

Nuevas orientaciones en el tratamiento del ulcus gastroduodenal

E. Abad Raya

Tres hechos fundamentales me parece hay que destacar en la evolución de la fisiopatología del ulcus gastroduodenal.

En primer lugar, la aceptación prácticamente universal del factor «ácido» en la génesis de la enfermedad.

En segundo lugar, el descubrimiento en 1975 de los antagonistas H₂ y luego del Omeprazol. En tercer lugar, la confirmación del papel que una bacteria, el H. Pylori, desempeña en la génesis de la enfermedad (Warren y Marshall, en 1983).

Pese a la detección en los últimos años de una cierta tendencia a la baja en la INCIDENCIA de la enfermedad ulcerosa ésta sigue siendo una patología de alta PREVALENCIA en nuestro mundo occidental, con un COSTE económico y social muy elevado.

En nuestro entorno se calcula la incidencia entre un 6%-15%, con mayor predominio en el hombre que en la mujer (3/1), apreciándose una cierta desviación hacia personas de edad más avanzada.

BLOOM, en un estudio multinacional realizado después de la introducción de los antagonistas H₂, encuentra los siguientes resultados (cuadros del 1 al 6).

Existen factores agresivos externos que hay que destacar: DIETA, FÁRMACOS, TABACO Y ALCOHOL. Desde 1910, la teoría del ÁCIDO, en la fisiopatología de la U.P. no había tenido competidores. Sin embargo, en 1983, con los trabajos de los patólogos australianos WARREN y MARSHALL, se produce una auténtica revolución, al confirmarse de una forma categórica el papel de una bacteria, el HELICOBACTER PYLORI, en la etiología de la enfermedad ulcerosa.

Hasta llegar a estas conclusiones, una larga lis-

ta de investigadores trataron desde hacía casi un siglo de demostrar la existencia de algún germen en las úlceras G.D., pero no consiguieron ni su aislamiento ni su identificación.

En 1983, WARREN y MARSHALL observan que la mayoría de las biopsias endoscópicas estaban colonizadas por bacterias curvas, de aspecto parecido al de las del género CAMPILOBACTER, que se teñían mejor con tinción de plata (WHARTIN-STAR) que con la hematoxilina-eosina. Inician un estudio prospectivo de las siguientes biopsias e intentan cultivar a estos gérmenes a partir de las biopsias gástricas, usando medios estándar, no selectivos, para el género CAMPILOBACTER durante un período de 48 horas. Al principio no se consiguió ningún resultado, hasta que la biopsia número 35, debido a unas vacaciones de Pascua, fue mantenida en la estufa durante 5 días en vez de 2. Se observó un crecimiento importante de BACTERIAS GRAM-NEGATIVAS, que presentaban una forma parecida al CAMPILOBACTER. Cuando se cultivaron todas las biopsias durante 5 días, se encontró igual crecimiento en todas ellas.

En ese mismo año, independientemente, ROLLANSON, en estudios de endoscopias, obtiene los mismos resultados. También STEER, estudiando la mucosa gástrica en U.D., descubre el aspecto estructural de esta bacteria en pacientes con U.D. asociada a gastritis crónica. Así pues, los tres grupos de estudio reconocieron de forma totalmente independiente la asociación de esta bacteria espirilar en la mucosa gástrica con gastritis crónica y úlcera péptica. Tras la descripción original y posterior identificación de esta bacteria como HELICOBACTER PYLORI, se han ido acumulando datos que apoyan y confirman a la vez el papel patogénico

Cuadro 1

- I. Aceptación universal del factor ácido en la génesis de la enfermedad ulcerosa.
- II. El descubrimiento de los antagonistas H₂ y Omeprazol (1975).
- III. La confirmación en 1983 del papel patogénico del *Helicobacter Pylori* en la Enfermedad Ulcerosa (WARREN y MARSHALL).

Cuadro 2

Incidencia del 6 al 15%

BLOOM, en un estudio multinacional realizado desde la introducción de los anti H₂ y Omeprazol, destaca los siguientes hechos:

- 1) La mortalidad apenas ha disminuido.
- 2) La cirugía descendió marcadamente.
- 3) El índice de hospitalización apenas ha variado.
- 4) El absentismo laboral y la incapacidad laboral definitiva bajaron sensiblemente.

