

II ENFERMEDAD ULCEROSA PEPTICA

DR. MARK FELDMAN

Definición

Las úlceras pépticas son defectos focales en la superficie del tubo digestivo que se asocian con la presencia de ácido gástrico y pepsina. Se extienden a través de la muscularis mucosa, una delgada capa de músculo liso que separa la mucosa de la submucosa y de la muscular propia. Debido a que se extienden hacia la pared intestinal, las úlceras pépticas tienen profundidad cuando se observan a través de un endoscopio. La mayoría de las úlceras son redondas u ovals, pero algunas son lineales, triangulares o de forma irregular. En la gran mayoría de los casos existe una sola úlcera a la vez. Cuando existe solo pérdida focal de las células epiteliales superficiales, sin extensión a través de la muscularis mucosa, la lesión mucosa es conocida como una erosión. Las erosiones son vistas por los endoscopistas como rupturas de la capa mucosa, sin profundidad. En el otro extremo, una úlcera péptica puede extenderse a través de la submucosa, la muscularis propia y la serosa, conectando la luz intestinal con la cavidad peritoneal (úlcera perforada), un órgano sólido como el páncreas (úlcera penetrante) u otro órgano hueco como el intestino o las vías biliares (úlcera fistulizante).

Etiología y patogenia

El estómago y el duodeno normales son capaces de resistir la autodigestión por ácido y pepsina. Las tasas altas de secreción ácido-pepsina o la reducción de factores de resistencia mucosa pueden ocasionar una úlcera duodenal (lo más común en el bulbo duodenal) o gástrica (generalmente en la porción distal del estómago [antro]).

En raras ocasiones las úlceras pépticas pueden ocurrir en la segunda, tercera o cuarta porciones del duodeno (úlcera posbulbar) o incluso en el yeyuno proximal. Normalmente las secreciones duodenal, biliar y pancreática, alcalinas, neutralizan el ácido gástrico en la segunda porción del duodeno, pero cuando la secreción de ácido gástrico es muy alta (v.gr., en el síndrome de Zollinger-Ellison) sobrepasa las secreciones alcalinas endógenas y causa ulceraciones posbulbares o yeyunales.

En los pacientes con cantidades patológicas de reflujo gastroesofágico de ácido-pepsina, pueden desarrollarse erosiones y úlceras pépticas en la porción inferior del esófago. Las úlceras pépticas pueden ocurrir también cuando existe secreción heterotópica de ácido y pepsina, como en el divertículo ileal congénito (de Meckel).

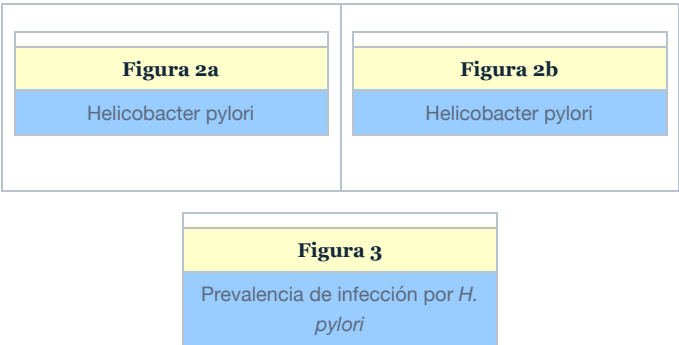
Independientemente de la localización y la etiología, las úlceras pépticas crónicas son semejantes desde el punto de vista patológico. Además de la pérdida focal de las células epiteliales de la mucosa, las úlceras tienen cuatro capas características en su base: necrosis fibrinoide, exudado, tejido de granulación y tejido fibroso, la capa más profunda. Puede no existir la capa de granulación y fibrosis en los pacientes con úlceras agudas como las que ocurren en el caso de traumatismos, cirugías o enfermedades severas (úlceras por estrés).

La etiología de la mayoría de las úlceras pépticas aún no es clara, es especialmente interesante la pregunta de por qué una úlcera es una lesión tan focalizada. Las úlceras pépticas requieren de la presencia de ácido-pepsina. Sin embargo, rara vez el ácido-pepsina sólo puede producir una úlcera, como en el síndrome de Zollinger-Ellison. En la mayoría de los pacientes debe existir otro factor predisponente: infección por *Helicobacter pylori*, uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) o estrés [ver figura 1].

Figura 1Etiopatogenia de las úlceras
pépticas

ULCERAS POR *H. PYLORI*

La infección gástrica por *H. pylori* y la gastritis resultante [ver figura 2] son necesarias para el desarrollo de la mayoría de las úlceras duodenales y muchas úlceras gástricas.¹⁻⁴ La patogenia de las úlceras pépticas relacionadas con *H. pylori* no se comprende del todo. Ninguna teoría explica por qué se desarrollan úlceras duodenales en algunos individuos infectados, úlceras gástricas en otros, y la mayoría no tienen úlceras. Los pacientes con úlceras duodenales tienden a tener más organismos en su duodeno, en especial cepas *cagA*-positivas, que los pacientes infectados por *H. pylori* pero sin úlcera, y esta mayor densidad de organismos *cagA*-positivos suele causar duodenitis en los pacientes con úlcera.⁵ Existe una mucho mayor prevalencia de infección por *H. pylori* en los pacientes con úlcera duodenal y un poco menor en los pacientes con úlcera gástrica en relación con los sujetos controles de la misma edad [ver figura 3].⁶ Además, la curación de la infección por *H. pylori* con tratamiento antimicrobiano reduce en forma importante la recurrencia de úlceras gástrica y duodenal.⁷⁻¹⁰ Sin embargo, el mecanismo etiológico que relaciona la infección por *H. pylori* y la ulcerogénesis no se ha establecido aún por los siguientes motivos: (1) la ingestión voluntaria de *H. pylori* por dos personas ocasionó infección gástrica por el organismo y gastritis, pero no úlceras; (2) se desarrollan úlceras, más duodenales que gástricas, en solo el 10 a 20 por ciento de los individuos con gastritis por *H. pylori*,¹⁰ lo que implica que solo ciertas personas con factores de riesgo adicional genéticos, anatómicos, fisiológicos o ambientales, están predispuestos a sufrir úlceras, o que solo ciertas cepas de *H. pylori* son ulcerogénicas; (3) *H. pylori* induce inflamación difusa en el estómago,⁶ pero la relación más estrecha entre *H. pylori* y las úlceras pépticas se observa en úlceras del bulbo duodenal; (4) la infección gástrica por *H. pylori* es tan común en mujeres como en varones, pero la úlcera duodenal es dos a tres veces menos común en mujeres. En este momento puede considerarse que *H. pylori* es el principal factor de riesgo para las úlceras duodenal y gástrica, pero su sola presencia en el estómago no es suficiente para causar úlceras pépticas [ver figura 1a].



ULCERAS POR AINE

En contraste con *H. pylori*, puede demostrarse con facilidad que los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) causan úlceras pépticas. La ulcerogenicidad de los AINE se ha establecido en forma experimental exponiendo animales, voluntarios humanos y pacientes a estos medicamentos. Los estudios experimentales han sido corroborados por numerosos estudios de casos y controles y estudios de autopsias. A diferencia de las úlceras pépticas relacionadas con *H. pylori*, que ocurren con más frecuencia en el bulbo duodenal, las úlceras por AINE típicamente se presentan en el estómago. Una úlcera gástrica o duodenal asociada con el uso de AINE se clasifica como péptica, y suele cicatrizar con tratamiento antsecretorio de ácido potente, incluso si se continúa el medicamento. Los AINE pueden también causar úlceras en el yeyuno, íleon o colon, áreas en las que existe muy poco o nada de ácido-pepsina. Estas úlceras en realidad no son úlceras pépticas.

La patogenia de las úlceras por AINE es multifactorial. El mecanismo más importante consiste en inhibir la cicloxigenasa-1 (COX-1), la enzima que limita la velocidad de síntesis de prostaglandinas gastrointestinales (GI) [ver figura 1b]. Normalmente las prostaglandinas protegen la mucosa GI del daño al mantener el flujo sanguíneo de la mucosa y aumentar la secreción de moco y bicarbonato. El bloqueo de la actividad de la COX-1 por los AINE reduce la síntesis de prostaglandinas y así disminuye el flujo sanguíneo en la mucosa y la secreción de moco y HCO_3^- . La mayoría de los estudios sugieren que la gastritis por *H. pylori* no aumenta el riesgo de úlcera gastroduodenal en personas que usan AINE. Se desarrollan úlceras pépticas diagnosticadas clínicamente en alrededor del 2 a 4 por ciento de las personas expuestas a AINE por año de exposición. Se ha sugerido que la erradicación de *H.*

pylori puede disminuir el riesgo de úlceras inducidas por el naproxen.¹¹

La mayoría de los AINE, incluyendo la aspirina, bloquean la COX-1.^{12,13} Incluso las dosis bajas de aspirina usadas para la profilaxis de la enfermedad cardiovascular (75 a 325 mg/día) son ulcerogénicas en los humanos.¹⁴ El amortiguamiento de la aspirina no tiene efecto para reducir la lesión GI, pero las presentaciones con capa entérica sí parecen disminuir la severidad del daño.¹⁵ Los salicilatos no acetilados, como el ácido salicilicólico, o salsalato, no bloquean la COX-1 y no son ulcerogénicos.

La magnitud en la que los efectos dañinos de los AINE sobre el estómago son tópicos en lugar de sistémicos no es clara. Muchos AINE, como la aspirina, son ácidos y se encuentran no ionizados en el ambiente ácido del estómago, en donde pueden absorberse e iniciar el daño a la mucosa gástrica. Sin embargo, los AINE o la aspirina administrados por vía parenteral¹⁶ o transdérmica¹⁷ son ulcerogénicos, lo mismo que los llamados profármacos, como el sulindaco y el nabumetone. (Ninguno de estos dos fármacos inhibe las prostaglandinas gástricas hasta que se metabolizan en su forma activa después de la absorción GI). Las evidencias sugieren que el daño agudo a la mucosa por los AINE (i.e., hemorragias y erosiones, pero rara vez úlceras) es causado principalmente por los efectos dañinos tópicos. La formación crónica de úlceras, con frecuencia con complicaciones como hemorragia y perforación, es resultado principalmente del efecto sistémico sobre la síntesis de prostaglandinas por la mucosa GI.

Estudios epidemiológicos sugieren que los AINE varían en su capacidad para causar úlceras,¹⁸ pero este tema se complica porque es difícil comparar dosis equipotentes. El ibuprofén puede ser uno de los AINE más seguros, pero solo a dosis bajas.¹⁸ Todos los AINE de prescripción médica o venta libre al público deben ser considerados ulcerogénicos, con un riesgo dependiente de la dosis y de otros factores relacionados al paciente, como edad avanzada o antecedente de úlcera previa. Los estudios epidemiológicos indican que el mayor riesgo de úlceras por AINE se presenta al principio del tratamiento (entre el día 7 y el 30 después del inicio) y que el riesgo disminuye posteriormente.

A diferencia de la COX-1, la cicloxigenasa-2 (COX-2) es inducida y se expresa en sitios inflamatorios pero no en el tubo digestivo normal.¹⁰ Es posible, pero no se ha probado, que los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa-2, como el celecoxib y el rofecoxib, tengan acción antiinflamatoria y analgésica, y causen menos toxicidad GI (y renal) que los inhibidores actuales de la cicloxigenasa.^{19,20} Sin embargo, la COX-2 puede tener un papel importante en la cicatrización de las úlceras, lo que puede constituir un problema cuando se usen inhibidores específicos de COX-2.

Los esteroides, que bloquean la COX-2 pero no la COX-1, no se consideran ya ulcerogénicos cuando se emplean solos, aunque pueden retrasar la cicatrización de una úlcera previa. Cuando los esteroides se emplean en combinación con AINE, el riesgo de formación de una úlcera es mucho mayor que cuando se usan sólo AINE.

ÚLCERAS EN EL GASTRINOMA U OTROS ESTADOS HIPERSECRETORES

Un gastrinoma es un tumor endócrino del páncreas o duodeno (casi siempre maligno) formado por células de gastrina (G). Los gastrinomas causan alrededor del 0.1 por ciento de todas las úlceras pépticas (síndrome de Zollinger-Ellison). Las úlceras ocurren sobre todo en el bulbo duodenal, pero también se observan en el duodeno posbulbar, el yeyuno, la porción inferior del esófago y el estómago. Se presentan úlceras múltiples en hasta el 25 por ciento de los casos de síndrome de Zollinger-Ellison.

