

tener el "25 por ciento más barato" respecto a las especialidades farmacéuticas de referencia, que seguimos sin saber oficialmente cuáles son, en la línea de tozudez de la Administración de no informar, al revés de la francesa.

Principales reflexiones que se nos ocurren, algunas ya expuestas en ocasiones anteriores:

- ¿Cuándo va a decidir la Administración publicar las especialidades farmacéuticas de referencia?
- ¿Por qué se autorizan EFG con diferencias de precios mínimas, hasta de una peseta, y no se obliga a uniformar precios? En omeprazol 14 x 20 mg, 3.155 y 3.157; en 28 x 20 mg, 1.962 y 1963. ¿Qué va a pasar el próximo año con la entrada del euro?
- ¿Por qué se autorizan presentaciones de EFG idénticas con precios tan dispares? El mismo ejemplo de antes, omeprazol 14 x 20 mg, 1.072-1.073 y 3.155-3.157; de 28 x 20 mg, 1.962-1963 y 4482. O unas son "mucho mejores" que las otras o no lo son, en cuyo último caso las de precio más elevado tienen en sus manos una enorme ventaja promocional sobre las de precio más bajo que, hay que entender, trabajan con márgenes mucho más limitados. ¿Cómo pueden explicarse tales anomalías al consumidor?
- ¿Se tiene conciencia de lo que significa para algunos de los fabricantes de EFG, los de precios iniciales más reducidos, la disminución de precios de algunas de sus EFG "acordados" recientemente?
- ¿Por qué siguen existiendo especialidades farmacéuticas no genéricas (de marca o con DCI) de precio inferior a las EFG de la misma presentación aunque no sean "oficialmente" equivalentes? En atenolol las hay de precio inferior a todas las EFG de su conjunto homogéneo.

Nuestras reflexiones acaban con una de carácter general: ¿realmente la Administración tiene una política de promoción de las EFG o sólo le interesa la imagen pública y la coyuntural reducción de precios puntuales? Una vez más hemos de denunciar que con ello no hacemos más que alejarnos de la pretendida unión europea y favorecer el trasiego de medicamentos inter-paises que no favorecen ni a los consumidores ni a los fabricantes. Mercado único europeo: ¡qué lejos te encuentras y cuán poco hacemos para conseguirlo!

Prof. José M^a Suñé Arbussa
Director

Trabajos de revisión: medicamentos

Nuevo concepto de úlcera péptica. Epidemiología

Martín Banderas L*, Alvarez Fuentes J**, Iruín Nazábal A***, Fernández Arévalo M****

Resumen

En los últimos años las enfermedades relacionadas con la secreción ácida del estómago han sufrido importantes cambios tanto en su etiología como en su tratamiento. Todo esto, debido al hallazgo, por Marshall en 1982, de una bacteria, *Helicobacter pylori*, en biopsias de la mucosa gástrica de pacientes. Hoy día se puede afirmar que la infección por *H. pylori* es una de las más frecuentes en el mundo, calculándose que aproximadamente el 80% de la población mayor de 45 años está infectada por esta bacteria, sin que por ello sufra algún tipo de síntoma.

En este trabajo de revisión se describen y resumen los aspectos más importantes relacionados con la úlcera péptica, centrándose en su causa más frecuente, la infección por *H. pylori*.

Palabras clave: Úlcera péptica. *H. pylori*. Epidemiología.

* Licenciada

** Profesora Asociada

*** Becaria

**** Profesora Titular

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

Recibido: 23 de julio de 2001
Aceptado: 25 de julio de 2001

Summary

In the few last years, important changes about the etiology and the treatment of gastric acid diseases have been experimented. It was due to the discovery, by Marshall in 1982, of *Helicobacter pylori* in the gastric mucous. Actually, *H. pylori* infection is one of the most frequently infections in the world. It affects to 80% people older than 45, although it is not enough to suffer any kind of symptoms.

