

Abordaje de la úlcera péptica

DIAGNÓSTICO-TRATAMIENTO *pág. 263* ESTENOSIS PILÓRICA Y PERFORACIÓN *pág. 269* SÍNDROMES DE HIPERSECRECIÓN *pág. 273*

Puntos clave

Los principales factores predisponentes para la úlcera gastroduodenal son la infección por *Helicobacter pylori* y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Básicamente, *H. pylori* actúa ocasionando inflamación mucosa y los AINE disminuyendo la síntesis de prostaglandinas protectoras.

La incidencia global de úlcera péptica disminuye, pero se observa un aumento proporcional de úlceras relacionadas con el consumo de AINE y de ingresos por complicaciones ulcerosas en la población de edad avanzada.

En el mundo occidental disminuye la prevalencia de infección por *H. pylori* y crece la importancia relativa de otros factores etiológicos de úlcera péptica.

El importante papel etiológico de *H. pylori* en la úlcera péptica lo corrobora la drástica reducción de recidivas ulcerosas (< 10% anual) tras su erradicación. La infección por *H. pylori* y el consumo de AINE son factores de riesgo independientes y sinérgicos para la úlcera péptica y sus complicaciones.

Epidemiología y factores predisponentes de la úlcera gastroduodenal

MERCÈ BARENYS DE LACHA Y NADIA CHAHRI VIZCARRO

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Viladecans. Viladecans, Barcelona, España.

Introducción

Las úlceras son defectos circunscritos de la mucosa gástrica o duodenal, secundarios a un desequilibrio entre factores agresivos y protectores. A principios del siglo pasado se consideraba que la dieta y el estrés eran sus principales factores patogénicos. En la década de los sesenta se descubrió la influencia del ácido y se desarrollaron fármacos antisecretores que lograban su cicatrización, pero no evitaban las recidivas. En la década de los ochenta se demostró la asociación entre úlcera, infección por *Helicobacter pylori* e ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corroborada por la marcada disminución de recidivas al erradicar la infección o interrumpir el consumo de AINE.

Epidemiología de la úlcera gastroduodenal

La úlcera péptica (UP) era un trastorno infrecuente antes del siglo XIX¹. En la primera mitad del siglo XX, la enfermedad ulcerosa fue una causa importante de morbimortalidad. Desde las décadas finales del siglo pasado, en los países desarrollados ha ido disminuyendo progresivamente la prevalencia de UP no complicada, más la de úlcera duodenal (UD) que la de úlcera gástrica (UG)². Sin embargo, no disminuye la tasa de ingresos por complicaciones ulcerosas, especialmente elevada en mujeres y en grupos de edad avanzada. Este incremento se ha relacionado con la toma de aspirina en dosis bajas y AINE^{3,4}.

La incidencia anual de UP oscila entre el 0,1 y el 0,3%. En los infectados por *H. pylori* es del 1%, de 6-10 veces superior respecto a los no infectados^{5,6}. La prevalencia a lo largo de la vida de UP es del 5-10% en la población general y del 10-20% en las personas infectadas⁵. En un estudio realizado en Estados Unidos se describió una prevalencia puntual de UP en adultos asintomáticos positivos para *H. pylori* del 2%⁷. En otros estudios oscila entre el 1 y el 6% de los pacientes infectados^{8,9}. La incidencia de UP aumenta con la edad^{2,5}. La UD es más frecuente en varones, con un pico de incidencia 2 décadas antes que la UG. En países occidentales, datos recientes indican una tendencia a alcanzar prevalencias similares en ambos sexos⁵. En Asia no se observa esta tendencia y la UP sigue siendo más frecuente en varones.

La prevalencia de infección por *H. pylori* en UD en nuestro medio (si se excluye la ingesta de AINE) es cercana al 100%¹⁰. En otros países se han descrito recientemente tasas más bajas de infección y un aumento de la proporción de úlceras asociadas con el consumo de AINE y de úlceras idiopáticas, es decir, no asociadas con AINE ni con *H. pylori*¹¹⁻¹³.

La agregación familiar es evidente, y en familiares de primer grado de un caso de UD o UG se triplica el riesgo de presentar una u otra, respectivamente. No se ha confirmado la relación descrita entre UP y factor de Lewis¹⁴. Las variaciones en las tendencias de prevalencia de UP se deben a múltiples factores, entre los que destacan: la disminución de las tasas de infección por *H. pylori* en países desarrollados desde principios del siglo XX¹⁵, el incre-

Lectura rápida



Las úlceras pépticas (UP) son defectos circunscritos de la mucosa gástrica o duodenal que se producen por un desequilibrio entre factores agresivos y protectores.

