en niños y mujeres embarazadas. El empleo de antibióticos o inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los días previos puede ser el origen de resultados falsos negativos. Por ello, se recomienda retrasar la prueba al menos un mes desde la finalización del tratamiento antibiótico, y al menos catorce días desde que concluya la administración de IBP. A diferencia de las pruebas serológicas, la prueba del aliento confirma de modo precoz la desaparición de *H. pylori* tras el tratamiento. De ahí que deba ser considerada como la técnica de elección para confirmar la erradicación.

Se ha sugerido que la cavidad bucal podría ser un reservorio potencial de *Helicobacter pylori*, lo que podría afectar la eficiencia del tratamiento de erradicación y actuar como una fuerza causal de su recurrencia. Un metanálisis (*Ren, 2016*) ha confirmado que en general, el tratamiento periodóntico podría aumentar la eficiencia de la erradicación del *H. pylori* y la tasa de ausencia de recurrencia de la infección gástrica por *H. pylori*, aunque la calidad de los estudios en los que se basan estas conclusiones es limitada.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROÍDICOS (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroídicos producen lesiones en la mucosa cuando fracasan los mecanismos de adaptación de la misma. Al inhibir el sistema de la ciclooxigenasa, bloquean la transformación de ácido araquidónico y de otros ácidos grasos poliinsaturados en prostaglandinas. Estas sustancias son una parte fundamental de los mecanismos defensivos de la mucosa y posiblemente su déficit es importante en la producción de la lesión ulcerosa. La relación entre la incidencia de lesiones ulcerosas y estos fármacos es muy clara para la úlcera gástrica pero evidente para la úlcera duodenal.

En realidad, los AINE lesionan la mucosa gastrointestinal por dos mecanismos, tópico y sistémico, si bien se cree que el efecto sistémico es el más importante, pues las lesiones pueden ocurrir también tras la administración de AINE por vía parenteral. En la lesión directa – acción tópica o local – de los AINE tienen gran importancia las características químicas del AINE, que dependen de la acidez (pKa) y la lipofilia del compuesto. En la luz gástrica y debido al pH ácido, estos fármacos se encuentran en forma no ionizada y pueden ser altamente liposolubles, favoreciendo con ello su migración hacia el interior de la célula epitelial, donde quedan atrapados al pasar a un pH neutro e inducen muerte celular. Por otra parte, los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas, sustancias esenciales en el mantenimiento de la barrera mucosa, cuya ruptura permite a las bacterias, bilis y contenido intraluminal penetrar en la mucosa e inducir inflamación y ulceraciones.

Aproximadamente un 70% de los pacientes que consumen AINE presentarán en alguna medida un daño de la mucosa del tracto gastrointestinal y que hasta un 4% de los pacientes sufrirá complicaciones como hemorragia (o menos frecuentemente perforación u obstrucción) o úlcera péptica sintomática. Se estima una mortalidad de 1,2 casos por cada 10.000 en personas que consumen AINE durante al menos 2 meses al año, aunque existen notables diferencias interindividuales, por lo que no todos los pacientes presentan el mismo riesgo de desarrollar complicaciones.

La toxicidad gastrointestinal con AINE, incluida la asociada al ácido acetilsalicílico a dosis bajas, es más alta en pacientes con determinados factores de riesgo, tales como edad avanzada (<65 años), antecedentes de úlcera péptica, enfermedad cardíaca y uso concomitantes de antiagregantes plaquetarios, corticosteroides y anticoagulantes. Además, el uso de dosis más altas de AINE conduce a un mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales superiores, así como su uso prolongado y la infección por *Helicobacter pylori*. En pacientes que son usuarios crónicos de AINE y que no tienen factores de riesgo, solo el 0,4% presentan eventos adversos graves; sin embargo, el riesgo llega hasta un 9% en pacientes con múltiples factores de riesgo.

No hay ningún AINE que esté exento de riesgo de complicaciones digestivas graves. Sin embargo, este riesgo varía entre los diferentes fármacos. El riesgo relativo de complicaciones gastrointestinales superiores para aceclofenaco, celecoxib e ibuprofeno es bajo (<2); el del diclofenaco, el meloxicam y el ketoprofeno son intermedios (2-4), mientras que el naproxeno, la indometacina y el diflunisal tienen un riesgo relativo mayor (4-5). El riesgo relativo más elevado se asocia con piroxicam (7,4) y ketorolaco (11,5) (*Drini, 2017*).

Teóricamente, los fármacos con mayor selectividad para COX-2 que COX-1 (coxibes) deberían tener menos toxicidad gastrointestinal. Varios metanálisis han mostrado que el riesgo absoluto anual previsto de complicaciones gastrointestinales superiores es menor para los inhibidores de la COX-2 que el naproxeno y el ibuprofeno. Sin embargo, los inhibidores de la COX-2 se asocian con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Hay poca evidencia de un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares con el uso de una dosis baja de diclofenaco. En definitiva, para evitar posibles complicaciones cardiovasculares, el uso de AINE debe realizarse a la dosis más baja posible y durante el tiempo más breve.

Un metanálisis (*Yuan, 2016*) evaluó las estrategias actuales para la prevención de la toxicidad gastrointestinal. Encontró que los inhibidores selectivos de la COX-2 (coxibes) en combinación con inhibidores de la bomba de protones se asociaron con la menor probabilidad de eventos absolutos para complicaciones ulcerosas (0,07; IC_{95%} 0,02 a 0,18). Esta estrategia puede ser la forma más efectiva de reducir el riesgo de complicaciones ulcerosas, seguido del uso de un inhibidor selectivo de COX-2 solo y un AINE no selectivo combinado con un inhibidor de la bomba de protones. Debido a su aceptable perfil

de efectos adversos, los inhibidores de la bomba de protones han asumido el dominio terapéutico para minimizar los riesgos gastrointestinales de los AINE.

Los antagonistas del receptor H₂ tienen un perfil de efectos adversos que es comparable al tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. Es importante tener en cuenta que una única dosis diaria de anti-H₂ puede no ser suficiente para proteger contra las úlceras gástricas relacionadas con AINE, pero sí lo ha demostrado hacer la ranitidina en dosis de 300 mg/12 h en la prevención de úlceras gástricas y duodenales en comparación con placebo (*Rostom, 2002*).

También el misoprostol ha demostrado ser eficaz para prevenir úlceras gástricas (74%) y duodenales (53%) en comparación con placebo (*McQuaid, 2006*). Desafortunadamente, la utilidad clínica del misoprostol está limitada principalmente por sus efectos adversos gastrointestinales tales como calambres abdominales, dolor y diarrea, por lo que es una opción de tercera línea en esta indicación.

OTROS FACTORES RELACIONADOS

El **síndrome de Zollinger-Ellison** se caracteriza por una concentración elevada de gastrina sintetizada ectópicamente por un tumor (gastrinoma). Esta anormal concentración hormonal provoca una hiperestimulación de las células parietales gástricas y, secundariamente, una hipersecreción ácida basal. Esta situación hipersecretora conduce a la aparición de múltiples úlceras de evolución tórpida y localizaciones atípicas. Además, estos pacientes pueden presentar otros síntomas derivados de la hipersecreción de ácido, incluyendo diarrea crónica, malabsorción (el pH ácido inactiva la lipasa pancreática), alcalosis metabólica, etc. Con frecuencia este síndrome se encuentra dentro de otro más amplio, en el contexto de un síndrome neuroendocrino múltiple.

Se han descrito **factores genéticos** con una agregación familiar de la enfermedad ulcerosa. Sin embargo, no existen datos epidemiológicos ni experimentales que demuestren relación alguna entre cualquier tipo de **dieta** o consumo de **alcohol** y de **café** con la úlcera péptica. La sugerencia de que los pacientes con **problemas psíquicos** crónicos desarrollan úlceras nunca ha sido confirmada, aunque sí es posible que factores psicosociales influyan en la percepción de los síntomas. Diversas **enfermedades** se asocian con más frecuencia con úlcera péptica (enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis, insuficiencia renal), mientras que en otras situaciones la incidencia de esta enfermedad es menor (gastritis atrófica tipo A, enfermedad de Addison, tiroiditis autoinmune, hipoparatiroidismo).

Existe una fuerte relación entre el consumo habitual de **tabaco** y la úlcera péptica; según algunos estudios, incrementa en 2,3 veces el riesgo en relación a los no fumadores. El efecto ulcerogénico del tabaco se atribuye a un incremento del reflujo biliar al estómago, a una inhibición de la secreción pancreática y probablemente a un estímulo de la bomba de protones. En todo caso existe una considerable evidencia de la relación entre el consumo de tabaco y una mayor incidencia de la úlcera duodenal. Se puede afirmar que los fumadores tienen dos veces más posibilidades de padecer la enfermedad que los no fumadores. También está demostrado que el tabaco retrasa o impide la cicatrización de las úlceras duodenales y aumenta las tasas de recidivas.

TRATAMIENTO

ASPECTOS GENERALES

El tratamiento tiene como finalidad suprimir la actividad ulcerosa durante las crisis, la erradicación del *H. pylori*, la cicatrización de la úlcera y el control de la enfermedad a largo plazo, para

evitar las recidivas y las complicaciones, especialmente de la úlcera duodenal. Debido a que la úlcera péptica es un proceso crónico con alto riesgo de complicaciones, el tratamiento está encaminado, por una parte, a reducir la morbimortalidad y, por otra, a conseguir la normalización de la calidad de vida del paciente.

No existe evidencia científica de que haya que imponer ningún tipo de **dieta** a los pacientes ulcerosos, aunque sí se tendrán que evitar individualmente los alimentos que producen síntomas según la experiencia de cada paciente. En cualquier caso, el contenido de la dieta y su distribución calórica deben ajustarse a las necesidades del paciente con el objetivo de normalizar el estado nutricional y promover la curación. En este sentido, los nutrientes recomendados pueden ser diferentes en la fase aguda y en la fase de recuperación, ya que existe una mayor necesidad de proteínas y de algunos micronutrientes – vitamina A, zinc, selenio y vitamina C – en la fase de recuperación; además, algunos estudios han sugerido que la vitamina C tiene un efecto beneficioso en la erradicación de *H. pylori* (Vomero, 2014). La fibra y los probióticos también pueden jugar un papel relevante en el tratamiento de la úlcera péptica, ya que reducen los efectos secundarios de los antibióticos y ayudan a reducir el tiempo de tratamiento. Más allá de esto, conviene recomendar que se modere el consumo de alcohol y café, se restrinja el consumo de tabaco y se evite la toma de AINE de forma inadecuada.