Los pacientes con un gastrinoma tienen niveles circulantes elevados de gastrina [*ver figuras 1c y 4*], que actúa sobre los receptores colecistoquinina_B (CCK_B)/gastrina localizados en las células semejantes a enterocromafines (CSEC) dentro de la mucosa del cuerpo del estómago. Las CSEC liberan histamina, que actúa sobre los receptores H₂ presentes en la membrana de las células parietales vecinas para estimular (vía una adenilato ciclasa mediada por monofosfato cíclico de adenosina [AMPc]) la secreción de ácido clorhídrico por una bomba de protón único, la H⁺-K⁺-ATPasa. Aunque con menos importancia fisiológica, la gastrina también actúa en forma directa sobre los receptores CCK_B/gastrina en las células parietales, aumentando los niveles de calcio en las células parietales. Se desarrollan úlceras pépticas en el 95 por ciento de los pacientes con gastrinoma, y las úlceras duodenales son mucho más frecuentes que las gástricas.

Figura 4

Control de la secreción de ácido

La hipergastrinemia en los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison causa una tasa continua y alta de secreción de HCl y pepsina, incluso en condiciones basales (de ayuno), lo que supera la capacidad amortiguadora y de neutralización de los alimentos y las secreciones del tubo digestivo alto, así como los factores de defensa de la mucosa, ocasionando una úlcera péptica [ver figura 1c] y en muchos casos diarrea.

La mayoría de los pacientes con gastrinomas tienen tumores esporádicos. Sin embargo, alrededor del 20 a 30 por ciento tienen otras características que sugieren un síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo I (MEN I), como hipercalcemia secundaria a hiperparatiroidismo, adenoma hipofisiario o ambos. Las MEN I se heredan como un trastorno autosómico dominante.

Algunos pacientes con úlcera duodenal tienen hipersecreción ácida importante pero niveles séricos de gastrina normal. Pocos de estos individuos tienen hiperhistaminemia causada por mastocitosis sistémica o leucemia basofílica crónica. Sin embargo, la mayoría no tienen motivo conocido para la hipersecreción ácida (hipersecreción ácida basal idiopática), aunque muchos están infectados con *H. pylori* y la erradicación del mismo puede disminuir la hipersecreción ácida basal.²²

ULCERAS CRONICAS IDIOPATICAS

Hasta el 20 por ciento de las úlceras gástricas y duodenales crónicas son *H. pylori* negativas, AINE negativas y se asocian con concentraciones de gastrina en suero normales. Estas úlceras se conocen como idiopáticas.²³ Algunos pacientes con este trastorno pueden estar recibiendo AINE a escondidas.²⁴

ULCERAS AGUDAS POR ESTRES

Las erosiones y úlceras gastroduodenales agudas son comunes en pacientes con enfermedades graves. Estos pacientes incluyen los que han sufrido traumatismos severos, incluyendo lesión craneal (úlceras de Cushing) y quemaduras (úlceras de Curling), los sometidos a procedimientos quirúrgicos importantes y los que tienen enfermedades graves, como choque séptico, insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica y falla hepática o renal. A diferencia de las úlceras pépticas, las úlceras por estrés típicamente son asintomáticas, y muy rara vez causan dispepsia o dolor epigástrico. Alrededor del 10 al 25 por ciento de los pacientes con úlceras agudas por estrés sufren hemorragia no dolorosa del tubo digestivo alto de severidad variable. La hemorragia puede manifestarse en la unidad de cuidados intensivos por aspirado nasogástrico obscuro (en pozos de café) o hemático, por reducción del hematocrito o por hipotensión inexplicable.

La patogenia de las úlceras por estrés no se conoce bien. El común denominador parece ser la hipoxia tisular y acidosis, precipitada por vasoconstricción mucosa e isquemia. La hipoxia sistémica, la acidosis metabólica, la anemia y el menor gasto cardíaco con frecuencia son factores que contribuyen. Una vez que se desarrolla hipoxia de la mucosa, se alteran los mecanismos de defensa de la misma y las células que cubren el estómago y el duodeno se vuelven vulnerables al daño por ácido-pepsina.

Incidencia, prevalencia y factores de riesgo ambientales

En los Estados Unidos la enfermedad ulcerosa péptica afecta al 10 por ciento de los hombres y al 4 por ciento de las mujeres en algún momento de su vida. El padecimiento es recurrente, por lo que la prevalencia es mucho mayor que la incidencia. La incidencia está influenciada por la edad (las personas mayores son más susceptibles que las jóvenes) y el sexo (los varones más que las mujeres). La erradicación de *H. pylori* del estómago y duodeno reduce o elimina la gastritis y duodenitis y disminuye en forma importante las recurrencias del padecimiento. Por lo tanto, la prevalencia de la úlcera duodenal y la úlcera gástrica debe eventualmente disminuir en los Estados Unidos, en especial si se emplea en forma frecuente el tratamiento de erradicación de *H. pylori* y si la reinfección con este organismo sigue siendo un evento poco común (alrededor de una reinfección por 100 pacientes por año).

Otro factor de riesgo ambiental para la úlcera péptica (además del *H. pylori*, AINE y estrés) es el tabaquismo.²⁵ La erradicación de *H.*

pylori en pacientes con úlcera que fuman parece ser suficiente para prevenir la ulceración recurrente. Sin embargo, el tabaquismo puede ser más importante en la patogenia de la úlcera negativa a *H. pylori*. El alcohol puede causar lesión gástrica aguda (generalmente hemorrágica y no erosiva) pero no produce úlceras pépticas. Además del estrés físico severo, que es un factor de riesgo para las úlceras de estrés agudas, el estrés emocional parece ser un factor de riesgo para las úlceras pépticas crónicas.^{26,27}

Diagnóstico

SINTOMAS

Las úlceras pépticas producen diversos síntomas, pero ninguno específico de la enfermedad. Los pacientes con úlceras no complicadas se quejan con frecuencia de dolor abdominal leve a moderado, por lo general en el epigastrio. Sin embargo, el dolor puede localizarse en el cuadrante superior izquierdo o derecho del abdomen, la porción inferior del tórax (subxifoideo o subesternal), la porción media del abdomen o la espalda. El dolor suele ser profundo o quemante. Puede ocurrir a mitad de la noche, pero rara vez se presenta al despertar por la mañana. La molestia típicamente se alivia con alimentos o antiácidos. No es posible distinguir los síntomas de una úlcera duodenal de los de una úlcera gástrica. El dolor severo o un rápido incremento en el dolor sugiere una complicación ulcerosa (v.gr., perforación o penetración) u otro diagnóstico (v.gr., pancreatitis aguda). Los síntomas dispépticos asociados incluyen náusea, meteorismo, pirosis y eructos. Aunque puede ocurrir vómito en las úlceras pépticas no complicadas, que puede aliviar el dolor en forma temporal, la presencia de vómito repetido sugiere una complicación ulcerosa (v.gr., obstrucción al tracto de salida gástrico) u otro diagnóstico (v.gr., obstrucción intestinal).

Las úlceras pépticas son la causa más común de hemorragia aguda del tubo digestivo alto. Por lo tanto, la presencia de hematemesis, melena o ambos, incluso en un paciente sin antecedente de úlcera o síntomas dispépticos, debe sugerir la posibilidad de úlcera péptica hemorrágica. Algunos pacientes ulcerosos que reciben AINE por prescripción médica o sin ella pueden no tener historia de dolor sugestivo, quizá por el efecto analgésico de estos medicamentos. Otros pacientes con úlceras sangrantes pueden tener síntomas dispépticos los días o semanas previas, y las molestias disminuyen o desaparecen al presentarse el sangrado.

Además de revisar los síntomas del paciente y los factores de riesgo (en especial el uso de AINE y tabaquismo), debe obtenerse una historia familiar. La historia positiva casi siempre puede atribuirse a infección intrafamiliar con *H. pylori*, uso de AINE o tabaquismo. Sin embargo, en ausencia de estos factores de riesgo, la historia familiar de úlcera, hiperparatiroidismo, cálculos renales o tumores endócrinos debe alertar al clínico sobre la posibilidad de gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison), con o sin síndrome de NEM I autosómico dominante.

SIGNOS

En la enfermedad ulcerosa péptica no complicada el examen suele ser normal. El dolor epigástrico, cuando existe, no distingue la dispepsia causada por úlceras pépticas de la secundaria a otras causas.

Los pacientes que tienen úlceras complicadas con frecuencia presentan taquicardia e hipotensión, que se exagera cuando el paciente adopta una posición erecta. Estos datos pueden significar la presencia una úlcera sangrante, una úlcera perforada con peritonitis o una úlcera obstructiva con vómito persistente y depleción de volumen. El pulso y la presión arterial pueden dar información equívoca sobre la magnitud de la contracción del volumen si el paciente tiene hipertensión crónica, enfermedad cardiovascular o recibe medicamentos que pueden afectar estos parámetros (v.gr., bloqueador beta adrenérgico o bloqueador de los canales del calcio). La fiebre y la taquipnea sugieren la presencia de perforación con peritonitis.

Debe brindarse atención especial al estado mental del paciente, la piel y mucosas, corazón, pulmones y, por supuesto, abdomen y recto, que deben examinarse con gran cuidado. La resistencia involuntaria, rigidez, dolor de rebote y disminución o ausencia de ruidos intestinales sugiere una úlcera perforada con peritonitis. Estos datos pueden ser menos marcados o estar ausentes en los pacientes muy jóvenes, ancianos y que reciben esteroides o analgésicos opioides. La distensión abdominal sugiere obstrucción del vaciamiento gástrico o íleo. La presencia de líquido en el estómago sugiere obstrucción o retraso al vaciamiento causado por íleo, en especial si el paciente no ha comido en 6 horas. La presencia de melena o una prueba de sangre oculta en heces positiva sugiere sangrado de la úlcera. Puede existir hematoquesia o evacuaciones de color marrón si la hemorragia es voluminosa y el tránsito intestinal muy rápido. La detección de melena, hematoquesia o heces de color marrón justifica la colocación inmediata de una sonda

nasogástrica para aspirar el contenido gástrico. Si éste es hemático, se confirma el diagnóstico de hemorragia del tubo digestivo alto y la posibilidad de una úlcera sangrante aumenta.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los resultados de los estudios de laboratorio son normales en la mayoría de los pacientes con úlceras no complicadas. El aumento en la concentración sérica de calcio sugiere la posibilidad de hiperparatiroidismo y NEM I con síndrome de Zollinger-Ellison, pero la probabilidad de esta condición antes de la prueba es tan baja en pacientes que presentan síntomas sugestivos de úlcera que no se recomienda la medición de rutina del calcio sérico. Si un paciente tiene historia familiar de úlcera o cálculos renales, o historia personal de cálculos renales, está justificado medir el calcio sérico, lo mismo que la concentración de gastrina en suero en ayuno una vez confirmada la úlcera y descartadas otras etiologías. Si el calcio sérico está elevado deberá solicitarse medición de hormona paratiroidea.

Los pacientes con úlceras complicadas tienen alteraciones significativas de laboratorio, que no son específicas de enfermedad ulcerosa. Los enfermos con úlceras sangrantes tienen anemia y pueden tener leucocitosis leve. Los índices eritrocitarios (v.gr., volumen corpuscular promedio) típicamente son normales. En las primeras horas después de una hemorragia aguda por la úlcera, la concentración de hemoglobina no reflejará por completo la severidad de la pérdida, hasta que ocurra una hemodilución compensadora o se administren líquidos intravenosos, como solución salina. Por lo tanto, la frecuencia cardíaca y la presión arterial son mejores indicadores de la magnitud de la pérdida sanguínea que la cuenta de eritrocitos. Los pacientes con úlceras sangrantes típicamente tienen azoemia, con relación de nitrógeno de urea en sangre (BUN): creatinina mayor de 20:1, secundaria a la digestión y absorción intestinal de los componentes nitrogenados de la sangre junto con reducción de la perfusión renal.

En los pacientes con úlceras perforadas y peritonitis, la salida del plasma hacia la cavidad peritoneal (denominado tercer espacio) puede causar un aumento en el hematocrito por hemoconcentración. La presencia de leucocitosis, bandemia o leucopenia deben originar la sospecha de sepsis intrabdominal. Puede ocurrir acidosis láctica con aumento en la brecha aniónica como consecuencia de un síndrome séptico o hipovolemia.