The present review describes and summarizes the most important aspects related to peptic ulcer, emphasizing the role of *H. pylori*.

Key words: Peptic ulcer. *H. pylori*. Epidemiology.

Introducción

La úlcera péptica es una lesión de la mucosa del estómago o del duodeno en cuya patogenia desempeñan un papel importante el ácido clorhídrico y la pepsina. Las principales formas de la úlcera péptica son la úlcera gástrica y la úlcera duodenal. Ambas son enfermedades crónicas frecuentemente causadas por la bacteria *Helicobacter pylori*.

No obstante, el término úlcera péptica también comprende la úlcera gástrica y úlcera duodenal asociadas al estrés o al consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Las úlceras que acompañan al síndrome de Zolling-Ellinson (SZE) causadas por tumores de células de los islotes secretores de gastrina se consideran también una forma de úlcera péptica.

H. pylori se considera responsable del 100% de las úlceras pépticas y del 80% de las úlce-

ras gástricas y está altamente relacionada con ciertos tipos de linfoma gástrico.

Fisiopatología de la úlcera péptica

La mayoría de las úlceras pépticas aparecen en los primeros centímetros del duodeno (úlceras duodenales), aunque se dan con frecuencia en la curvatura menor del estómago (úlceras gástricas), donde las glándulas pilóricas, secretoras de grandes cantidades de moco, rodean a las glándulas oxínticas o gástricas, formadoras de ácido (secretan ácido clorhídrico, pepsinógeno, factor intrínseco y moco) (1). Las úlceras pépticas, también pueden aparecer, aunque con menos frecuencia, en el canal pilórico (úlceras pilóricas), esófago y duodeno posbulbar (2).

La úlcera gástrica, a diferencia de la úlcera duodenal, no se acompaña de hipersecreción ácida y parece relacionada con factores tales como la gastritis crónica, el reflujo duodenogástrico y otros mecanismos diferentes según su localización en las distintas zonas del estómago (3).

El desarrollo de una úlcera depende del equilibrio entre los factores agresivos (principalmente el ácido clorhídrico y la pepsina) y los factores que participan en la defensa de la mucosa o la resistencia a la ulceración. Así, se produce úlcera péptica cuando las defensas de la mucosa gastroduodenal son incapaces de proteger al epitelio de los efectos corrosivos del ácido y la pepsina.

Esta hipótesis "tradicional" sobre la instauración de la úlcera péptica no es incompatible con el papel causal de *H. pylori*, puesto que el microorganismo parece debilitar la mucosa sobre la que se asienta, permitiendo que los factores agresivos desarrollen su efecto pernicioso. Por lo tanto, el aforismo expresado por Schwart en 1910, "no ácido, no úlcera", continúa vigente aunque debiera ser actualizado y ampliado con el de "no *H. pylori*, no úlcera" (4).

Respecto a los estimulantes de la secreción ácida gástrica, la gastrina es uno de los más potentes. A partir de los gránulos secretorios de las células G, la gastrina se dispersa de forma aislada o en pequeños cúmulos a lo largo de las células del revestimiento epitelial de las porciones medias y profundas de las glándulas pilóricas del antro.

A su vez, los efectos proteolíticos de las pepsinas contribuyen, junto con las propiedades corrosivas del ácido gástrico segregado, a la lesión tisular que produce la úlcera péptica. El ácido gástrico cataliza la degradación de las moléculas inactivas de pepsinógeno convirtiéndolas en pepsinas con actividad proteolíti-

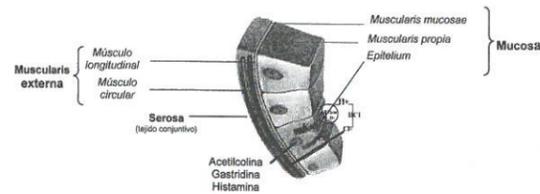


Fig. 1. Esquema del mecanismo defensa de la mucosa gástrica.

ca y proporcionando, además, los bajos valores de pH requeridos para que esta actividad se produzca. La actividad de las pepsinas es máxima a un pH igual a 2.0 y se reduce sustancialmente a valores de pH superiores a 4.0.

