

GUÍAS CLÍNICAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD POR ÚLCERA PÉPTICA

GENERALIDADES

Coordinador:

Dr. Ricardo Raña Garibay

Participantes:

Dra. María de los Ángeles Villanueva Carreto

Dr. José Manuel Avendaño Reyes

Dr. José Ramón Nogueira de Rojas

Dr. Rafael Rogelio Jiménez Córdoba

DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD POR ÚLCERA PÉPTICA

¿CÓMO SE DEFINE LA ENFERMEDAD POR ÚLCERA PÉPTICA (UP)?

Es una enfermedad crónica del tubo digestivo caracterizada por remisiones y exacerbaciones cuya lesión se manifiesta por daño necrótico de la mucosa que se extiende más allá de la *muscularis mucosae*, produciendo una lesión excavada secundaria a la acción de la pepsina y el ácido clorhídrico. A las lesiones más superficiales se les denomina erosiones.

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay

¿CUÁL ES LA ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POR ÚLCERA PÉPTICA?

La enfermedad por UP tiene múltiples causas, entre las cuales se encuentran: infecciosas, neoplásicas y estados de hipersecreción. La **figura 1** muestra las principales causas de UP ⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

¿CUÁL ES LA FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD POR ÚLCERA PÉPTICA?

La úlcera péptica ocurre con casi la misma frecuencia en los países orientales y en los occidentales, pero ambas regiones muestran diferencias epidemiológicas interesantes. En los países orientales la incidencia de la úlcera péptica ha mostrado un descenso rápido en los últimos 30 años, mientras que en los occidentales el descenso en la incidencia sólo ha sido evidente en la última década. Por otra parte, con respecto a la frecuencia de úlceras por género, en Occidente la prevalencia es comparable en ambos sexos, mientras que en Oriente la úlcera es más frecuente en los hombres que en las mujeres con una relación 3:1 ^(2, 3).

En los Estados Unidos de Norteamérica se calcula que 4 millones de personas tienen UP duodenal o gástrica y se diagnostican 350,000 nuevos casos cada año⁽⁴⁾. Aproximadamente 490,000 pacientes son hospitalizados anualmente y casi 3,700 personas pierden la vida por causa de la enfermedad por úlcera péptica ⁽⁵⁾. Las úlceras duodenales son diagnosticadas 4 veces más frecuentemente que las gástricas. En la actualidad, la UP se asocia con presencia de *Helicobacter pylori* en 50-70% de los

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay

casos y con ingesta de AINE en 24% de los casos ^(1,6). A lo largo de las últimas dos décadas se ha presentado un descenso en el número de hospitalizaciones y en la mortalidad asociada a úlcera péptica ^(4, 5, 7).

En México un estudio de escrutinio en población abierta mostró una frecuencia global de infección por Hp del 66%, observando que esta frecuencia se fue incrementando a medida que aumenta la edad de las personas ⁽⁸⁾. Bosques y colaboradores reportan una prevalencia de 67.8% de Hp en pacientes con sintomatología ácido-péptica enviados a estudio endoscópico ⁽⁹⁾. La prevalencia de Hp reportada en pacientes con úlcera péptica es de 58.3% ⁽¹⁰⁾. En otro estudio mexicano se reportó que la prevalencia de la infección por Hp en pacientes con úlceras hemorrágicas es menor que la prevalencia de Hp en pacientes con UP no sangrante⁽¹¹⁾. La Secretaría de Salud informó en el año de 2005 que la UP ocupa el 15° lugar como causa de mortalidad en individuos mayores de 65 años, con un total de 2209 defunciones (0.8%), cifra que no varió en el período del 2000-2005 ⁽¹²⁾.

A pesar de que en las últimas décadas se ha reducido la incidencia de la enfermedad por UP, la incidencia de las complicaciones no ha cambiado significativamente. Mientras que la reducción en la prevalencia de Hp ha condicionado una menor tasa de complicaciones en los jóvenes, se ha registrado un incremento en el uso de AINE en ancianos con el consecuente aumento en la tasa de complicaciones en este grupo de edad. Como resultado las complicaciones se encuentran en aumento en los pacientes ancianos y han disminuido en los individuos jóvenes ^(3, 13).

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y SU IMPORTANCIA EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

¿CUÁL ES EL PAPEL DEL ÁCIDO Y LA PEPSINA EN LA UP?