La prevalencia a lo largo de la vida de UP es del 5-10% en la población general y del 10-20% en las personas infectadas por *Helicobacter pylori*. A partir de finales del siglo pasado, la prevalencia de UP no complicada en países desarrollados disminuye. Sin embargo, aumenta la tasa de ingresos por complicaciones ulcerosas, en especial en grupos de edad avanzada, incremento relacionado con la toma de ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Los principales factores etiológicos de UP son la infección por *H. pylori* que produce inflamación mucosa y los AINE que inhiben la síntesis de prostaglandinas gastroprotectoras.

En estudios recientes se señala una prevalencia de infección por *H. pylori* alrededor del 80% en la úlcera duodenal y superior al 60% en la úlcera gástrica (UG). El importante papel etiológico de *H. pylori* lo corrobora la drástica reducción de recidivas ulcerosas (< 10% anual) tras su erradicación.



mento reciente del consumo de AINE y los cambios en el hábito tabáquico, que aumenta en mujeres.

Factores predisponentes de la úlcera gastroduodenal

Los principales factores son la infección por *H. pylori* y el consumo de AINE.

Helicobacter pylori

H. pylori es una bacteria gramnegativa, espiral, flagelada, de gran diversidad genética, que vive en la mucosa gástrica y que fue descrita por Warren y Marshall como patógeno en el ser humano^{16,17}. Su adaptación al medio ácido se debe a la gran cantidad de enzima ureasa que sintetiza, que cataliza la degradación de urea a amoníaco y anhídrido carbónico, y crea un entorno alcalino protector. Su estructura espiral y flagelar le permite atravesar la capa de moco gástrico y unirse a los componentes de membrana de las células epiteliales de la mucosa. Inicialmente se indicó que la gran mayoría de pacientes con UG y la práctica totalidad con UD estaban infectados por *H. pylori*¹⁷. El importante papel etiológico de *H. pylori* lo corrobora la drástica reducción de recidivas ulcerosas (inferiores al 10% anual) tras su erradicación¹⁸. En estudios recientes se indica que la prevalencia de la infección por *H. pylori* en la UP estaba sobrestimada; en Estados Unidos se ha descrito una prevalencia de infección del 80% en la UD y superior al 60% en la UG¹⁹.

La infección por *H. pylori* produce inflamación mucosa con neutrofilia. Su persistencia puede ocasionar atrofia y metaplasia intestinal, y su erradicación cura las lesiones histológicas. Su patogenicidad se relaciona con anomalías en la secreción ácida^{20,21}; en estudios realizados in vitro se ha observado que, en la infección antral por *H. pylori*, la inflamación mucosa libera citocinas (como las interleucinas 8 y 1 β y el factor de necrosis tumoral [TNF] alfa), que actúan sobre la liberación de somatostatina y gastrina con un efecto neto hipersecretor²². También se ha demostrado que *H. pylori* interfiere en la secreción de bicarbonato duodenal en respuesta a la sobrecarga ácida²³. Se ha postulado que para desarrollar úlcera duodenal es necesario que se produzca una metaplasia gástrica en el bulbo y su posterior colonización por *H. pylori*²⁴.

Sin embargo, es necesaria la asociación de otros factores para que se produzca una úlcera. Lo indica el dato de que menos del 20% de los

infectados acaba desarrollando úlcera, y la observación de que la úlcera duodenal cicatriza de manera eficaz sólo con la supresión ácida.

Se han descrito factores bacterianos que condicionan su virulencia. Uno de los factores de riesgo de úlcera identificado de forma más temprana fue el gen *cagA*, que codifica la proteína *cagA*. Algunas cepas de *H. pylori* tienen determinadas secuencias de ADN que se conocen como islas de patogenicidad. Entre éstas, la isla *cag* comprende un grupo de 30 genes que parece condicionar su virulencia. Los anticuerpos circulantes contra la proteína *cagA* pueden utilizarse para el diagnóstico serológico²⁵. Otro factor de virulencia ampliamente estudiado es el gen *vacA*, que condiciona la actividad citotóxica de *H. pylori*^{22,26}.

