

Trastornos relacionados con la secreción gástrica ácida

Ángel Lanas*, Ángel Fernández, Ricardo Sáinz**

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

* Departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Zaragoza. CIBERehd. IIS Aragón

** Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología. Universidad de Zaragoza

Introducción

Una de las propiedades únicas de los estómagos de los mamíferos es la capacidad de secretar grandes cantidades de ácido clorhídrico y pepsina, que tienen por objeto digerir los alimentos y ser una de las primeras barreras antibacterianas del tubo digestivo. La secreción ácida es el proceso final de una serie de mecanismos reguladores. Dichos mecanismos tienen su origen tanto en el sistema nervioso central (fase cefálica) como en el periférico (fases gástrica e intestinal) y ponen en marcha diferentes vías nerviosas y hormonales, dentro de un proceso común que en muchas ocasiones se solapa¹.

Secreción gástrica

El estómago secreta agua, electrolitos (H⁺, K⁺, Na⁺, Cl⁻, HCO₃⁻), enzimas como pepsina y lipasa gástrica y diferentes glicoproteínas, incluyendo factor intrínseco y mucinas. Existen además otros compuestos secretados en cantidades mucho menores como cinc, hierro, calcio y magnesio¹. Los principales estimuladores de la secreción ácida gástrica son la acetilcolina, la gastrina y la histamina. La **gastrina** es el estimulante más potente de la secreción gástrica y es una hormona segregada por las células G situadas en el antro y en el bulbo duodenal. Tras su unión a los receptores específicos de las células parietales (receptor de gastrina/colelecistocinina-2) se produce un estímulo de la bomba de protones (que es una ATPasa H/K) utilizando calcio iónico como segundo mensajero. La inhibición de esta enzima por benzoimidazoles, bloquea la secreción gástrica de ácido. Éste es el fundamento de la administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP) para el control de la secreción ácida gástrica con fines terapéuticos y de gastroprotección. A su

OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Conocer las afecciones gastrointestinales relacionadas con la secreción ácido-péptica.
- » Conocer la fisiopatología y las principales entidades gastroduodenales relacionadas con la secreción clorhidropéptica, incluyendo la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- » Reconocer los síntomas y manifestaciones clínicas relacionadas con los trastornos de la secreción clorhidropéptica.

REFERENCIAS CLAVE

1. Cryer B, Spechler SJ. Peptic Ulcer Disease. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management, 8.ª edición. Saunders Elsevier. 2006:1089-110.
2. Chan FKL, Lau JYW. Treatment of Peptic Ulcer Disease. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management, 8.ª edición. Saunders Elsevier. 2006:1111-37.
3. Gisbert JP, Martín de Argila C. Úlcera péptica e infección por *Helicobacter pylori*. En: Ponce J, ed. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Editorial Elsevier España S.L. 2011:109-21.

vez, la liberación de gastrina también se encuentra regulada por factores estimulantes (estímulo vagal, bombesina, distensión antral y comidas ricas en proteínas, aminoácidos y calcio) e inhibitorios (somatostatina y secretina).

La **acetilcolina** se libera por los nervios postganglionares, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el

plexo submucoso de Meissner, y provoca estímulo de la secreción gástrica al actuar sobre los receptores muscarínicos (M3) de las células parietales movilizando el calcio intracelular². Los cuerpos celulares de las neuronas colinérgicas están inervados por fibras vagales preganglionares y también por otras neuronas entéricas implicadas en reflejos locales (p. ej.: distensión). La acetilcolina también puede estimular la secreción gástrica de manera indirecta al estimular la secreción de gastrina. Además, sensibiliza la célula parietal a los efectos de la histamina. Hay otros agentes implicados en esta vía como es el neuropéptido GRP, que parece ser un neurotransmisor en la vía colinérgica vagal a las células parietales³.

La **histamina** es otro factor estimulador que es liberado por las células enterocromafines (ECL) de la mucosa oxíntica y los mastocitos. Las células ECL, a su vez, pueden ser estimuladas por acetilcolina, gastrina y colecistocinina, mientras que son inhibidas por la somatostatina, liberada por las células D. Las células ECL liberan la histamina, que actúa a nivel paracrino y activa la bomba de protones utilizando c-AMP como segundo mensajero tras actuar sobre el receptor H2 en la membrana⁴.

La inhibición de la secreción ácida se produce fundamentalmente a dos niveles, gástrico e intestinal. La inhibición gástrica sucede cuando el pH antral desciende por debajo de 2,5. La inhibición intestinal depende de las enterogastronas que se liberan en respuesta a la presencia de diferentes sustancias. Los inhibidores de la célula parietal incluyen la secretina, la colecistocinina y sobre todo la somatostatina, liberada por las células D oxínticas y pilóricas. Estas hormonas ejercen un efecto inhibidor fundamentalmente sobre las células ECL y las células G. La colecistocinina tiene un efecto paradójico, ya que se une al mismo receptor que la gastrina, pero es un estimulante débil del ácido; sin embargo, también se fija a receptores colecistocinina-1 en las células D, que liberan somatostatina, una hormona que tiene un efecto inhibidor potente. Asimismo, las prostaglandinas (sobre todo las de la clase E) también provocan inhibición de la secreción ácida a través de receptores específicos de las células parietales¹.