En cuanto a la defensa de la mucosa (Fig. 1), aún no se han determinado por completo los mecanismos a través de los cuales el estómago y duodeno sanos resisten a los efectos corrosivos del ácido y la pepsina. Sin embargo, se han identificado diversos factores que contribuyen a la defensa de la mucosa, como es el moco gástrico segregado por las células de la mucosa gástrica (células mucosecretoras) que recubren la totalidad de la superficie del estómago y las glándulas pilóricas (glándulas tubulares), secretoras de un moco más fluido. Este moco está constituido por dos fases: una fase soluble en el jugo gástrico y gel insoluble, de 0.2 mm de espesor, que reviste la superficie de la mucosa del estómago. El espesor del gel aumenta por la acción de las prostaglandinas E (PGE) y disminuye por la acción de fármacos agresivos como AAS y otros ANE.

Las células epiteliales gástricas no parietales contribuyen a la defensa de la mucosa gástrica segregando al gel de moco iones carbonato. Estos iones ayudan a crear un microambiente con un significativo gradiente de iones hidrógeno, cuyo valor de pH va de 1 a 2 unidades en el lado luminal de la capa de gel, y de 6 a 7 unidades en la zona en contacto con las células de la mucosa gástrica.

El papel de las prostaglandinas en la defensa de la mucosa gástrica consiste, por un lado, en estimular la secreción de moco gástrico y por otro, en la liberación de iones carbonato en la mucosa gástrica y duodenal. También participan en el mantenimiento del flujo sanguíneo en la mucosa gástrica, en la integridad de la barrera de la mucosa del estómago y en el mecanismo de la renovación de células epiteliales en respuesta a la lesión de la mucosa.

A su vez, diversos estudios experimentales han demostrado claramente que los primeros

eventos y la base para el desarrollo de la úlcera gástrica son cambios vasculares y microvasculares. Estos cambios vasculares (trombos y constricción) causan isquemia en la mucosa, formación de radicales libres y cese del traspaso de nutrientes, provocando una necrosis isquémica en la mucosa (5).

A continuación se describe, de forma muy resumida, en qué consiste histológicamente una úlcera péptica. De esta forma, se pueden diferenciar dos estructuras principales que consisten en:

- I) Una parte diferenciada de la úlcera formada por la mucosa adyacente a la misma no necrótica y de componente predominantemente epitelial.
- II) Una zona de tejido de granulación en la base de la úlcera formada por tejido conectivo consistente en fibroblastos macrófagos y células endoteliales en proliferación, formando microvasos (5).

Tanto para la úlcera gástrica como para la úlcera duodenal el síntoma más importante es el dolor. La sintomatología en la úlcera duodenal sigue un patrón constante. No existe dolor al despertar, aparece a media mañana, se calma con el alimento (principalmente alcalino), reapareciendo 2 ó 3 horas después de las comidas, y suele despertar al paciente por la noche. El dolor de la úlcera duodenal es de intensidad soportable, a menos que existan complicaciones tales como perforación, hemorragia o penetración pancreática. En la úlcera duodenal el dolor persiste durante una o varias semanas y luego desaparece sin tratamiento, intercalándose con períodos libres de síntomas, a veces de hasta uno o dos años, tras los cuales aparece una recidiva.

Por otro lado, la localización del dolor en la úlcera gástrica es más difusa. Pueden cursar con náuseas, vómitos y pérdida de peso. El alivio con alimentos alcalinos no es tan frecuente, de hecho, los alimentos no sólo no calman el dolor de la úlcera gástrica, sino que pueden constituirse en agente causal, especialmente en las úlceras pilóricas, que pueden producir, a raíz del edema o la cicatrización presentes, síntomas de obstrucción tales como sensación de plenitud posprandial o las náuseas y vómitos antes mencionados (3).