A la hora de considerar el **tratamiento farmacológico** es importante tener en cuenta que todas las lesiones relacionadas con la secreción ácida aparecen por desequilibrio entre factores irritantes locales y mecanismos protectores de la mucosa. Los factores irritantes son la secreción ácida gástrica, la infección por *H. pylori*, otros factores endógenos como ácidos biliares y secreción de enzimas proteolíticas (pepsina) y productos químicos exógenos (AINE, cafeína, alcohol).

FÁRMACOS ANTISECRETORES GÁSTRICOS

Como ya se ha indicado, los tres mecanismos fundamentales que **estimulan la secreción de ácido clorhídrico** son la liberación de histamina, acetilcolina y gastrina (figura 3). La inhibición de la secreción gástrica se puede llevar a cabo actuando sobre cualquiera de estos tres mecanismos, aunque destaca el efecto de la histamina endógena, que al interactuar sobre los receptores H_2 de las células parietales gástricas estimula la adenilciclase. El AMPc que se forma es el mensajero intracelular que inicia la secuencia de reacciones bioquímicas para la liberación de H^+ y la formación de ácido clorhídrico. Otro mecanismo importante es la acción de la bomba de protones, que sólo actúa cuando se produce un estímulo de la secreción ácida. En ese momento la ATPasa se sitúa en la porción externa de la membrana canalicular y se inicia un intercambio de K^+ extracelular por H^+ promoviendo la formación de ácido clorhídrico. Ambos mecanismos pueden ser bloqueados por los fármacos de mayor utilidad en el momento actual, en el tratamiento de enfermedades que cursan con hipersecreción gástrica y que son los antagonistas del receptor H_2 histaminérgico y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Actualmente, están en desuso los medicamentos anticolinérgicos y antigestrinérgicos en el tratamiento de la úlcera péptica.

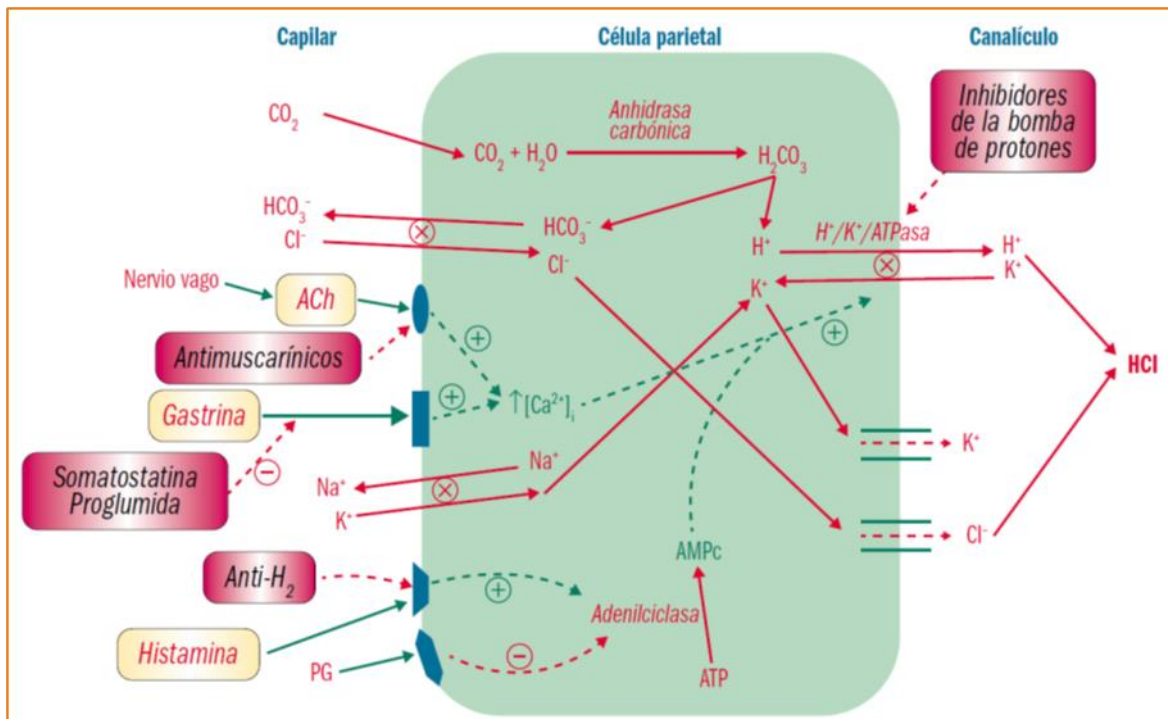


Figura 3. Mecanismos secretorios gástricos y fármacos activos sobre ellos

ANTI-HISTAMÍNICOS H_2

Estos agentes se unen de forma selectiva y reversible a los receptores H_2 de la histamina de la célula parietal, inhibiendo la actividad de la adenilciclasa y, con ello, la producción intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y, por consiguiente, la potente acción secretora de ácido de la histamina. Debido a la participación de la histamina en el efecto estimulador de la gastrina y de la acetilcolina, los antagonistas de los receptores H_2 de la histamina inhiben también parcialmente la secreción ácida estimulada por estos secretagogos. Asimismo, disminuyen la secreción de pepsina y potencian los aumentos posprandiales de gastrina.

Disminuyen tanto el volumen de jugo gástrico que se produce como su concentración en H^+ . Estos fármacos actúan selectivamente sobre los receptores H_2 del estómago y apenas afectan a los receptores H_2 del corazón o los bronquios. Reducen la secreción ácida basal y la debida a estímulos fisiológicos (alimentos, distensión gástrica). Favorecen la cicatrización de las úlceras, especialmente de las duodenales, y reducen el riesgo de que se produzcan úlceras cuando se utilizan AINE.

Su eficacia es mayor cuando se administran por la noche debido a que inhiben principalmente la secreción basal de ácido clorhídrico. Carecen de efecto sobre la motilidad gastroduodenal, la secreción pancreática, el vaciado gástrico y la presión del esfínter esofágico inferior. Disminuyen algo la secreción de factor intrínseco de Castle, aunque no alteran la absorción de vitamina B_{12} . Tampoco afectan al vaciado gástrico, a la secreción pancreática, ni a la presión del esfínter esofágico inferior.

Se pueden utilizar durante periodos prolongados de tiempo para la prevención de recidivas. No debe suspenderse bruscamente un tratamiento con estos fármacos porque puede producirse un fenómeno de rebote. Los compuestos de este grupo que actualmente están comercializados en España

son la **ranitidina** (EFG, *Alquen*®, *Ardoral*®, *Leiracid*®, *Terposen*®, *Zantac*®) y la **famotidina** (EFG, *Pepcid*®). Entre ellos hay bastantes diferencias en la potencia de acción, aunque terapéuticamente este hecho sólo implica variaciones en la dosis de administración de cada compuesto. El más potente es la famotidina.

La velocidad de cicatrización de lesiones ulcerosas erosivas esofágicas y gastroduodenales es directamente proporcional a la intensidad de la inhibición de la secreción ácida. El periodo de cicatrización de las úlceras, especialmente las duodenales, es de 4-8 semanas de tratamiento. Todos los fármacos de este grupo, a dosis máximas, tienen una eficacia similar sobre la secreción ácida. Una vez conseguido el máximo efecto inhibitorio sobre la secreción ácida, el aumento de dosis produce un aumento en la duración de sus efectos.

Los antagonistas de los receptores H₂ de la histamina son bien absorbidos tras su administración oral, y sus niveles plasmáticos máximos se detectan al cabo de 1-3,5 horas de su ingesta. La famotidina tiene una vida media más larga (4 h) y presenta un efecto antisecretor más prolongado. Se distribuyen ampliamente en todos los tejidos, cruzan la barrera hematoencefálica, atraviesan la placenta y son secretados por la leche; la ranitidina y la famotidina son metabolizados por el hígado tras su administración oral. Todos son excretados fundamentalmente por la orina. En los pacientes con insuficiencia renal es necesario reducir las dosis.

Estos fármacos son muy bien tolerados. Los síntomas gastrointestinales, en particular la diarrea (1%), las náuseas y los vómitos (0,8%), son las reacciones adversas más frecuentes. También están bien demostradas las manifestaciones neurológicas, que incluyen confusión mental, mareos y cefalea. La edad avanzada y la insuficiencia renal o hepática pueden aumentar su incidencia. Otras reacciones infrecuentes incluyen nefritis intersticial, fiebre, trombopenia, anemia, leucopenia e hipertransaminasemia leve y asintomática. Estas manifestaciones son reversibles tras la supresión del medicamento. La famotidina en sobredosisificación puede potenciar los efectos proarrítmicos de agentes cardiotónicos

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Esta clase de fármacos se caracterizan por inhibir de forma irreversible la H⁺/K⁺-ATPasa o **bomba de protones**, el eslabón último de la secreción ácida del estómago. El primero de ellos que se comercializó fue el omeprazol y los que han aparecido con posterioridad poseen propiedades similares. Por este motivo se hará referencia principalmente a las características del omeprazol. De este grupo en España están comercializados el **esomeprazol**³ (EFG, *Axiago*®, *Nexium*®), el **lansoprazol** (EFG, *Estomil*®, *Lanzol*®, *Monolitum*®, *Opiren*®, *Pro-Ulco*®), el **omeprazol** (EFG, *Aulcer*®, *Belmazol*®, *Ceprandal*®, *Dolintal*®, *Gastrimut*®, *Losec*®, *Nuclosina*®, *Omapren*®, *Parizac*®, *Pepticum*®, *Ulceral*®, *Ulcesept*®), el **pantoprazol** (EFG, *Anagasta*®, *Pantecta*®, *Ulcotenal*®) y el **rabeprazol** (EFG, *Pariet*®).

Para conseguir la inhibición de la H⁺/K⁺-ATPasa no se necesita una concentración plasmática sostenida del fármaco, dado su carácter de inhibición irreversible, por lo que la célula parietal gástrica únicamente puede volver a adquirir su capacidad de segregar ácido mediante la síntesis de nuevas moléculas de la enzima. Si la célula parietal no está segregando ácido, tampoco el omeprazol se acumula en el canalículo secretor ni se transforma en el producto activo capaz de fijarse en la H⁺/K⁺-

³ El **esomeprazol** es un estereoenantiómero del omeprazol, concretamente el S (de donde proviene el nombre, S-omeprazol). Su eficacia como inhibidor del sistema enzimático H⁺/K⁺ ATPasa es similar en potencia al del omeprazol racémico (mezcla de los dos isómeros, R y S), sin ninguna otra particularidad clínica o farmacológica.