Úlcera péptica

Definición

La úlcera péptica (UP) es un defecto de la mucosa gastrointestinal que se extiende más allá de la

muscularis mucosae y que permanece como consecuencia de la actividad ácido-péptica. Se localiza principalmente en el bulbo duodenal y el estómago y raramente en el tercio inferior esofágico, duodeno distal o en lugares donde existe mucosa gástrica ectópica, como sucede en el divertículo de Meckel⁵.

Epidemiología

Aunque la incidencia de la UP ha disminuido durante los últimos años, todavía es una enfermedad frecuente en países occidentales. La prevalencia actual de esta enfermedad se estima entre el 5% y el 10% de la población general. En las personas infectadas por *Helicobacter pylori* la prevalencia es del 10% al 20%, con una incidencia de aproximadamente el 1% anual. Se han observado notables variaciones regionales y raciales. De hecho, en los países occidentales es más frecuente la úlcera duodenal (UD) que la úlcera gástrica (UG), al contrario que en los países orientales, particularmente en Japón. La UD es 2 veces más frecuente en varones que en mujeres, mientras que la UG incide por igual en ambos sexos⁵.

Etiopatogenia

Las dos causas más frecuentes de esta enfermedad son la infección por *H. pylori* y el consumo de AINE, incluido el ácido acetilsalicílico (AAS)^{6,7}. Sin embargo, existen otras causas menos frecuentes que pueden producir una UP (tabla 1). El tabaco y el grupo sanguíneo 0 se consideran factores de riesgo para desarrollar una enfermedad ulcerosa. Aunque el tabaco no puede ser considerado como un factor etiológico primario de la UP, esta enfermedad es 2 veces más frecuente en fumadores. Además, el tabaco retrasa la cicatrización, favorece las recidivas e incrementa las complicaciones. Se han descrito también factores genéticos con una agregación familiar de la enfermedad ulcerosa péptica. No existen datos epidemiológicos ni experimentales que demuestren relación alguna entre cualquier tipo de dieta o consumo de alcohol y de café con la UP. La teoría de que los pacientes con problemas psíquicos crónicos desarrollan úlceras nunca ha sido confirmada, aunque sí es posible que factores psicosociales influyan en la percepción de los síntomas⁵. Diversas enfermedades se asocian con más frecuencia con UP (enfermedad por reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis, insuficiencia renal), mientras que en otras situaciones la incidencia de esta enfermedad es menor

(gastritis atrófica tipo A, enfermedad de Addison, tiroiditis autoinmune, hipoparatiroidismo).

Clínica

Los pacientes con una UP suelen describir un dolor de carácter urente, localizado en el epigastrio “a punta de dedo”. Típicamente aparece en ayunas, alivia con la ingesta o la toma de alcalinos y reaparece a las 2-3 horas. En algunos casos despierta al enfermo por la noche. Este “patrón clásico” carece de suficiente sensibilidad, ya que solo se observa en el 50-70% de los casos de UD y en menos del 50% de los casos de UG. De hecho, en la UG el dolor puede exacerbarse con la ingesta. Además, es poco específico, ya que pacientes con dispepsia y especialmente con enfermedad por reflujo gastroesofágico también pueden presentar estos síntomas. Debido a esta falta de especificidad, se plantea el diagnóstico diferencial con múltiples entidades pero, especialmente, con la dispepsia funcional, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el cáncer gástrico⁵.

TABLA 1. Etiologías poco frecuentes de la UP

- ▮ Hipersecreción ácida.
- ▮ Gastrinoma.
- ▮ Mastocitosis sistémica.
- ▮ Síndromes mieloproliferativos con basofilia.
- ▮ Hiperplasia-hiperfunción de células G antrales.
- ▮ Infecciones virales: VHS tipo I, CMV.
- ▮ Otras infecciones.
- ▮ Obstrucción intestinal (anillo congénito, páncreas anular).
- ▮ Insuficiencia mesentérica crónica:
 - Abuso de tóxicos que causan isquemia de la mucosa (cocaína).
- ▮ Radiación.
- ▮ Quimioterapia (vía arterial).
- ▮ Amiloidosis tipo III.
- ▮ Síndrome de Neuhaser: tremor–nistagmus–úlcera.
- ▮ Porfiria cutánea tarda.
- ▮ Idiopática.

UP: úlcera péptica. VHS: virus del herpes simple.
CMV: citomegalovirus.

Como ya se ha comentado, los factores más importantes que explican la recidiva ulcerosa son la persistencia de la infección por *H. pylori* y el consumo de AINE. De hecho, la erradicación de *H. pylori* modifica radicalmente la historia natural de la enfermedad, evitando las recidivas. Este hecho explica que el curso natural de la enfermedad, caracterizado por periodos de exacerbación y remisión con una duración indefinida, sea excepcional hoy en día. Por su parte, suprimir el consumo de AINE supone también, en algunos casos, la curación de la enfermedad^{5,6,7}.