El ácido gástrico tiene un papel en la distribución de la colonización en la gastritis por *H. pylori*, y en el tipo y la localización predominante de las lesiones que se producen^{27,28}. La inhibición ácida potente produce una migración de *H. pylori* hacia tramos proximales del estómago²⁹. En la gastritis antral, la mucosa secretora del cuerpo está respetada y hay predisposición a desarrollar UD e hipersecreción ácida. Por el contrario, la gastritis difusa o de predominio en el cuerpo afecta a la mucosa oxíntica, induce atrofia, disminución de la secreción ácida y aumenta el riesgo de presentar UG y cáncer gástrico. Además del ácido, se han detectado otros factores ambientales y del huésped que intervienen en la aparición de un determinado fenotipo de gastritis por *H. pylori* y las subsecuentes lesiones (fig. 1)³⁰.

Antiinflamatorios no esteroideos (incluido ácido acetilsalicílico)

La mayoría de úlceras negativas para *H. pylori* se deben al consumo de AINE y suelen ser indoloras. De las personas que los consumen, hasta un 50% presenta en la endoscopia erosiones superficiales y un 15-45%, úlceras. La elevada variabilidad en las descripciones endoscópicas entre observadores ha determinado que se prefieran utilizar, en los estudios, medidas de resultado clínico, como las eventuales complicaciones: hemorragia, perforación, estenosis o ingreso hospitalario^{30,31}. Los factores de riesgo asociados con el consumo de AINE se describen en la tabla 1.

La aspirina y la mayoría de AINE son derivados del ácido carboxílico, que a pH ácido no están ionizados y pueden ser absorbidos por la mucosa gástrica causando erosiones por mecanismo local, generalmente indoloras, pero que pueden originar hemorragias. El efecto local tiene un papel menor, puesto que no se ha demostrado una clara disminución del número de erosiones o hemorragias