Relación entre úlcera péptica y *Helicobacter pylori*

Tradicionalmente la flora microbiana gástrica ha sido no patógena; sin embargo a partir de 1983, se apuntó la asociación muy frecuente

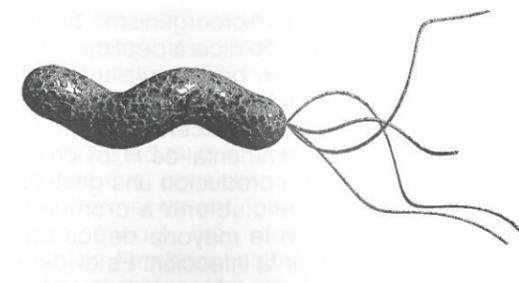


Fig. 2. *Helicobacter pylori*.

entre la bacteria *Helicobacter pylori* que vive en la mucosa gástrica, las condiciones de la capa de mucus y la úlcera gástrica o gastritis.

En septiembre de 1983, Marshall confirmó el hallazgo de *Helicobacter pylori* en muestras de biopsias gástricas de enfermos afectados de gastritis y úlceras duodenales, iniciándose una revolución en el tratamiento de esta patología (6).

H. pylori (Fig. 2) es un bacilo gramnegativo microaerófilo, de corta longitud (0.2-0.5 µm de longitud) y de morfología espiral que provoca gastritis crónica activa. Cuando coloniza el estómago, *H. pylori* se localiza sobre todo en las partes profundas de la capa de gel de moco que reviste la mucosa gástrica y entre ésta y las superficies apicales (superiores) de las células epiteliales de la mucosa gástrica. *H. pylori* puede adherirse a la superficie de la luz de las células epiteliales gástricas pero sin invadir la mucosa gástrica (2).

Parece que la ingestión del microorganismo induce la aparición de un cuadro de gastritis aguda después de 3-7 días. Tras la infección aguda se desarrolla un cuadro de gastritis crónica, muchas veces asintomático. No obstante, a pesar de estas evidencias experimentales, la sospecha clínica de una infección por *H. pylori* es difícil debido a que esta sintomatología es inespecífica y de corta duración.

Ya que la presencia de gastritis constituye un factor de riesgo para desarrollar una úlcera péptica y que la infección por *H. pylori* es la principal causa de gastritis, parece evidente la relación entre el microorganismo y la úlcera péptica.

Otros hechos que evidencian la importancia etiológica de este organismo en la úlcera péptica son:

- Elevada prevalencia del microorganismo en pacientes con úlcera péptica: se detecta en el 100% de pacientes que padecen úlcera duodenal y en el 80% con úlcera gástrica.
- La erradicación de la bacteria eleva la tasa de curación de úlcera duodenal activa.

- La erradicación del microorganismo disminuye la recurrencia de úlcera péptica.
- Las poblaciones con baja prevalencia de infección por *H. pylori*, presentan también una baja prevalencia de úlcera péptica.
- La inoculación experimental de *H. pylori* en pacientes sanos ha producido una gastritis sintomática que evolucionó a crónica y que se resolvió en la mayoría de los pacientes al erradicar la infección. Es evidente que la infección por *H. pylori* altera los factores defensivos de la mucosa y produce inflamación del antro gástrico en más del 90% de los pacientes.

Sin embargo, existen otros hechos que contradicen esta teoría (6):

- Muchas personas sanas infectadas por *H. pylori* no desarrollan úlcera péptica.
- La prevalencia de la infección es mayor en personas de edad avanzada pero no así la de la úlcera péptica.
- La úlcera péptica se presenta con mayor frecuencia en varones y la infección por *H. pylori* no.

