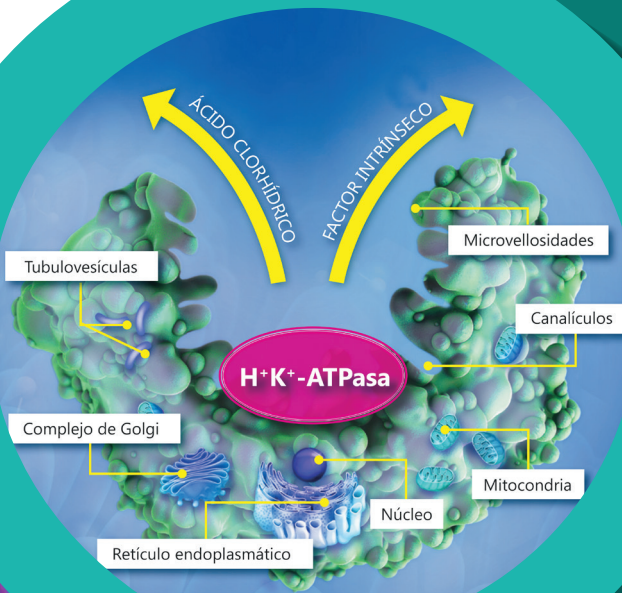


# MANEJO ADECUADO DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES



1

## Historia de la enfermedad ácido-péptica hasta la llegada de los IBP

AUTOR  
DR. JUAN MIGUEL ABDO FRANCIS

# MANEJO ADECUADO DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

NÚMERO

1



## HISTORIA DE LA ENFERMEDAD ÁCIDO-PÉPTICA HASTA LA LLEGADA DE LOS IBP

La enfermedad ácido péptica es uno de los padecimientos más comunes del tubo digestivo superior. Aproximadamente el 10 % de las personas han tenido, tienen o tendrán esta enfermedad. La enfermedad esofágica por reflujo (ERGE), la úlcera péptica y la gastropatía por medicamentos son tres padecimientos sumamente comunes relacionados con la secreción clorhidropéptica. La enfermedad ulcerosa péptica se observa en los lugares en donde la mucosa está en contacto con el jugo gástrico. La forma no erosiva es la variante clínica más frecuente del paciente con ERGE. En relación con la úlcera péptica, su localización gástrica es más frecuente en pacientes de edad adulta y senil, a diferencia de la localización duodenal y prepilórica que afecta más a jóvenes.

Desde el punto de vista histórico, los primeros registros de esta patología digestiva fueron realizados en Mesopotamia. La dolencia era atribuida a espíritus malignos que atacaban el vientre. Desde ese tiempo estaba identificado el dolor ardoroso en la boca del estómago.

En la antigua Grecia, el *Corpus hippocraticum*, que consta de 53 tratados de medicina, es una

### AUTOR

DR. JUAN MIGUEL ABDO FRANCIS

Gastroenterólogo Endoscopista,  
Hospital Ángeles Acoxpa  
Ex Presidente de la Asociación Mexicana de Endoscopia  
Gastrointestinal  
Ex Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología  
Ex Presidente del Consejo  
Mexicano de Gastroenterología  
Ex Presidente de la Sociedad  
Interamericana de Endoscopia Digestiva  
Presidente de la Academia  
Mexicana de Cirugía



**Figura 1.**  
Vómito negro.

de las primeras descripciones de la historia natural de la enfermedad, describe 3 casos de la “enfermedad negra” “El enfermo vomita materias negras como posos sanguinolentos (...) Después del vómito se siente mejor durante un corto tiempo” (Figura 1).

Aulo Cornelio Celso, en su obra enciclopédica *De medicina*, describe por primera vez que las afectaciones estomacales cumplían los criterios para presentar una “ulceración”: dolor, inflamación, calor intenso e hinchazón. Galeno, en *De método medendi*, establece la postulación de una lesión estomacal que deriva en una patología general. Le atribuye la aparición a un “enlentecimiento del movimiento de la sangre” que ponía al paciente “espeso y melancólico”.

La transición del método galénico a las disecciones de cadáveres permitió profundizar el conocimiento médico. Marcellus Donatus describió un caso de un paciente en el que “la túnica interior del estómago en la región próxima al píloro aparece corroída”. Es el primero en postular que la lesión pudo ser ocasionada por el mismo cuerpo del paciente y no por envenenamiento.

La transición del método galénico a las disecciones de cadáveres permitió profundizar el conocimiento médico. Marcellus Donatus describió un caso de un paciente en el que “la túnica interior del estómago en la región próxima al píloro aparece corroída”. Es el primero en postular que la lesión pudo ser ocasionada por el mismo cuerpo del paciente y no por envenenamiento.

A partir del siglo XVII y hasta finales del siglo XVIII las necropsias se vuelven más rigurosas. La asociación entre lesiones de la mucosa gástrica y cuadros clínicos era bien conocida; sin embargo, es hasta las descripciones del inglés Matthew Baillie que se postula a la úlcera péptica como un síndrome clínico que tiene diferentes estadios, desde etapas leves hasta la perforación.