Los pacientes con obstrucción al vaciamiento gástrico típicamente sufren alcalosis metabólica hipocalémica e hipoclorémica. Si la pérdida del volumen es extrema puede existir acidosis metabólica láctica coexistente con brecha aniónica aumentada, lo que causa que el aumento en la concentración sérica de bicarbonato caiga a niveles normales o incluso bajos. También suele desarrollarse hiponatremia leve a moderada en los pacientes con obstrucción gástrica. Son típicas la azoemia prerrenal y la relación BUN:creatinina mayor de 20:1.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Aunque la presencia de enfermedad ulcerosa péptica puede ser sugerida por la historia, examen físico y estudios de laboratorio, ninguno de éstos es suficientemente específico. Las úlceras se diagnostican por endoscopia, radiología o cirugía. Una vez hecho el diagnóstico, estudios adicionales permiten determinar su causa (v.gr., infección por *H. pylori*, uso de AINE, gastrinoma o un cáncer enmascarado por una úlcera benigna).

Endoscopia

La endoscopia es el método más exacto de diagnosticar una úlcera péptica [ver figura 5]. La mayoría de los pacientes requieren anestesia faríngea local y sedación con un agente intravenoso como el midazolam. Las ventajas de la endoscopia son su especificidad cercana al 100 por ciento (son raros los resultados falsos positivos), sensibilidad mayor del 90 por ciento, y la facilidad y posibilidad de obtener muestras de tejido para ayudar a determinar la etiología de la úlcera. Sus desventajas son su costo, que está disminuyendo, y la posibilidad de eventos adversos serios. Las complicaciones más serias de la endoscopia son la depresión respiratoria, la perforación del tubo digestivo y la hemorragia. La endoscopia es valiosa para diagnosticar y tratar úlceras sangrantes y obstructivas, pero está contraindicada en casos en los que se sospecha perforación. Cuando se sospecha hemorragia o una úlcera obstructiva, el estómago debe intubarse y vaciarse con una sonda de diámetro ancho antes del procedimiento para disminuir la posibilidad de aspiración broncopulmonar del contenido gástrico y facilitar la visualización endoscópica de las lesiones mucosas.

Figura 5

Evaluación de los síntomas
ulcerosos

Radiología

A pesar de su menor sensibilidad y especificidad en relación con la endoscopia, la serie GI superior usando bario y aire (doble contraste) suele ser preferida por los médicos de primer contacto en lugar de la endoscopia para pacientes con sospecha de una úlcera no complicada. La serie GI superior ofrece un menor costo, mayor disponibilidad y menos complicaciones [ver figura 5]. Sin embargo, en un paciente con dispepsia intensa o dispepsia no diagnosticada, la serie GI superior puede ser superflua porque un estudio normal ameritará una endoscopia (esta última es más sensible que la radiografía) y porque un estudio que muestre una úlcera gástrica también requiere de endoscopia para obtener biopsias con objeto de descartar malignidad. Solo el hallazgo de una úlcera en el bulbo duodenal en la serie GI superior evita realizar después una endoscopia [ver figura 6a].

Figura 6a

Úlcera duodenal: radiología

Las radiografías simples del abdomen, el ultrasonido abdominal y las tomografías computadas pueden ser útiles en pacientes que presentan úlceras aparentemente complicadas, especialmente perforadas u obstruidas. La radiografía de tórax de pie en un paciente con una úlcera perforada puede mostrar aire libre intraperitoneal [ver figura 6b], típicamente por debajo del hemidiafragma derecho. Cuando las placas simples son negativas o dudosas, el neumoperitoneo puede diagnosticarse en ocasiones por ultrasonido o TC. Estos estudios deben realizarse sólo si el diagnóstico de perforación no es claro. Cuando existen signos obvios de peritonitis el paciente debe ser referido con un cirujano. Los pacientes con obstrucción al vaciamiento gástrico pueden tener aumento del volumen gástrico con detritos de alimento visibles en la radiografía simple de abdomen, serie GI superior, ultrasonido abdominal o TC.

Figura 6b

Úlcera duodenal: radiología

DIAGNOSTICO QUIRURGICO

En ciertos pacientes no se realiza el diagnóstico de úlcera sino hasta el momento de la cirugía. Entre ellos se incluyen a los enfermos que acuden con un abdomen agudo en los que el diagnóstico de úlcera perforada se realiza durante la laparotomía exploradora, los pacientes con hemorragia GI superior abundante en los que es difícil por endoscopia visualizar y tratar la úlcera, y los pacientes con una úlcera obstructiva con píloro en punta o estenosis duodenal, en los que no es posible pasar el endoscopio más allá de la estenosis.

TRATAMIENTO EMPIRICO SIN DIAGNOSTICO

Basándose en análisis de decisiones, se ha sugerido que el tratamiento empírico con antibióticos o medicamentos antisecretores, antes o después de pruebas serológicas, puede tener mejor relación costo-beneficio que el tratamiento guiado por un diagnóstico endoscópico exacto.^{28,29} Aunque este enfoque no invasivo puede ser atractivo, en especial en casos de atención dirigida, no puede adoptarse del todo hasta que sus beneficios se establezcan con claridad en estudios prospectivos, cuidadosos y basados en evidencias.

Pruebas para establecer la etiología de la úlcera

PRUEBAS ENDOSCOPICAS

El endoscopista puede biopsiar el estómago de un paciente con úlcera para determinar si existen organismos *H. pylori*.³⁰⁻³² Estos contienen grandes cantidades de ureasa, que degrada la urea en bióxido de carbono y amoníaco. Si la muestra de biopsia es colocada en un medio que contiene urea y que también contiene un colorante sensible al pH, el cambio en el color indica que se está produciendo amoníaco. Esta prueba, llamada de ureasa rápida, tiene alta sensibilidad y especificidad (mayor del 90 por ciento) para *H. pylori*. Si la prueba de ureasa rápida es negativa, debe enviarse una muestra independiente de la biopsia en formol al laboratorio de patología para su estudio histológico. *H. pylori* puede ser detectado con tinciones de rutina de hematoxilina y eosina o, si es necesario, con tinciones especiales [ver figura 2]. Además, la presencia de gastritis crónica activa es virtualmente diagnóstica de infección por *H. pylori*, y su ausencia excluye la posibilidad de esta infección.

Otro procedimiento endoscópico útil en un paciente ulceroso consiste en obtener biopsias múltiples de los bordes y la base de la úlcera para descartar malignidad. Esto se hace de rutina en las úlceras gástricas porque una de cada 25 a 50 úlceras gástricas de apariencia benigna son malignas, generalmente adenocarcinoma. Las úlceras duodenales no deben biopsiarse a menos que se localicen en una masa.

La endoscopia puede demostrar también un tumor neuroendócrino (carcinoide) compatible con un gastrinoma, que se detecta por tinciones especiales. Este tipo de tumor suele localizarse en el duodeno.

En un paciente con úlcera y una prueba rápida de ureasa negativa, sin gastritis o neoplasias por historia, debe insistirse en el uso de AINE. Algunos pacientes con úlceras relacionadas a AINE tienen erosiones, hemorragias subepiteliales, o ambas, que indican al endoscopista la posibilidad de uso oculto o inadvertido de AINE.

PRUEBAS SEROLOGICAS

Existen disponibles varias pruebas de anticuerpos contra *H. pylori* que tienen una sensibilidad y especificidad mayores al 90 por ciento si el paciente no ha recibido tratamiento previo para *H. pylori*.^{30,31} En los pacientes en los que se diagnostica una úlcera activa por radiología o cirugía y en los que no existe tejido gástrico disponible, la serología para *H. pylori* puede ayudar a confirmar la infección [ver figura 5]. Aún más, en un paciente con enfermedad ulcerosa péptica actualmente inactiva la serología puede ser útil para demostrar una infección previa.

En los pacientes con úlcera sin evidencia de infección por *H. pylori* o uso de AINE, debe medirse la concentración sérica de gastrina [ver figura 5] para investigar un gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison). Si la concentración sérica de gastrina es mayor de 1,000 pg/ml en un paciente con úlcera duodenal, se confirma el diagnóstico de gastrinoma. Una elevación modesta en la concentración de gastrina sérica en ayuno (mayor de 150 pg/ml pero menor de 1,000 pg/ml) sugiere un gastrinoma, pero debe realizarse una prueba provocadora con secretina intravenosa (2 UI/kg). El aumento en la concentración de gastrina en suero de más de 200 pg/ml después de la administración de secretina es muy sensible (90 a 95 por ciento) y específica (mayor del 95 por ciento) para gastrinoma. En condiciones ideales debe medirse la secreción basal de ácido o el pH para confirmar la secreción ácida en pacientes con úlceras e hipergastrinemia, porque la aclorhidria o la hipoclorhidria pueden producir hipergastrinemia marcada como resultado de la pérdida de retroalimentación negativa del ácido sobre la liberación de gastrina [ver figura 4]. La medición del pH gástrico en ayuno distingue en forma inequívoca el gastrinoma (pH de 1 a 2) de la aclorhidria (pH 6 a 8), a menos que el paciente haya recibido un agente antisecretores antes de la medición del pH. Los pacientes con cáncer gástrico o que reciben AINE pueden sufrir una úlcera gástrica y tener aclorhidria o hipoclorhidria con hipergastrinemia. En estos pacientes puede diagnosticarse en forma errónea un gastrinoma si no se realiza una historia cuidadosa, si no se mide la secreción de ácido gástrico o el pH y si no se biopsia la úlcera.

Se ha usado la medición de tromboxano B₂ en el suero (que mide actividad plaquetaria de COX-1) en laboratorios de investigación para demostrar uso oculto de AINE,²⁴ pero el ensayo no está aún disponible en forma general.

PRUEBAS DEL ALIENTO

Un método no invasivo para detectar *H. pylori* en el estómago, la prueba de urea en el aliento, se realiza con la ingestión de urea marcada con carbono-13 (C¹³) o C¹⁴. Si existe en el estómago *H. pylori*, que contiene ureasa en abundancia, la urea marcada se convertirá rápidamente en CO₂¹³ o CO₂¹⁴, que puede ser detectado en muestras de aliento recolectadas durante los primeros 30 a 60 minutos después de la ingestión de la urea. La sensibilidad y especificidad de la prueba del aliento es comparable a la de la

serología.³¹ En un paciente en el que no existe indicación clínica de endoscopia, la prueba de urea en el aliento es una alternativa a la serología para demostrar infección por *H. pylori* [ver figura 5]. Sin embargo, debido a que los inhibidores de la bomba de protones como el lansoprazol y el omeprazol pueden suprimir a *H. pylori* sin erradicarlo, debe evitarse el uso de estos medicamentos durante 2 semanas antes de realizar la prueba de urea en el aliento.

Debido a que la serología es más rápida, se prefiere a la prueba del aliento para el diagnóstico inicial. La prueba del aliento es más útil que la serología para diagnosticar fracaso al erradicar a *H. pylori* o reinfección en pacientes previamente tratados, porque la serología suele permanecer positiva incluso después del tratamiento exitoso. Sin embargo, después de un año una prueba de serología negativa indica erradicación en forma confiable.

Diagnóstico diferencial

El trastorno que se confunde más con la úlcera péptica no complicada es la dispepsia no ulcerosa, y el padecimiento más serio que se confunde con una úlcera péptica no complicada es el cáncer gástrico.

La dispepsia no ulcerosa, o funcional, consiste en un complejo sintomático semejante al presentado por los pacientes con úlceras pépticas. Sin embargo, no existen úlceras u otras lesiones visibles cuando el paciente es sometido a endoscopia. La dispepsia no ulcerosa incluye diversos trastornos heterogéneos y mal comprendidos aún. Algunos médicos, al no encontrar úlcera en el momento de la endoscopia, realizan una biopsia gástrica para detectar *H. pylori* y, si la biopsia es positiva, tratan la infección. La utilidad de este enfoque no es claro porque muchos estudios muestran poco o ningún beneficio sintomático después de la erradicación exitosa del *H. pylori* y la resolución de la gastritis crónica activa.³⁴⁻³⁶ Sin embargo, es probable que existan algunos pacientes en los que la gastritis por *H. pylori* sea la causa de la dispepsia. Debido a que en la actualidad no es posible predecir qué pacientes infectados por *H. pylori* son sintomáticos, muchos médicos tratan a todos los pacientes dispépticos infectados por el organismo. No se ha establecido la relación costo-eficacia de esta medida. Muchos pacientes con dispepsia no ulcerosa parecen sufrir un trastorno en la motilidad del tubo digestivo alto semejante al síndrome del colon irritable en el tubo digestivo bajo. Estos individuos pueden referir plenitud abdominal, meteorismo posprandial, saciedad temprana y náusea, todos sugestivos de retraso en el vaciamiento gástrico. En algunos de estos pacientes el uso de agentes procinéticos como la cisaprida o la domperidona pueden ayudar a aliviar los síntomas. Como se mencionó antes, los procedimientos endoscópicos y de radiología pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial de las úlceras complicadas [ver tabla 1].