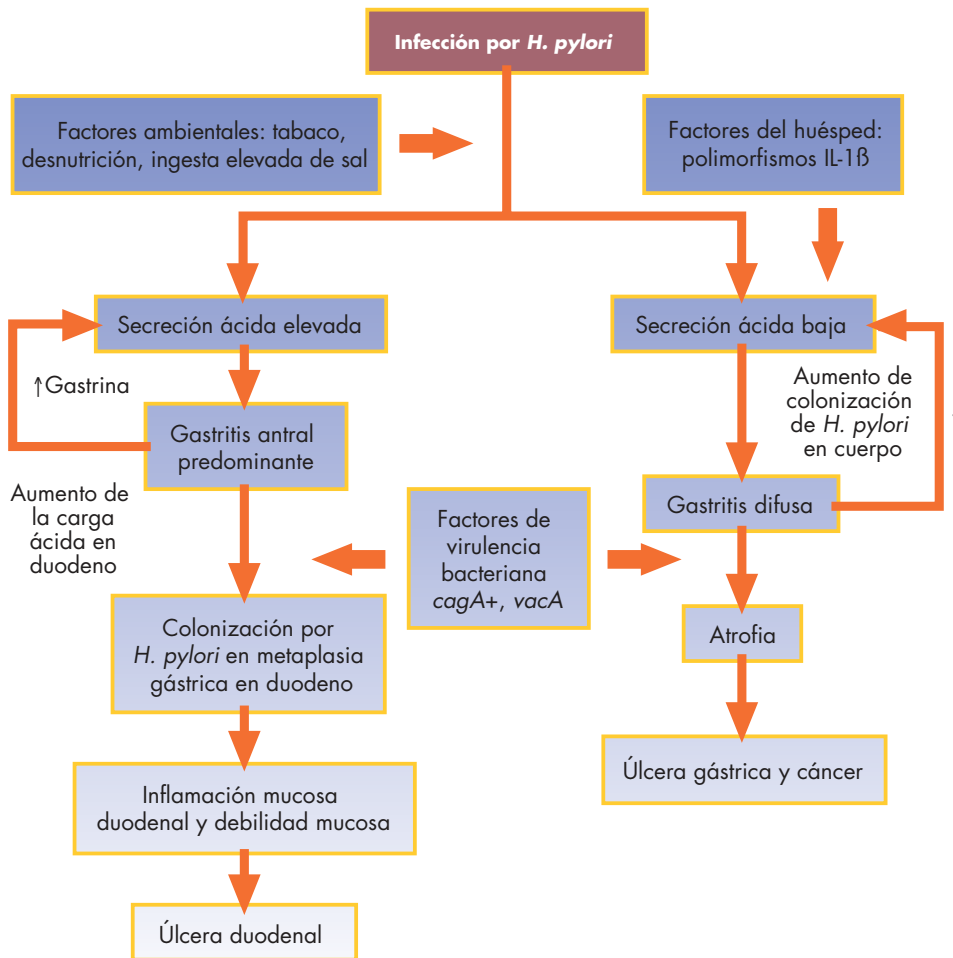


Figura 1. Diagrama explicativo de los mecanismos de interacción entre el huésped, los factores ambientales, la infección por *Helicobacter pylori* y la aparición de úlcera gástrica o duodenal. Entre *H. pylori* y el ácido gástrico se produce una interacción bidireccional que condiciona el tipo de gastritis y una determinada clínica. Los factores ambientales como el tabaco, la desnutrición, los déficit vitamínicos y la ingesta de sal se asocian con estados de hiposecreción. Estos factores favorecen la colonización por *H. pylori* en cuerpo con inflamación mucosa y más hiposecreción. La hipoclorhidria resultante incrementa la colonización, la inflamación y las subsecuentes atrofia, úlcera gástrica y cáncer. En los pacientes con hipersecreción, la gastritis será predominantemente antral. Este patrón de gastritis se asocia con hipergastrinemia e hipersecreción, y provoca incremento de la carga en el duodeno, colonización por *H. pylori* de la metaplasia gástrica y pérdida de los mecanismos defensivos de la mucosa duodenal, con aparición de úlcera duodenal.

al utilizar preparados de cubierta entérica o al administrar AINE por vía sistémica³². El principal mecanismo de toxicidad de los AINE es sistémico. Hay pruebas científicas claras de que el efecto ulcerogénico de los AINE se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG), que son fundamentales en la protección de la mucosa gastroduodenal³³. La ciclooxigenasa (COX) es la enzima clave que regula la síntesis de PG. Las prostaglandinas endógenas regulan el flujo sanguíneo de la mucosa, la proliferación epitelial, la secreción de moco, el bicarbonato

duodenal y la secreción ácida basal; al inhibir su síntesis disminuyen los mecanismos defensivos de la mucosa (tabla 2). También se ha demostrado la importancia del óxido nítrico como factor protector, pues mantiene la microcirculación gástrica, aumenta la producción de moco e inhibe la adhesión de los neutrófilos³⁴. Hay pruebas científicas de que el ácido gástrico exagera las lesiones producidas por AINE y que la inhibición ácida potente evita su aparición³⁵. Asimismo, la adhesión de los neutrófilos al endotelio es crítica en el daño por AINE³⁶.

Lectura rápida



Al evaluar la causa de una UP se debe considerar la dificultad de diagnosticar la infección por *Helicobacter* en algunos casos, pues los falsos negativos de la serología alcanzan el 10% y los de la ureasa rápida o la prueba de aliento tras la toma de antibióticos, bismuto, inhibidores de la bomba de protones (IBP), o en el curso de una hemorragia digestiva pueden alcanzar el 30%.

En la UP refractaria o complicada siempre se debe considerar el consumo subrepticio de AINE.

La gastritis antral por *H. pylori* respeta la mucosa secretora del cuerpo y predispone a presentar úlcera duodenal e hipersecreción ácida. La gastritis difusa o de predominio en el cuerpo afecta a la mucosa oxíntica, induce atrofia y disminución de la secreción ácida, y aumenta el riesgo de presentar UG y cáncer gástrico.

De los pacientes infectados por *H. pylori*, menos de un 20% acaba desarrollando úlcera y se ha observado que la úlcera duodenal cicatriza eficazmente sólo con supresión ácida. Estos datos avalan la afirmación de que se necesitan otros factores, además de la infección, para la aparición de una úlcera.



Lectura rápida



La mayoría de úlceras *H. pylori* negativas son causadas por AINE. De las personas que los consumen, hasta un 50% presenta en la endoscopia erosiones superficiales y un 15-45%, úlceras. Las lesiones por AINE suelen ser indoloras y se presentan con frecuencia por sus eventuales complicaciones: hemorragia, perforación, obstrucción.

El ácido gástrico exagera las lesiones producidas por AINE y la inhibición ácida potente con IBP evita su aparición. También hay pruebas científicas de la sinergia entre infección por *H. pylori* y consumo de AINE para producir úlcera péptica y sus complicaciones.

Se debe investigar y erradicar *H. pylori* antes de iniciar un tratamiento con AINE y en los pacientes ya en tratamiento siempre que hay una historia previa de úlcera o complicaciones.