Respecto al primer punto, que en principio podría contradecir la teoría que relaciona a *H. pylori* con la úlcera péptica, quedaría explicado por la diversidad genética observada en el seguimiento de la infección por *H. pylori*. Hoy día los genes más estudiados y más relevantes clínicamente de *H. pylori* son el *cag A* y *cag E* (también llamado *pic B*) y el gen *vac A* que codifica la citotoxina de vacuolación. Aunque estos genes y sus productos parecen ser importantes en la virulencia, otros factores, como el gen de la ureasa o el gen *fla* y sus respectivos productos, también parecen ser importantes en la supervivencia del organismo, y más específicamente en su habilidad para infectar al huésped (7, 8).

Las variaciones individuales en la susceptibilidad o en la respuesta inmune, o la existencia de diferentes cepas de *H. pylori*, con un grado de agresividad variable, podrían explicar los diferentes desarrollos clínicos en la infección por esta bacteria.

Durante los últimos 10 años se han acumulado datos en favor de ambas posibilidades, subrayándose la importancia de la interacción específica entre el huésped y el microorganismo en la patogenia de esta enfermedad (8).

Con relación al segundo punto, supuestamente contradictorio (la prevalencia de la infección por *H. pylori* aumenta con la edad, mientras que la enfermedad ulcerosa es autolimitada en el tiempo, ya que abarca únicamente una serie de años), se ha intentado explicar

por la progresión proximal de la gastritis histológica asociada a la infección, pues ésta se inicia, habitualmente, en el antro gástrico, extendiéndose con el tiempo al resto de la cavidad gástrica (desplazamiento proximal hacia el fundus). Así, con el desarrollo de una gastritis atrófica fúndica y la consiguiente hipoclorhidia asociada, se autolimitaría el proceso ulcerogénico.

Respecto al tercer punto en conflicto, aunque la prevalencia de la infección es similar en ambos sexos, los datos existentes sobre úlcera duodenal sugieren una mayor prevalencia en hombres que en mujeres; es posible que esto se deba, al menos en parte, a una mayor prevalencia al "tabaquismo" en el hombre.

Finalmente, se puede afirmar que *H. pylori* y la úlcera péptica están ligados por una relación temporal y lógica y que existe un gradiente interpretable entre ellos, así como una explicación biológica racional. A su vez, va siendo mayor la coherencia entre los conocimientos "clásicos" y el papel "actual" de *H. pylori* en la enfermedad ulcerosa. Por todo esto se puede concluir que la enfermedad ulcerosa es una enfermedad infecciosa. En la actualidad se puede afirmar, sin miedo a error, que *H. pylori* representa la causa fundamental de la enfermedad ulcerosa péptica (4).

Epidemiología

Con relación a la epidemiología de la úlcera péptica inducida por la infección de *H. pylori*, se pueden destacar los siguientes aspectos.

La historia natural de la infección por *H. pylori* está mal conocida. La infección es probablemente contraída por la ingestión de la bacteria. La bacteria, gracias a sus propiedades ureásicas, puede atravesar la capa de moco y colonizar la superficie epitelial donde prolifera. Una vez implantada, la bacteria crea una situación de infección crónica. El mecanismo responsable de la persistencia de la infección no está claro. *H. pylori* no tiene ni capacidad de penetración ni capacidad de difusión sistémica. Induce una respuesta inmunitaria humoral que atestigua la infección con una tasa elevada de anticuerpos, apreciándose una disminución de esta tasa a los 6-12 días después de la erradicación del microorganismo (9).

Diferentes estudios en poblaciones asintomáticas indican una correlación entre la clase social y la adquisición temprana de la infección por *H. pylori* (Tabla I). Esta circunstancia probablemente refleja la mayor facilidad de transmisión en los países con deficientes condiciones higiénicas.

TABLA I

	Epidemiología de <i>H. pylori</i>		Vías de Transmisión
	1-20 años	Prevalencia + 40 años	
Países desarrollados	20%	40-80%	persona-persona
Países en vías desarrollo	60%	80%	fecal-oral

En la Figura 3 puede observarse la distribución a nivel mundial de la infección por este organismo.