ATPasa. Por otra parte, aun cuando los niveles de secreción ácida sean máximos, tampoco se produce una activación simultánea de todas las células parietales. Debido a esta propiedad, se necesita una dosis muy alta con intervalos breves de dosificación para conseguir niveles de inhibición cercanos al 100%. Así, se comprende la mayor efectividad del fármaco al administrarlo con la ingesta de alimento, porque entonces la secreción ácida está estimulada y existe un mayor número de H⁺/K⁺-ATPasa en funcionamiento

Indicación	Esomeprazol	Lanzoprazol	Omeprazol ^a	Pantoprazol ^a	Rabeprazol	
Esofagitis por reflujo gastroesofágico	Esofagitis erosiva	40 mg/12 h (4-8 semanas)	30 mg/24 h (4-8 semanas)	40 mg/24 h (8 semanas)	40-80 mg/24 h (4-8 semanas)	20 mg/24 h (4-8 semanas)
	Tratamiento sintomático del ERGE	20 mg/24 h	15-30 mg/24 h (4 semanas)	10-20 mg/24 h (4 semanas)	20 mg/24 h (2-8 semanas)	10 mg/24 h
	Prevención de recidivas	20 mg/24 h	15-30 mg/24 h	10-40 mg/24 h (6-12 meses)	20-40 mg/24 h	10 mg/24 h
Úlcera péptica en pacientes tratados con AINE	Cicatrización	20 mg/24 h (4-8 semanas)	30 mg/24 h (gástrica: 4-8 semanas) (duodenal: 2-4 semanas)	20-40 mg/24 h (gástrica: 4-8 semanas) (duodenal: 2-4 semanas)	40-80 mg/24 h	20 mg/24 h (gástrica: 6-12 semanas) (duodenal: 4-8 semanas)
	Prevención	20 mg/24 h	15-30 mg/24 h	20 mg/24 h	20 mg/24 h	
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>	20 mg ^a	30 mg/12 h ^b	20 mg/12 h ^b	40 mg/24 h ^a	20 mg ^a	
Tratamiento de continuación de la prevención de resangrado de la úlcera péptica inducida por vía i.v.	40 mg/24 h					
Zollinger-Ellison	40-80 mg/12 h	60-180 mg/24 h	60 mg/24 h	80-160 mg/24 h	60-120 mg/24 h	

Tabla 2. Posología oral de los IBP para adultos.

a) Asociado a 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina durante 7 días. b) Asociado a 1 g de amoxicilina y 500 mg de claritromicina o 400-500 mg/12 h de metronidazol durante 7 días; o 250 mg/12 h de claritromicina y 400-500 mg/12 h de metronidazol durante 7-14 días. c) Puede administrarse por vía iv como alternativa a la vía oral en dosis de 40 mg/24 h (60 mg/24 h en Zollinger-Ellison). d) Puede administrarse por vía iv hasta 7 días como alternativa a la vía oral en dosis de 40 mg/24 h (80 mg/24 h en Zollinger-Ellison y otros síndromes hipersecretores). **AINE:** antiinflamatorios no esteroideos; **ERGE:** enfermedad por reflujo gastroesofágico; **IBP:** inhibidores de la bomba de protones; **iv:** intravenosa.

	Rango de dosis/ dosis máxima	Tratamiento de esofagitis por reflujo gastroesofágico	Eradicaciones de <i>Helicobacter pylori</i>
Omeprazol	0,2-3,5 mg/kg/día Máx: 80 mg/día	0,35-1 mg/kg/día Máx: 20 mg/día	1 mg/kg/día dividido en 2 tomas (20 mg/12 h)
Esomeprazol	0,35-1 mg/kg/día Máx: 20 mg/día	< 10 kg: NO INDICADO 10-20 kg: 10 mg > 20 kg: 20 mg/día	1 mg/kg/día dividido en 2 tomas

posología, se requiere un tratamiento de 4-6 semanas en una dosis única diaria (Tabla 2). Con esta pauta, a los 7 días de administrar el omeprazol, la secreción de ácido se reduce en más del 95%. Si la sintomatología es muy intensa, inicialmente puede administrarse dos veces al día para acelerar la inhibición de la bomba de protones.

Tabla 4. Dosis equipotentes de IBP.

Todos los IBP producen una supresión de la secreción ácida (en un 50-80%), especialmente la secreción nocturna. Existen pocas diferencias en el efecto antisecretor de los IBP y son de tipo farmacocinético. El rabeprazol es el más potente de todos. El esomeprazol es un estereoisómero del omeprazol, con una duración de efecto mayor, pero no ha demostrado que tenga más eficacia, ni que

Tabla 3. Dosis pediátricas de IBP.

En lo que respecta al modo de administración, y teniendo en cuenta lo anterior, puede decirse que el momento del día no influye significativamente en su eficacia, siempre y cuando se administre con comida. Un momento adecuado puede ser antes del desayuno. En cuanto a la

	Omeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Esomeprazol	Rabeprazol
Dosis baja	10 mg	15 mg	20 mg	10 mg	10 mg
Dosis habitual	20 mg	30 mg	40 mg	20 mg	20 mg
Dosis alta	40 mg	60 mg*	80 mg*	40 mg	40 mg*

* No comercializados con esa dosis en España

sea más seguro que el omeprazol. Su única ventaja demostrada es que se puede administrar por sonda nasogástrica o de gastrectomía en pacientes con problemas de deglución. En la Tabla 4 se indican sus dosis equipotentes. En definitiva, no parece haber diferencias significativas para la eficacia y la tolerabilidad entre las dosis ordinarias de diferentes IBP (Hu, 2017).

Los fármacos IBP tienen unas propiedades farmacocinéticas similares. Son metabolizados principalmente en el hígado (a través del sistema del citocromo P₄₅₀) con una eliminación urinaria importante. Aunque todos tienen una vida media corta (0,7-1,3 h), su efecto antisecretor se prolonga más allá de las 24 horas y, por tanto, permiten la administración de una única toma diaria. A diferencia de los antagonistas H₂, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes con cirrosis hepática, la vida media puede prolongarse entre 7 y 9 horas.

Los IBP representan los inhibidores más potentes de la secreción ácida gástrica actualmente disponibles ya que, como se señaló anteriormente, bloquean directamente la bomba de ácido en sí. Su efecto bioquímico superior en comparación con los anti-H₂ se basa en su capacidad para mantener el pH intragástrico >4 entre 15 y 21 horas diarias, en comparación con solo 8 horas para los anti-H₂. Además de ser más duradero, la efectividad de los IBP es también superior con respecto al control del pH intragástrico posprandial y nocturno, que es de importancia clínica en algunos pacientes. Este efecto de los IBP también se mantiene a largo plazo sin la necesidad de una intensificación de la dosis. En contraste, con los IBP, la taquifilaxia puede ocurrir con los anti-H₂ tan rápidamente como dentro de 3 a 5 días de uso regular y aunque las implicaciones a corto plazo de esta diferencia pueden no ser relevantes, el uso de anti-H₂ en un período de semanas a meses puede reducir su efecto supresor de la acidez a casi a la mitad (Strand, 2017).

A pesar de las incuestionables virtudes de los IBP, su presencia omnipresente y su uso indiscriminado está obligando a acentuar los mecanismos de farmacovigilancia y a aumentar la preocupación sobre el riesgo que puede implicar una hipoclorhidria indefinida, amén de los riesgos de interacciones farmacológicas, particularmente en pacientes polimedicados.

En general, la incidencia de acontecimientos adversos con IBP es pequeña por lo que son fármacos bien tolerados por la mayoría de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea y trastornos gastrointestinales. Otros efectos adversos menos frecuentes (<1% pacientes) son mareo, vértigo, exantema, edema periférico, insomnio y aumento de enzimas hepáticas.

También han mostrado su seguridad en tratamientos a largo plazo. Los diferentes estudios realizados no han demostrado de forma concluyente los riesgos estudiados, como la asociación de los IBP con la aparición de neoplasias gástricas, con una mayor incidencia de infecciones digestivas o respiratorias, de reducción de la absorción de calcio (con el consiguiente riesgo de osteoporosis), hierro o vitamina B₁₂. Los IBP no modifican ni la secreción del factor intrínseco de Castle, ni los niveles plasmáticos de tiroxina, cortisol y testosterona.

A pesar de la escasa frecuencia de metabolizadores lentos (1-2%), es posible que en ellos se produzca una sobredosificación. En estos casos está indicado realizar un lavado gástrico, emplear carbón activado, e incluso la hemodiálisis.

Como se ha indicado, en general los IBP suelen ser bien tolerados; sin embargo, se han publicado estudios observacionales que asocian su consumo con efectos adversos muy poco frecuentes pero potencialmente graves (Yu, 2017). Teniendo en cuenta que el uso de IBP está muy extendido, tales efectos pueden tener un gran impacto y deben ser considerados. Algunos de los más relevantes se exponen a continuación.

Varios estudios han identificado una mayor incidencia de neumonía adquirida en la comunidad y diarrea asociada a *Clostridium difficile* en usuarios de IBP a largo plazo en comparación con usuarios que no los usan. Una revisión sistemática de ocho estudios observacionales (Eom, 2011) encontró que el riesgo general de **neumonía** (ya sea en la comunidad o en el hospital) era un 27% mayor entre las personas que usaban IBP (OR=1,27; IC_{95%} 1,11 a 1,46). Estudios de casos y controles (Johnstone, 2010) también han mostrado un mayor riesgo de neumonía adquirida en la comunidad asociada con el uso de IBP (OR=1,36; IC_{95%} 1,12 a 1,65). Sin embargo, un metanálisis (Filion, 2014) que incluía a 96.870 pacientes expuestos y 4.141.634 no expuestos a IBP indicó que estos fármacos no se asociaron con la elevación del riesgo de neumonía adquirida en la comunidad.