Jean Cruveilhier es reconocido como el primero en describir claramente la úlcera como enfermedad, tanto en forma como en ubicación. A su vez, aso-

cia ciertos síntomas con la enfermedad, como lo son alteraciones del apetito, digestión laboriosa, dolor sordo en ayunos prolongados o durante la digestión y la descripción del punto epigástrico. En el libro *Anatomía patológica del Cuerpo Humano* (1829) escribe lo siguiente:

“Anatómicamente considerada, la úlcera simple crónica de estómago consiste en una pérdida espontánea de sustancia, habitualmente circular, bordes cortados y fondo grisáceo. Suele ocupar la curvatura pequeña, aunque hay veces en las que puede invadir el píloro. De no tratarse, su marcha lenta y dolorosa puede perforar el estómago y verter su contenido a la cavidad peritoneal.”

William Beaumont en 1825 atendió a un cazador herido por una ráfaga de escopeta en el abdomen. La herida cicatrizó mal y creó una fístula gástrica. Gracias a esta fístula pudo demostrar que el jugo gástrico contenía ácido clorhídrico, hecho que confirmó su creencia de que la digestión era un proceso químico. También realizó un informe acerca de los efectos de diversos alimentos sobre el estómago y definió a las bebidas alcohólicas como un causante de la gastritis.

Theodor Schwann, considerado uno de los fundadores de la teoría de la célula, a partir de extractos de mucosa gástrica demostró que el ácido clorhídrico no era la única sustancia actuando en la digestión. A esta nueva sustancia le llamó “pepsina” siendo la primera enzima que se cristalizó en 1929 por John Northrop.

Theodor Billroth fue el primero en realizar cirugía experimental en la cavidad abdominal. En 1881 completó la primera gastrectomía parcial exitosa. Posteriormente, propuso la gastrectomía parcial distal como un potencial tratamiento para la úlcera péptica. Desarrolló las técnicas Billroth I y Billroth II que durante muchos años fueron el prototipo del trata-



**Figura 2.**  
El Dr. Theodor Billroth enseñando cirugía.

miento de la enfermedad ulcerosa (Figura 2).

Carl Schwarz, reconocido cirujano húngaro, fue un estudioso de la enfermedad ácido péptica. Creó el concepto de úlcera penetrante y en 1910 postuló el principio que lleva su nombre. El principio “*Sin ácido, no hay úlcera*” dictó el estudio y el tratamiento de esta enfermedad por más de 70 años, enfocándolo en citoprotectores de la mucosa gástrica y el uso de prostaglandinas.

La historia moderna de la vagotomía empezó en 1919 con André Latarjet. Siendo profesor de anatomía, su investigación se centró en la vascularización de las vísceras y su inervación simp-

pática. Dio su nombre a la rama del nervio vago que inerva el píloro y a una técnica quirúrgica utilizada en el tratamiento de la úlcera péptica.

El Dr. Lester Dragstedt llevaría los adelantos del Dr. Latarjet más allá en su práctica quirúrgica desarrollando la vagotomía supraselectiva. Sus estudios de vagotomías + piloroplastía en animales y posteriormente en humanos fortaleció las técnicas, en especial enfocadas en sangrado activo y obstrucción. Hasta la llegada de los antagonistas H2 y los IBP este era el tratamiento de elección.

La fisiopatología de la enfermedad ácido péptica involucra diversos factores interrelacionados que influyen en la citoprotección y en la produc-

ción de ácido y pepsina, lo que la vuelve compleja y requiere cada vez más de su estudio para comprender los mecanismos de la ulcerogénesis. La producción de ácido se lleva a cabo en la célula parietal localizada en el fondo y cuerpo gástrico y la producción de pepsina en la célula principal localizada en el fondo y cuerpo (las productoras de pepsinógeno I) y en todo el estómago (las productoras de pepsinógeno II).

Los hidrogeniones son responsables de la producción de ácido clorhídrico al unirse al cloro y también de la activación de la pepsina la cual se elimina como un zimógeno (pepsinógeno), lo que garantiza que no sea destruida la célula. Esta activación se lleva a cabo en la luz gástrica. El gradiente del pH de la mucosa gástrica es de 7 en su porción más baja hasta 1 a 2 en la luz. Para evitar que este pH tan ácido dañe la mucosa existen mecanismos llamados de citoprotección que comprenden la cantidad y la calidad de la barrera mucosa, la producción de prostaglandinas endógenas, bicarbonato, nutrición e irrigación de la pared y presencia del factor de crecimiento epidérmico. Todos estos protegen la agresión del ácido y la pepsina.

Un factor agregado a la fisiopatología es la presencia del *Helicobacter pylori*, bacteria gramnegativa de forma espiral o curva microaerófila obligada que posee de cuatro a seis flagelos en un solo polo, capaz de modificar el microambiente que le rodea y dañar la mucosa por poseer mecanismos de ureasa y catalasa fundamentalmente y que vive por debajo de la capa de moco del epitelio gástrico predominantemente antral. Esta bacteria que está considerada como el agente patógeno más frecuente del hombre se transmite, al parecer, por vía fecal-oral y su reservorio es el hombre mismo. Posee alta prevalencia en países en vías de desarrollo y en nivel socioeconómico bajo.

En 1875, científicos alemanes descubrieron bacterias espirales en el epitelio del estómago humano. Estas bacterias no podían ser cultivadas, y por consiguiente este descubrimiento se olvidó en aquel momento. En 1892, Giulio Bizzozzero describió bacterias espirales en ambiente ácido del estómago de perros. El profesor Walery Jaworski, de la Universidad Jaguelónica en Cracovia, investigó sedimentos de lavados gástricos obtenidos de humanos en 1899. Además de unas bacterias alargadas, también encontró bacterias con una característica forma espiral, a las cuales llamó *Vibrio rugula*.