Diagnóstico

La generalización de la endoscopia como herramienta diagnóstica y terapéutica ha supuesto que apenas se utilicen otras técnicas como la radiología o técnicas de provocación⁵. La endoscopia permite además obtener biopsias que hacen posible el diagnóstico etiológico de otras patologías como tumores o diagnosticar la infección por *H. pylori*^{6,7} (capítulo 19). A pesar de que esta prueba permite una visión clara de la morfología, tamaño y profundidad de la lesión (figura 1), un 5% de las lesiones malignas ofrece un aspecto endoscópico de benignidad. Es por ello que, en el caso de las UG, se deben obtener sistemáticamente biopsias del borde y fondo de la lesión para descartar adecuadamente un proceso maligno. En el caso de la UD no es necesario biopsiar la lesión, dada la rareza de lesiones malignas en esa localización.

Complicaciones

Las complicaciones de la UP son responsables de la morbimortalidad asociada a esta patología. Nuevamente, las estrategias de gastroprotección y las terapias erradicadoras de la infección por *H. pylori* han logrado disminuir de forma significativa su incidencia, en relación a la observada hace décadas^{8,9}. Son más frecuentes en fumadores y en pacientes con consumo crónico de AINE⁵. Brevemente, destacan las siguientes:

PENETRACIÓN

Entre un 25-30% de las UD y un 15% de las UG penetran en órganos vecinos, fundamentalmente páncreas, hígado o epiplón⁵. En tales casos, el patrón del dolor suele cambiar y es frecuente que se haga continuo, no alivie con la ingesta (incluso empeora) y despierta al enfermo por la noche con mayor frecuencia. Es típica la irradiación a la espal-



Figura 1. La endoscopia es el método de elección para el diagnóstico de la úlcera péptica, si bien la radiología puede aportar información adicional en diferentes situaciones. a) Úlcera gástrica con fondo de fibrina en curvatura menor de antro gástrico. b) Úlcera duodenal con un coágulo rojo en uno de los bordes indicativo de hemorragia reciente. c) Estudio radiológico en un paciente con una estenosis pilorobulbar (flechas) secundaria a una úlcera duodenal postpilórica. d) Úlcera duodenal penetrante en páncreas en un paciente con dolor abdominal en epigastrio irradiado a la espalda y elevación de amilasas en sangre y orina. e) Úlcera gástrica perforada. El estudio radiológico muestra la salida del contraste bariado fuera de la cavidad gástrica (flechas).

da (penetración en páncreas) o al hipocondrio derecho (penetración en epiplón gastrohepático). Es esencial conocer estas características clínicas, dado que a menudo son los únicos indicadores de penetración. Las pruebas complementarias son poco sensibles en este escenario (figura 1).

HEMORRAGIA

Esta complicación constituye una urgencia potencialmente grave y aunque su incidencia ha disminuido continúa siendo una causa frecuente de ingreso en los servicios de Aparato Digestivo. La incidencia estimada en nuestro medio en el año 2005 fue de 47 casos por 100.000 habitantes, con una mortalidad asociada del 5,5%⁸⁻¹⁰. El 80-90% de las hemorragias digestivas altas son de origen no varicoso, siendo la UP la causa más frecuente (40-50%). La probabilidad de que ocurra esta complicación es mayor entre los pacientes que consumen AINE o ácido acetilsalicílico. En la mayoría de los casos, se manifiesta como hematemesis y/o melenas (capítulo 4).

PERFORACIÓN

Esta complicación se presenta hasta en un 5% de los ulcerosos. Las perforaciones suelen corresponder en un 60% de los casos a UD y en un 40% a UG. El diagnóstico debe ser clínico y no ha de sufrir retrasos en aras de determinaciones analíticas que poco contribuyen al diagnóstico. La clínica es de dolor epigástrico de comienzo brusco e intensidad extrema, que puede irradiarse a la espalda o hacerse difuso. Típicamente, el enfermo permanece inmóvil, a menudo con los muslos flexionados sobre el abdomen, y sensación de gravedad. Es habitual la presencia de signos de colapso periférico, así como respiración superficial y signos de peritonitis, incluyendo contractura abdominal, silencio auscultatorio y signo de Blumberg positivo. En el 70% de los casos se observa neumoperitoneo. Los principales factores etiológicos son el consumo de alcohol, el tabaco y, muy especialmente, la ingesta de AINE, ya que más de un tercio de las perforaciones están relacionadas con la administración de éstos, fundamentalmente en personas de edad avanzada^{5,11}.