Otra infección asociada con la terapia con IBP es la **diarrea** por *Clostridium difficile*, especialmente en medios hospitalarios, que conduce a un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Un estudio sobre 136 pacientes (19% adquirida en la comunidad, 81% de la adquirida tras asistencia sanitaria) mostró que uno de los principales factores de riesgo de infección es el tratamiento a largo plazo con IBP (Ogielska, 2015). El riesgo de neumonía y diarrea por *Clostridium difficile* asociada al uso de IBP sigue sin estar claro. Un mecanismo propuesto para explicar este posible efecto adverso es que las bacterias que crecen demasiado aumentan el riesgo de aspiración bacteriana desde el estómago y el esófago.

Finalmente, el uso continuado de IBP se ha asociado a sobrecrecimiento de las bacterias del intestino delgado, factor que se asocia con el desarrollo del **síndrome de intestino irritable**.

Muchos estudios clínicos han demostrado una correlación entre los IBP y la **osteoporosis** o las **fracturas relacionadas con la osteoporosis**. Un estudio anidado de casos y controles (Yang, 2006) mostró que la tasa de fractura de cadera aumentaba en un 44% asociada con el tratamiento con IBP (más de 1 año); este riesgo parece aumentar con la duración de la terapia con IBP (22% a un año vs 59% a 4 años). Sin embargo, otro estudio (Targownik, 2008) encontró que el riesgo de fractura de cadera aumenta ligeramente después del tratamiento con IBP durante al menos 5 años y el riesgo de fracturas específicamente relacionadas con la osteoporosis aumenta significativamente después del uso de PPI durante 7 o más años.

Se ha postulado que este efecto podría deberse a alteraciones en la absorción de calcio, que a largo plazo aumentarían la pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura. Adicionalmente, los IBP podrían inhibir la V-ATPasa de los osteoclastos de la misma manera que los IBP inhiben la H⁺/K⁺-ATPasa gástrica, teniendo un efecto perjudicial directo sobre las células óseas, con la posibilidad de una disminución del recambio óseo. Incluso, el uso a largo plazo de IBP podría causar un aumento de la concentración de homocisteína y de la hormona paratiroidea, que interfieren con la reticulación del colágeno y debilitan el hueso. En cualquier caso, es importante destacar que el efecto perjudicial de los IBP sobre el riesgo de fractura no vertebral es de magnitud superior al efecto protector de los bisfosfonatos.

La **hipomagnesemia** se ha descrito en usos prolongados de los IBP (en muchos casos, superiores a un año). Por este motivo, se recomienda valorar la determinación de los niveles de magnesio en los pacientes en los que se prevé una duración prolongada de tratamiento con IBP y los pacientes en tratamiento con digoxina, diuréticos u otros fármacos que puedan producir hipomagnesemia. Un metanálisis (Park, 2014) de nueve estudios mostró un incremento del 76% estadísticamente significativo del riesgo de desarrollar hipomagnesemia con los IBP (OR=1,76; IC_{95%} 1,08 a 2,92)

Un estudio de cohortes basado en la población que incluyó a casi 600,000 pacientes (Antoniu, 2015) encontró que aquellos que comenzaron el tratamiento con IBP tenían un riesgo dos veces mayor

de **nefritis intersticial aguda** que los pacientes a los que no se les prescribió este tipo de fármacos. El riesgo de enfermedad renal crónica aumenta en los usuarios de IBP, y la prevalencia está relacionada con la dosis y la duración de la administración. Se ha sugerido que la posible patogenia de la lesión celular tubular renal puede estar relacionada con la sobrecarga de calcio intracelular, ya que debido a la alta homología de la H^+/K^+ -ATPasa y la Ca^{2+} -ATPasa, los IBP podrían afectar a esta última provocando la inhibición del flujo intracelular de Ca^{2+} lo que se traduce en una sobrecarga de calcio intracelular que, en última instancia, sería responsable de la muerte celular.

Se ha descrito la posibilidad de que se produzca un **efecto de rebote ácido** tras la suspensión del tratamiento con IBP, incluso si el tratamiento ha sido de corta duración (8 semanas). La hipersecreción ácida de rebote consiste en el incremento de la secreción de ácido gástrico por encima de los niveles previos al tratamiento, que se produce tras la interrupción de la terapia antisecretora. Sobre este aspecto se han realizado revisiones sistemáticas, aunque sin resultados concluyentes. No obstante, la hipersecreción ácida de rebote teóricamente es posible que se dé con todos los fármacos antisecretores gástricos y, probablemente, la magnitud del fenómeno se relaciona con el grado y la duración de la inhibición de la secreción.

La relevancia clínica de este fenómeno fisiológico radica en que, por un lado, podría contribuir al aumento del uso de IBP, ya que sería difícil interrumpir el tratamiento y, por otro, con el uso indiscriminado de los IBP para tratar síntomas ambiguos no relacionados directamente con la acidez, podría producirse el efecto paradójico de crear la enfermedad que justamente trata de paliar el IBP.

ANTIÁCIDOS

No son propiamente medicamentos antisecretores de ácido gástrico, sino que actúan neutralizando el ácido clorhídrico presente en el jugo gástrico por reacción química en el estómago, con lo que reducen la acidez gástrica (pH por encima de 5) y pueden absorber la pepsina y otras enzimas pancreáticas, disminuyendo la agresividad química enzimática sobre la mucosa digestiva, especialmente en las zonas en las que ésta se encuentra deteriorada. Su efecto es corto (unos 30 minutos en ayunas), pudiéndose aumentar su duración de acción si se toman una hora después de la comida.

Aunque actualmente han sido ampliamente superados – en el ámbito del tratamiento antiulceroso – por los medicamentos antisecretores, se siguen utilizando de forma masiva, fundamentalmente como automedicación para el control de los síntomas. Se suelen distinguir dos tipos:

- **Sistémicos** (bicarbonato sódico): tienen una acción rápida pero poco duradera, con un posible efecto rebote. Se absorben, por lo que puede producirse alcalosis sistémica y sobrecarga de sodio, con la consecuente retención de líquidos, por lo que están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial. Está en franco desuso, en favor de los antiácidos no sistémicos.
- **No sistémicos** (sales de aluminio, de magnesio y de calcio): tienen una acción más lenta y sostenida, por lo general sin efecto rebote. El carbonato cálcico tiene cierto grado de absorción, e incluso puede dar lugar a alcalosis con dosis elevadas y uso frecuente o continuo.
 - **Compuestos de aluminio.** Tienen un moderado efecto neutralizador del ácido gástrico. Como efecto secundario destaca el estreñimiento, que está provocado por la relajación de la musculatura intestinal y por su efecto astringente. La osteomalacia puede ser una complicación en enfermos con insuficiencia renal crónica tratados con estos antiácidos: en un

intento de evitar el hiperparatiroidismo secundario, se empleaba el aluminio para que formase complejos insolubles con fosfatos, y de esta forma controlar la hiperfosfatemia, pero al mismo tiempo se ha comprobado que el aluminio era un factor negativo para la mineralización del hueso.

- **Compuestos de magnesio.** Su capacidad neutralizante es algo menor que la del hidróxido de aluminio. Y como efecto adverso destaca su acción laxante, que puede llegar a provocar diarrea.
- **Compuestos de aluminio y magnesio.** Son los más empleados, por su capacidad neutralizante relativamente rápida y sostenida, y su equilibrio sobre la motilidad intestinal. Algunos de estos complejos bien conocidos son el magaldrato y el almagato.

Los antiácidos deben administrarse de forma continuada, por lo que es más eficaz una dosificación pautada, por ejemplo, una hora después de las comidas, que ingerir grandes cantidades de forma aislada y poco frecuente. Para evitar las interacciones, se recomienda que no se ingieran en las 2

Grupo	Compuestos	Inicio y duración de acción	Cambios en el pH gástrico	Particularidades farmacológicas	Efectos adversos
ABSORBIBLES O SISTÉMICOS	Bicarbonato sódico	· Efecto rápido · Duración corta	· Sobrecarga de sodio · Efecto rebote	Distensión gástrica	Sed, edemas, alcalosis metabólica
	Derivados de aluminio	· Efecto lento · Duración larga	Poco rebote	· Impiden la absorción de fosfatos · Hipercalcemias · Las sales de aluminio pueden interferir la absorción de otros fármacos: antagonistas de H ₂ , tetraciclinas, quinolonas, isoniazida, etambutol, betabloqueantes	· Osteomalacia, osteoporosis · Astringente · Estreñimiento
	Derivados de calcio	· Efecto lento · Duración prolongada	Efecto rebote	· Hipercalcemias · Nefrocalcinosis	· Alcalosis metabólica · Estreñimiento
	Derivados de magnesio	Muy rápido	Poco rebote	· Catárticos · Duración corta	· Diarrea · Hipermagnesemia
NO ABSORBIBLES	Magaldrato		· Sulfato hidratado de aluminio y magnesio con efecto sostenido · Se administra 2 h después de las comidas	Acúmulo de magnesio y aluminio en el organismo	Hipofosfatemia y osteoporosis
	Combinaciones de antiácidos	Almagato	· Dihidroxicarbonato hidratado de magnesio y aluminio · Rápido y prolongado	Interacciones con otros fármacos (modifica la absorción de digoxina, corticoides, tetraciclinas, isoniazida y sales de hierro)	· Diarrea o estreñimiento · Síndrome de depleción de fosfatos, osteoporosis y cálculos urinarios
	Almasilato		Rápido y duradero	Interacciones con otros fármacos (modifica la absorción de digoxina, corticoides, tetraciclinas, isoniazida y sales de hierro)	Diarrea, estreñimiento, hipofosfatemia y osteomalacia

horas previas o posteriores a la administración por vía oral de otro fármaco.

Tabla 5. Características de los antiácidos

El bicarbonato sódico y el carbonato cálcico pueden producir alcalosis sistémica (posible afectación renal) y retención hidrosalina. El abuso de antiácidos cálcicos puede provocar hipercalcemia y cálculos renales. El síndrome "leche-alcalinos" puede aparecer cuando se ingieren antiácidos con alto contenido en sodio junto con grandes cantidades de calcio, bien como antiácido o en forma de leche.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden padecer intoxicaciones debidas al magnesio y al aluminio. Las sales de aluminio – salvo los fosfatos – pueden ocasionar depleción de fosfatos, ocasionando un síndrome similar a la osteomalacia, recomendándose la determinación bimensual de fosfatos, especialmente en pacientes sometidos a hemodiálisis. Las sales de aluminio y calcio son astringentes. Las sales de magnesio son laxantes (tienden a producir diarrea osmótica). La mayoría de

los preparados son mezclas de sales de aluminio y magnesio y el efecto sobre la motilidad es difícil de predecir.