Esta bacteria fue redescubierta en 1979 por el patólogo australiano Robin Warren, quien en investigaciones posteriores (a partir de 1981), junto a Barry Marshall, aisló este microorganismo de las mucosas de estómagos humanos y fue el primero que consiguió cultivarla.

En su trabajo original afirmaron que muchas de las úlceras gástricas y gastritis eran causadas por la colonización del estómago por esta bacteria, y no por estrés o comida picante. El descubrimiento del *Helicobacter* llevó a crear un nuevo aforismo:

“*si no hay Helicobacter no hay úlcera*”. Sus investigaciones los hicieron merecedores del Premio Nobel de Medicina (Figura 3).



**Figura 3.**  
Marshall y Warren. Premios Nobel de Medicina.

Hoy sabemos que existen factores determinantes para la enfermedad que incluyen la infección por *Helicobacter pylori*, toma de AINE y estados de hipersecreción como el síndrome de Zollinger-Ellison y que estos se asocian con factores adyuvantes como

tabaquismo, alcohol, herencia, dieta, estrés y ayuno para el desarrollo y evolución de la enfermedad.

Basado en los estudios de seguimiento que demostraron que la erradicación del *H pylori* facilita la curación de las lesiones, reduce el riesgo de hemorragia y disminuye la incidencia de la recurrencia en pacientes con úlcera gástrica o duodenal, se considera ahora necesario erradicar esta bacteria en los pacientes portadores de enfermedad ulcerosa péptica. La búsqueda actual es lograr el tratamiento ideal para lograr este objetivo.

El diagnóstico se lleva a cabo por clínica, radiología, endoscopia, manometría, impedancia y pH metría de acuerdo con su localización. Las complicaciones que se pueden presentar son: hemorragia (la más frecuente), estenosis, perforación o penetración a vísceras cercanas.

El tratamiento médico de la enfermedad ácido péptica incluye diversas medidas higiénico-dietéticas que conllevan a modificar el estilo de vida, las cuales deben ser aunadas al tratamiento farmacológico. El conocimiento de los mecanismos de producción de ácido y pepsina así como de la barrera citoprotectora ha propiciado el desarrollo de fármacos capaces de bloquear la producción de hidrogeniones y con ello la producción de ácido y pepsina o incrementar los mecanismos citoprotectores de la mucosa y así recuperar el equilibrio de la balanza defensa-agresión.

La primera pauta terapéutica formal para manejar la úlcera péptica fue propuesta por Cruveilhier en las primeras décadas del siglo pasado y se sustentaba en modificar la “norma de vida”. Dicho en palabras de Cruveilhier “calidad de los alimentos, cantidad de esos mismos alimentos, temperatura, número de comidas, ejercicio, hora del ejercicio, deposiciones, todo debe de estar vigilado con la mas minuciosa exactitud”.

Algunas opciones terapéuticas han sido abandonadas poco tiempo después de haberse instituido. Ejemplos de éstas son el uso de sanguijuelas propuesto por Cruveilhier, heredado de las doctrinas de Broussais, quien considerando que las enfermedades tenían como un sustrato último un proceso inflamatorio localizado, intentaban resolverlo mediante dietas antiirritativas, debilitantes, sangrías y sanguijuelas *in situ*, lo cual fue abandonado por la propuesta de sus detractores y el enunciado de Brinton en 1859 en Gran Bretaña quien no solo justifica lo inútil de su empleo sino que además relaciona la enfermedad ulcerosa con la desnutrición, caquexia y la pérdida hemática crónica complicada en ocasiones con sangrados profusos. Un ejemplo más lo representa el uso de opio en el alivio del dolor intenso, lo cual fue prontamente abandonado, el polvo de quina y el bismuto combinados para el alivio del vómito y la diarrea, y el uso de tónicos para combatir la caquexia.

Diversas dietas han sido empleadas para el tratamiento de la lesión ulcerosa, sin demostrar un efecto benéfico específico. En general las dietas estrictas originan desnutrición a largo plazo o no son seguidas por el paciente. No existe una dieta universal para el manejo de la enfermedad, por lo cual debe individualizarse evitando principalmente los alimentos secretagogos, los que retardan el vaciamiento gástrico (como las grasas) y las frutas con pH ácido (cítricos) que producen irritación directa sobre la mucosa. Es evidente que no se requiere dietas blandas a base de papillas o purés ya que no son suficientes para nutrir al paciente y contienen altas cantidades de carbohidratos que aumentan la producción de ácido. De igual manera, el conocimiento de la acción de los químicos de los alimentos y la distensión gástrica sobre la producción de gastrina ha llevado a abandonar la dieta fraccionada en 4 o 5 tomas ya que esto produce un incremento

importante en la producción de ácido por la célula parietal. Un comentario especial merece la dieta de Sippy (dieta láctea alcalina) la cual fue ampliamente utilizada desde las primeras décadas del siglo XX como alimento amortiguador o buffer, teniendo su antecedente en el siglo XIX con Cruveilhier quien indicaba también dieta láctea con leche recién ordeñada ingiriéndola por cucharadas cada cuatro horas o a intervalos mayores reconociendo desde entonces que existían pacientes intolerantes en los cuales se les recomendaba cortarla con un poco de agua de cal, tisana y azúcar en pequeña cantidad. Actualmente esta dieta ha sido abandonada por varias razones. 1) Produce un efecto de rebote al alcalinizar súbitamente el medio gástrico con producción importante de ácido en forma secundaria. 2) la cantidad de péptidos y calcio que contiene son poderosos estimulantes de la secreción ácido péptica y 3) su común asociación con antiácidos no absorbibles puede desencadenar el Síndrome álcali-leche (Síndrome de Burnett) que se traduce clínicamente con la formación de cálculos renales.