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de la enfermedad ulcerosa péptica	
Presentación	Diagnóstico
Sospecha de úlcera no complicada	Dispepsia no ulcerosa, reflujo gastroesofágico, cólico biliar, pancreatitis, angina de pecho
Úlcera sangrante	Várices, desgarro de Mallory-Weiss, esofagitis, lesión vascular (malformación arteriovenosa, lesión de Dieulafoy, angiodisplasia)
Úlcera Perforada	Apendicitis, pancreatitis, colecistitis, peritonitis bacteriana espontánea, isquemia o infarto intestinal, diverticulitis
Úlcera penetrante	Pancreatitis, desgarro muscular, disco vertebral herniado, cálculo ureteral
Úlcera fistulizada	Cálculos vesiculares, neoplasia GI, enfermedad de Crohn, absceso intrabdominal

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento antiulceroso son aliviar los síntomas con rapidez, permitir la cicatrización de la úlcera, evitar recurrencias y disminuir las complicaciones relacionadas con las úlceras, la morbilidad (incluyendo la necesidad de cirugía), la

mortalidad y los costos totales. La estrategia general en un paciente con una úlcera debe ser tratar las complicaciones en forma agresiva cuando existen, determinar la etiología de la úlcera, suspender los AINE cuando esto sea posible, erradicar la infección por *H. pylori* si existe o se sospecha, incluso si también existen otros factores de riesgo (v.gr., uso de AINE) y usar tratamiento antisecreto de ácido para cicatrizar la úlcera si no existe infección por *H. pylori*.

Si se diagnostica úlcera duodenal por endoscopia, la prueba rápida de ureasa de muestras obtenidas por endoscopia, con o sin examen histológico, establecerá con confianza la presencia o ausencia de *H. pylori*.³³ Si se diagnostica una úlcera duodenal por radiología, se recomienda realizar una prueba serológica o de urea en el aliento para diagnosticar *H. pylori* antes de tratar al paciente contra este organismo.²⁸

TRATAMIENTO DE LAS ULCERAS DUODENALES NO COMPLICADAS

Úlcera duodenal relacionada con H. pylori

La úlcera duodenal asociada con infección por *H. pylori* de certeza o muy probable amerita tratamiento antimicrobiano porque el tratamiento exitoso se asocia con disminución importante de las recurrencias.⁷⁻¹⁰ El tratamiento antimicrobiano suele ser empírico y no basarse en resultados de cultivos o pruebas de sensibilidad antimicrobiana in vitro.

Ningún agente antibiótico aislado se asocia con una tasa de éxito aceptablemente alta contra *H. pylori*. Se requieren combinaciones de medicamentos y cinco han sido autorizadas por la *Food and Drug Administration* de los EUA [ver tabla 2].³⁷ *H. pylori* se ha adaptado a vivir en el estómago ácido y los agentes antisecretores de ácido potentes facilitan su erradicación. Los compuestos de bismuto, así como los inhibidores de la bomba de protones, suprimen el crecimiento de *H. pylori*. Sin embargo, los compuestos de bismuto y los inhibidores de la bomba de protones no erradican per ser a *H. pylori* del estómago, por lo que con frecuencia se emplean junto con antibióticos.

Tabla 2 Esquemas autorizados por la FDA para erradicar *Helicobacter pylori*

Esquema	OC	LAC	RBC	BMT con bloqueador de los receptores H2	OAC
Compuestos antisecretorios Omeprazol lansoprazol Bloqueador de receptores H2	40 mg t.q.d. por 14 días después 20 mg q.d. por 14 días	30 mg b.i.d. por 14 días	400 mg b.i.d. por 28 días*	Bloqueador de los receptores H2 [ver tabla 3]	20 mg b.i.d por 10 días
Antibióticos Claritromicina Amoxicilina Metronidazol Tetraciclina	500 mg t.i.d. por 14 días	500 mg b.i.d por 14 días 1,000 mg b.i.d por 14 días	500 mg b.i.d o t.i.d. por 14 días	500 mg q.i.d por 14 días 250 mg q.i.d. por 14 días	500 mg b.i.d por 10 días 1,000 mg b.id. por 10 días
Compuestos de bismuto Citrato Subsalicilato	-	-	400 mg b.id por 28 días*	525 mg (dos tabletas masticables q.i.d. por 14 días)	-
Tasa de erradicación (IC 95%)*	64 % (51-76%) 74 % (60-85%)	86% (76-94%) 92% (80-98%)	72% (65-79%) 71% (63-77%)	82% (70-92%) 77% (61-89%)	90% (80-96%) 77% (64-86%) 78% (67-88%)
Nombres comerciales (en EUA)	Prilosec, Biaxin	Prevpak	Tritec Biaxin	Helidac más bloqueador de los receptores H2 (v.gr., Zantac)	-

*Administrador como ranitidina-citrato de bismuto.

*Para cada esquema se reportan las tasas de erradicación en dos o tres estudios independientes realizados en los EUA, estas tasas corresponden a pacientes de protocolo (evaluados). Los resultados usados en los análisis de intento de tratamiento son menos impresionantes. Por ejemplo, con el esquema OAC, las tasas de erradicación (de intento de tratar) fueron de 83% (74-91%), 69% (57-79%) y 73% (61-82%). BMT-subsalicilato de bismuto, metronidazol, tetraciclina LAC-lansoprazol, amoxicilina, claritromicina OAC-omeprazol, amoxicilina, claritromicina OC-omeprazol, Claritromicina RBC-ranitidina, citrato de bismuto, claritromicina

Se han estudiado numerosos esquemas múltiples para erradicar a *H. pylori*, pero ninguno es claramente el de elección.³⁷ Los agentes antimicrobianos incluyen metronidazol, tetraciclina, amoxicilina y claritromicina. Los esquemas más populares son de 14 días, aunque los de 10 días también pueden ser eficaces. Un esquema de 2 semanas que consiste en el inhibidor de la bomba de protones omeprazol y claritromicina es muy adecuado, pero es costoso y su tasa de éxito es de solo 64 a 74 por ciento. El esquema de dos semanas con tres fármacos, que incluye lansoprazol, claritromicina y amoxicilina se asocia con una tasa de éxito cercana al 90 por ciento. El autor prefiere este esquema por la tasa de éxito y la relativa facilidad de su administración. Es posible que el esquema de una semana con omeprazol, amoxicilina o metronidazol y claritromicina sea tan eficaz como los esquemas más prolongados.³⁸

No son raros los efectos adversos como la diarrea, generalmente leve. Los médicos deben conocer sobre la posibilidad de interacciones medicamentosas si el paciente está recibiendo otros medicamentos (v.gr., cardiotoxicidad si se usa cisaprida con claritromicina). Si el paciente tiene una

úlcera sintomática activa, debe continuarse el medicamento antisecretor en menor dosis por 2 a 4 semanas después de terminados los agentes antimicrobianos.

Cuando el paciente ha terminado el tratamiento para una úlcera duodenal no complicada asociada a *H. pylori*, es adecuado vigilarlo clínicamente sin confirmar la erradicación, porque la mayoría de los pacientes cumplidos habrán sido curados en forma adecuada [ver figura 7]. Un paciente con una úlcera duodenal relacionada con *H. pylori* que no recurre sintomáticamente en 2 años después del tratamiento antimicrobiano está probablemente curado. Con frecuencia la serología se ha negativizado para este momento.³³

Figura 7
Manejo de la úlcera duodenal y gástrica asociada a <i>H. pylori</i>

Las personas en las que los síntomas recurren durante los primeros 2 años después del tratamiento deben ser evaluadas por medio de endoscopia (para buscar úlceras recurrentes y persistencia o reinfección con *H. pylori*) o por medio de una prueba de urea en el aliento. La causa más común de úlcera recurrente en pacientes tratados es el fracaso para erradicar el organismo. Está indicado el retratamiento de estos pacientes [ver adelante, Manejo de las úlceras duodenales o gástricas intratables]. Son causas más raras de recurrencia la hipersecreción de ácido (v.gr., síndrome de Zollinger-Ellison), el uso de AINE y la reinfección por *H. pylori*.

Úlcera duodenal negativa para H. pylori

En el caso poco común de un paciente con úlcera duodenal que es negativa para *H. pylori* debe considerarse el uso de antiinflamatorios o la existencia de un gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison).²³ Los pacientes con úlcera duodenal que están recibiendo AINE deben suspenderlos cuando esto es posible. Al mismo tiempo, debe administrarse un medicamento antisecretor de ácido por 4 a 8 semanas [ver tabla 3]. La tasa esperada de cicatrización con este tipo de tratamiento es de 85 a 95 por ciento.

Tabla 3 Medicamentos antisecretores para la úlcera péptica activa*

<i>Clase</i>	<i>Medicamentos</i>	<i>Dosis</i>	<i>Interacciones medicamentosas</i>
Bloqueadores de los receptores H ₂ ⁺	Cimetidina ⁺⁺	800 mg por la noche o 400 mg b.i.d.	Retrasa el metabolismo de la warfarina, teofilina, fenitoína, diacepam y otros ^o
	Ranitidina ⁺⁺	300 mg por la noche o 150 mg b.i.d	Mínimas
	Nizatidina ⁺⁺	300 mg por la noche o 150mg b.i.d	Mínimas
Inhibidores de la bomba de protones"	Famotidina ⁺⁺	40 mg por la noche o 20 mg b.i.d	Mínimas
	Omeprazol	20 mg al día	Retrasa el metabolismo del diacepam, warfarina y fenitoína"
	Lansoprazol	15 mg al día	Mínimas

* Los pacientes con gastrinoma (síndrome de Zollinger-Ellison) suelen requerir dosis mucho más altas de medicamentos antisecretores de las mencionadas en esta tabla.

⁺ Uso durante 4 a 8 semanas en el tratamiento de la úlcera duodenal y 6 a 12 en la úlcera gástrica. Las úlceras duodenales que no cicatrizan en 8 semanas y la gástricas que no cicatrizan en 12 semanas se consideran intrabables.

⁺⁺ LA dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. Se usan la mitad de la dosis para mantener la cicatrización, que por lo general se administra por la noche.

^o Los inhibidores de la bomba de protones no están autorizados por la FDA para usarse en los pacientes con úlceras gástrica, pero son eficaces. No se requieren ajustes en la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

" LA mayoría de estas interacciones son menores y sin relevancia clínica, sin embargo, se aconseja tener precaución al respecto.

Los pacientes con úlcera duodenal como parte del síndrome de Zollinger-Ellison deben ser tratados al inicio con una dosis alta de inhibidores de la bomba de protones, seguido de dosis de mantenimiento guiadas por la medición de ácido gástrico. Si no existe evidencia de metástasis hepáticas en la TC abdominal, está justificado realizar una laparotomía exploradora para resear el gastrinoma en un intento de curación. El ultrasonido endoscópico es una prueba preoperatoria muy sensible para detectar gastrinoma en el páncreas, lo mismo que el gamagrama de radionúclidos con ocreótidio.

La gran mayoría de las úlceras duodenales, independientemente de la causa, cicatrizan después de 8 semanas de tratamiento con inhibidor de la bomba de protones o bloqueadores de receptores H₂. Con frecuencia se prescriben antiácidos para aliviar los síntomas ulcerosos.

En los raros casos de úlcera duodenal es prudente que, después de que la úlcera ha cicatrizado con un agente antisecreto de ácido, el paciente reciba dosis de mantenimiento de bloqueador de los receptores H₂ en el momento de acostarse para reducir las recurrencias. Los inhibidores de la bomba de protones también son eficaces para prevenir las recurrencias, pero no han sido autorizados en los Estados Unidos para este fin. No es necesario confirmar la cicatrización de la úlcera duodenal por endoscopia o radiografías antes de disminuir la dosis de medicamento antisecreto a una dosis de mantenimiento.