El mecanismo fisiopatológico básico es el desequilibrio entre los factores protectores y agresores de la mucosa gastroduodenal. Los factores protectores son el moco gástrico, la secreción de bicarbonato, las uniones apretadas entre células y la microvasculatura de la submucosa. Los factores agresores son el ácido y la pepsina, por lo que sigue teniendo vigencia el principio de Schwartz “si no hay ácido, no hay úlcera”. En pacientes con úlcera duodenal existe un aumento en la masa de células parietales en la mucosa gástrica a diferencia de los sujetos controles, lo que resulta en un aumento de la cantidad de ácido clorhídrico tanto basal como después del estímulo con pentagastrina e histamina. También existe un aumento en la secreción nocturna de ácido, independientemente del agente causal que se sospeche ⁽¹⁴⁾.

Nivel de evidencia IV

¿QUÉ PAPEL JUEGA EL *Helicobacter pylori*?

El Hp favorece la formación de úlceras al alterar diversos aspectos de la fisiología gastrointestinal.

a) Aumenta la secreción gástrica (HCl)

La infección crónica por Hp aumenta la secreción gástrica de ácido clorhídrico (HCl) tanto basal como la secreción estimulada por pentagastrina. La presencia de Hp disminuye la producción de somatostatina por parte de las células D antrales. Debido a

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay

que la somatostatina es un potente inhibidor de la síntesis y liberación de gastrina, su disminución se traduce en un estado de hipergastrinemia. Además, la hipergastrinemia tiene efectos tróficos aumentando la población de células parietales gástricas. Ambos factores llevan a un aumento en la secreción de ácido ⁽⁶⁾.

b) Favorece la metaplasia gástrica

En respuesta a la exposición excesiva al ácido, la mucosa duodenal sufre transformación a metaplasia gástrica. Dicha metaplasia es más susceptible a la lesión por ácido y facilita la colonización duodenal por Hp, incrementando hasta 50 veces la posibilidad de desarrollo de una úlcera ⁽⁶⁾.

c) Estimula la Respuesta Inmune del huésped

El Hp estimula la respuesta inmune a través de la producción de citocinas IL-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). La presencia de Hp también estimula la respuesta inmune celular por linfocitos B, aumentando la producción de inmunoglobulinas (IgG e IgA). Este estímulo crónico sobre linfocitos B puede favorecer la aparición de linfoma tipo MALT ⁽⁶⁾.

d) Reduce la efectividad de los mecanismos de defensa de la mucosa gastroduodenal

La bacteria disminuye los niveles del factor de crecimiento epidérmico (EGF) y del factor alfa transformador del crecimiento (TGF-alfa). Ambos factores son potentes inhibidores de la secreción ácida y promueven el crecimiento, regeneración y protección

de la mucosa. También se observa disminución de los niveles de bicarbonato y la degradación de la glicoproteína del moco ⁽⁶⁾.

En la fisiopatología de la úlcera péptica asociada a Hp no solamente intervienen factores propios de la bacteria, sino también factores propios del huésped. Se sugiere que algunos factores genéticos pueden determinar la susceptibilidad de la célula parietal haciéndola más sensible al daño.

En la **tabla 1** se muestran los posibles mecanismos de ulcerogénesis por la infección de Hp ⁽⁶⁾.

Nivel de evidencia II

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINE) Y CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLO DE ÚLCERA PÉPTICA?

Los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas, reducen en el flujo sanguíneo submucoso produciendo isquemia local, alteran la proliferación epitelial, disminuyen la producción de bicarbonato, generan un defecto en la calidad del moco gástrico e incrementan la producción de ácido ⁽¹⁵⁾. El daño por AINE puede presentarse de manera aguda en todo paciente que utilice ácido acetil-salicílico o cualquier otro anti-inflamatorio. El uso agudo o crónico de estos fármacos puede generar úlcera gástrica o duodenal, así como complicaciones de las mismas como son perforación, sangrado o estenosis del tubo digestivo ⁽¹⁶⁾.

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay

Las lesiones producidas por AINE pueden causar síntomas o no. Un estudio demostró que una complicación potencialmente letal fue el primer dato de UP en 58.4% de pacientes consumidores de AINE. La UP asintomática es más frecuente en ancianos que en pacientes jóvenes ^(17,18).