PROTECTORES DE LA MUCOSA

Son menos eficaces que los inhibidores de la secreción ácida, tanto en el control de los síntomas como en la cicatrización de las lesiones, por lo que han pasado a ocupar un segundo plano. También es preferible el uso de inhibidores de la secreción en la profilaxis y tratamiento de las lesiones secundarias a los AINE. Dentro de este grupo se encuentran las sales de bismuto coloidal, los análogos de las prostaglandinas (misoprostol) y el acexamato de zinc.

De los mecanismos protectores conviene destacar la secreción de moco y su interacción con el bicarbonato. También contribuyen a la integridad de la mucosa mecanismos específicos de reparación y una rica vascularización. Hay mediadores como el óxido nítrico (NO) y algunas prostaglandinas que regulan todos estos mecanismos. En cuanto al tratamiento farmacológico de las enfermedades relacionadas con la secreción de ácido, conviene recordar que el enfoque es común a todas ellas, centrándose en el control de las lesiones mucosas agudas y limitando la acción erosiva del ácido clorhídrico.

SALES DE BISMUTO COLOIDAL

El más utilizado es el **dicitrato tripotásico de bismuto** (*Gastrodenol*)⁴ o subcitrato de bismuto, que es el único que existe comercializado en España, pero existen otros compuestos como el subnitrato, el subcarbonato, el subsalicilato, etc. El subcitrato de bismuto, en medio ácido, se une a las glucoproteínas y los aminoácidos de la lesión ulcerosa, protegiéndola de la acción de la pepsina; además, parece tener una acción antipéptica directa, creando un revestimiento selectivo sobre el cráter de las úlceras pépticas pero no sobre la mucosa gástrica normal. Tiene capacidad para unirse a las sales biliares e incrementar la producción de prostaglandinas y bicarbonato. El bismuto es bactericida, tiene acción anti-*H. pylori*, por lo que se utiliza en algunas pautas de erradicación. Su acción bactericida es tópica, se produce en la superficie pero no en las foveolas. Con 480 mg al día durante 4 semanas se consiguen tasas de cicatrización de la úlcera péptica similares a las obtenidas por los anti-H₂, pero el alivio de la sintomatología es más lento. Se utiliza por vía oral y con el estómago vacío; no deben tomarse con leche.

La administración prolongada de bismuto puede dar lugar a decoloración de la lengua y los dientes y a oscurecimiento de las heces (que puede causar confusión visual con la presencia de sangre en las heces). Estos fármacos deben ser tomados separados de otros fármacos, puesto que éstos pueden interferir en su mecanismo de acción. Una terapia excesivamente prolongada puede dar lugar a toxicidad neurológica (encefalopatía) resultante de la absorción gastrointestinal del bismuto.

ANÁLOGOS DE LAS PROSTAGLANDINAS

Son análogos sintéticos de las prostaglandinas endógenas pero de acción más duradera. Las prostaglandinas más importantes son la prostaglandina E₁ (PGE₁), PGE₂ y la prostaciclina (PGI₂) cuya acción principal gástrica es la protección de la mucosa frente a agentes agresivos. Entre los derivados sintéticos de las prostaglandinas se encuentran el misoprostol y el rioprostil (derivados de la PGE₁) y el

⁴ Adicionalmente, hay otro medicamento con subcitrato de bismuto asociado a tetraciclina y metronidazol: *Pylera*®

trimoprostil, el arbaprostil y el emprostil (derivados de la PGE₂), este último de acción más prolongada y potente que el misoprostol. En España únicamente disponemos del **misoprostol** (Cytotec®).

El misoprostol provoca una inhibición dosis-dependiente de la secreción ácida gástrica basal y de la estimulada por la pentagastrina, la histamina o la comida proteica. En la célula parietal, las prostaglandinas, al igual que la somatostatina, interaccionan con los receptores inhibidores acoplados a la adenilciclasa, reduciendo la difusión de protones. Aunque las prostaglandinas aumentan las resistencias de la barrera mucosa (secreción de moco y bicarbonato), su eficacia en la cicatrización de la úlcera péptica parece ser debida exclusivamente a su acción antisecretora. En este sentido, consigue porcentajes de cicatrización ligeramente inferiores a los obtenidos con los antagonistas H₂ (cimetidina) tanto en la úlcera duodenal como en la gástrica, y además alivia poco la sintomatología.

El misoprostol (200 mg 4 veces al día) es eficaz en la prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento crónico con AINE en pacientes sin antecedentes ulcerosos. Mientras que la ranitidina ha demostrado ser efectiva para prevenir sólo las úlceras duodenales en pacientes que consumen AINE, el misoprostol previene tanto las úlceras gástricas como las duodenales.

Es de absorción digestiva rápida, aunque ésta puede ser retrasada por los alimentos y antiácidos. Sufre un metabolismo de primer paso dando lugar al a su metabolito activo (por desacetilación). Su efecto aparece a los 30 minutos de su administración y dura algo más de 3 horas. La dosis empleada es de 200 µg cada 6 horas o 400 µg/12 horas, en las comidas o al acostarse (así disminuye la incidencia de diarrea) durante 4-8 semanas en la úlcera péptica, y de 200 µg/6-12 horas en la profilaxis de úlcera por AINE.

El efecto adverso más frecuente del misoprostol es la diarrea, que en ocasiones puede requerir la supresión del tratamiento. La incidencia de diarrea es dosis-dependiente, presentándose hasta en el 40% de los pacientes tratados con dosis altas. Por su acción sobre la contractilidad uterina, las prostaglandinas están contraindicadas en las mujeres gestantes o que deseen quedarse embarazadas (el misoprostol es teratógeno y abortivo).

ACEXAMATO DE ZINC (COPINAL®)

Es un compuesto derivado del ácido aminocaproico. Su acción antiulcerosa se debe a varios mecanismos: regula la respuesta vascular, estimula la producción de moco y prostaglandinas, e inhibe moderadamente la secreción ácida. Tiene un efecto meramente tópico, ya que no se absorbe en el tracto digestivo. Ha demostrado ser superior al placebo en la profilaxis de úlcera péptica en los pacientes en tratamiento con AINE. Puede producir náuseas y molestias gástricas, debiéndose ingerir después de las comidas. Disminuye la absorción oral de las tetraciclinas y del ion cobre.

TRATAMIENTO ERRADICADOR DEL *HELICOBACTER PYLORI*

Hasta finales de los años 80 del pasado siglo el tratamiento de la úlcera péptica se basaba en el conocimiento que hasta entonces se tenía de la fisiopatología del proceso ulceroso. Se entendía que la úlcera estaba producida por un desequilibrio entre los factores protectores de la mucosa (bicarbonato, mucina, prostaglandinas, óxido nítrico [NO] y otros péptidos y factores de la mucosa) y los lesivos (ácido y pepsina). Actualmente el tratamiento ha adquirido un carácter más etiológico y se actúa sobre los factores etiopatológicos como erradicar el *H. pylori* y evitar las lesiones secundarias al tratamiento con AINE. Para ello se emplea un **tratamiento erradicador**, consistente en la combinación de antiulcerosos con antibióticos, amén de evitar los irritantes exógenos.

En algunos casos las lesiones no se relacionan con ninguno de estos factores etiopatogénicos. El *H. pylori* se ha relacionado con la aparición de gastritis, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma de células B gástrico. Como ya se ha indicado, se ha demostrado que se asocia al 95% de las úlceras duodenales y al 75% de las gástricas. Su erradicación es una estrategia efectiva. Supone una aceleración en la cicatrización de la úlcera, disminuye el riesgo de recurrencias y complicaciones, como hemorragia digestiva y perforación, siempre que no se estén administrando AINE. En algunos estudios se ha visto que la eliminación del *Helicobacter* produce una regresión en el linfoma MALT (linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas) gástrico. Por todo ello la eliminación de esta bacteria en la úlcera péptica no admite dudas. Se debe tratar a todos los pacientes con úlcera activa o en fase de remisión. En pacientes con mucha sintomatología se puede retrasar el inicio del tratamiento, sobre todo si hay vómitos, ya que el tratamiento implica tomar un gran número de pastillas.

Otras posibles indicaciones de erradicación son gastrectomía parcial y linfomas de bajo grado (en estadios más avanzados la erradicación es un tratamiento complementario a la terapéutica convencional).

No se puede recomendar el tratamiento y la investigación de *Helicobacter* en cualquier persona con **dispepsia no ulcerosa**. En algunos estudios no se han encontrado diferencias significativas en la eficacia a corto plazo entre el tratamiento erradicador y el placebo. Tampoco existen evidencias para tratar a todos los infectados con el fin de prevenir el **adenocarcinoma**. En resumen, no hay que tratar a los pacientes con gastritis superficial o atrófica con metaplasia o displasia (aunque esto último está pendiente de reevaluación)

En el **reflujo gastroesofágico** no estaría indicado investigar ni tratar la infección por *H. pylori*. De hecho, es posible que la erradicación influya negativamente sobre su evolución. Además, los IBP podrían ser menos efectivos en los pacientes no infectados.

FÁRMACOS

Hay diferencias entre la actividad *in vitro* e *in vivo* de los antibióticos frente al *H. pylori*. *In vitro* es sensible a muchos antibióticos. En cambio, *in vivo* la susceptibilidad a los antibióticos es baja. Esta discordancia puede ser debida al medio ácido que rodea al *Helicobacter in vivo*, hecho apoyado por que las concentraciones inhibitorias de la mayoría de los antibióticos disminuyen en relación con el aumento de pH del medio. Además influye la localización de *Helicobacter* en las uniones intercelulares, lugar difícil de alcanzar por los antibióticos, y la posibilidad de que la bacteria tenga película protectora – *biofilm* – que interfiera con la captación del antibiótico. El efecto de los antibióticos anti-*Helicobacter* puede producirse por vía sistémica exclusivamente, aunque algunos fármacos como el bismuto, las tetraciclinas y la amoxicilina tienen prioritariamente un efecto local. Entre los fármacos más utilizados están:

- **Amoxicilina:**
- **Tetraciclinas:** también son efectivas a pH bajos. Las resistencias son anecdóticas. Se usan asociadas a bismuto y metronidazol.
- **Metronidazol:** su acción es independiente del pH. Su vida media es de 8-12 horas. Son frecuentes las resistencias, que varían según el área geográfica. Ésta se relaciona con la exposición previa del paciente a los nitroimidazoles y quizá con la incapacidad del antibiótico de crear un potencial de óxido-reducción bajo en condiciones microaerófilas.
- **Claritromicina:** es el macrólido más efectivo frente al *H. pylori*, porque su metabolito activo es más estable en medio ácido que el resto de los macrólidos. Las concentraciones que alcanza en

la mucosa también son mayores que las de la eritromicina, hasta unas 20 veces más altas. Las tasas de resistencia bacteriana van del 1% al 15% según los estudios y están relacionadas con mutaciones ribosómicas que impiden la unión al antibiótico.