Cuadro 3

La función secretora más específica e importante del estómago es la secreción ácida: El ácido clorhídrico es secretado por las células parietales situadas en el cuerpo gástrico. En la base de las células parietales existen tres tipos receptores:

- 1) Receptores de acetil colina.
- 2) Receptores de la histamina H₂.
- 3) Receptores de la gastrina.

Los estímulos sobre cualquiera de estos receptores llevan a la activación de la enzima H⁺ K⁺ atpasa. (bomba de protones) que induce la formación de ácido clorhídrico.

Cuadro 4

Los pacientes ulcerosos duodenales tienen una secreción ácida aumentada, en relación con los controles.

Valores superiores de BAO y MAO.

El aumento de acidez se debe:

- A) Aumento de las células parietales.
- B) Aumento de los sistemas humorales estimulantes.
- C) Fracaso de los sistemas inhibidores.

Cuadro 5. Fallo en los factores defensivos de la barrera mucosa

Superficie hidrófoba de la barrera mucosa.	Marea alcalina.
Secreción de bicarbonato.	Reparación de la lesión.
Barrera moco-bicarbonato.	Restitución epitelial.
Barrera celular.	Migración celular.
Citoprotección.	Proliferación celular.
Citoprotección adaptativa.	Motilidad normal.
Flujo sanguíneo adecuado.	Retrocontrol (inhibición de la secreción ácida y péptica).

Cuadro 6. Descubrimiento del Helicobacter Pylori. 1983

WARREN Y MARSHAL / ROLLANSON / STEER

de esta bacteria. Basado en los innumerables trabajos actuales, se pueden afirmar los siguientes datos (cuadros 7 y 8).

En los pacientes con U.D. e infección por H.P. éste se encuentra en las márgenes del nicho ulceroso, restringido a áreas de metaplasia gástrica (M.G.). Cuando se toman biopsias de los bordes ulcerosos, es posible detectar el H.P. por tinción o cultivo en el 100% de los casos. Esto explicaría su ubicación preferente en mucosa

antral y en áreas de M.G. en el duodeno, así como en zonas de mucosa gástrica ectópica, como en el esófago de BARRETT, divertículo de MECKEL o en el recto.

La metaplasia gástrica se considera como mecanismo de defensa inespecífico de la mucosa duodenal, frente a agresiones crónicas.

Diversos autores sugieren que en la M.G. del bulbo duodenal se relaciona directamente con la sobrecarga ácida. Apoya esta teoría la desa-

Cuadro 7. Helicobacter Pylori: Características

<ol style="list-style-type: none"> 1. Gram negativo. 2. Huésped del organismo humano. 3. Existe una forma de resistencia tipo cocoide. 4. Transmisión oral. 5. Se encuentra en un 25% de personas sanas. 6. Habitual en la gastritis crónica de tipo B. 7. Hasta en el 100% de los casos de úlcera duodenal. 8. 70-80% en el úlcus gástrico. 9. En el duodeno se encuentra siempre en áreas de metaplasia gástrica. 10. No se encuentra en las células epiteliales con función absorbiva de la mucosa duodenal o intestinal.
--

Cuadro 8. Métodos de diagnóstico del Helicobacter

No invasivos	{	<ul style="list-style-type: none"> Serología Urea breath test 	}	Invasivos	{	<ul style="list-style-type: none"> Test de la ureasa Cultivo Histología 	}
--------------	---	---	---	-----------	---	--	---

parición de la M.G. tras la vagotomía, mientras que los tratamientos a corto plazo con anti-H2 no lo consiguen.

Las células de M.G. son más eficaces en la protección contra la erosión ácida, al producir moco y participar en el transporte y atrapamiento del bicarbonato. Sin embargo, esta ventaja defensiva se pierde cuando estas áreas de M.G. se infectan con H.P., hecho que sucede cuando la mucosa antral está previamente colonizada.

Una vez esbozados los factores que intervienen en la génesis del ulcus gastroduodenal vamos a hablar del TRATAMIENTO (cuadros 9 al 14).