Nivel de evidencia II

En el desarrollo de lesiones gastrointestinales asociadas al uso de AINE, intervienen factores propios del fármaco, así como factores del paciente. En la **tabla 2** se exponen los factores que incrementan el riesgo de presentar complicaciones en aparato digestivo por el empleo estos fármacos ⁽¹⁹⁾.

Nivel de evidencia I

¿CUÁL ES LA IMPORTANCIA DE LA DIETA Y EL ESTRÉS PSICOLÓGICO?

La ingesta de irritantes puede tener relación con la intensidad de los síntomas, pero no existe evidencia de que este factor participe en la etiopatogenia de la UP.

Por otra parte, el estrés psicológico influye en la percepción de los síntomas e incrementa la intensidad de los mismos. Se sabe que la enfermedad por úlcera péptica es capaz de generar síntomas como ansiedad y neuroticismo ⁽²⁰⁾.

Nivel de evidencia IV

¿QUÉ OTROS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS PARTICIPAN EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA?

Existen otros mecanismos fisiopatológicos, que pueden participar en la génesis de la UP. Entre ellos destaca la alteración vascular submucosa, la cual genera vasoconstricción e isquemia de la mucosa, disminuyendo así la resistencia natural de la misma. Un ejemplo de ello son las úlceras que se presentan en enfermos en terapia intensiva (vr.gr: úlcera de Curling y úlcera de Cushing). Los cambios isquémicos de la mucosa, también se observan en consumidores de cocaína, la cual produce ulceraciones por vasoconstricción intensa ⁽²¹⁾.

Nivel de evidencia III

¿QUÉ ES UNA ÚLCERA IDIOPÁTICA?

Se llama úlcera idiopática a aquella lesión ulcerosa en la que no se ha documentado infección por Hp ni ingesta de AINE. La frecuencia de este tipo de úlcera ha aumentado en los países desarrollados pero su verdadera frecuencia es desconocida porque depende de la acuciosidad con la que se busque la bacteria y se investigue la ingesta de AINE. Las causas más frecuentes de úlcera idiopática son infección oculta de Hp, ingesta no reconocida de AINE u otros medicamentos ulcerogénicos, enfermedad de Crohn, neoplasias (en particular linfoma), leucemia granulocítica crónica, leucemia basofílica aguda, infección por *Helicobacter heilmannii*

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay

u otras infecciones, enfermos en estado crítico, úlcera de Cameron, mastocitosis sistémica y estados de hipersecreción gástrica ⁽²²⁾.

Nivel de evidencia I

ENFERMEDAD POR ÚLCERA PÉPTICA Y CÁNCER GÁSTRICO

¿CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD POR ÚLCERA PÉPTICA Y CÁNCER GÁSTRICO?

El riesgo de cáncer en los pacientes con úlcera gástrica se ha estimado en 2%. La úlcera duodenal no se asocia a incremento en el riesgo de cáncer ⁽²³⁾.

Nivel de evidencia III

COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD POR ÚLCERA PÉPTICA

¿HA CAMBIADO LA EPIDEMIOLOGÍA DE LAS COMPLICACIONES DE LA ENFERMEDAD POR ÚLCERA PÉPTICA?

Las principales complicaciones son hemorragia, perforación, penetración y obstrucción. La frecuencia de las complicaciones se estima en 1 a 2% por paciente con úlcera por año de seguimiento. En una guía Española ⁽²⁴⁾ se estima que un 15% de las úlceras gástricas y hasta un 25-50% de las úlceras duodenales penetran en órganos vecinos como páncreas, vía biliar, hígado, epiplón gastrohepático y mesocolon. Las úlceras gigantes y del canal pilórico están asociadas a una mayor tasa de complicaciones. Las enfermedades concomitantes incrementan la mortalidad en el

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay

enfermo con UP complicada. La infección por HP y la ingesta de AINE son factores de riesgo asociado a la mayoría de complicaciones.