- **Compuestos de bismuto coloidal:** su acción sólo es tópica. Son efectivos frente a las bacterias de la mucosa superficial pero menos que frente a las localizadas en las fóveas; por tanto, siempre se usan combinados con otros fármacos. *In vitro* se ha visto que se unen a las bacterias, retrayendo la membrana y bloqueando la adherencia del *H. pylori* a las células epiteliales de la mucosa. Además también inhiben la acción de la fosfolipasa y la ureasa de la bacteria. Apenas se absorben, a dosis terapéuticas no se alcanzan concentraciones plasmáticas tóxicas. Alcanzan su máxima concentración en la mucosa gástrica a los 30-60 minutos.
- **Otros antibióticos** que sí tienen actividad *in vitro* frente al *H. pylori* son poco efectivos *in vivo*, como las cefalosporinas, los nitrofuranos, los aminoglucósidos o la rifampicina. Una excepción puede ser algunas **fluoroquinolonas**, como el **levofloxacino**.
- **IBP:** poseen acción antibacteriana *in vitro* por mecanismos desconocidos. *In vivo*, en monoterapia, consiguen el aclaramiento de la bacteria. El tratamiento con IBP es útil porque al alcalinizar el medio gástrico impiden la colonización del *H. pylori* al dificultar la acción de la ureasa del *Helicobacter* y además esta alcalinización favorece la acción bactericida de la mayoría de los antibióticos, sobre todo de la amoxicilina. Todos los fármacos del grupo (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol y rabeprazol) tienen la misma eficacia en el tratamiento contra el *H. pylori*.
- **Compuestos de bismuto coloidal:** su acción sólo es tópica. Son efectivos frente a las bacterias de la mucosa superficial pero menos que frente a las localizadas en las fóveas; por tanto, siempre se usan combinados con otros fármacos. *In vitro* se ha visto que se unen a las bacterias, retrayendo la membrana y bloqueando la adherencia del *H. pylori* a las células epiteliales de la mucosa. Además también inhiben la acción de la fosfolipasa y la ureasa de la bacteria.

PAUTAS

La pauta recomendada para la erradicación del *Helicobacter* como **primera elección** consiste en la **triple terapia**, formada por **IBP**/12 horas + **claritromicina** 500 mg/12 horas + **amoxicilina** 1 g/12 horas, durante **7 días**, o en alérgicos a la penicilina, sustituir la amoxicilina por el metronidazol a 250 mg/12 horas (también durante 7 días). Cuando fracasa el tratamiento estándar, como **tratamiento de rescate** se aconseja el empleo de la **cuádruple terapia**, constituida por **IBP**/12 horas + **subcitrate de bismuto** 120 mg/6 horas + **tetraciclinas** 500 mg/6 horas + **metronidazol** 500 mg/8 horas durante **7 días**

En Europa la pauta más usada es IBP/12 horas, claritromicina 500 mg/12 horas más un segundo antibiótico, que puede ser amoxicilina 1 g/12 h o metronidazol 250 mg/21 h. En España es preferible la amoxicilina, por la elevada tasa de resistencias al metronidazol que existe en nuestro país. La erradicación con monoterapia es menos del 25%; con 2 fármacos, menor del 50%; con 3 más un antiácido, la erradicación es de hasta un 95%. Usar 4 fármacos implica tomar un elevado número de unidades, lo que hace que el incumplimiento por parte del paciente sea mayor, aumenta la incidencia de efectos adversos (más del 30%) e incrementa la tasa de resistencias al metronidazol.

Por todo ello, se prefiere como primera opción la triple terapia. Las causas del fracaso del tratamiento se deben a la elevada resistencia al metronidazol que existe en el sur de Europa, donde

puede llegar a ser del 40% en la población adulta, según las zonas y, en menor medida, a la resistencia a la claritromicina. Aparte de lo anterior puede haber otras posibles causas de fracaso, como son la edad avanzada, la úlcera gástrica, el grado de inflamación de la gastritis y el tratamiento previo con omeprazol (datos no concluyentes).

Respecto a la duración, si el tratamiento con triple terapia se amplía a 14 días, sólo se consigue un 5% más de efectividad. Esta discreta ganancia, junto a la incomodidad de la posología para el paciente y al aumento del coste, desaconseja su uso generalizado. En pacientes en los que no se ha conseguido la erradicación con esta primera pauta, cabrían varias opciones (si se dispone de antibiograma, se seleccionarán los antibióticos conforme a éste).

- Triple terapia, variando o no los antibióticos, pero durante 2 semanas
- Cuádruple terapia: IBP, bismuto, tetraciclinas y metronidazol durante 7 días

Los estudios respecto a si es necesario prolongar la administración de antisecretores tras el tratamiento erradicador de *Helicobacter* en la úlcera duodenal son contradictorios. En la úlcera gástrica tampoco hay recomendaciones definitivas, aunque la mayoría apoya la prolongación del tratamiento hasta 6-8 semanas, pero a largo plazo el uso de antisecretores no es necesario si se ha erradicado el *Helicobacter*.

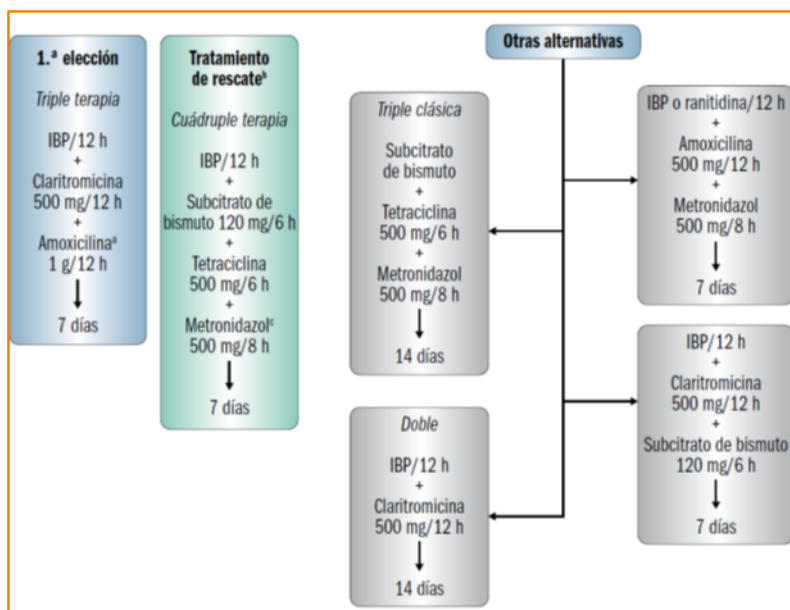


Figura 4. Tratamiento de erradicación del *Helicobacter*. IBP (inhibidores de la bomba de protones): omeprazol 20 mg, esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg. a En alérgicos a la penicilina, sustituir por metronidazol 250 mg. b Puede alargarse a 14 días la pauta de elección modificando o no los antibióticos. c Puede sustituirse por claritromicina 500 mg/12 h.

Cuando ha fracasado el tratamiento erradicador se puede tratar con antagonistas H₂ o IBP según la clínica. En estos casos el **tratamiento de mantenimiento** estaría

indicado:

- Cuando fracasa el tratamiento intermitente
- Si existe un tratamiento concomitante con anticoagulantes o AINE
- Si se producen 3 o más brotes al año
- Si hay una historia previa de complicaciones
- Algunos expertos también consideran necesario un tratamiento de mantenimiento cuando hay una esofagitis asociada, dos o más brotes, en fumadores y en casos de úlcera previamente refractaria.

⁵ omeprazol 20 mg, esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg.

Algunos especialistas prolongan de dos a cuatro semanas más el uso de IBP en las terapias erradicadoras iniciales, tras la conclusión del tratamiento antibiótico. El tratamiento de mantenimiento disminuye el número de recidivas y complicaciones y mejora la calidad de vida del paciente. Como primera elección se utilizan los antagonistas H₂ a mitad de dosis, aunque algunos necesitarán dosis completas. Si no responden se les trata con IBP. Pero en pacientes en tratamiento con AINE o cuando han sufrido complicaciones son preferibles los IBP.

Sin embargo, se ha demostrado que para obtener una elevada tasa de cicatrización ulcerosa duodenal es suficiente con el empleo de un IBP durante una semana, es decir, el periodo de administración de los antibióticos; por el contrario, en la úlcera gástrica no hay información para establecer recomendaciones definitivas al respecto. Por otra parte, parece prudente que en una úlcera gastroduodenal que haya sufrido complicaciones se administren antiseoretos hasta confirmar la erradicación del *Helicobacter pylori*.

Cuando ha fracasado el tratamiento de primera línea habitual (IBP, claritromicina y amoxicilina) se ha recomendado tradicionalmente como rescate la terapia cuádruple clásica (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol), con la que se ha logrado una eficacia erradicadora media del 80% aproximadamente. Más recientemente se han llevado a cabo diversos estudios empleando **levofloxacino** como tratamiento de rescate tras el fracaso de un primer intento erradicador, con resultados alentadores. Se ha comparado dicha pauta triple incluyendo levofloxacino con la terapia cuádruple clásica, encontrándose una mayor eficacia y una menor incidencia de efectos adversos con la terapia triple basada en levofloxacino. Por otro lado, la terapia cuádruple de 14 días con bismuto y levofloxacino ha demostrado ser una estrategia de segunda línea efectiva ($\geq 90\%$ de curación), simple y segura en pacientes cuyas terapias anteriores triples o no con bismuto cuádruples (secuenciales o concomitantes) han fallado (Gisbert, 2015).

TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

A pesar de muchas mejoras terapéuticas en el tratamiento de erradicación, todavía está asociado con una tasa de infección alta también en los países desarrollados. La resistencia bacteriana y la aparición de eventos adversos se encuentran entre las causas más frecuentes de fracaso del tratamiento. Varios estudios han informado que ciertos **probióticos** pueden presentar actividad inhibitoria de *H. pylori*, así como reducir la aparición de efectos secundarios debido a la terapia con antibióticos y, en consecuencia, aumentar la tasa de erradicación de *H. pylori*. Los resultados de varios estudios prospectivos doblemente ciegos y controlados con placebo muestran que algunos probióticos específicos, como *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus johnsonii* La1, probablemente pueden disminuir la carga bacteriana, aunque no erradicar completamente el *Helicobacter pylori*. *Lactobacillus reuteri* es aparentemente igualmente efectivo, pero la confirmación de su eficacia requiere estudios más amplios. Finalmente, las cepas probióticas han confirmado la reducción de los efectos adversos gastrointestinales asociados a los antibióticos en el tratamiento erradicador (Homan, 2015).

Cada vez es mayor la evidencia científica de que los **polifenoles** presentes en la dieta⁶ pueden desempeñar un papel relevante en el tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales. Una revisión sistemática (Farzaei, 2015) confirmó este papel de los polifenoles dietéticos como potenciales protectores en la úlcera péptica, como consecuencia de una mejora de la citoprotección,

⁶ Legumbres (lentejas, judías, guisantes y garbanzos, fundamentalmente) que poseen polifenoles fundamentalmente en forma de flavonoides. El té y el vino tinto los tienen en forma de catequinas.

reepitelización, neovascularización y angiogénesis; regulando al alza los factores de crecimiento tisular reguladores y prostaglandinas; reduciendo factores anti-angiogénicos; incrementando el óxido nítrico (NO) mediante la activación de la óxido nítrico sintasa endotelial; suprimiendo el daño oxidativo de la mucosa; potenciando del rendimiento antioxidante y las actividades antiácidas y antisecretora; aumentando los agentes defensivos de la mucosa endógena; y bloquando la colonización por *Helicobacter pylori*, asociada a los cambios morfológicos gástricos asociados y la inflamación y ulceración gastroduodenal. Además, la actividad antiinflamatoria debida a la regulación negativa de las citocinas proinflamatorias y los agentes de adhesión celulares e intercelulares, la supresión de la interacción leucocito-endotelio, la inhibición de las vías de señalización nuclear del proceso inflamatorio y la modulación de las vías de transducción y transcripción intracelular desempeñan un papel clave en la acción ulcerosa de polifenoles dietéticos.

COMPLICACIONES DE LA ÚLCERA PÉPTICA

Alrededor de uno de cada diez pacientes con hemorragia por úlcera péptica y uno de cada cuatro pacientes con úlcera péptica perforada muere. Se estima que las úlceras pépticas provocan aproximadamente 3000 a 4500 muertes por año en los EE.UU. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) mejora los resultados clínicos en los pacientes con **hemorragia** de la úlcera péptica. Sin embargo, la dosis óptima y la vía de administración más adecuada de los IBP siguen siendo polémicas (Neumann, 2016). En cualquier caso, en un metanálisis (Alshami, 2016) realizado a partir de 19 ensayos clínicos controlados que incluyeron 2.117 pacientes, los IBP fueron más efectivos que los anti-H₂ para reducir el riesgo de **hemorragia gastrointestinal** clínicamente importante (RR=0,39; IC_{95%} 0,21 a 0,71; p=0,002) y hemorragia gastrointestinal manifiesta (RR=0,48; IC_{95%} 0,34 a 0,66; p<0,001). El uso de IBP no afectó significativamente el riesgo de neumonía (RR=1,12; IC_{95%} 0,86 a 1,46; p=0,39), ni la mortalidad (RR=1,05; IC_{95%} 0,87 a 1,27; p=0,61), ni la duración de la estancia en la UCI (diferencia de medias, DM= -0,38 días; IC_{95%}: -1,49 a 0,74; p=0,51). Ninguno de los nueve ensayos clínicos informó infección por *Clostridium difficile*. En definitiva, los IBP parece ser superiores a los anti-H₂ en la prevención del sangrado gastrointestinal grave, sin aumentar significativamente el riesgo de neumonía o la mortalidad.

Las úlceras pépticas **resistentes** al tratamiento son úlceras en el estómago o el duodeno que cicatrizan después de ocho a 12 semanas de tratamiento médico o que se asocian con complicaciones a pesar del tratamiento farmacológico. Por su parte, las úlceras pépticas **recurrentes** son aquellas que reaparecen después de la cicatrización de la úlcera. Por el momento no hay datos contrastados sobre los efectos beneficiosos y perjudiciales relativos del tratamiento farmacológico frente a la cirugía en estos cuadros de resistencia o recurrencia (Gurusamy, 2016).

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Básicamente, las funciones asistenciales del farmacéutico comunitario consisten en proporcionar información sobre la úlcera péptica y su tratamiento, ayudar a reconducir a posibles pacientes al médico para obtener un diagnóstico preciso y, en su caso, el tratamiento pertinente, y realizar un seguimiento farmacoterapéutico específico.

Desde el punto de vista de la detección de posibles pacientes afectados por cuadros de úlcera gástrica o duodenal, el síntoma principal de la úlcera péptica es el dolor, que suele estar localizado en un punto en la boca del estómago, que aparece aproximadamente dos o tres horas después de las comidas y que se calma con la ingesta de alimentos o de antiácidos, aunque poco después vuelve a aparecer. A veces, también pueden aparecer vómitos, pirosis, sensación de pesadez después de las comidas y digestiones lentas. La persistencia de estos síntomas aconseja claramente la consulta

médica. Obviamente, la descripción de vómitos sanguinolentos, o la presencia de sangre en las heces, manifestada por la coloración roja o negra, así como la incapacidad para deglutir cantidades significativas de alimentos o líquidos, supone una clara indicación de remisión del paciente a los servicios médicos de urgencia.

CUIDADOS GENERALES

Existe una fuerte relación entre el consumo habitual de **tabaco** y la úlcera péptica. El efecto ulcerogénico del tabaco se atribuye probablemente a un estímulo de la bomba de protones. Se puede afirmar que los fumadores tienen dos veces más posibilidades de padecer úlcera péptica que los no fumadores. Cuando un paciente que acude a la farmacia solicitando un medicamento para paliar sus molestias digestivas sería conveniente interrogarlo acerca de su consumo de tabaco, y hablarle de los riesgos que conlleva éste y del beneficio que podría aportarle sobre sus molestias digestivas seguir un programa de deshabituación tabáquica. Además, puede ofrecérsele un tratamiento de deshabituación tabáquica a base de **nicotina**, en diversas formas y vías.

Es conveniente que los pacientes diagnosticados o con síntomas sugerentes de úlcera péptica se abstengan de tomar bebidas alcohólicas, ya que el alcohol – especialmente en cantidades elevadas – es capaz de lesionar la capa mucosa del estómago y provocar gastritis, aunque no existen pruebas de que el alcohol sea capaz de precipitar recidivas de úlceras previamente curadas; sí, en cambio, puede retrasar la cicatrización de la úlcera en fase de tratamiento.

La **cafeína** presente en el café, té y bebidas con alto contenido (refrescos de cola, bebidas energéticas, etc.) es un estimulante de la secreción ácida gástrica y, aunque no hay datos que apoyen un efecto negativo sobre la cicatrización de la úlcera péptica, no parece muy razonable su uso, al menos en cantidades elevadas.

En general, no es preciso realizar una **dieta** específicamente antiulcerosa, salvo en pacientes muy especiales (con déficit de vitamina B₁₂, muy delgados u obesos, etc.), aunque en la fase de mantenimiento puede ser recomendable algún suplemento vitamínico en pacientes con dietas poco variadas o de baja ingesta. Se recomienda dividir las ingestas de comida en 5 o 6 durante el día, con el fin de evitar la distensión del estómago con una comida copiosa, lo cual actúa como un inductor de la secreción ácida. Durante el tratamiento antibiótico erradicador del *H. pylori*, es recomendable la ingesta de fibra de probióticos. La antigua costumbre de recomendar la ingesta de leche a lo largo del día no solo no mejora la sintomatología, sino que tiene a producir un exceso de secreción ácida gástrica; otro tanto debe decirse de las dietas con alto contenido en proteínas y grasas.

Los pacientes diagnosticados o con historial de úlcera péptica deben evitar el uso de AINE y de corticosteroides sistémicos, dado su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas. En caso de requerirse un analgésico, es preferible el empleo de paracetamol aunque sin superar dosis de 2 g/día, ya que por encima de esta dosis, el paracetamol también muestra efectos ulcerogénicos. Cuando sea inevitable la utilización de un AINE, se debe acompañar con un IBP o un anti-H₂ siguiendo pautas precisas que deben ser establecidas de forma personalizada por el médico.

ASPECTOS CONCRETOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

ANTI-H₂

Resultan más eficaces cuando se administran por la noche ya que inhiben principalmente la secreción basal de ácido clorhídrico. Tienen una buena absorción oral, alcanzando su efecto máximo

entre 1 y 3 horas. Puesto que se excretan por vía hepática y renal, debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia hepática y renal, en los que puede incrementarse la toxicidad del fármaco.

Se ha descrito el desarrollo de **tolerancia** (necesidad de incrementar la posología para mantener el mismo nivel de actividad farmacológica, tras periodos prolongados de tratamiento) e incluso casos aislados de **taquifilaxia** (tolerancia desarrollada a lo largo de pocos días). Tras algún tiempo de tratamiento, la efectividad disminuye, pero no está claro el mecanismo por el que se produce. Este hecho, que se da habitualmente en un pequeño número de pacientes con úlceras refractarias, no tiene gran importancia, ya que se corrige o aumentando la dosis o cambiando de fármaco y no influye demasiado en la cicatrización ulcerosa ni en la prevención de recidivas. También se ha descrito cierto grado de **hipersecreción de rebote** en casos de supresión brusca tras tratamientos superiores a 4 semanas.

Sus **interacciones** son numerosas pero muy pocas son clínicamente relevantes. El incremento del pH gástrico que producen puede modificar la absorción de bases débiles como ketoconazol, midazolam o inhibidores de la proteasa, o anticonceptivos como el ulipristal. A su vez, su biodisponibilidad disminuye (10-30%) si se administran con antiácidos o sucralfato. Al inhibir el citocromo P450 pueden dar lugar a un mayor riesgo de efectos adversos relacionados con fármacos con un índice terapéutico pequeño (warfarina, teofilina o fenitoína).