OBSTRUCCIÓN

Con los años, la estenosis pilórica ha pasado a ser una complicación infrecuente en la enfermedad ulcerosa (menos del 4%) y representa la consecuencia de los procesos de cicatrización y retracción de la UP pilórica o duodenal. Uno de los síntomas que anuncia esta complicación es la anorexia. Pacientes que anteriormente recurrían a la ingesta para aliviar el dolor epigástrico, comienzan a estar inapetentes y rechazan la comida. Un tiempo después, los pacientes refieren plenitud postprandial, sensación nauseosa y finalmente vómitos que contienen restos de alimentos ingeridos 1-2 días antes (vómitos de retención). La exploración puede mostrar signos de adelgazamiento y deshidratación, y en el abdomen se comprueba chapoteo gástrico hasta 4 horas después de la ingesta. En pacientes con vómitos incoercibles, la analítica revela signos de hemoconcentración, uremia prerrenal y alcalosis hipoclorémica. La sospecha clínica debe confirmarse mediante una endoscopia, que permite, a su vez, excluir el origen maligno de la estenosis (figura 1).

Tratamiento

TRATAMIENTO GENERAL

El tratamiento de cualquier patología y, por ende, de la UP, debe ser —si es posible— el de su etiología^{6,12}. Como se ha mencionado con anterioridad, las dos causas más frecuentes de UP son la infección por *H. pylori* y el consumo de AINE. El tratamiento de la primera se expone en otro capítulo y el de la segunda se detalla más adelante en este mismo capítulo. Sin embargo, aunque reducido, un pequeño grupo de pacientes precisan tratamiento fisiopatológico y son aquellos que presentan hipersecreción ácida o bien aquellos en quienes se desconoce su etiología.

No existen fundamentos científicos para imponer cualquier tipo de dieta a los pacientes ulcerosos y, por lo tanto, pueden consumir café o alcohol en forma moderada. Sin embargo, debe restringirse el tabaco, recomendando al paciente el abandono de este hábito.

En algunos casos no logra documentarse una infección por *H. pylori* y el paciente niega el consumo de AINE. En estos casos el diagnóstico diferencial incluye enfermedades subyacentes no pépticas, como el carcinoma en la UG^{6,12}. Asimismo deben descartarse los estados hipersecretorios, fundamentalmente cuando aparecen múltiples úlceras de evolución tórpida y localizaciones atípicas, y la enfermedad de Crohn en el caso de la UD. En pacientes con úlceras refractarias al tratamiento con-

vencional, siempre debe considerarse el consumo subrepticio de AINE^{5,13}.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Al igual que ocurría con el tratamiento general, las complicaciones deben tratarse etiológicamente. La penetración se trata de la misma forma que la úlcera convencional, dependiendo de la etiología. En la hemorragia es necesario priorizar la estabilización hemodinámica y aplicar hemostasia endoscópica cuando sea preciso (véase capítulo 4). Cuando estas medidas fracasan está indicada la cirugía. Los IBP resultan eficaces para evitar la recidiva. Una vez cesa la hemorragia, la UP debe tratarse etiológicamente. En este punto, debe recalarse que la terapia de mantenimiento con IBP no está indicada en aquellos pacientes en los que se ha obtenido la erradicación del *H. pylori* y no precisan la toma de AINE. El tratamiento recomendado en la perforación es quirúrgico, preferiblemente por vía laparoscópica, aunque en algunos casos seleccionados se puede intentar tratamiento conservador¹³⁻¹⁷. En las estenosis debe considerarse que existe un componente reversible, dependiente del edema y espasmo asociado a la lesión, y un componente irreversible dependiente de la fibrosis retráctil. El tratamiento inicial, basado en medidas de reposo digestivo, aspiración nasogástrica, hidratación y administración de antisecretorios, consigue en muchos casos repermeabilizar la estenosis al revertir su componente reversible. Posteriormente se procede a indicar el tratamiento etiológico (erradicar la infección por *H. pylori*, evitar el consumo de AINE). Los casos de evolución tórpida, donde los sucesivos fenómenos de reparación cicatricial han condicionado una estenosis infranqueable que no se resuelve con el tratamiento conservador, son subsidiarios de dilataciones endoscópicas o de cirugía, según los casos¹⁴.

Gastropatía por AINE

Los AINE lesionan la mucosa gastrointestinal por dos mecanismos, tópico y sistémico, si bien se cree que el efecto sistémico es el más importante, pues las lesiones pueden ocurrir también tras la administración por vía parenteral. En la lesión directa de los AINE tienen gran importancia las características químicas del AINE, que dependen de la acidez (pKa) y la lipofilia del compuesto. En la luz gástrica y debido al pH ácido, estos fármacos se encuentran en forma no ionizada y pueden ser altamente liposolubles, favoreciendo con ello su migración hacia el interior de la célula epitelial, donde quedan atrapados al pasar a un pH neutro e inducen muerte celular¹⁸. Por otra parte, los AINE inhiben la síntesis de prostaglandinas, sustancias esenciales en el mante-

nimiento de la barrera mucosa. Hoy sabemos que los AINE también producen lesiones en la mucosa intestinal donde no existe ácido, pero la ruptura de la barrera mucosa permite a las bacterias, bilis y contenido intraluminal penetrar en la mucosa e inducir inflamación y ulceraciones (figura 2).