Nivel de evidencia I

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ramakrishnan K, Salinas RC. Peptic ulcer disease. Am Fam Phys 2007; 76: 1005-1012.
2. Lam SK. Differences in peptic ulcer between East and West. Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol 2000; 14: 41-52.
3. Soll HA, Felman M, Bonis PAL. Overview of the natural history and treatment of peptic ulcer disease [monografía en Internet]. Uptodate version 16.2; 2008 [actualizada el 31 de mayo de 2008; citada el 18 de diciembre de 2008].
Disponible en:
<http://www.utdol.com/online/content/topic.do?topicKey=acidpep/7085&view>
4. Kurata JH, Haile BM. Epidemiology of peptic ulcer disease. Clin Gastroenterol 1984; 13: 289-307.
5. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States. Part I: Overall and upper gastrointestinal diseases. Gastroenterology 2009; 136: 376-386.

6. Peura DA, Feldman M, Bonis PAL. Association between *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer. Uptodate version 16.2; 2008 [actualizada el 31 de mayo de 2008; citada el 18 de diciembre de 2008]. Disponible en:
<http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=acidpep/4527>
7. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002; 122: 1500- 1511.
8. Abdo-Francis JM, Uscanga-Domínguez L. III Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 2007; 72: 136-53.
9. Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Pérez-Pérez GI, Flores-Gutiérrez JP, Garza-González E. Comparison of *Helicobacter pylori* prevalence in symptomatic patients in Northeastern Mexico with the rest of the country its association with gastrointestinal disease. *Arch Med Res* 2003; 34: 60-63.
10. Zúñiga-Noriega JR, Bosques-Padilla FJ, Pérez-Pérez GI, et al. Diagnostic utility of invasive tests and serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in different clinical presentations. *Arch Med Res* 2006; 37: 123-8.
11. Castillo-Rojas G, Ballesteros MA, Ponce de León S, Morales-Espinosa R, Cravioto A, López-Vidal Y. Bleeding peptic ulcers and presence of *Helicobacter*

pylori by various tests: a case control study. Eur J Gastro Hepatol 2002; 14: 113-18.

12. Principales causas de mortalidad en edad pos productiva (65 años y más) [base de datos en Internet]. Secretaria de Salud de México. Disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx/buscador.html?cx=004185342586720065268%3Apzngpsaa-te&cof=FORID%3A11&q=ulcera+peptica&sa>

13. Zullo A, Hassan C, Campo S, Morini S. Bleeding peptic ulcer in the elderly. Drugs Aging 2007; 24: 815-828.

14. Villalobos-Pérez JJ. Úlcera péptica. En: Villalobos-Pérez JJ, Valdovinos-Díaz MA, Olivera MA, editores. Principios de Gastroenterología. 1ra. Edición. México: Méndez Editores; 2000: 333-352.

15. Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. Am J Med 1989; 86: 449-458.

16. Taha AS, Angerson WJ, Prasad R, McCloskey C, Gilmour D, Morran CG. Clinical trial: the incidence and early mortality after peptic ulcer perforation, and the use of low-dose aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 878–885.

17. Chiba T, Sato K, Kudara N, et al. Upper gastrointestinal disorders induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Inflammopharmacology 2008; 16: 16–20.

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay

18. Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28: 527-532.
19. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 341: 1397-1399.
20. Wilhelmsen I, Berstad A. Reduced relapse rate in duodenal ulcer disease leads to normalization of psychological distress: twelve-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 717-2.
21. Sharma R, Organ CH, Hirvela ER, Henderson VJ. Clinical observation of the temporal association between crack cocaine and duodenal ulcer perforation. *Am J Surg* 1997; 174: 629-632.
22. McColl. How I manage H pylori –negative, NSAID/aspirin-negative peptic ulcer? *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 184-190.
23. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al; The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 242-9.
24. Ferrer I, Pérez JM, Herrería JM. Complicaciones posibles. En: Faus MJ, editor. *Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre úlcera péptica*. Granada (España): Universidad de Granada; 200: 9-10.