DINA, cuyo metabolismo no está ligado al citocromo P 450, debían ser elegidos para tratar a pacientes ancianos con numerosos tratamientos concomitantes. El SUCRALFATO y el BISMUTO COLOIDAL son muy buenos medicamentos, pero la mejoría que con ellos se obtiene es más lenta que con los anti H2.

Una de las características de la ÚLCERA PÉPTICA es su carácter recidivante, el 70% de las duodenales y el 50% de las gástricas en el plazo de 2 años.

Las recidivas repetidas pueden acompañarse de complicaciones: HEMORRAGIA, PERFORACIÓN y ESTENOSIS.

Cuadro 9. Tratamiento. Fármacos activos en el tratamiento del ulcus

- A) Fármacos que actúan sobre los factores agresivos.
- B) Fármacos que actúan mejorando la resistencia de la barrera mucosa gastroduodenal.
- C) Fármacos que inhiben la secreción clorhídrico-péptica y aumentan la resistencia de la barrera mucosa gástrica.

Cuadro 10. Fármacos que actúan sobre los factores agresivos de la mucosa

<i>Neutralizantes de la acidez:</i>	Antiácidos	
<i>Inhibidores de la acidez:</i>	Anticolinérgicos	
	Pirenzepina	
	Antagonistas H2:	— Cimetidina
		— Ranitidina
		— Famotidina
		— Nizatidina
		— Roxatidina
	Omeprazol	
	Antibacterianos	

Tratamiento del brote agudo

Hasta ahora los fármacos de elección para tratar INICIALMENTE el brote ulceroso son los INHIBIDORES DE H2 Y OMEPRAZOL.

Entre los inhibidores de los H2, la RANITIDINA no ha sido superada en cuanto a actividad terapéutica y sus efectos secundarios son muy escasos. No obstante, la FAMOTIDINA Y NIZATI-

Por este motivo, el gran hito de la TERAPIA MÉDICA es su PREVENCIÓN. En el cuadro 14 podemos ver las diferentes pautas a seguir.

En el cuadro 15 hacemos las siguientes preguntas: ¿A quién se le hace?, ¿con qué medicamentos? y ¿cuánto tiempo? En el cuadro 16 vemos las indicaciones de ¿a quién se debe mantener el tratamiento a largo plazo?

A la pregunta de ¿con qué medicamento?, po-

Cuadro 11. Antiácidos

<i>Absorbibles:</i>	Comp. de aluminio:	Bicarbonato Hidróxido de aluminio
<i>No absorbibles:</i>	Comp. de magnesio:	Oxido de magnesio Hidróxido de magnesio Carbonato de magnesio Trisilicato de magnesio
	Comp. de calcio:	Carbonato cálcico
	Comp. de bismuto:	Subcitrato de bismuto coloidal

Cuadro 12. Fármacos que mejoran la resistencia mucosa

Carbenoxolona / Sucralfato / Subcitrato de bismuto / Acexamato de zinc
--

Cuadro 13. Fármacos de acción mixta

<i>Fármacos que inhiben la secreción ácido-péptica y aumentan la resistencia de la barrera mucosa</i> Prostaglandinas
--

Cuadro 14. Prevención de recidivas

A) Tratamiento intermitente a dosis totales y a demanda.
B) Tratamiento intermitente preventivo: Fin de semana Estacional
C) Tratamiento de mantenimiento a largo plazo a dosis bajas.

Cuadro 15. Tratamiento de mantenimiento a largo plazo: Cuestiones

1) ¿A quién se le hace? / 2) ¿Con qué medicamento? / 3) ¿Cuánto tiempo?

Cuadro 16. Indicaciones del tratamiento de mantenimiento a largo plazo

— Ulcus con recidivas muy frecuentes.
— Ulcus cuya forma de presentación ha sido una complicación.
— Ulcus en enfermos con riesgo quirúrgico elevado por enfermedades asociadas.
— Ulcus en pacientes con enfermedades que obligan a tomar AINES de forma prolongada o permanente.
— Enfermos ulcerosos que rechazan expresamente la cirugía.

demos responder lo siguiente: todos los fármacos antiulcerosos son más o menos efectivos. Los más utilizados son los anti H₂. No obstante, en las últimas comunicaciones y reuniones, se está imponiendo el OMEPRAZOL, como medicamento a utilizar a largo plazo. Así, en el Simposium Internacional, celebrado en noviembre pasado en Los Angeles, se nos indicó tal propuesta.