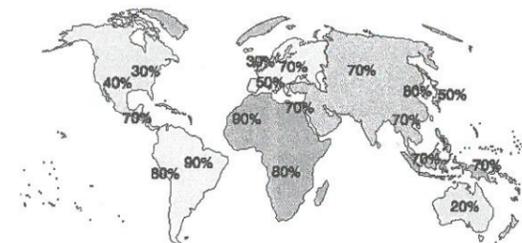


Fig. 3. Distribución mundial de la infección por *H. pylori*.

Rawles y cols. encontraron una aparición de anticuerpos frente *H. pylori* de 3 a 4 veces mayor entre el personal sanitario de una Unidad de Endoscopia que en los grupos controles, lo que sugiere que la manipulación de secreciones del tracto digestivo superior puede ser un mecanismo de transmisión.

Sin embargo, la transmisión persona-persona está muy apoyada por trabajos en instituciones cerradas y se cree que es la forma más frecuente de transmisión. Probablemente, el principal mecanismo de transmisión en los países en vías de desarrollo sea el contagio fecal-oral, mientras que en países desarrollados es más importante la transmisión intrafamiliar persona-persona (10, 11).

También se ha estudiado la posibilidad de transmisión a través de la comida o agua, donde se ha encontrado viva la bacteria, pero donde las condiciones de crecimiento no eran las adecuadas (11).

En cuanto a las reinfecciones cabe destacar que en el mundo occidental, las tasas de reinfecciones durante el primer año después de la erradicación varían entre 1-6%, sin embargo, la

media de recidivas ulcerosas en los pacientes que hayan logrado la erradicación no supera el 45% el primer año y es inferior (1% anual) en años sucesivos. Esta tasa de recidivas es muy inferior a la del 60-80% de los pacientes ulcerosos tratados con la terapéutica tradicional (10), la cual consistía en el empleo de antiácidos, fármacos anticolinérgicos para el alivio sintomático y, más recientemente, en el empleo de fármacos inhibidores de la secreción ácida como son los inhibidores de los receptores H_2 para la histamina (AH_2) o los inhibidores de la bomba de protones.

Bibliografía

- 1 Guyton A, Hall JE: *Tratado de Fisiología Médica*. 9ª edición. Editorial McGraw Hill, Barcelona, 1996; 888-890.
- 2 Sanmartí S: Úlcera péptica: tipos, etiología, complicaciones y tratamiento. *El Farmacéutico* 1995; (157):50-53.
- 3 Gisbert JP, Boixeda de Miquel D, Martín de Argila C: *Infección por Helicobacter pylori. ¿Dónde está el límite?* 1ª edición, Editorial Prous Science, Barcelona, 1996; 135-251.
- 4 Tarnawski A: Cellular and molecular mechanism of ulcer healing; *Drugs of Today* 1997; 33(10):697-706.
- 5 Hernández Tapias S, Poquet Jornet JE, Borrego Hernando Mª y cols: Tratamiento de la úlcera péptica por *Helicobacter pylori*. *Farm Hosp* 1996; 20(1):17-22.
- 6 Friedman LS, Peterson WL: *Medicina Interna*. 13ª edición, Editorial McGraw Hill, Barcelona, 1998; 1812-1823.
- 7 Fallone CA, Barkun AN, Götteke MU y cols: A review of the possible bacterial determinants of clinical outcome in *Helicobacter pylori* infection. *Can J Microbiol* 1997; 44:201-210.
- 8 Elizalde JI, Panés J. Nuevos conceptos sobre los mecanismos patogénicos de la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21:2-7.
- 9 Quintero Carrione E, Salido Ruiz E: Influencia de *Helicobacter pylori* y del huésped en la patogenia de la úlcera péptica. *Gastroenterología y Hepatología* 1998; 21 (Enero): 8-13.

Correspondencia:
L. Martín Banderas
Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla
C/ Profesor García González, s/n
E-41012 Sevilla