Actualmente se estima que aproximadamente un 70% de los pacientes que consumen AINE presentarán en alguna medida un daño de la mucosa del tracto gastrointestinal (alto o bajo) y que hasta un 4% de los pacientes sufrirá complicaciones como hemorragia (o menos frecuentemente perforación u obstrucción) o UP sintomática. Un estudio reciente ha evidenciado una mortalidad de 1,2 casos por cada 10.000 en personas que consumen AINE en un periodo de al menos 2 meses al año. No todos los pacientes presentan el mismo riesgo de desarrollar complicaciones. Los factores de riesgo están bien establecidos, tal y como quedan recogidos en la tabla 2. Es por ello que la profilaxis de este tipo de complicaciones adquiere especial relevancia en el grupo de pacientes con factores de riesgo que precisan tomar AINE¹⁹.

Antes de abordar cuál es el tratamiento más efectivo y en qué pacientes debemos instaurarlo, la primera pregunta que nos debemos plantear es si el AINE es estrictamente necesario para el paciente. Un estudio reciente llevado a cabo en España ha puesto de manifiesto que más del 50% de los pacientes no recibe la prescripción adecuada a las recomendaciones de las guías actuales de práctica clínica²⁰. Las recomendaciones actuales se basan en ensayos clínicos y básicamente señalan que los pacientes con uno o más factores de riesgo deben recibir AINE asociado a IBP a dosis plenas (20 mg/día de omeprazol, 40 mg de pantoprazol, 30 mg de lansoprazol, 20 mg de rabeprazol o 40 mg de esomeprazol) o bien misoprostol a dosis 200 mg cada 6-8 horas. Como alternativa se puede prescribir un inhibidor de la COX-2, que presenta una menor gastrolesividad. En este sentido, es importante señalar que celecoxib en monoterapia ha demostrado un perfil de seguridad superior al de AINE+IBP en el tracto gastrointestinal bajo²¹. En pacientes con muy alto riesgo (p. ej.: historia previa de hemorragia digestiva por UP) se recomienda administrar un inhibidor de la COX-2 junto con un IBP.

Una vez que el daño mucoso ya está establecido, todos los fármacos antiulcerosos se muestran muy efectivos, alcanzando tasas de cicatrización próximas al 100% si se pueden suprimir los AINE. Desafortunadamente, suprimir el AINE no siempre es posible y, con frecuencia, es estrictamente necesario continuar su administración para que el paciente conserve una aceptable calidad de vida. En este caso, el tratamien-

to más eficaz son los IBP a dosis convencionales y durante al menos 8-12 semanas, ya que la cicatrización es lenta. En cualquier caso, resulta prudente y adecuado comprobar endoscópicamente la evolución de la lesión. Una vez cicatrizadas las lesiones, y para prevenir su reaparición, puede indicarse un IBP (de elección) o misoprostol a dosis plenas (200 mg/6 h)¹⁹. La diarrea es un efecto secundario a tener en cuenta con la administración de prostaglandinas.

El tratamiento con AAS se asocia también a un aumento del riesgo de UP y de hemorragia digestiva por UP. Los pacientes que presentan factores de riesgo y precisan AAS deben también recibir terapia de prevención con IBP. Finalmente se debe señalar que AINE y AAS originan lesiones mucosas en el intestino delgado y el colon pudiendo causar o precipitar complicaciones de la misma o de lesiones preexistentes (figura 3)^{22,23,24}.

Helicobacter pylori y AINE

La infección por *H. pylori* y el consumo de AINE son factores independientes pero interaccionan en el desarrollo de UP y de sus complicaciones. Existen múltiples estudios que han evaluado la interacción entre ambos agentes en el desarrollo de UP y las complicaciones de la misma. Muchos de ellos ofrecen conclusiones contradictorias. Un metaanálisis de datos epidemiológicos concluye que la infección por *H. pylori* en el paciente tratado con AINE incrementa el riesgo de padecer UP y hemorragia digestiva²⁵. Igualmente se considera que *H. pylori* es un factor de riesgo para el desarrollo de hemorragia en el paciente que toma AAS a dosis bajas²⁶.

Los ensayos clínicos demuestran que la erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo de UP y hemorragia por UP en los pacientes sin historia ulcerosa, infectados por *H. pylori*, que inician terapia con AINE²⁷, pero no en los que ya estaban en tratamiento crónico con los mismos. En pacientes con UP activa, tratados con omeprazol y AINE, la erradicación de *H. pylori* no influye sobre la cicatrización y tampoco disminuye las recidivas ulcerosas ni los síntomas dispépticos²⁸.

Existe consenso en considerar que la erradicación de *H. pylori* en pacientes con historia previa de hemorragia digestiva por UP no es suficiente para reducir el riesgo de resangrado si el paciente necesita AINE o AAS²⁹. En estos casos se debe evitar el tratamiento con AINE o AAS, pero si es estrictamente necesario se debe proceder a la erradicación de *H. pylori* e indicar la toma de IBP mientras dura el tratamiento²⁹.