No se ha demostrado que la ingesta de bebidas alcohólicas en cantidades leves a moderadas *per se* retarden la cicatrización de la úlcera; sin embargo, su acción deletérea sobre la mucosa favorece la aparición de gastritis aguda erosiva y altera los mecanismos de citoprotección. Las bebidas con pH ácido (vino de mesa, ron, brandy, coñac, etc.) producen mayor daño que las bebidas alcalinas, por estimular la secreción ácida por mecanismos independientes de la gastrina; sin embargo, deben evitarse todas ellas por sus múltiples mecanismos de daño ya conocidos en diversos aparatos y sistemas.

El fumar cigarrillos es un factor de riesgo para el desarrollo de la lesión ulcerosa, aumenta el porcentaje de complicaciones y retarda en forma significativa la cicatrización. Diversos estudios epidemiológicos

han demostrado que los fumadores tienen un riesgo mayor de úlcera que aquellos que no fuman y que el riesgo de recidiva ulcerosa en fumadores es mayor, pero que se iguala con los no fumadores cuando se suspende el tabaquismo. Aunque no se ha encontrado un efecto consistente sobre la producción de ácido por el estómago inducida por el tabaco, algunos aspectos relevantes en la patogénesis de las úlceras relacionadas con el cigarro incluyen inhibición de la producción mucosa de prostaglandinas, inhibición de la secreción pancreática de bicarbonato, incremento en el reflujo duodenogástrico, disminución del riego sanguíneo mucoso, aumento del vaciamiento gástrico y al parecer interferencia con la acción de los bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub>. El vaciamiento gástrico acelerado aumenta la concentración de ácido en el duodeno, lo que favorece el desarrollo de la úlcera duodenal y la afección de los mecanismos de citoprotección favorece el desarrollo de las lesiones ulcerosas gástricas.

La ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) es una causa aceptada de lesión ulcerosa gástrica o duodenal. Los estudios endoscópicos en población abierta realizados en Japón con objeto de localizar cáncer gástrico temprano han informado una frecuencia del 20 % de lesiones mucosas gastroduodenales en ausencia de síntomas de enfermedad ulcerosa, porcentaje que se incrementa en presencia de síntomas. Actualmente se acepta que el 30 % de las causas de úlcera gástrica y el 10 % de las duodenales son secundarias a la ingesta de AINE. Su asociación con *Helicobacter pylori* incrementa el riesgo de enfermedad así como la recurrencia y complicación. El ácido acetilsalicílico (AAS) es el AINE que se ingiere con mayor frecuencia. Los diversos estudios epidemiológicos, habitualmente retrospectivos, parecen indicar con claridad la asociación entre el AAS y el daño a la mucosa.

El manejo profiláctico de los pacientes que requieran recibir en forma crónica AINE debe realizarse mediante la administración de citoprotectores del tipo del sucralfato o análogos de prostaglandinas o bloqueadores H<sub>2</sub>. No existen diferencias importantes en cuanto al beneficio obtenido con citoprotectores o bloqueadores H<sub>2</sub> y la diferencia podría establecerse por la presencia de efectos adversos secundarios. Debe buscarse *Helicobacter pylori* y si existe, su erradicación disminuye en forma importante el riesgo de ulceración. De igual manera, debe modificarse en lo posible el estilo de vida en relación con dieta, tabaco, alcohol y enfermedades concomitantes. Si es posible, disminuir la dosis de AINE beneficia a los pacientes. En la actualidad se están investigando nuevos fármacos inhibidores de la ciclooxygenasa 2 (Cox 2) que al parecer tienen un menor índice ulcerogénico.

Los fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica se clasifican en grupos en función de su mecanismo de acción:

- a) Antisecretores
- b) Protectores de la mucosa
- c) Fármacos de efecto mixto antisecretor-citoprotector
- d) Antiácidos

Para considerar un medicamento de primera línea se deben cumplir los siguientes criterios:

- Alta tasa de curaciones endoscópicas superior al 75 % a las 4 semanas y al 85 % a las 8 semanas.
- Alivio sintomático rápido.
- Adecuados criterios de seguridad, con ausencia de efectos secundarios graves y frecuencia baja de efectos secundarios leves.
- Posología sencilla.

Hoy día se consideran fármacos de primera elección en la terapéutica de la enfermedad ácido péptica los inhibidores de la bomba de ácido.