TRATAMIENTO DE LAS ULCERAS GASTRICAS NO COMPLICADAS

*Úlcera gástrica relacionada con *H. pylori**

Las úlceras gástricas asociadas con *H. pylori* deben tratarse también con antibióticos [ver tabla 2].^{9,10} Debido a que las úlceras gástricas son mayores que las duodenales, tardan más en cicatrizar. Por lo tanto, después de la administración de los antibióticos, el paciente debe ser tratado con un agente antisecreto de ácido [ver tablas 3 y 4] por 4 a 8 semanas adicionales. Los pacientes con úlceras gástricas deben ser vigilados por medio de endoscopia hasta que se logre la cicatrización completa, de modo que no se pase desapercibido un cáncer gástrico ulcerado. Deben obtenerse biopsias gástricas durante la endoscopia de seguimiento para determinar si se ha logrado la erradicación de *H. pylori* [ver figura 7a]. Los pacientes con historia de úlcera gástrica no complicada que está inactiva deben ser evaluados para detectar infección por *H. pylori* por serología o prueba de urea en el aliento, y si los resultados son positivos deberán ser tratados para prevenir recurrencias de la úlcera.

Úlcera gástrica relacionada a AINE

Un mayor porcentaje de úlceras gástricas que duodenales es causado por el uso de AINE o son idiopáticas.¹⁰ El tratamiento para las úlceras gástricas activas relacionadas con AINE incluye la administración de medicamentos antisecretores gástricos [ver tablas 3 y 4] así como la suspensión de los AINE. Las tasas de cicatrización con bloqueadores de los receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones son semejantes si se suspenden los AINE; la acción de los inhibidores de la bomba de protones puede ser ligeramente superior, pero también son más costosos. Sin embargo, en los casos en los que no es posible suspender los AINE, se han reportado tasas mucho más altas de curación con dosis altas de un inhibidor de la bomba de protones (v.gr., 40 mg/día de omeprazol) que con una dosis habitual de un bloqueador de los receptores H₂ (v.gr., 300 mg/día de ranitidina).³⁹

MANEJO DE LAS ULCERAS DUODENALES O GASTRICAS INTRATABLES

Úlceras que no cicatrizan

Un tipo de úlcera intratable es la úlcera duodenal o gástrica que no cicatriza en el periodo de tiempo esperado. Las úlceras refractarias a farmacoterapia son raras, y en la mayoría de los casos la prolongación del tratamiento con medicamentos antisecretores gástricos, el aumento en la dosis, o ambas medidas, permitirán la cicatrización. Las causas de no cicatrización incluyen poco cumplimiento de los medicamentos, un estado de hipersecreción ácida que requiere dosis más altas de las acostumbradas de terapia antisecretora, uso continuo de AINE e infección persistente por *H. pylori*. Con frecuencia existen combinaciones de estos y otros factores (v.gr., tabaquismo y estrés).

El poco cumplimiento de los medicamentos requiere educación del paciente y considerar la posibilidad de cirugía electiva. Debe investigarse la posibilidad de un estado hipersecretor de ácido por síndrome de Zollinger-Ellison determinando la concentración de gastrina sérica en ayuno. Los médicos deben estar al tanto de que los medicamentos antisecretores (en especial los inhibidores de la bomba de protones) pueden elevar un poco los niveles de gastrina en suero (a 150 a 600 pg/ml).⁴⁰ La demostración definitiva de un estado hipersecretor ácido (análisis gástrico) requiere de la medición cuantitativa del ácido gástrico. Siempre que sea posible deben suspenderse los AINE.

La infección persistente por *H. pylori* es secundaria a poco cumplimiento de los medicamentos o a cepas resistentes a los fármacos. *H. pylori* puede ser resistente a metronidazol y con menos frecuencia a claritromicina; no se ha reportado resistencia a tetraciclinas o amoxicilina. En las úlceras intratables el cultivo de la biopsia gástrica en busca de *H. pylori* seguido de pruebas de sensibilidad antimicrobiana puede guiar el retratamiento. En ausencia de esta información, el paciente debe ser tratado nuevamente durante 15 días con un inhibidor de la bomba de protones, amoxicilina o tetraciclina, y claritromicina o metronidazol (eligiendo los antimicrobianos que el paciente no haya recibido antes). Algunos médicos agregan una preparación de bismuto a este esquema [ver tabla 2].

Recurrencias frecuentes de la úlcera

Otro tipo de dificultad terapéutica lo representa el paciente con recurrencias frecuentes (por lo menos 3 por año). Este tipo de complicación ocurre principalmente cuando no se ha erradicado con éxito a *H. pylori* (requiriendo retratamiento) o, con menos frecuencia, al reanudar el tratamiento con AINE o cuando existe un estado hipersecretor. En ocasiones las úlceras idiopáticas recurren en forma frecuente y los pacientes que presentan estas recurrencias requieren tratamiento de mantenimiento de por vida con bloqueadores de los receptores H₂. Algunos de estos pacientes pueden elegir someterse a cirugía (vagotomía de células parietales para la úlcera duodenal o antrectomía para la úlcera gástrica) en lugar de tomar medicamentos de por vida.

Úlceras sangrantes

La prioridad en un paciente con sospecha de una úlcera péptica sangrante es estabilizar los signos vitales con reposición de volumen. Esto se logra mejor en una unidad de cuidados intensivos. Si el paciente tiene cardiopatía severa, la vigilancia hemodinámica ayudará en la sustitución de líquidos y sangre.

Una vez que el paciente está clínicamente estable, se realiza una endoscopia GI superior diagnóstica. Si se encuentra una úlcera que sangra en forma activa o con un vaso visible, la lesión se trata endoscópicamente, por inyección de epinefrina o solución salina o por aplicación de calor con una sonda o un electrodo bipolar. El tratamiento endoscópico es útil para controlar el sangrado en alrededor del 90 por ciento de los pacientes, el otro 10 por ciento es referido para cirugía si continúa el sangrado. Se obtienen biopsias gástricas aleatorias en el momento de la endoscopia para realizar una prueba rápida de ureasa y, en caso necesario, para estudio histológico.

Una vez demostrada la úlcera puede iniciarse un bloqueador de los receptores H_2 por vía intravenosa, aunque no existe evidencia de que esto reduzca el resangrado temprano. En cuanto se reanuda la ingesta oral se cambia el tratamiento a un inhibidor de la bomba de protones, que en condiciones ideales se administra en dosis altas (v.gr., omeprazol, 40 mg por día, o lansoprazol, 30 mg por día). Si la prueba rápida de ureasa o la histología es positiva para *H. pylori*, el paciente recibe por lo menos dos antibióticos (v.gr., claritromicina y amoxicilina), además del inhibidor de la bomba de protones, por lo menos durante 14 días [ver figura 7b]. El inhibidor de la bomba de protones se continúa en la misma dosis hasta que se repite la endoscopia, alrededor de 6 semanas después para la úlcera duodenal u 8 para la gástrica. Si la nueva endoscopia muestra cicatrización de la úlcera y desaparición del *H. pylori* por la prueba rápida de ureasa y la histología, el riesgo de resangrado es muy bajo,⁴¹⁻⁴⁴ y el tratamiento puede suspenderse. Casi siempre está prohibido el uso posterior de AINE, y si éste es absolutamente necesario, debe administrarse junto con misoprostol o un inhibidor de la bomba de protones.³⁹

Si la úlcera cicatriza pero aún existen organismos *H. pylori*, el paciente puede ser tratado de nuevo en forma empírica o dejarse en tratamiento de mantenimiento con un bloqueador de los receptores H_2 . Si la úlcera no cicatriza, es probable que exista infección persistente por *H. pylori*. En ciertas circunstancias el tejido gástrico puede ser cultivado para *H. pylori*, cuando existe la facilidad para ello, de modo que pueda determinarse la sensibilidad antibiótica antes del retratamiento. Por último, si la úlcera no ha cicatrizado a pesar de la erradicación de *H. pylori*, de evitar el uso de AINE o descartar un estado hipersecretor, se considerará la posibilidad de cáncer. Deben obtenerse muestras de biopsia de la úlcera, en especial si es gástrica.

El paciente con una úlcera péptica sangrante negativa para *H. pylori* por prueba rápida de ureasa e histología, casi siempre tiene una úlcera relacionada con AINE. Cuando es posible se suspenden los AINE y se administra un inhibidor de la bomba de protones en dosis alta (v.gr., 40 mg de omeprazol) durante 8 semanas para la úlcera gástrica o 4 a 6 semanas para la úlcera duodenal. Suele estar indicado repetir la endoscopia para evaluar la cicatrización de una úlcera gástrica, y si no ha cicatrizado, se biopsia. Es motivo de controversia si debe repetirse la endoscopia 4 a 8 semanas después para evaluar la cicatrización de una úlcera duodenal sangrante relacionada con AINE. El autor repite la endoscopia solo si el paciente ha tenido una hemorragia importante (que requirió transfusión). Una vez que se demuestra que la úlcera cicatrizó y el paciente ya no recibe AINE, no se requiere más tratamiento a menos que el paciente reanude AINE o aspirina, incluso aspirina en dosis bajas. En estos casos, el análogo de prostaglandina E_1 , misoprostol (200 µg q.i.d.) ofrece una protección modesta contra la hemorragia posterior.⁴⁵ No existen evidencias de que el tratamiento de sostén con un inhibidor de la bomba de protones evite resangrados posteriores de las úlceras relacionadas con AINE. Siempre deben evitarse los AINE en pacientes con úlceras que han sangrado.

Los pacientes con úlceras sangrantes idiopáticas y que cicatrizan con un medicamento antisecretor deben recibir un bloqueador de los receptores H_2 por tiempo prolongado, aunque su eficacia no se ha demostrado. Existen evidencias de que el tratamiento de sostén con el bloqueador de receptores H_2 ranitidina es eficaz para prevenir el resangrado por úlceras duodenales.⁴⁶

Úlceras perforadas

Cuando se demuestra o sospecha en forma intensa una viscera perforada, debe iniciarse con antibióticos intravenosos de amplio espectro que cubran bacilos aeróbicos gram negativos, enterococos y anaerobios como *Bacteroides*, y después se realiza cirugía para cerrar la perforación con un parche de epiplón. Si el cirujano no realiza una biopsia gástrica transoperatoria, se usa la prueba serológica o la de urea en aliento para diagnosticar infección por *H. pylori*. Muchas úlceras perforadas se asocian con uso de AINE más que con infección por *H. pylori*.^{47,48} Independientemente del estado para *H. pylori*, deben administrarse medicamentos antisecretores durante 6 a 8 semanas después de la cirugía. Posteriormente se realiza endoscopia para evaluar la cicatrización. En el momento de la endoscopia se investiga la erradicación de *H. pylori* por medio de prueba rápida de ureasa e histología.

Tabla 4 Tratamiento y prevención de las úlceras pépticas

Tipo de úlcera	Tratamiento	Prevención	Comentarios*
Úlceras relacionadas con H.pylori	Agentes antisecretorios [ver tabla 3]	Antibióticos [ver tabla 2]	Muy buena relación costo-eficacia, ⁵² demostrar la cicatrización en la úlcera gástrica, demostrar la erradicación H.pylori en la úlcera , duodenal o gástrica complicada y en las intratables.
Úlceras relacionadas con AINE	Agentes antisecretorios (los inhibidores de la bomba de protones tienen mayor efecto antisecretor que los bloqueadores de los receptores H ₂) [ver tabla 2]	Misoprostol (600-800 mg/día) o omeprazol (20 mg/día) ^{41,53}	La diarrea puede limitar el cumplimiento en pacientes tratados con misoprostol, evitar su uso durante el embarazo (causa abortos). el omeprazol no está autorizado aún por la FDA para la prevención de las úlceras relacionadas con AINE
Úlceras asociadas con síndrome de Zollinger-Ellison y otros estados de hipersecreción	Inhibidor de la bomba de protones en dosis altas	Inhibidor de la bomba protones, ajustada para mantener la secreción basal de ácido<5-10 mEq/h	Considerar la laparatomía exploradora (guiada por estudios de imagen abdominal) para eliminar gastrinomas fácilmente resecables cuando sea posible, considerar el síndrome de NEM I (presente en el 20 a 30 % de los casos) ²¹
Úlceras idiopáticas	Bloqueador de los receptores H ₂ o inhibidor de la bomba de protones	Bloqueador de los receptores H ₂ por la noche	Vagotomía de células parietales para la úlcera duodenal intratable y la antrectomía para la úlcera gástrica intratable
Úlceras de estrés (UCI)	Bloqueador de los receptores H ₂ por vía I.V. ¿Angiografía? ¿Cirugía?	Bloqueador de los receptores H ₂ por vía I.V. o sucralfato intragástrico o antiácido intragástrico.	Mantener un pH por arriba de 4 con bloqueador de los receptores H ₂ o antiácido, la infusión I.V. continua es superior a los bolos I.V.