Síndromes de hipersecreción ácida

Los síndromes de hipersecreción ácida son poco frecuentes. En la tabla 4 se exponen los síndromes

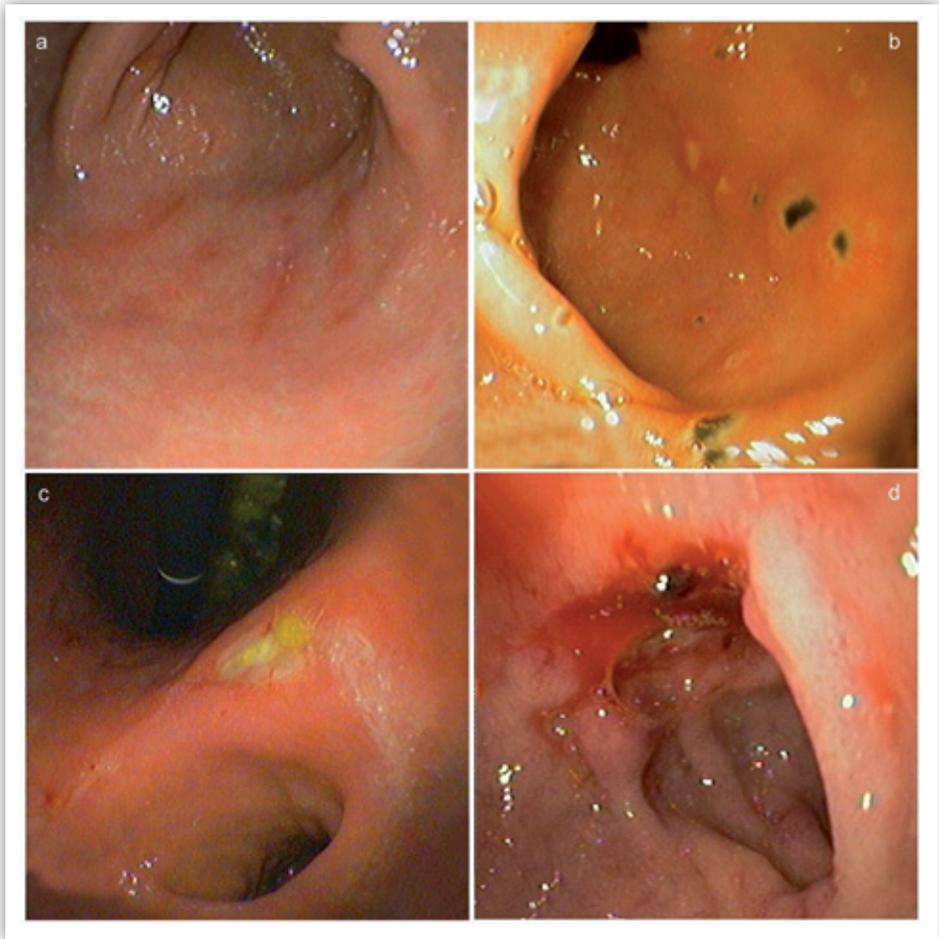


Figura 2. Los AINE pueden producir lesiones en la mucosa todo el tracto digestivo, si bien las localizadas a nivel gastroduodenal son las más frecuentes. El espectro de lesiones es amplio e incluye desde áreas de hiperemia y hemorragia submucosa, erosiones y úlceras, hasta complicaciones como hemorragia, perforación y estenosis. a) Áreas hiperémicas en antro gástrico. b) Erosiones en antro gástrico. c) Úlcera gástrica. d) Úlcera duodenal sangrante.

que causan UP por hipersecreción ácida gástrica secundaria a altos niveles de sustancias secretagogas, entre ellas la gastrina o la histamina. Destacaremos entre ellas la hipersecreción idiopática y el síndrome de Zollinger-Ellison¹.

Hipersecreción basal idiopática

Es una rara entidad en la que los pacientes secretan elevadas cantidades de ácido sin evidenciarse una elevación en las concentraciones séricas de gastrina¹. La base fisiológica de este trastorno parece depender de la activación del cAMP de las células parietales de forma independiente a la activación de los receptores H_2 de la histamina. El tratamiento

de estos pacientes con antagonistas H_2 , e incluso con IBP, suele ser poco efectivo.

Síndrome de Zollinger-Ellison

Se caracteriza por una concentración elevada de gastrina sintetizada ectópicamente por un tumor (gastrinoma). Esta anormal concentración hormonal provoca una hiperestimulación de las células parietales gástricas y, secundariamente, una hipersecreción ácida basal. Esta situación hipersecretora conduce a la aparición de múltiples úlceras de evolución tórpida y localizaciones atípicas. Además, estos pacientes pueden presentar otros síntomas derivados de la hipersecreción de ácido, incluyen-

TABLA 2. Factores de riesgo de lesiones GI por AINE y AAS

Factor de riesgo	Evidencia	Recomendación
Historia previa ulcerosa.	Ib	A
Historia previa de HDA.	Ib	A
Edad > 65 años.	III	B
Dosis altas de AINE.	III	B
Uso concomitante de 2 AINE (AAS a dosis bajas) corticoides o anticoagulantes.	Ib	A
Enfermedad concomitante grave.	III	B

HDA: hemorragia digestiva alta. AINE: antiinflamatorios no esteroideos. AAS: ácido acetilsalicílico.