## ANTIÁCIDOS

Diversas sustancias han sido utilizadas para contrarrestar el efecto del ácido a nivel de la luz intestinal. En el siglo II A. de C. Plinio sugería el uso de coral pulverizado para neutralizar la acidez. Trousseau empleaba agua de cal, agua de magnesia y aguas minerales de Vichy, Pougues y de Carlsbad añadiendo subnitrito de bismuto, nitrato de plata y sulfato de zinc. La dieta de Sippy fue empleada durante mucho tiempo en los Estados Unidos como antiácido, logrando la neutralización mediante la absorción de jugo gástrico durante los primeros días de tratamiento y luego mediante comidas frecuentes cada hora, asociada con alcalinos. La dieta consistía en la administración de leche y nata a partes iguales administrada desde las 7:00 de la mañana a las 7:00 de la tarde en intervalos de una hora. A los tres días de iniciada la dieta se añadían huevos, cereales cocidos, arroz, avena, pan y maíz en cantidades no mayores de 100 g por comida. Entre cada dos comidas se administraba 60 mg de magnesia calcinada y bicarbonato de sosa alternando con otra mezcla de 60 mg de carbonato de bismuto y 2 g de bicarbonato de sosa todo ello con el paciente en reposo absoluto en cama durante las tres o cuatro semanas que duraba el tratamiento. Klemperer utilizó como antiácido en sustitución del bismuto el “escalin”, una pasta de aluminio con glicerina que se ingería en solución acuosa.

En la actualidad se emplean antiácidos absorbibles y no absorbibles. Los antiácidos absorbibles contienen altas concentraciones de bicarbonato, sodio y calcio, por lo cual pueden alterar la osmolaridad y en pacientes renales deben utilizarse en forma restringida. Producen efecto de rebote por alcalinización súbita del pH en la luz de esófago, estómago y duodeno en aproximadamente 40 mi-

nutos posterior a la ingesta y al ser efervescentes distienden la cámara gástrica induciendo en forma secundaria producción de gastrina y ácido clorhídrico. Múltiples sustancias han sido empleadas desde principios de siglo entre las que se incluyen bicarbonato sódico, carbonato sódico, lactato sódico, bicarbonato potásico, magnesia calcinada, magnesia hidratada, carbonato de magnesio, fosfato amónico, fosfato magnésico, peróxido de magnesio, fosfato tricálcico, carbonato cálcico, fosfato disódico y citrato sódico. Su mecanismo de acción (principalmente del bicarbonato sódico) es neutralizar la acidez del contenido gástrico, desprender anhídrido carbónico, con lo cual excitan la secreción mucosa, fluidifican el moco, facilitan la evacuación del estómago, disminuyen el reflejo pilórico y ejercen una acción analgésica directa sobre los nervios sensitivos de la pared gástrica. Además mantienen inactivo el pepsinógeno que requiere de la presencia de hidrogeniones para transformarse en pepsina. Su absorción ocasiona alteraciones hidroelectrolíticas importantes pudiendo condicionar alcalosis metabólica, alteraciones en el calcio sérico con desequilibrio entre los iones de calcio y fosfato, lo que condiciona hipercalcemia sin hipercalciuria, hipofosfatemia, hiperazoemia, calcinosis y falla renal. Esto puede condicionar litiasis reouretal y datos de insuficiencia renal grave, motivo por el cual prácticamente se han abandonado y se recomienda en la actualidad el uso de antiácidos no absorbibles. Los antiácidos no absorbibles son eficaces alternativas de manejo sintomático. Contienen hidróxido de aluminio, el cual es combinado con hidróxido de magnesio, con lo que se incrementa su potencia. Pueden producir diarrea, a diferencia de los que contienen solo hidróxido de aluminio que originan estreñimiento. Existen prepa-

raciones especiales solo con hidróxido de magnesio útiles en pacientes nefrópatas en donde no podemos utilizar el aluminio y asociadas con alginato (preparado con algas marinas) que permiten que floten en el fondo gástrico y al presentarse reflujan protegen la mucosa esofágica. Nuevos fármacos como el malgaldrato y almagato han incrementado la eficacia terapéutica de los antiácidos. Se administran una y tres horas después de los alimentos y al acostarse, su presentación líquida es la que da mayor beneficio. La dosis recomendada es de 30 cc por toma. Poseen también efecto de rebote y como ya se mencionó, pueden alterar el hábito intestinal. La FDA establece las condiciones que debe reunir un antiácido ideal entre las que se incluyen barato, fácil de administrar, eficaz en el alivio sintomático y de buen sabor que en su mayoría lo cumplen los antiácidos, pero se requiere también que no tengan efectos adversos, que no interactúen con la motilidad y que no produzcan “rebote”, lo que nos permite concluir que no existe un antiácido ideal.

Los antiácidos son eficaces en el alivio sintomático de la enfermedad pero sus índices de cicatrización en la úlcera se encuentran alrededor del 30 % similar al placebo, lo que aunado a la cantidad necesaria para un adecuado control de ácido (más de 200 mL al día), lo hacen inadecuados para tratar la enfermedad y son una opción excelente solo como sintomáticos.

## CITOPROTECTORES

La mucosa gástrica requiere de una barrera protectora de la acción deletérea del pH intraluminal que se mantiene en promedio en 1.5 a 2. La mucosa en su superficie mantiene pH tendiente a la alcalinidad gracias a la presencia de una capa de moco y bicarbonato inducida por la presencia de prostaglandinas endógenas E2. A esta línea protectora de la

mucosa se le ha denominado barrera citoprotectora. Otros mecanismos se encuentran involucrados en la integridad de esta barrera e incluyen la irrigación local, el aporte de nutrientes, la presencia de factor de crecimiento epidérmico con la subsecuente restitución celular y la respuesta inmune. En conjunto evitan la pérdida de solución de continuidad de la mucosa gastroduodenal. Diversos medicamentos se han desarrollado para aumentar la citoprotección. Los principales son los análogos sintéticos de prostaglandinas, sucralfato y sales de bismuto.