Al prescribir un AINE se debe escoger en función del riesgo de cada paciente. Se debe valorar la utilización de un coxib asociado con un IBP en el paciente de riesgo alto (úlcera previa o complicaciones) y de riesgo cardiovascular bajo, en especial si además requiere aspirina.

Los factores psicosociales, como el factor patogénico de la úlcera, sólo parecen tener significación en el 5-20% de casos de úlcera sin etiología definida, básicamente no debida a *H. pylori* ni AINE.



Tabla 1. Factores de riesgo en relación con las úlceras inducidas por antiinflamatorios no esteroideos

Seguros	Probables
Enfermedad ulcerosa previa	Tabaco
Historia previa de complicaciones por AINE	<i>Helicobacter pylori</i>
Edad superior a 65 años	
Uso concomitante de esteroides	
Uso concomitante de clopidogrel	
Uso concomitante de anticoagulantes	
Dosis elevadas o combinaciones de AINE	
Combinación con AAS en dosis bajas	
Alcohol	
Comorbilidades	

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

A comienzos de la década de los noventa se identificaron 2 isoformas de la COX de gran similitud estructural: la COX-1 y la COX-2. La COX-1 se encuentra en la mayoría de tejidos del organismo, incluido el estómago. Por el contrario, la COX-2, que es la isoforma que interviene principalmente en los procesos inflamatorios, tiene muy poca actividad en el estómago y las plaquetas. Los AINE clásicos (como aspirina, indometacina, naproxeno) inhiben las 2 isoformas de COX y varía de unos a otros su grado de selectividad para COX-1/COX-2. Por este motivo, se han desarrollado fármacos inhibidores específicos de COX-2 (coxib), como celecoxib y rofecoxib, que mantienen sus propiedades antiinflamatorias sin lesionar la mucosa gastroduodenal o inhibir la actividad plaquetaria³⁷. En estudios endoscópicos se ha demostrado que los coxib producen un menor número de úlceras y una menor tasa de complicaciones ulcerosas³⁸. Sin embargo, se detectó un incremento de las lesiones cardiovasculares con rofecoxib respecto a los AINE clásicos, por lo que fue retirado

Tabla 2. Efectos citoprotectores de las prostaglandinas endógenas

Estimulación de secreción celular de glucoproteínas (mucinas)
Estimulación de secreción celular de bicarbonato
Estimulación de secreción celular de fosfolípidos
Vasodilatación local, flujo mucoso y oxigenación celular (óxido nítrico)
Aumento de la migración celular hacia la superficie (reparación)
Aumento de la proliferación celular

del mercado³⁹. En la clínica habitual, la estrategia de utilizar un coxib reduce la tasa potencial de complicaciones en número similar a la utilización de un AINE clásico más un inhibidor de la bomba de protones (IBP)⁴⁰. Para prevenir complicaciones, en pacientes de riesgo gastrointestinal que precisen AINE puede, siempre que el riesgo cardiovascular sea bajo⁴¹, ser útil cambiar un AINE clásico por un coxib, con la eventual asociación de un IBP y la erradicación si está infectado.

Sinergia entre AINE y *Helicobacter pylori*

Inicialmente se creía que la infección por *H. pylori* y los AINE eran factores gastrolesivos independientes⁴², la infección al provocar la inflamación mucosa y los AINE al inhibir la síntesis de PG. Cada vez son más las pruebas científicas de la interacción entre ambos factores. La controversia probablemente se debe a la heterogeneidad de la gastritis por *H. pylori* ya comentada con anterioridad. En la gastritis antral, la mucosa oxíntica está preservada, hay hipersecreción y riesgo aumentado de complicaciones por AINE. En la pangastritis hay hipoclorhidria y bajo riesgo de complicaciones por AINE. La infección por *H. pylori*, además de inducir inflamación mucosa, aumenta la síntesis de PG, pero este aumento, que sería gastroprotector, queda completamente suprimido por los AINE y no contrarresta la inflamación mucosa provocada por *Helicobacter*, y no hay pruebas científicas de que sea suficiente para evitar la lesión inducida por AINE^{43,44}.

Otra vía de sinergia es la neutrofilia mucosa que produce la inflamación por *H. pylori*⁴⁵. La lesión por AINE es un proceso dependiente de los neutrófilos; de ahí que la infección por *Helicobacter* la agrave.