El profesor ARNOLD, del Departamento de Medicina Interna de la Universidad de Marburg (Alemania), en el Simposium Internacional celebrado también en Oviedo en octubre pasado, demuestra en sus trabajos la seguridad y la tolerancia del OMEPRAZOL en tratamiento a largo plazo, en trabajos que controlan los niveles de GASTRINA sérica y las células fúndicas (ECL). Confirmó que el índice de efectos secundarios, con RANITIDINA, FAMOTIDINA y OMEPRAZOL, es idéntico, incluso muy similar a los del placebo (cefaleas, diarreas y dolor abdominal). También manifestó que no se producen alteraciones sobre ninguna de las variables de LABORATORIO ni CLÍNICA. Concluyendo, dijo que no se ha observado la formación de CARCINOIDES en seres humanos con tratamiento a largo plazo con OMEPRAZOL. Para hablar de la seguridad a largo plazo con el uso de OMEPRAZOL, debemos considerar dos aspectos: por un lado los niveles de GASTRINA SÉRICA. El uso prolongado de OMEPRAZOL, durante años, no induce a una elevación significativa de los niveles de gastrina. Un hecho demostrativo de la ausencia de efectos secundarios por esta razón, se comprueba al verificar que los niveles de GASTRINA que se alcanzan con la VAGOTOMÍA GÁSTRICA PROXIMAL son idénticos a los que se dan a largo plazo con OMEPRAZOL. Este tratamiento quirúrgico ha sido largamente usado y jamás se asoció a promoción cancerígena.

El otro aspecto a considerar es el siguiente: las bacterias necesitan ÁCIDO para producir NITROSAMINA, que es considerada cancerígena, y el OMEPRAZOL inhibe su secreción, con lo que la formación de NITROSAMINA está reducida. Por otro lado, también podemos considerar que el CÁNCER GÁSTRICO depende de la gastritis crónica atrófica, que puede ser inducida por el

H.P. pero no por la inhibición ácida. Por tanto, puede afirmarse que no existe conexión entre carcinogénesis y el tratamiento prolongado con OMEPRAZOL.

El profesor A. WALLAN, del departamento de medicina de Molndan (Suecia), también definiendo el uso de OMEPRAZOL a largo plazo en las úlceras duodenales, analizando los resultados de costo-beneficio y riesgo-beneficio. Concluyendo su exposición en esta misma reunión, dijo que el OMEPRAZOL no sólo es más efectivo si se considera el tiempo de remisión y recidiva, sino que también es más económico y seguro en el tratamiento a largo plazo.

FEESTON ha analizado más de 100 estudios sobre tratamiento prolongado y ha llegado a las siguientes conclusiones: son infundados los posibles riesgos en el incremento del número de HEMORRAGIAS y PERFORACIONES, al dejar el tratamiento. La DURACIÓN no debe ser inferior a UN AÑO, aunque una vez decidida esta opción se puede mantener hasta 5 AÑOS.

Aunque en la úlcera duodenal simple no hay experiencia de más de 10 años de duración, sí la hay en pacientes con síndrome de ZOLLINGER-ELLISON, que llevan tomando dosis altas desde hace más de 15 años.

Vemos los cuadros 17 y 18 con los efectos secundarios por tratamiento a largo plazo.

El tratamiento del ulcus con PROSTAGLANDINAS DE SÍNTESIS, se basa en su efecto mucoprotector y antisecretor. Se prescribe MISOPROSTOL en dosis fraccionadas de 800 mgrs./día, repartidas en 4 tomas de 200.

Hemos visto el tratamiento de la fase aguda y de mantenimiento del ulcus con los antagonistas H₂ y OMEPRAZOL, y demás medicación antiulcerosa, pero he aquí que BAYERDOERFFER y col. demuestran que la supresión del H. P. con OFLOXACINA, acelera la curación de la úlcera en su fase aguda (1987).

Desde entonces comienza una carrera para tratar de erradicar el H.P. con distintas medicaciones, aunque se comprueba que donde tiene mayor importancia la erradicación del H.P. es en la prevención de las recidivas.