### Prostaglandinas

La producción endógena de prostaglandinas aumenta el flujo sanguíneo local, la cantidad y calidad de moco y la secreción de bicarbonato. El conocimiento del papel que juegan en la fisiopatología de la enfermedad ulcerosa llevó al desarrollo de dos análogos sintéticos de las prostaglandinas E<sub>2</sub>: el misoprostol y el enprostil, fármacos que desde el punto de vista teórico resultaban muy efectivos en el control de la enfermedad ácido péptica por incrementar los mecanismos de citoprotección y disminuir la producción de ácido y el incremento de gastrina sérica posterior a la ingesta de alimentos. Sin embargo, la inhibición del ácido se logra solo con dosis altas de estos medicamentos, por lo que en la actualidad se han restringido al manejo de la gastroduodenopatía erosiva por AINE ya que no ofrecen resultados superiores a los bloqueadores H<sub>2</sub> en cicatrización de la úlcera y sin embargo sí poseen mucho mayor índice de efectos adversos, entre los que se incluyen diarrea, cefalea, náuseas, vómito, vértigo, sensación de plenitud posprandial, dolor abdominal y abortos por estimulación de la musculatura uterina. Se presenta dolor abdominal de leve a moderado en el 15 % de los pacientes y diarrea en el 5 % aproximadamente.

Se ha documentado también elevación de la amilasa sérica y de las enzimas hepáticas. No deben administrarse en pacientes hepatópatas y nefrópatas. No se recomiendan en embarazo ni en mujeres con edad fértil sin métodos de contracepción y en edades pediátricas no existen estudios de seguridad. Las dosis empleadas para misoprostol son de 800  $\mu\text{g}$  repartidos en 4 tomas por cuatro a seis semanas y enprostil 35  $\mu\text{g}$  en la mañana y 70  $\mu\text{g}$  en la noche por 4 a 6 semanas. En pacientes que reciben terapia con AINE, en forma profiláctica pueden tomar 200 mcg de misoprostol disminuyendo en forma significativa el riesgo de desarrollar daño mucoso. Estudios comparativos entre ranitidina y misoprostol no han mostrado diferencia estadísticamente significativa a favor de alguno de ellos.

## Sucralfato

Es una sal básica de aluminio del octasulfato de sucrosa, azúcar modificado (disacárido sustituido) capaz de estimular la citoprotección endógena mediante el incremento en la producción de moco y bicarbonato de la mucosa y estimulación de la producción de prostaglandina endógena con acción local sin efectos sistémicos. Actúa en un pH ácido en forma rápida adhiriéndose a las proteínas tisulares dañadas creando una barrera protectora que impide el contacto del ácido, la pepsina y la bilis con el tejido dañado. Esto lo logra debido a su naturaleza polianiónica con carga negativa la cual forma un complejo con las proteínas cargadas positivamente que están presentes en altas concentraciones en las lesiones mucosas. Esta función aunada a la citoprotección que induce, conlleva a la cicatrización de la lesión en porcentajes similares a los obtenidos con bloqueadores H<sub>2</sub>. Por otro lado el sucralfato tiene otras dos funciones: inhibe directamente la actividad

de la pepsina y adsorbe sales biliares. Su capacidad antiácida es débil sin alterar el tiempo de vaciamiento gástrico ni la función digestiva normal. Tiene una gran utilidad en úlceras gástricas de fondo y cuerpo y en erosiones secundarias a la ingesta de AINE donde la fisiopatología predominante es el deterioro de la citoprotección. La dosis recomendada es de un gramo 1 hora antes de cada alimento y al acostarse aunque existen algunos informes de administración de 2 gramos 2 veces al día con resultados similares. Se han informado efectos adversos en su mayoría leves hasta en el 5 % de los pacientes, incluyendo diarrea, estreñimiento (más frecuente), náuseas, sequedad de boca, prurito, exantema, dolor epigástrico y de espalda, mareos, somnolencia y vértigo. Su utilidad en el embarazo debe ser restringida y en el paciente renal debe utilizarse con precaución. No existen estudios de seguridad en población pediátrica. La administración concomitante de sucralfato con medicamentos como la fenitoína, tetraciclina y digoxina puede alterar la biodisponibilidad de estos productos al parecer por unión de estos al sucralfato en la cámara gástrica. Por lo anterior, se recomienda administrarlo separado por lo menos 2 horas de otros medicamentos. El sucralfato es una excelente opción de manejo en población geriátrica y en pacientes con reflujo duodenogástrico que desarrollan gastritis y esofagitis alcalina.