TABLA 3. Estrategias de profilaxis de gastropatía por AINE

1. Como norma general: AINE menos lesivo a la menor dosis efectiva posible		
2. Estrategia de prevención según grupo de riesgo		
Grupo	Estrategias	Comentarios
• Bajo riesgo (ningún factor de riesgo)	No precisa	–
• Riesgo moderado (1-2 factores de riesgo)	Añadir IBP o misoprostol	(misoprostol = 200 mg/6-8 h)
• Alto riesgo (> 3 factor de riesgo o historia reciente de UP)	Coxib + IBP	Erradicar <i>Hp</i> si historia de UP
• Historia de hemorragia digestiva baja o lesiones potencialmente sangrantes en el tracto digestivo inferior	Celecoxib	

do diarrea crónica, malabsorción (el pH ácido inactiva la lipasa pancreática), alcalosis metabólica, etc. Con frecuencia este síndrome se encuentra dentro de otro más amplio en el contexto de un síndrome neuroendocrino múltiple tipo I³⁰.

Estados hiposecretores

Hoy en día, la principal causa de hiposecreción ácida es el tratamiento farmacológico, fundamentalmente con fármacos antisecretores (IBP y anti-H₂ principalmente). Existen otras patologías asociadas a la hipoclorhidria. Destaca por su frecuencia la gastritis crónica atrófica, entidad caracterizada por una destrucción de las células parietales y principales, que conduce a una reducción de la secreción ácido-péptica gástrica³¹. La destrucción celular asociada a esta enfermedad puede ser el resultado de un proceso autoinmune (gastritis autoinmune tipo A) o ser la consecuencia del proceso evolutivo de la

infección por *H. pylori*⁷. Si la situación de aclorhidria se prolonga en el tiempo y se asocia a una disminución del factor intrínseco (hecho muy frecuente en la gastritis crónica atrófica), puede conducir a la aparición de una anemia perniciosa por malabsorción de vitamina B₁₂. La infección por el VIH también se asocia a hipoclorhidria, fundamentalmente en pacientes con sida.

Asimismo, la reducción de la secreción gástrica se asocia a diferentes condiciones, como la propia UG, los pólipos gástricos y el cáncer gástrico. Situaciones menos comunes son las derivadas de tumores neuroendocrinos que segregan hormonas inhibitorias de la secreción ácida, como los VIPomas y los somatostatonomas. La hipocalcemia asociada al hipoparatiroidismo también es una causa de hiposecreción gástrica que es reversible tras la corrección del déficit metabólico³⁰. La resección gástrica y la vagotomía reducen, obviamente, la secreción

TABLA 4. Síndromes genéticos que cursan con hipersecreción

Síndrome	Patogenia	Lesión	Herencia
Adenomatosi endocrina múltiple (MEN I)	Hipergastrinemia	UD	AD
Gastrinoma esporádico	Hipergastrinemia	UD	Esporádico
Mastocitosis sistémica	Exceso histamina	UD	AD-AR
Tremor-nistagmus-úlceras	Desconocido	UD	AD

AD: autonómica dominante. AR: autonómica recesiva.



Figura 3. Imagen de la perforación de un divertículo del intestino delgado precipitada por la ingesta de AINE.

ácida gástrica. Las consecuencias de la hiposecreción (especialmente la malabsorción de hierro y la proliferación anormal de bacterias en el intestino delgado) han sido expuestas en los capítulos 22 y 24. En los enfermos ancianos a menudo coexisten varios factores responsables de hiposecreción, incluyendo la gastritis crónica atrófica asociada a la infección por *H. pylori* y la terapia de mantenimiento con IBP asociada al consumo de antiagregantes plaquetarios o AINE.

Bibliografía

1. Shaw RS, Green TH. Massive Feldman M. Secreción Gástrica. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Enfermedades digestivas y hepáticas, 8.ª edición. Editorial Elsevier Saunders (versión española), Vol 1. Madrid, 2008: 1029-48.
2. Kijimura M, Reuben MA, Sachs G. The muscarinic receptor gene expressed in rabbit parietal cells is the M3 subtype. *Gastroenterology* 1992;103:870.
3. Manela FD, Ren J, Gao J et al. Clacitonin gen related peptide modulates acid-mediated regulation of somatostatin and gastrin release from gastric antrum. *Gastroenterology* 1995; 109:701.
4. Bechi P, Romagnoli P, Panula P et al. Gastric mucosal histamine storing cells: Evidence for different roles of mast cells and enterocromaffin-like cells in humans. *Dig Dis Sci* 1995;40:2207.
5. Cryer B, Spechler SJ. Peptic Ulcer Disease. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisinger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management. 8.ª edition. Saunders Elsevier. Philadelphia, 2006:1089-1110.
6. Gisbert JP, Martín de Argila C. Úlcera péptica e infección por *Helicobacter pylori*. En: Ponce J, ed. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Editorial Elsevier España, S.L., Barcelona, 2011:109-121.
7. Graham D, Sung J. *Helicobacter pylori*. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Enfermedades digestivas y hepáticas. 8.ª edición. Editorial Elsevier Saunders (versión española), Vol 1. Madrid, 2008:1049-66.
8. Lanás A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Quintero E, Pérez-Aisa MA, Gisbert JP, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Del-Pino MD, García S, Calvet X. The changing face of hospitalisation due to gastrointestinal bleeding and perforation. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:585-91.
9. Lanás A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Pérez-Aisa MA,