* Los inhibidores de la bomba de protones IV (v.gr., pantoprazol) aún están en investigación para su autorización por la FDA

NEM I- Síndrome de neoplasia endócrina múltiple tipo I AINE - fármacos antiinflamatorios no esteroides

Hasta el 10 por ciento de las úlceras gástricas perforadas son cáncer. El cirujano debe intentar realizar biopsia o resecar la úlcera en el momento de la reparación. Si no se realiza ésto, es imperativo practicar una endoscopia posoperatoria con biopsia antes de dar de alta al paciente del hospital o en cuanto sea posible.

La mortalidad para los pacientes con úlceras pépticas perforadas es de 5 a 10 por ciento. Los factores asociados con mayor mortalidad incluyen retraso en el diagnóstico y tratamiento de la perforación, edad avanzada, condiciones comórbidas, como padecimientos cardíacos, pulmonares o hepáticos, inmunodeficiencia y neoplasia avanzada.

Un pequeño número de pacientes con úlcera péptica perforada posible o probable mejoran rápidamente antes de la cirugía. Otros rechazan la cirugía o son malos candidatos para ella. En estas circunstancias, el tratamiento no quirúrgico (ayuno total, líquidos intravenosos, electrolitos, antibióticos de amplio espectro como ticarcilina-clavulanato, y succión nasogástrica) constituye una alternativa a la cirugía. Comparado con el tratamiento quirúrgico, el tratamiento conservador se asocia con más complicaciones abdominales (v.gr., abscesos), menos complicaciones pulmonares (v.gr., atelectasias) y una mortalidad semejante.⁴⁹

Úlceras obstructivas

Una vez que una úlcera obstructiva se diagnostica por endoscopia, debe colocarse succión nasogástrica y administrar líquidos intravenosos, electrolitos y un bloqueador de los receptores H_2 . Si existe una úlcera activa asociada con edema, el vaciamiento gástrico mejorará al ceder el edema y cicatrizar la úlcera. Este proceso puede requerir varios días a semanas. Por el contrario, si la obstrucción es causada por cicatrización de úlceras previas, no se resolverá con estas medidas. En algunos pacientes es difícil determinar si es el edema o la fibrosis el proceso que contribuye a la obstrucción del vaciamiento gástrico. Debido a que la obstrucción puede resolverse con el tiempo, debe considerarse administrar nutrición parenteral. Esto previene o disminuye el catabolismo tisular durante el periodo de espera y también induce un balance positivo de nitrógeno, que puede ser benéfico si no se logra aliviar la obstrucción y el paciente requiere de cirugía.

Puede usarse una prueba de carga con solución salina para guiar el tratamiento. Treinta minutos después de infundir 750 ml de solución salina isotónica en el estómago a través de la sonda nasogástrica, se aspira el contenido gástrico (solución salina más secreciones). Un retorno de menos de 200 ml indica vaciamiento gástrico normal de líquidos y un buen pronóstico; la obtención de 200 a 400 ml es indeterminada y de más de 400 ml sugestiva de obstrucción importante que requerirá intervención. La repetición de la prueba de solución salina cada uno o dos días brinda información al médico sobre si se está resolviendo la obstrucción.

Si la obstrucción se resuelve en 5 a 7 días, se retira la sonda nasogástrica y el paciente comienza a alimentarse, con vigilancia clínica. Se inicia un inhibidor de la bomba de protones o un bloqueador de los receptores H_2 por vía oral en cuanto sea posible. No deben usarse procinéticos gástricos (v.gr., cisaprida o metoclopramida). Por lo menos el 50 por ciento de los pacientes cuya obstrucción se resuelve con tratamiento médico conservador presentarán otra obstrucción en alrededor de un año. No se sabe si el tratamiento de rutina de la infección por *H. pylori* reduce esta alta tasa de recurrencia. A diferencia de la hemorragia o perforación, la obstrucción suele ser una complicación tardía de la enfermedad ulcerosa. Por lo tanto, es más probable que la erradicación de *H. pylori* en los pacientes con enfermedad ulcerosa sea eficaz para la prevención primaria de la obstrucción y no para la secundaria. También los AINE pueden causar obstrucción al vaciamiento gástrico, por lo que deben evitarse. El tratamiento endoscópico es una opción para el paciente cuya obstrucción no se resuelve con el tratamiento conservador.⁵⁰ Usando balones inflables colocados en guías de alambre es posible dilatar un píloro o duodeno estenótico bajo guía fluoroscópica, aunque pueden ocurrir complicaciones como una perforación. La dilatación con balón por vía endoscópica, cuando es factible, es solo una medida temporal y rara vez evita la cirugía. Por lo tanto, la obstrucción que recurre después del tratamiento médico o endoscópico requerirá de cirugía. La piloroplastia, la gastroenterostomía y la resección más gastroenterostomía son las cirugías más populares para la úlcera obstructiva. La piloroplastia y gastroenterostomía típicamente se combinan con una vagotomía para disminuir la posibilidad de recurrencia de la úlcera.

Úlceras fistulizadas

Las úlceras gástricas o duodenales asociadas con fístulas deben biopsiarse para excluir neoplasias. Las úlceras benignas se tratan al inicio como una úlcera no complicada [ver figura 7a]. Debe prescribirse un agente antisecreto, idealmente un inhibidor de la bomba de protones, junto con antibióticos si existen organismos *H. pylori*. La cicatrización de la úlcera puede asociarse con cierre de la fístula. Si la fístula persiste, está justificada su resección quirúrgica sólo si existen síntomas significativos (v.gr., diarrea importante en un paciente con una fístula gastrocolónica o colangitis en un paciente con una fístula duodenocolédoca).

Úlceras agudas por estrés

El tratamiento de las úlceras y erosiones agudas por estrés sangrantes incluye transfusión sanguínea y el manejo de la enfermedad subyacente. La

utilidad de los medicamentos antisecretores intravenosos, como los bloqueadores de los receptores H_2 , para el tratamiento de las úlceras por estrés sangrantes no es claro.⁵¹ El tratamiento endoscópico no suele ser curativo porque casi siempre las lesiones son múltiples. En casos raros se intenta la angiografía visceral con embolización de un vaso sangrante importante. La resección quirúrgica (i.e., gastrectomía) para la hemorragia continua o resangrado importante se usa como último recurso y se asocia con muy alta mortalidad.

Debido a las graves consecuencias de las úlceras de estrés y la falta de un tratamiento eficaz, los pacientes de alto riesgo en unidades de cuidados intensivos deben recibir tratamiento profiláctico para las úlceras por estrés. Los pacientes con el mayor riesgo de sangrado son los que tienen falla orgánica múltiple y que reciben asistencia ventilatoria. La incidencia de hemorragia significativa en este grupo de pacientes se reduce del 10 a 25 por ciento al 1 a 5 por ciento con el uso profiláctico de antiácidos intragástricos u orales, sucralfato o bloqueadores de los receptores H_2 por vía intravenosa en infusión continua.⁵¹ Un estudio sugiere que la ranitidina es más eficaz que el sucralfato para prevenir el sangrado en los pacientes con ventilación mecánica.⁵² El autor prefiere el uso de bloqueadores de los receptores H_2 por su facilidad de administración, la capacidad de vigilar el pH gástrico para evaluar su eficacia (el objetivo es mantener un $pH > 4$), y su eficacia demostrada en numerosos estudios. La dosis de bloqueador del receptor H_2 debe reducirse cuando existe insuficiencia renal. En el futuro, los inhibidores de la bomba de protones de administración intravenosa pueden sustituir a los bloqueadores de los receptores H_2 para la profilaxis de las úlceras sangrantes, pero los primeros aún no están disponibles y su eficacia no se ha demostrado.

Reconocimientos

Figuras 1,3,5 y 7 Marcia Kammerer.

Figura 2 Cortesía del Dr. Edward Lee.

Figura 4 Dmitry Schidlovsky.

Bibliografía

1. Blaser MJ: The bacteria behind ulcers. *Sci Am* 274(2):104, 1996
2. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, et al: *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Ann Intern Med* 120:977, 1994 [PMID 7741826]
3. Veldhuyzen van Zanten SJO, Sherman PM: *Helicobacter pylori* infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and nonulcer dyspepsia: a systematic overview. *Can Med Assoc J* 150:177, 1994
4. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 272:65, 1994
5. Hamlet AH, Thoreson A-C, Nilsson O, et al: Duodenal *Helicobacter pylori* infection differs in *cagA* genotype between asymptomatic subjects and patients with duodenal ulcers. *Gastroenterology* 116:259, 1999
6. Cryer B, Faust TW, Goldschmiedt M, et al: Gastric and duodenal mucosal prostaglandin concentrations in gastric or duodenal ulcer disease: relationships with demographics, environmental, and histological factors, including *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 87:1747, 1992 [PMID 1449136]
7. Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE, et al: Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven-year follow-up. *Lancet* 343:258, 1994 [PMID 7905095]
8. Hentschel E, Brandstetter G, Dragosics B, et al: Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 328:308, 1993 [PMID 8419816]

9. Sung JJY, Chung SCS, Ling TKW, et al: Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. N Engl J Med 332:139, 1995
10. . Walsh JH, Peterson WL: The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. N Engl J Med 333:984, 1995 [PMID 7666920]
11. Chan FKL, Sung JJY, Chung SCS, et al: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 350:975, 1997
12. Smith WL, DeWitt DL: Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Semin Nephrol 15:179, 1995 [PMID 7631045]
13. Williams CS, DuBois RN: Prostaglandin endoperoxide synthase: Why two isoforms? Am J Physiol 270 (Gastrointest Liver Physiol 33):G393, 1996
14. Cryer B, Luk G, Feldman M: Effects of very low doses of aspirin (ASA) on gastric, duodenal and rectal prostaglandins (PGs) and mucosal injury. Gastroenterology 108:A77, 1995
15. Petroski D: Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther 15:314, 1993
16. Aspirin. Physicians' Desk Reference, 53rd ed. Medical Economics Co, Montvale, New Jersey, 1999, p 2716
17. Kliewer D, Cryer B, Feldman M: Effects of very low doses of aspirin (ASA) lotion on serum thromboxane B₂ and gastroduodenal prostaglandins (PGs) and mucosal injury. Gastroenterology 110:A158, 1996
18. Henry D, Lim LL, Rodriguez LAG, et al: Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. BMJ 312:1563, 1996 [PMID 8664664]
19. Geis GS, Stead H, Morant S, et al: Efficacy and safety of celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 41:5316, 1998
20. Cryer B, Gottesdiener K, Gertz B, et al: In vivo effects of rofecoxib, a new cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, on gastric mucosal prostaglandin (PG) and serum thromboxane B₂ (TxB₂) synthesis in healthy humans. Gastroenterology (in press)
21. McArthur KE, Richardson CT, Barnett CC, et al: Long-term outcome after exploratory laparotomy and proximal gastric vagotomy in Zollinger-Ellison syndrome. Am J Gastroenterol 91:1104, 1996 [PMID 8651153]
22. El Omar EM, Penman ID, Ardill JES, et al: *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. Gastroenterology 109:681, 1995
23. McColl KEL, El-Nujumi AM, Chittajallu RS, et al: A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. Gut 34:762, 1993
24. Lanas A, Sekar MC, Hirschowitz BI: Objective evidence of aspirin use in both ulcer and nonulcer upper and lower gastrointestinal bleeding. Gastroenterology 103:862, 1992 [PMID 1499936]
25. Cryer B, Feldman M: Smoking and peptic ulcer disease: mechanisms of gastroduodenal mucosal injury in humans. Journal of Smoking-Related Disorders 5:9, 1994
26. Aoyama N, Kinoshita Y, Fujimoto S, et al: Peptic ulcers after the Hanshin-Awaji earthquake: increased incidence of bleeding gastric ulcer. Am J Gastroenterol 93:311, 1998 [PMID 9517630]
27. Feldman M: Mental stress and peptic ulcers: an earthshaking association. Am J Gastroenterol 93:291, 1998
28. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, et al: Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. Ann Intern Med 123:260, 1995 [PMID 7611591]
29. Ofman JJ, Etchason J, Fullerton S, et al: Management strategies for *Helicobacter pylori*- seropositive patients with dyspepsia: clinical and economic consequences. Ann Intern Med 126:280, 1997 [PMID 9036800]
30. Kolts BE, Joseph B, Achem SR, et al: *Helicobacter pylori* detection: a quality and cost analysis. Am J Gastroenterol 88:650, 1993 [PMID 7683175]