### Bismuto coloidal

El uso del bismuto se remonta al siglo pasado donde se empleó como antiácido en su forma de subnitrato. Posteriormente se empleó como subsalicilato con efectos sintomáticos adecuados pero con la desventaja de absorberse en pequeñas cantidades produciendo neurotoxicidad, náuseas, cefalea, estreñimiento, evacuaciones negras y lengua de color

negruzco. Su uso era limitado pero actualmente ha ganado popularidad en el tratamiento de la enfermedad péptica por poseer acción contra el *Helicobacter pylori* en su forma de dicitrato tripotásico (subcitrato) el cual prácticamente no se absorbe aunque presenta también evacuaciones negras, mal sabor de boca, lengua negra y alteraciones del hábito intestinal con diarrea o estreñimiento así como náuseas y vómitos. En algunas pacientes se ha informado de reacciones alérgicas leves. Su dosis es de 300 mg, equivalente a 120 mg de trióxido de bismuto y 108 mg de bismuto coloidal, administrado cada 6 horas o dosis doble de 600 mg equivalente a 240 mg de trióxido de bismuto cada 12 horas. La ingesta de leche, frutas o jugos de frutas y antiácidos en un periodo menor de media hora antes o después de su administración puede alterar su mecanismo de acción, por lo que se recomienda evitarlos. Su administración única no logra porcentajes mayores al 20 % de efectividad por lo cual debe de asociarse con antibióticos e inhibidores de la secreción ácida, con lo que incrementa en forma importante su efectividad. Su mayor ventaja es el costo. Actúa en medio ácido precipitándose en pequeños cristales de citrato de bismuto y oxiclóridro de bismuto los cuales protegen el nicho de la úlcera de la acción del ácido. Disminuyen la actividad de la pepsina e inducen la producción de prostaglandina endógena con incremento local del bicarbonato y el moco. El subcitrato de bismuto se encuentra disponible en México. Su uso en pacientes renales está contraindicado. En embarazadas, lactantes y población pediátrica su uso debe ser muy restringido y no debe emplearse por periodos prolongados por el riesgo de desarrollar encefalopatía, la cual es reversible al suspender el medicamento. Su ingesta en sobredosis puede producir intoxicación con fa-

lla renal aguda. Ante niveles sanguíneos elevados de bismuto el uso de ácido dimercaptosuccínico o ácido dimercapto-propanelsulfónico pueden contrarrestar el efecto deletéreo. Si esto no se logra deberá realizarse hemodiálisis.

## ANTICOLINÉRGICOS

El conocimiento de la fisiología gástrica y de la secreción clorhidropéptica mediante la estimulación vagal sobre la célula parietal a través de la acción colinérgica sobre los receptores muscarínicos de la célula parietal llevó al desarrollo de medicamentos anticolinérgicos selectivos del tipo de la pirenzepina que actúa en receptores M3 de la célula. Sin embargo, este conocimiento se remonta al siglo pasado cuando se utilizaban preparados de belladona para el tratamiento de las enfermedades del estómago. Riegel, en 1899 propuso su utilización sistemática en la úlcera posterior a demostrar en ensayos clínicos en animales y humanos la utilidad de la atropina en la curación de la úlcera. El mecanismo de acción del alcaloide tiene que ver con disminución de la secreción de ácido y pepsina, disminución de la motilidad y el tono gástrico, disminuyendo así la peristalsis, con retardo del vaciamiento gástrico. Los efectos secundarios de la atropina incluían alteraciones del ritmo cardiaco, sequedad de mucosas, trastornos visuales que pueden precipitar glaucoma, retención urinaria e íleo, por lo cual su uso fue abandonado. Nuevos medicamentos anticolinérgicos sintéticos o semisintéticos trataron de ocupar su lugar a fin de lograr una “vagotomía medicamentosa”. Se llega así a la pirenzepina, medicamento que logró porcentajes de cicatrización de la úlcera similares a los obtenidos con cimetidina a dosis de 50 a 150 mg tres veces al día y administrada media hora antes de los alimentos. Desafortunadamente

no pudo mejorar los efectos adversos atribuibles a todos los anticolinérgicos y ante la llegada de los fármacos bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub> cayó en desuso.

## **BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES H<sub>2</sub>**

Los estudios de la célula parietal realizados por Black y colaboradores en 1972 llevaron al descubrimiento de un receptor histaminérgico de tipo 2 específicos para la célula productora de ácido. Se sabía que la aplicación de histamina producía estimulación de la célula parietal con aumento de la producción de ácido pero que el uso de antihistamínicos no controlaba la acidez. Hoy se sabe que los receptores responsables de las respuestas tóxicas son de tipo H<sub>1</sub> diferentes a los del estómago. Este conocimiento permitió diseñar medicamentos capaces de bloquear el receptor sin producir efectos sistémicos importantes y fue así como surgió en 1972 el primer producto de esta línea de investigación que fue la burinamida, que antagonizaba las acciones farmacológicas de la histamina resistente a los antihistamínicos clásicos. Su empleo en clínica fue limitado por su escasa absorción digestiva. Posteriormente se creó la metiamida la cual fue rápidamente abandonada por producir agranulocitosis en los primeros ensayos. La cimetidina fue el primer medicamento de esta línea de investigación en ingresar al arsenal terapéutico en 1976. Posteriormente se introdujeron la ranitidina, famotidina y nizatidina. En Japón existe también la roxatidina. Todos ellos inhiben la acidez basal y la estimulada en forma adecuada. Solo algunos estudios han mostrado diferencia significativa entre las diversas idinas y su capacidad de cicatrización de la lesión ulcerosa favoreciendo a la ranitidina y famotidina. Su eficacia antisecretora es menor en

respuesta a la estimulación de la comida. La dosis nocturna única es eficaz en el control del ácido y el tiempo de administración del medicamento debe ser de 4 a 8 semanas para lograr cicatrización. Si no se cuenta con soporte endoscópico, ya que no existe correlación entre el alivio de los síntomas y la cicatrización de la lesión, debe continuarse tratamiento a completar 8 semanas aún en ausencia de síntomas. En general presentan efectos secundarios leves y reversibles; sin embargo, desarrollan en forma rápida taquifilaxia y recientes estudios relacionan la rantidina con incremento de riesgo de cáncer, por lo que su uso se ha limitado de manera considerable.