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBP)

Los IBP son más eficaces cuando se administran con la comida. Son fármacos bien tolerados, con una baja incidencia de efectos adversos, siendo los más frecuentes (cefaleas y trastornos gastrointestinales) de escasa entidad y ceden con la suspensión del tratamiento. De forma más específica, aunque poco frecuentes, pueden considerarse:

- Lansoprazol: eosinofilia, aumento de triglicéridos (poco frecuente), incremento de transaminasas e hiperpotasemia
- Omeprazol: artralgias, debilidad muscular y mialgias
- Pantoprazol: edemas periféricos, fiebre, mialgias, depresiones, aumento de triglicéridos
- Esomeprazol: sudoración, edemas periféricos, visión borrosa, alteraciones del gusto
- Rabeprazol: trombocitopenia, neutropenia, leucopenia

Debe tenerse en cuenta, sin embargo, la eventual aparición de efectos adversos más graves sobre los que hay que estar alerta, y para los que hay un mayor riesgo con el tratamiento a largo plazo o con dosis altas:

- Aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas
- Aumento del riesgo de manifestaciones nefrotóxicas (nefritis intersticial aguda)
- Aumento del riesgo de infecciones: la acidez gástrica es un importante mecanismo de defensa. El uso continuado de IBP favorece el sobrecrecimiento bacteriano a nivel intestinal, lo cual se asocia al desarrollo del síndrome de intestino irritable. También se ha observado un incremento de la incidencia de neumonía y colitis por *Clostridium difficile*
- Disminución de la absorción de vitamina B₁₂, que puede contribuir a incrementar el riesgo de osteoporosis
- Disminución de los niveles de calcio y magnesio
- Hipergastrinemia: que puede predisponer a un efecto rebote tras la suspensión del tratamiento y contribuir al efecto osteoporótico.

A las dosis habituales, aunque debe tenerse precaución, por lo general no es necesario hacer un reajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática o renal.

En cuanto a sus **interacciones**, al incrementar el pH gástrico pueden disminuir la absorción de los antifúngicos azólicos o los inhibidores de la proteasa o anticonceptivos como el ulipristal. Como inhibidores del citocromo P₄₅₀ puede incrementarse la duración de acción o la toxicidad de otros fármacos metabolizados por esta vía como las benzodiazepinas, la fenitoína o el acenocumarol. Dado el elevado número de interacciones farmacológicas con las que se asocian, es recomendable utilizar un motor de búsqueda de una base de datos farmacológica confiable, como **BOT Plus**, para la detección y prevención de interacciones potencialmente relevantes. A título meramente ilustrativo, el BOT Plus detecta 56 interacciones del omeprazol con otros tantos principios activos incluidos en medicamentos comercializados en España.

Durante el **embarazo** debe evitarse el omeprazol (categoría C). El resto de los fármacos comercializados actualmente en España se consideran de categoría B.

CITOPROTECTORES

La asociación con antiácidos puede incrementar la absorción de **subcitrato de bismuto**. A dosis terapéuticas, las concentraciones plasmáticas de bismuto sólo alcanzan 10-20 µg/L (prácticamente no se absorbe) y no se ha descrito encefalopatía tóxica por bismuto. Puede disminuir la absorción de las tetraciclinas, el ciprofloxacino o el calcio de la dieta por formación de complejos insolubles. Tiñe de negro las heces por lo que debe administrarse con precaución en pacientes con riesgo de hemorragia digestiva ya que podría enmascarar las melenas.

En cuanto al **misoprostol**, su efecto adverso más frecuente (< 25%) es la diarrea (dosis-dependiente), que aparece generalmente a las 2 semanas de iniciar el tratamiento y puede desaparecer a la semana (en un 2% de los pacientes tratados es necesario suspender el tratamiento por esta reacción adversa). Otros efectos secundarios son dolor abdominal, calambres abdominales, náuseas y cefalea. También puede exacerbar la enfermedad inflamatoria intestinal. Además es teratogénico y abortivo (aumenta la intensidad y frecuencia de las contracciones uterinas), motivo por el cual ha sido objeto de comercio ilegal en internet con fines abortivos, lo que supone un grave problema de salud ya que su uso no está aprobado para esta indicación y generalmente se utiliza en procedimientos ilegales de alto riesgo para la embarazada.

El **acexamato de zinc** presenta una baja absorción y por tanto tiene escasos efectos adversos a dosis terapéuticas. Disminuye la absorción de tetraciclinas – espaciar 2-3 horas la administración –. Está contraindicado en la insuficiencia renal grave.

BIBLIOGRAFÍA

- **Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, Almenawer SA, Alqahtani Z, Perri D, et al.** Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care*. 2016; 20(1): 120. doi: 10.1186/s13054-016-1305-6.
- **Antoniu T, Macdonald EM, Hollands S, Gomes T, Mamdani MM, Garg AX, et al.** Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2015; 3(2): E166–E171. doi: 10.9778/cmajo.2014.0074.
- **Beales I.** Recent advances in the management of peptic ulcer bleeding. *F1000Res*. 2017; 6: 1763. doi: 10.12688/f1000research.11286.1.
- **Chung KT, Shelat VG.** Perforated peptic ulcer - an update. *World J Gastrointest Surg*. 2017; 9(1): 1-12. doi: 10.4240/wjgs.v9.i1.1.
- **Cortijo Gimeno J, Morcillo Sánchez E.** Antiulcerosos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2013. p. 21-36.
- **Drini M.** Peptic ulcer disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aust Prescr*. 2017; 40(3): 91-3. doi: 10.18773/austprescr.2017.037.
- **Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS.** Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2011; 183(3): 310–9. doi: 10.1503/cmaj.092129
- **Farzaei MH, Abdollahi M, Rahimi R.** Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(21): 6499-517. doi: 10.3748/wjg.v21.i21.6499.
- **Filion KB, Chateau D, Targownik LE, Gershon A, Durand M, Tamim H, et al.** Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut*. 2014; 63(4): 552–8. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304738.
- **Ford A, Gurusamy K, Delaney B, Forman D, Moayyedi P.** Tratamiento de erradicación de la úlcera péptica en pacientes con pruebas positivas para el *Helicobacter pylori*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 4. Art. No.: CD003840. DOI: 10.1002/14651858.CD003840
- **Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al.** *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin-and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41(8): 768-75. doi: 10.1111/apt.13128.
- **Gisbert JP.** Infección por *Helicobacter pylori*. En: *Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica*; Montoro MA, García Pagán JC, eds. (2012)
- **Gurusamy K, Pallari E.** Tratamiento médico versus quirúrgico para la úlcera péptica resistente al tratamiento o recurrente. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 3. Art. No.: CD011523. DOI: 10.1002/14651858.CD011523
- **Hu ZH, Shi AM, Hu DM, Bao JJ.** Efficacy of proton pump inhibitors for patients with duodenal ulcers: A pairwise and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Saudi J Gastroenterol*. 2017; 23(1): 11-19. doi: 10.4103/1319-3767.199117.
- **Homan M, Orel R.** Are probiotics useful in *Helicobacter pylori* eradication? *World J Gastroenterol*. 2015; 21(37): 10644-53. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10644.
- **Honorato Pérez J.** Terapéutica de la úlcera gastroduodenal y otras patologías del tracto digestivo superior. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2013. p. 187-202.
- **Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M.** Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31(11): 1165–77. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04284.x.
- **Lanas A, Fernández A, Sáinz R.** Trastornos relacionados con la secreción ácida. En: *Gastroenterología y hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica*; Montoro MA, García Pagán JC, eds. (2012)
- **McQuaid KR, Laine L.** Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med* 2006; 119: 624-38. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.03910.1016/j.amjmed.2005.10.039>
- **Nagaraja V, Eslick GD.** Evidence-based assessment of proton-pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(40): 14527-36. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14527.

- **Neumann I, Letelier L, Rada G, Claro J, Martin J, Howden C, Yuan Y, Leontiadis G.** Comparación de diferentes regímenes de los inhibidores de la bomba de protones para la hemorragia aguda de la úlcera péptica. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 6. Art. No.: CD007999. DOI: 10.1002/14651858.CD007999
- **Ogielska M, Lanotte P, Le Brun C, Valentin AS, Garot D, Tellier AC, et al.** Emergence of community-acquired Clostridium difficile infection: the experience of a French hospital and review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2015; 37: 36–41. doi: 10.1016/j.ijid.2015.06.007
- **Park CH, Kim EH, Roh YH, Kim HY, Lee SK.** The association between the use of proton pump inhibitors and the risk of hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014; 9(11): e112558. doi: 10.1371/journal.pone.0112558
- **Ren Q, Yan X, Zhou Y, Li W.** Tratamiento periodóntico adyuvante para la infección gástrica por Helicobacter pylori. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016 Issue 2. Art. No.: CD009477. DOI: 10.1002/14651858.CD009477
- **Reshetnyak VI, Reshetnyak TM.** Significance of dormant forms of Helicobacter pylori in ulcerogenesis. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(27): 4867-78. doi: 10.3748/wjg.v23.i27.4867.
- **Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicœur E, et al.** Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD002296. 10.1002/14651858.CD002296
- **Strand DS, Kim D, Peura DA.** 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver.* 2017; 11(1): 27-37. doi: 10.5009/gnl15502.
- **Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD.** Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ.* 2008; 179(4): 319–26. doi: 10.1503/cmaj.071330.
- **Vomero ND, Colpo E.** Nutritional care in peptic ulcer. *Arq Bras Cir Dig.* 2014; 27(4): 298-302. doi: 10.1590/S0102-67202014000400017.
- **Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC.** Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006; 296(24): 2947–53. doi: 10.1001/jama.296.24.2947.
- **Yu LY, Sun LN, Zhang XH, Li YQ, Yu L, Yuan ZQ, et al.** A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. *Adv Ther.* 2017; 34(5): 1070-86. doi: 10.1007/s12325-017-0532-9.
- **Yuan JQ, Tsoi KK, Yang M, Wang JY, Threapleton DE, Yang ZY, et al.** Systematic review with network meta-analysis: comparative effectiveness and safety of strategies for preventing NSAID-associated gastrointestinal toxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43: 1262-75. Doi: 10.1111/apt.13642