Tenemos que volver de nuevo a los trabajos clásicos de WARREN Y MARSHALL, COCLAN y col.,

Cuadro 17. Efectos secundarios en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo (Peston, 1990)

436 pacientes con úlcera duodenal y tratamiento de 1-10 años con anti H ₂ a dosis medias.	
<i>Sistema cardiovascular</i>	Angor o infarto 4.1% Enfermedad vascular periférica 1.8%
<i>Aparato digestivo</i>	Diarreas 2.5% Estreñimiento 1.8% Náuseas 1.6% Cáncer gástrico 0.2% Cáncer de colon 0.8% (% previsible 0.4%)
<i>Sistema nervioso</i>	Cefaleas 1.1% Neuropatía periférica 0.2%

Cuadro 18. Mortalidad en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo (Peston, 1990)

436 pacientes tratados de 1 a 10 años	
Mortalidad (similar a la esperada)	
11 pacientes:	8 por infarto de miocardio 1 por cáncer gástrico 1 por cáncer de colon 1 por linfoma no Hodgkin

RAWS, donde se demuestra que la supresión del H.P. va seguido de cicatrización y evita la recidiva.

En la serie de BORODY, la tasa de recidiva fue de un 6% (3 de 53 pacientes), en los que se había erradicado el H.P. en un seguimiento de 16.3 meses. En el mismo estudio la tasa de recidiva fue de un 72%-81% en los pacientes que permanecieron infectados. EBERHARDT y col. señalan también una significativa reducción de la U.C. tratada con bismuto en comparación con las tratadas con CIMETIDINA.

Se han hecho innumerables ensayos para ver la sensibilidad del H.P. a los diferentes medicamentos (cuadros 19 al 21).

Se comenzó con el BISMUTO viéndose que sus sales se encuentran en alta concentración en la mucosa explicando así su acción importante sobre el H.P.

Los anti H₂ tienen unos valores de CMI 90 (concentración máxima inhibitoria) in vitro, que

no se pueden alcanzar in vivo, contra el H.P. El OMEPRAZOL, aunque no tiene acción antibacteriana per se, se ha visto que unido a antibióticos produce una tasa de erradicación muy superior a éstos solos.

Los factores que hay que tener en cuenta para explicar el éxito de la erradicación serían los siguientes:

- La posible acción tópica del preparado, seguida de su absorción sistémica o de ambas.
- La alta concentración en el moco y criptas gástricas.
- La estabilidad en pH ácido.
- La ausencia de resistencias adquiridas.
- La actividad sobre las formas bacterianas en reposo; sólo se han mostrado sensibles a las sales de bismuto.

Vemos a continuación los cuadros de tasas de erradicación con MONOTERAPIA, BITERAPIA y TRIPLETERAPIA (cuadros 22 al 25).

Como podemos observar, son muchas las pau-

tas y dosis ensayadas a lo largo de la abundante literatura, apareciendo a diario gran número de ellas, lo cual quiere decir que aún no hemos encontrado el tratamiento idóneo ni la dosis más adecuada. Se hace necesario seguir realizando estudios terapéuticos a doble ciego, controlados con placebo y randomizados, a fin

de encontrar la pauta más eficaz, simple y segura, antes de aconsejar sustituir totalmente los tratamientos antiulcerosos convencionales. ◀

E. Abad

Cuadro 19. Antibióticos de alta actividad in vitro frente a *H. Pylori*

<i>Penicilinas</i>	Penicilina Ampicilina Amoxicilina Azlocilina Imipenen	<i>Aminoglucósidos</i>	Estreptomina Gentamicina Tobramicina Kanamicina Amikacina
<i>Tetraciclinas</i>	Tetraciclinas Doxiciclina Minociclina	<i>Cefalosporinas</i>	Cefalotina Cefoxitina Cefotaxima
<i>Macrólidos</i>	Eritromicina Josamicina Roxitronicina Azitromicina	<i>Quinolonas</i>	Ciprofloxacino Ofloxacina
		<i>Rifocinas</i>	Rifampicina