## INHIBIDORES DE LA BOMBA DE ÁCIDO

Los inhibidores de la bomba de hidrógeno-potasio-ATPasa son medicamentos excelentes empleados en la terapéutica de la enfermedad ácido péptica. El conocimiento de una bomba de ácido en la célula parietal que trabaja intercambiando iones hidrógeno por potasio mediante consumo energético llevó a una nueva era en el manejo de la enfermedad. Estos fármacos muy potentes han demostrado utilidad en el tratamiento de los pacientes con úlceras gástricas y duodenales asociadas con *Helicobacter pylori* así como en pacientes con úlceras rebeldes al tratamiento con bloqueadores H<sub>2</sub>. En el paciente con esofagitis erosiva también se han empleado con gran éxito mostrando porcentajes de cicatrización superior a los bloqueadores H<sub>2</sub> a dosis habituales. El desarrollo de un producto que actuara directamente en la bomba de ácido inició en 1966 identificando un componente denominado CMN 131 (pyridylmethylthioacetamide) en 1971 que se constituyó en el prototipo de los inhibidores de la bomba de ácido. En 1974 se descubrió el timoprazol, primer inhibidor específico de la bomba de

ácido. Futuras investigaciones llevaron a la síntesis del picoprazol en 1976 y finalmente en 1979 se sintetizó el omeprazol, primer inhibidor de la bomba de ácido con aplicación clínica. Los fármacos utilizados de este grupo son omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol, pantoprazol magnésico y dexlanzoprazol.

La cirugía se reserva para los pacientes complicados e incluye a las vagotomías que pueden ser tronculares, selectivas o supraselectivas y a la cirugía de resección (gastrotomías parciales). Prácticamente no se utilizan en nuestros días cirugías de resección amplias como la gastrectomía subtotal (75 %) ya que favorece las complicaciones futuras como el vaciamiento rápido (síndrome de Dumping), reflujo alcalino, hipovitaminosis, etc. Las vagotomías tronculares y selectivas al denervar el estómago requieren de un procedimiento agregado para drenaje, que puede ser piloroplastía o antrectomía. Las complicaciones de estas técnicas incluyen vaciamiento rápido, distensión abdominal, litiasis vesicular, entre otras. La técnica que ofrece mejores resultados por muy baja recidiva es la vagotomía troncular con antrectomía.

## REFERENCIAS

1. Axon ATR. The role of omeprazole and antibiotics combination in the eradication of *Helicobacter pylori*. An update. *Scan J Gastroenterol*. 1994;2 (supl 205) 31-7.
2. Blaser M. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Inf Dis*. 1990;161:626-33.
3. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20:5191-204. doi:10.3748/wjgv20.i18.5191
4. Graham DY, Lew GM, Klien PD. Effects of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Int Med*. 1992;116:705-8.
5. Marshall B, Warrn JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1:1273-5.
6. National Institutes of Health consensus conference: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer diseases. *J Am Med Assoc*. 1994;272:65-9.
7. Prabhu V, Shivani A. An overview of history, pathogenesis and treatment of perforated peptic ulcer disease with evaluation of prognostic scoring in adults. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4:22-9. doi:10.4103/2141-9248.126604
8. Price AB. The Sydney system: Histological division. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:209-22.
9. Chiba T, Malfertheiner P, Satoh H (eds): *Proton Pump Inhibitors: A Balanced View*. *Front Gastrointest Res*. Basel, Karger. 2013, vol 32, pp 1-17. doi: 10.1159/000350624
10. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017;11:27-37. doi:10.5009/gnl15502

## EVALUACIÓN

1. La prevalencia de la enfermedad ácido péptica en población abierta es de:
  - a) 5 %
  - b) 10 %
  - c) 20 %
  - d) 30 %
2. Fármaco de primera elección en el manejo del paciente con enfermedad ácido péptica:
  - a) Sucralfato
  - b) Bloqueadores H2
  - c) Antiácidos no absorbibles
  - d) Inhibidores de la bomba de ácido
3. Cirugía considerada tratamiento de elección antes de la llegada de los bloqueadores de ácido:
  - a) Vagotomía supraselectiva
  - b) Vagotomía troncal
  - c) Gastrectomía tipo Billroth I
  - d) Gastrectomía tipo Billroth II
4. Se considera el descubridor del *Helicobacter pylori*:
  - a) Giulio Bizzozero
  - b) Barry Marshall
  - c) John Black
  - d) Jean Cruveilhier
5. Primer IBP de uso comercial:
  - a) Pantoprazol
  - b) Lansoprazol
  - c) Omeprazol
  - d) Timoprazol

**INHIBITRON** *Twit*<sup>®</sup>  
Omeprazol / Bicarbonato de sodio

**Prazolan**<sup>®</sup>  
Pantoprazol

 **TRONIUM**<sup>®</sup> 40  
Esomeprazol

**Prazolan 20**<sup>®</sup>  
Pantoprazol

**INHIBITRON**<sup>®</sup>  
Omeprazol