- Pérez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, García S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1633-41.
10. Calvet X, Almela P. Hemorragia digestiva alta. En: Ponce J, ed. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Editorial Elsevier España, S.L., Barcelona, 2011:97-108.
 11. Lanas A, Serrano P, Bajador E, Esteva F, Benito R, Sáinz R. Evidence of aspirin use in both upper and lower gastrointestinal perforation. *Gastroenterology* 1997;112:683-9.
 12. Chan FKL, Lau JYW. Treatment of Peptic Ulcer Disease. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ editores. Sleisinger&Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. Pathophysiology/Diagnosis/Management, 8.ª edición. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2006:1111-37.
 13. Hirschowitz BI, Lanas A. Intractable upper gastrointestinal ulceration due to aspirin in patients who have undergone surgery for peptic ulcer. *Gastroenterology* 1998;114:883-92.
 14. ASGE Standards of Practice Committee, Banerjee S, Cash BD, Dominitz JA, Baron TH, Anderson MA, Ben-Menachem T, Fisher L, Fukami N, Harrison ME, Ikenberry SO, Khan K, Krinsky ML, Maple J, Fanelli RD, Strohmeyer L. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease. *Gastrointest Endosc* 2010;71:663-8.
 15. Lanas A, Calvet X, Feu F, Ponce J, Gisbert JP, Barkun A, en representación del Consenso sobre Hemorragia Digestiva por Úlcera Péptica. Consenso sobre Hemorragia Digestiva por Úlcera Péptica. *Med Clin (Barc)* 2010(6);135:608-16.
 16. Bertleff MJ, Halm JA, Bemelman WA, Van der Ham AC, Van der Harst E, Oei HI, Smulders JF, Steyerberg EW, Lange JF. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open repair of the perforated peptic ulcer: the LAMA Trial. *World J Surg* 2009;33:1368-73.
 17. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, Sinclair P. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010(19);152:101-13.
 18. Bjarnason I, Scarpignato C, Takeuchi K, Rainsford KD. Determinants of the short-term gastric damage caused by NSAIDs in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2007(1);26:95-106.
 19. Arroyo M, Lanas A. Gastroenteropatía por AINE. En: Ponce J, ed. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Editorial Elsevier España, S.L., 2011:123-132.
 20. Lanas A, García-Tell G, Armada B, Oteo-Alvaro A. Prescription patterns and appropriateness of NSAID therapy according to gastrointestinal risk and cardiovascular history in patients with diagnoses of osteoarthritis. *BMC Med* 2011;14;9:38.
 21. Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet* 2010 Jul 17;376(9736):173-9. Epub 2010 Jun 16. Erratum in: *Lancet* 2011(16);378(9787):228.
 22. Lanas A, Wu P, Medin J, Mills EJ. Low Doses of Acetylsalicylic Acid Increase Risk of Gastrointestinal Bleeding in a Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;6. [Epub ahead of print].
 23. Sostres C, Lanas A. Gastrointestinal effects of aspirin. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011 Jun 7;8:385-94.
 24. Chan FK, Cryer B, Goldstein JL, Lanas A, Peura DA, Scheiman JM, Simon LS, Singh G, Stillman MJ, Wilcox CM, Berger MF, Breazna A, Dodge W. A novel composite endpoint to evaluate the gastrointestinal (GI) effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs through the entire GI tract. *J Rheumatol* 2010;37:167-74.
 25. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002 5;359(9300):14-22.
 26. Lanas A, Fuentes J, Benito R, Serrano P, Bajador E, Sáinz R. Helicobacter pylori increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-86.
 27. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
 28. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, van Rensburg CJ, Filipowicz-Sosnowska A, Lanas A, Watson CM, Peacock RA, Gillon KR. Randomised controlled trial of Helicobacter pylori eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. *Lancet* 1998(26);352(9133):1016-21.
 29. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:121-32.
 30. Jensen RT, Norton JA. Tumores endocrinos del páncreas y tubo digestivo. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Enfermedades digestivas y hepáticas. 8.ª edición. Editorial Elsevier Saunders (versión española), Vol 1, Madrid, 2008:625-65.
 31. Lee EL, Feldman M. Gastritis y gastropatías. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Enfermedades digestivas y hepáticas. 8.ª edición. Editorial Elsevier Saunders (versión española) Vol 1. Madrid, 2008:1067-87.