Cuadro 20. Antibióticos de moderada actividad in vitro contra *H. Pylori*

<i>Nitroimidazoles:</i>	Metronizadol Tinidazol
<i>Nitrofuranos:</i>	Furazolidina Nitrofurantoina
<i>Quinolonas:</i>	Norfloxacina Pefloxacina
	<i>Cloranfenicol</i> <i>Clindamicina</i>

Cuadro 21. Antibióticos de baja actividad in vitro contra *H. Pylori*

Lincomicina / Colistina
<i>Antibióticos de nula actividad in vitro contra H. Pylori</i>
Sulfonamidas / Trimetropim / Vancomicina / Anfotericina / Ácido nalidíxico

Cuadro 22. Tasas de erradicación del H. Pylori con monoterapia

Amoxicilina	26%	Langenberg	1987
	20%	Burette	1987
Ampicilina	20%	Hirschl	1987
Eritromicina	79	Menulty	1986
Timidazol	4%	Goodwin	1986
Ofloxacina	13%	Bayerdörffer	1987
Subcitrato de bismuto	33%	Goodwin	1987
	57%	Langerberg	1987
	10%	Gilligan	1987
Subsalicilato de bismuto	75%	Menulty	1987

Cuadro 23. Tasas de erradicación del H. Pylori con biterapia

Amoxicilina + Timidazol	94%	Olerda	1989
Bismuto + Eritromicina	65%	Goodwin	1987
Bismuto + Timidazol	75%	Goodwin	1987
Bismuto + Amoxicilina	50%	Langenberg	1987
	47%	Goodwin	1987
Bismuto + Ofloxacina	33%	Bayerdörffer	1987
Omeprazol + Amoxicilina	53%	Lamuniatte	1989

Cuadro 24. Efecto de la erradicación del H.P. en la recidiva ulcerosa

(CARRICK, J.; LEE, A., y col. Toledo, 1990)

	Número	% UD curadas 6 semanas	HP (-) (-)	% Reciv. 12 meses
Ranitidina	53	50/53 (96.2%)	1/53 (1.8%)	12/53 (22.6%)
Citrato de bismuto (1/6 * 4 seman.)	76	70/74 (97.3%)	69/76 (90.8%)	2/72 (2.6%)
Tetraciclina: (250 mgrs. / 6 h * dos semanas)				
Metronidazol: (200 mgrs. / 8 h. * dos semanas)				

Cuadro 25. Pauta de erradicación del H. P. con triple terapia

Propuesta en el Congreso Europeo de Microbiología. (Sevilla, marzo 1993)

Amoxicilina
Metronidazol
Omeprazol

Amoxicilina: 250 mgrs / 6 horas / Dos semanas
Metronidazol: 250mgrs. / 8 horas / Dos semanas
Omeprazol: 20 mgrs. / 24 horas / Cuatro semanas

Bibliografía

1. DÍAZ RUBIO, M., y col.: *Avances en gastroenterología*, núm. 8, 1992.
2. PIQUE, J. M., y col.: «Úlcera péptica», *Gastrum*, feb. 1992.
3. PAJARES, J. M., y col.: «*Helicobacter pylori* y patología gastroduodenal», *Gastrum*, febrero 1993.
4. BARRV- MARSHALL y col.: «Ensayo prospectivo a doble ciego sobre recidiva de la úlcera duodenal tras la erradicación del *Campylobacter pylori*». *The Lancet*, mayo 1989.
5. EARNEST, D. L.: «Maintenance therapy in peptic ulcer disease», *Med. Clin. North. Am.*, Julio 1991, 75.
6. PAIMELA, H., y col.: «Peptic ulcer surgery during the H2 receptor antagonist era: population based epidemiological study of ulcer surgery Helsinki from 1972 a 1987». *Br. J. Surg.*, enero 1991.
7. PATCHET, S.; BEATTLE, S., y col.: «*Helicobacter pylori* and duodenal recurrence», *Am. J. Gastroenterol.*, enero 1992.
8. TUSZYŃSKI, T.: «Les ulcères gastro-duodénaux», *Encycl. Med. Chir (Paris)*, 1992.
9. ARNOLD: *Simposium sobre omeprazol*. Oviedo, 1992.
10. CARRICK, J.; LEE, A., y col.: *Congreso*. Toledo, 1990.