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay

Tabla 1. ETIOLOGÍA DE LAS ÚLCERAS PÉPTICAS

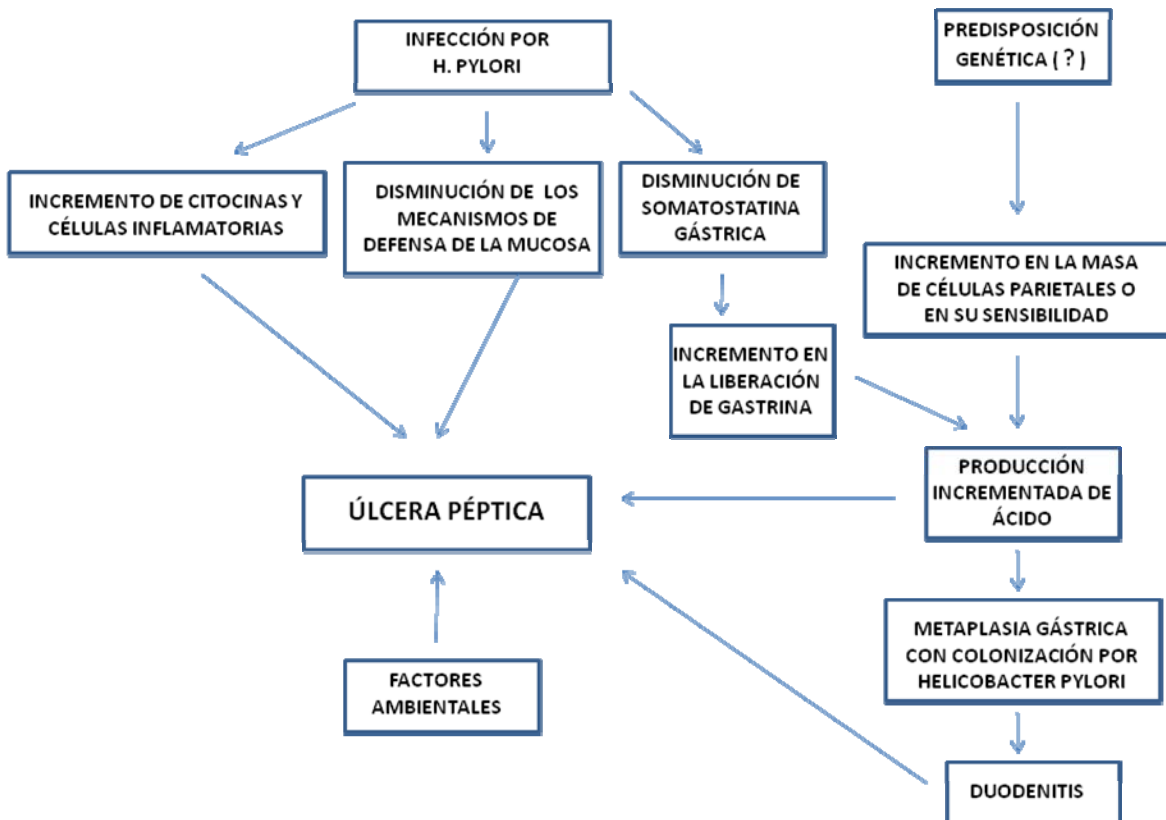
COMUNES	
<i>Helicobacter pylori</i>	48% de los pacientes con EUP*
AINE	5-20%
Otros medicamentos	Esteroides, bifosfonatos, cloruro de potasio, medicamentos quimioterapéuticos
CAUSAS MENOS FRECUENTES	
Estados de hipersecreción de ácido gástrico	Síndrome de Zollinger-Ellison
Neoplasias	Linfoma, cáncer gástrico, enfermedad metastásica
Estrés	Falla orgánica múltiple, lesiones de Sistema Nervioso Central** y quemaduras extensas. ***

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay

* EUP (enfermedad por úlcera péptica) ** Úlcera de Cushing ***Úlcera de Curling

Modificado de referencia 1.

FIGURA 1. POSIBLES MECANISMOS DE ULCEROGÉNESIS ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori*.



Modificado de referencia 6.

TABLA 2.

FACTORES DE RIESGO PARA AINE Y PATOLOGÍA DE TUBO DIGESTIVO

Ingesta crónica de AINE, dosis altas, tipo de AINE (piroxicam, ketorolaco, ketoprofeno, diclofenaco, indometacina)
Edad mayor de 60 años
Historia de úlcera o de hemorragia digestiva por úlcera péptica
Ingesta concomitante de esteroides, anticoagulantes, otro AINE (incluye ácido acetil-salicílico a bajas dosis), antiagregantes plaquetarios (clopidogrel, ácido acetil-salicílico)
Infección por <i>Helicobacter pylori</i>
Enfermedad concomitante severa (insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, insuficiencia hepática y artritis reumatoide principalmente)

Modificado de referencia 19.

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay

Coordinador general: Dr. Ricardo Raña Garibay