31. Cutler AF, Havstad S, Ma CK, et al: Accuracy of invasive and noninvasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 109:136, 1995 [PMID 7540995]
32. El-Zimaity HMT, Al-Assi MT, Genta RM, et al: Confirmation of successful therapy of *Helicobacter pylori* infection: number and site of biopsies or a rapid urease test. *Am J Gastroenterol* 90:1962, 1995
33. Feldman M, Cryer B, Lee E, et al: Role of seroconversion in confirming cure of *Helicobacter pylori* infection. *JAMA* 280:363, 1998 [PMID 9686554]
34. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, et al: Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 339:1875, 1998 [PMID 9862942]
35. McColl K, Murray L, El-Omar E, et al: Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 339:1869, 1998 [PMID 9862941]
36. Friedman LS: *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 339:1928, 1998
37. Drugs for treatment of peptic ulcers. *Med Lett Drugs Ther* 39:1, 1997
38. Lind T, Mégraud F, Unge P, et al: The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 116:248, 1999 [PMID 9922303]
39. Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcer associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 338: 719, 1998 [PMID 9494148]
40. Feldman M, Harford WV, Fisher RS, et al: Treatment of reflux esophagitis resistant to H₂-receptor antagonists with lansoprazole, a new H⁺/K⁺-ATPase inhibitor: a controlled, double-blind study. *Am J Gastroenterol* 88:1212, 1993 [PMID 8101695]
41. Graham DY, Hepps KS, Ramirez FC, et al: Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease. *Scand J Gastroenterol* 28:939, 1993 [PMID 8284627]
42. Labenz J, Börsch G: Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer bleeding relapse. *Digestion* 55:19, 1994
43. Jaspersen D, Koerner T, Schorr W, et al: *Helicobacter pylori* eradication reduces the rate of rebleeding in ulcer hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 45:5, 1995
44. Rokkas T, Karameris A, Mavrogeorgis A, et al: Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the possibility of rebleeding in peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 41:1, 1995 [PMID 7698617]
45. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 123:241, 1995 [PMID 7611589]
46. Jensen DM, Cheng S, Kovacs TOG, et al: A controlled study of ranitidine for the prevention of recurrent hemorrhage from duodenal ulcer. *N Engl J Med* 330:382, 1994 [PMID 8284002]
47. Collier DS, Pain JA: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer perforation. *Gut* 26:359, 1985 [PMID 3979908]
48. Reinbach DH, Cruickshank G, McColl KEL: Acute perforated duodenal ulcer is not associated with *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 34:1344, 1993 [PMID 8244099]
49. Crofts TJ, Park KGM, Steele RJC, et al: A randomized trial of nonoperative treatment for perforated peptic ulcer. *N Engl J Med* 320:970, 1989 [PMID 2927479]
50. DiSario JA, Fennerty MB, Tietze CC, et al: Endoscopic balloon dilation for ulcer-induced gastric outlet obstruction. *Am J Gastroenterol* 89:868, 1994 [PMID 8198096]
51. Laine L: Rolling review: upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 7:207, 1993

52. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al: A comparison of sucralfate and ranitidine for prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. *N Engl J Med* 338:791, 1998 [PMID 9504939]
53. Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 338: 727, 1998 9494149

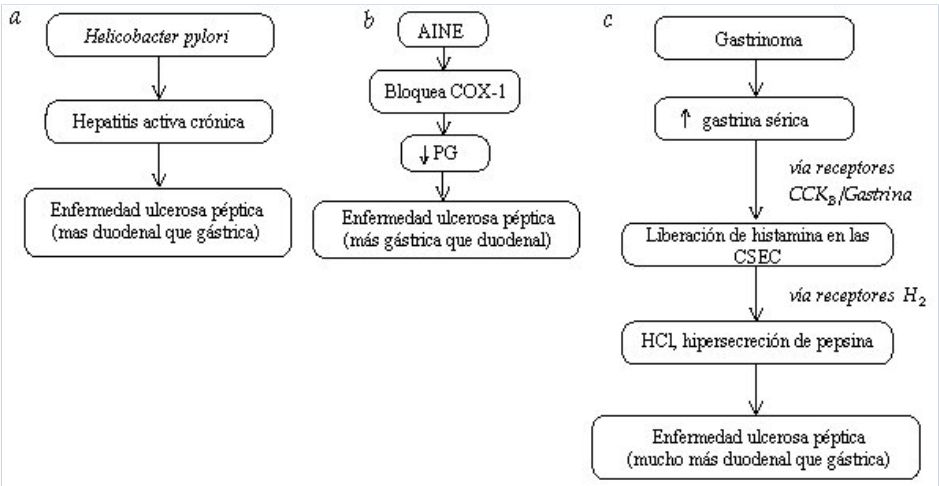


Figura 1 Etiopatogenia de las úlceras pépticas (a) *Helicobacter pylori* induce una gastritis superficial, activa, difusa y crónica, por lo general en todo el estómago. (b) Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) bloquean la ciclooxigenasa-1 (COX-1) para disminuir la cantidad de prostaglandinas gastroduodenales (PG) sintetizadas a partir de su precursor, el ácido araquidónico (AA). (c) El gastrinoma en el páncreas o duodeno secreta grandes cantidades de gastrina en forma continua en la circulación. Las concentraciones elevadas de gastrina en suero actúan sobre los receptores CCK B /gastrina sobre las células semejantes a enterocromafines (CSEC) para liberar histamina. La histamina actúa sobre los receptores H 2 en las células parietales y principales para aumentar la secreción de HCl y pepsina.

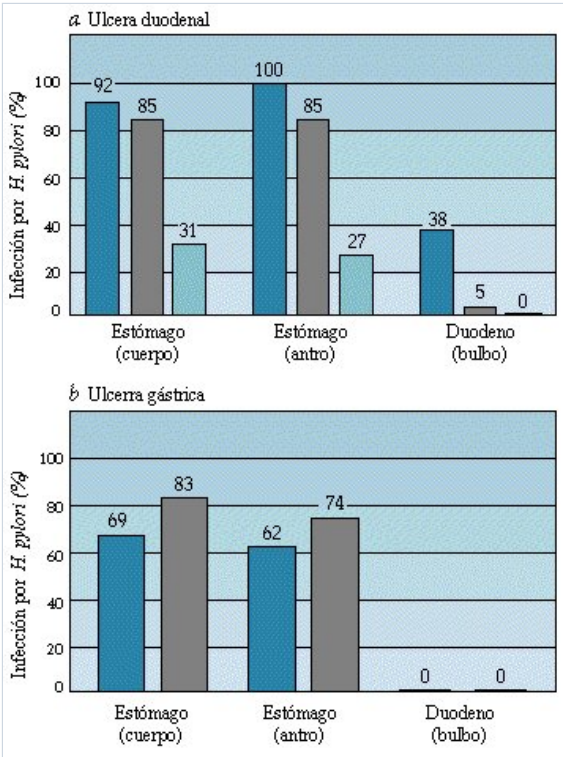


Figura 3 Prevalencia de infección por *H. pylori* Prevalencia de infección por *H. pylori* evaluada por biopsia endoscópica e histología de la mucosa. Las barras azul oscuro representan pacientes con úlcera activa (13 duodenal y 13 gástrica). Las barras grises indican pacientes cuyas úlceras estaban inactivas (20 duodenal y 23 gástricas). Las barras azul claro representan 26 sujetos controles de la misma edad. Ninguno de estos pacientes recibían aspirina o AINE. 5

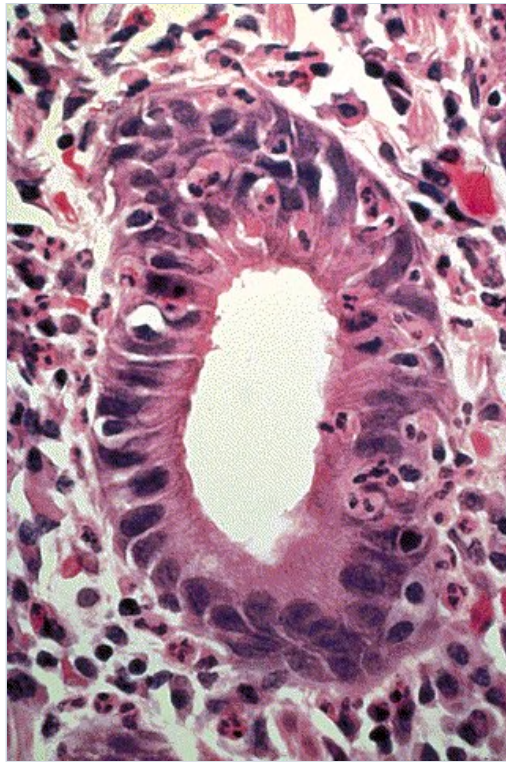


Figura 2a *Helicobacter pylori* Muestras de biopsia del estómago teñidas con hematoxilina y eosina que demuestran (a) gastritis crónica activa con algunos organismos *H. pylori* que se observan apenas en la luz de una glándula y (b) gastritis activa crónica con más organismos *H. pylori* .



Figura 2b *Helicobacter pylori* Muestras de biopsia del estómago teñidas con hematoxilina y eosina que demuestran (a) gastritis crónica activa con algunos organismos *H. pylori* que se observan apenas en la luz de una glándula y (b) gastritis activa crónica con más organismos *H. pylori* .

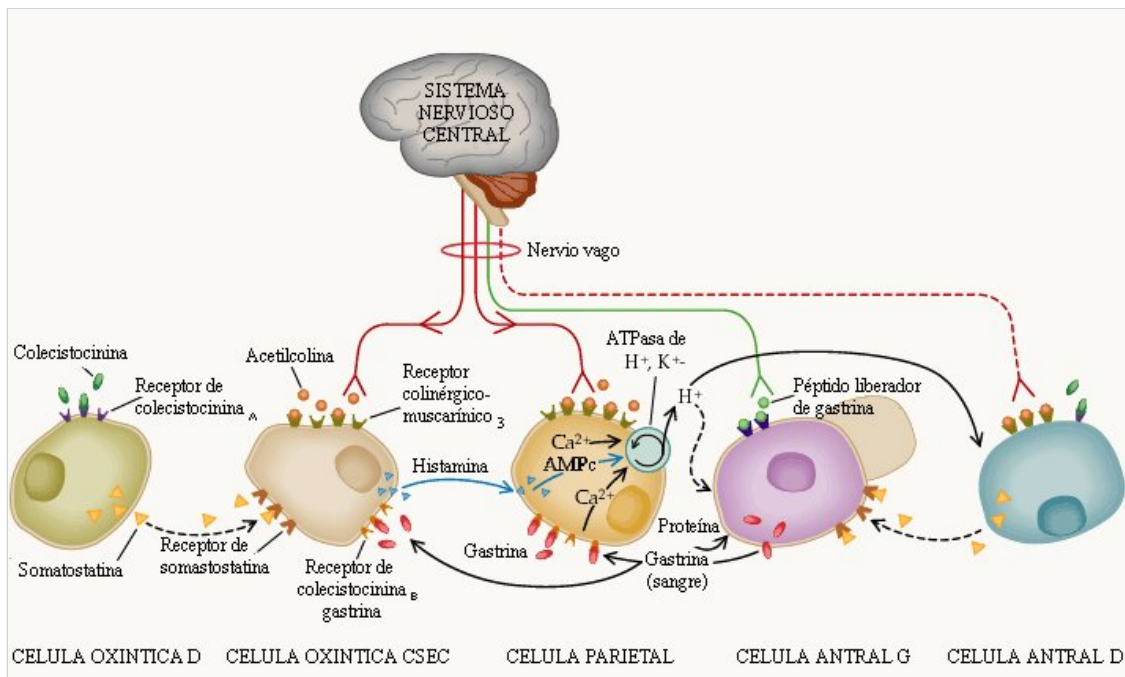


Figura 4 Control de la secreción de ácido. Varios estímulos pueden regular la secreción de ácido hacia la luz gástrica por la célula parietal. Estos estímulos llegan a las células parietales a través de nervios (neurócrino), células endócrinas (endócrino) o células adyacentes (parácrino). El pensamiento, vista, olfato y gusto de los alimentos actúa a través del sistema nervioso central y el nervio vago para liberar acetilcolina adyacente a los receptores colinérgicos-muscarínicos 3 en la célula parietal, lo que aumenta el calcio celular (Ca^{2+}) y activa la bomba de protones (ATPasa de H^{+} , K^{+}) para aumentar la secreción de H^{+} . La estimulación vagal-colinérgica también actúa sobre células oxínticas semejantes a enterocromafines (CSEC) para liberar histamina que, a través de receptores H_2 en las células parietales adyacentes, aumentan el monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). A su vez, el AMPc estimula la secreción de H^{+} . El estímulo vagal activa también la liberación de gastrina hacia la sangre por medio de la estimulación directa de la célula antral de gastrina (G) por el péptido liberador del neurotransmisor no colinérgico de gastrina y por la inhibición acetilcolinérgica de la célula antral de somatostatina (D), eliminando así el efecto inhibitorio de la somatostatina sobre la célula antral G. La célula antral G es también estimulada en forma potente por la proteína de la dieta en el estómago. El principal blanco de la gastrina liberada en la sangre desde las células G son las células oxínticas CSEC, a través del receptor de CCK B /gastrina. La gastrina actúa también sobre el receptor de la célula parietal CCK B /gastrina, aumentando el Ca^{2+} celular. La CSEC oxíntica y la célula antral G son inhibidas por las células D adyacentes. El principal estímulo que activa a la célula D es la colecistocinina (CCK), que se libera a la circulación desde el intestino delgado por estímulo de las grasas y proteínas de la dieta. La CCK estimula a las células D a través de los receptores CCK A que no reconocen a la gastrina. Por lo tanto, la CCK ayuda a detener la secreción de H^{+} cuando el alimento entra al intestino delgado, actuando a través de las células gástricas D. También, el H^{+} luminal suspende la liberación de gastrina de las células G y estimula a las células antrales D para secretar somatostatina (retroalimentación negativa). La distensión gástrica (no demostrada) estimula la secreción de H^{+} al activar los reflejos neurales, tanto cortos como largos (vagal-vagal), que liberan acetilcolina cerca de las células parietales y al péptido liberador de gastrina cerca de las células G. Las líneas continuas indican estimulación, las punteadas indican inhibición.

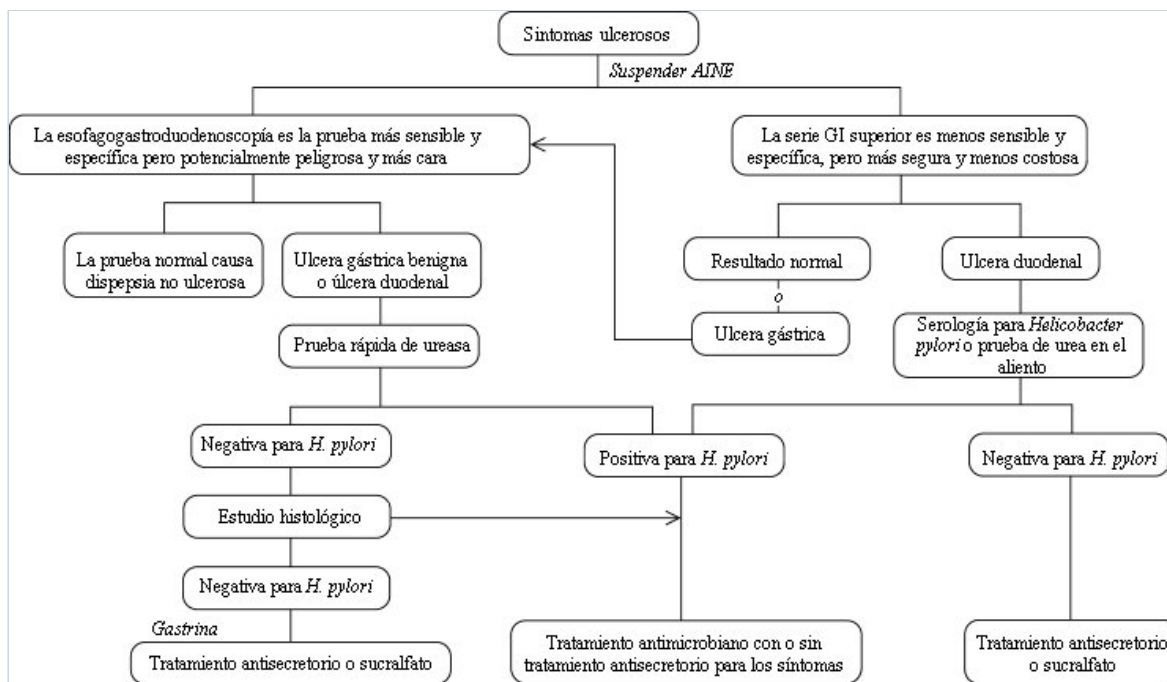


Figura 5 Evaluación de los síntomas ulcerosos Estudio del paciente con síntomas ulcerosos recientes o no diagnosticados refractarios a una prueba terapéutica con dosis habituales de un bloqueador de los receptores H 2 o con síntomas recurrentes cuando se suspende este tratamiento.

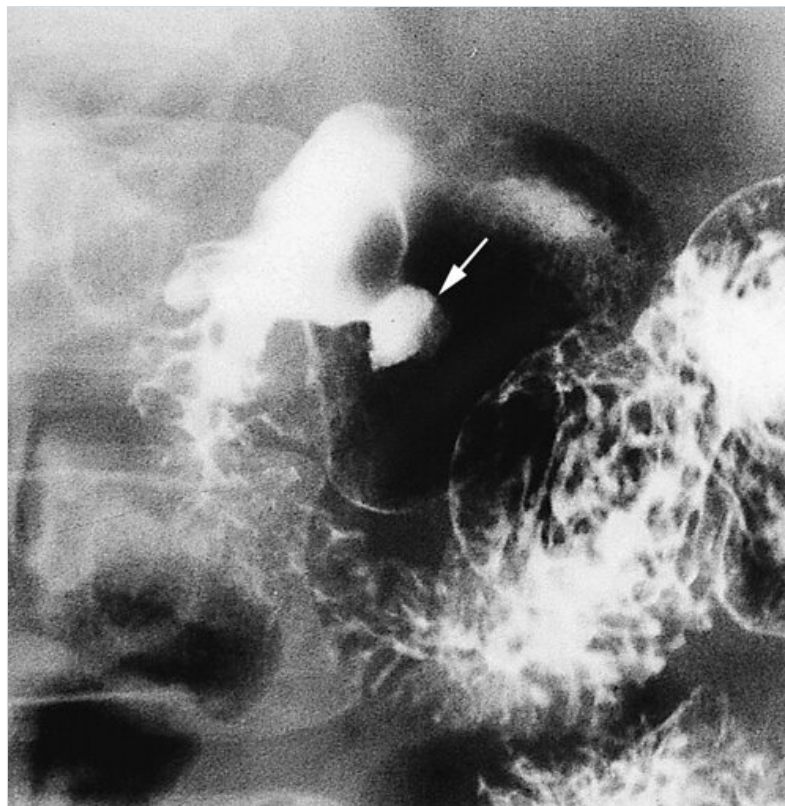


Figura 6a Úlcera duodenal: radiología (a) Serie GI superior en la que se usa doble contraste (bario y aire), que muestra una colección redondeada de bario en una úlcera (flecha) en el bulbo duodenal de un paciente con dispepsia (úlcera duodenal no complicada). (b) Radiografía de tórax de pie que muestra aire por debajo del hemidiafragma derecho (neumoperitoneo) de un paciente con abdomen agudo por una úlcera duodenal perforada.

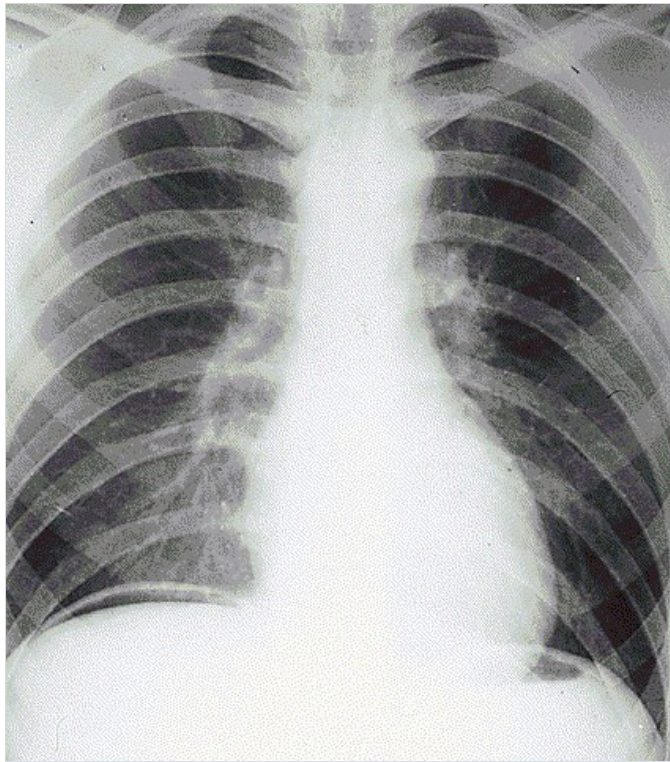


Figura 6b Úlcera duodenal: radiología (a) Serie GI superior en la que se usa doble contraste (bario y aire), que muestra una colección redondeada de bario en una úlcera (flecha) en el bulbo duodenal de un paciente con dispepsia (úlcera duodenal no complicada). (b) Radiografía de tórax de pie que muestra aire por debajo del hemidiafragma derecho (neumoperitoneo) de un paciente con abdomen agudo por una úlcera duodenal perforada.

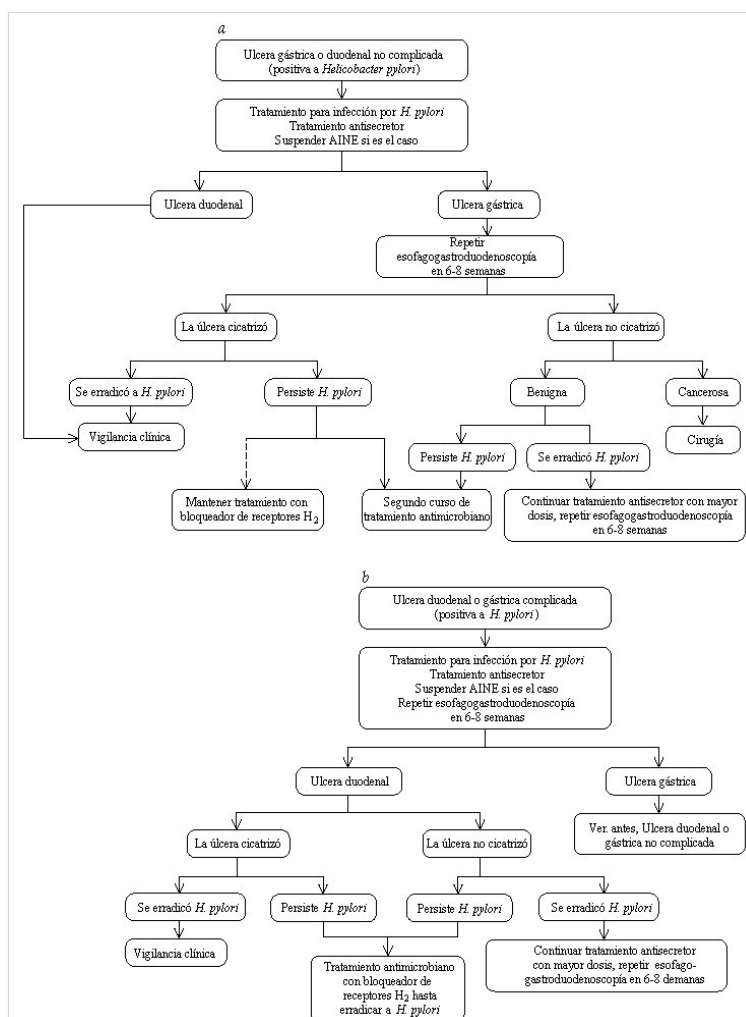


Figura 7 Manejo de la úlcera duodenal y gástrica asociada a *H. pylori* Enfoque de tratamiento y vigilancia de un paciente con una úlcera duodenal o gástrica no complicada (a) o complicada (b) asociada con infección gástrica por *H. pylori*. El tratamiento de mantenimiento consiste en administración nocturna por largo plazo de un bloqueador de los receptores H₂ [ver tabla 3].