Un aspecto clínico relevante es cómo afecta la infección por *H. pylori* a los pacientes que deben tomar AINE. En los pacientes que aún

no han iniciado el tratamiento, la erradicación disminuye de forma significativa la aparición de lesiones⁴⁶. Sin embargo, en los pacientes que consumen AINE de forma crónica la erradicación no disminuye el riesgo de úlceras en comparación con el placebo^{47,48}. Estas diferencias se deben a que el riesgo de presentar lesiones por AINE es muy superior en los primeros 2 meses de tratamiento y a la diferente evolución en el tiempo de la localización de la gastritis por *H. pylori*.

Para prevenir nuevos eventos en úlceras complicadas, los estudios recientes demuestran que las estrategias protectoras aisladas pueden ser insuficientes y no sólo hay que erradicar, sino que es necesario añadir siempre un IBP⁴⁹.

Otros factores de riesgo y causas inhabituales de úlcera

La importancia patogénica de factores psicosociales sigue siendo motivo de controversia⁵⁰ y no se ha demostrado que el tabaco o la dieta sean factores de riesgo independientes en la aparición de úlcera. Si hay pruebas científicas de alteración de los mecanismos reparadores en relación con el consumo de tabaco.

La hipersecreción ácida tiene un papel fundamental en las úlceras recurrentes tras la erradicación, o en úlceras no debidas a *H. pylori* y AINE, y el aforismo de que sin ácido no hay úlcera sigue vigente. En la UD y en la UG antral se observa hipersecreción o secreción normal de ácido, y en la UG proximal, secreción normal o baja.

Tabla 3. Factores etiológicos asociados con la úlcera péptica

Frecuentes
<i>Helicobacter pylori</i>
Antiinflamatorios no esteroideos
Úlcera de estrés
Infrecuentes
Hipersecreción ácida
Gastrinoma
Mastocitosis sistémica
Hiperplasia de células G
Síndromes mieloproliferativos con basofilia
Radioterapia
Quimioterapia arterial con 5-fluorouracilo
Consumo de cocaína, crack
Bisfosfonatos
Infecciones virales: <i>Herpesvirus</i> , citomegalovirus
Amiloidosis tipo III

Se debe considerar el síndrome de Zollinger Ellison en las úlceras *H. pylori* negativas y no relacionadas con AINE.

En el síndrome carcinoide, en enfermedades mieloproliferativas con basofilia y en la mastocitosis sistémica está aumentado el riesgo de úlcera, probablemente en relación con la producción de histamina ectópica e hipersecreción, y también lo está en la cirrosis por mecanismos no bien conocidos.

También se ha demostrado que algunos fármacos, como los bisfosfonatos y el tacrolimus, pueden ocasionar úlcera, así como algunas infecciones virales y situaciones en que la circulación gástrica resulta afectada por la vasoconstricción (tabla 3).

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■ Metaanálisis
■ Epidemiología

- Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish County 1993-2002: a population based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:945-53.
- Post PN, Kuipers EJ, Meijer GA. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nation-wide study in the Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:1587-93.
- Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, et al. Time trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:914-20.
- Bardhan KD, Williamson M, Royston C, et al. Admission rates for peptic ulcer in the trent region, UK, 1972-2000. Changing pattern, a changing disease? *Dig Liver Dis.* 2004;36:577-8.
- Kurata JH. Epidemiology: peptic ulcer risk factors. *Semin Gastrointest Dis.* 1993;4:2.
- Rosenstock SJ, Jorgensen T, Bonnevie O, et al. Does *Helicobacter pylori* infection explain all socio-economic differences in peptic ulcer incidence? Genetic and psychosocial markers for incident peptic ulcer disease in a large cohort of Danish adults. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:823.
- Anand BS, Raed AK, Malaty HM, et al. Low point prevalence of peptic ulcer in normal individuals with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:1112.
- Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl 2:3.
- Bernersen B, Johnsen R, Straume B, et al. Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sorreisa gastrointestinal disorder study. *Gut.* 1990;31:989.
- Arroyo MT, Forné M, Argila CM, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter.* 2004;9:249.
- Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con *Helicobacter pylori*: dispepsia, úlcera y cáncer gástrico. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30 Supl 3:3-12.
- Kalghchi B, Mekasha G, Momodu AJ, Smoot DT. Ideology of *Helicobacter pylori* prevalence in peptic ulcer disease in an inner-city minority population. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38:248-51.
- Shaoul R, Levine A, Egbaria R. The prevalence of non *Helicobacter* non NSAID peptic ulcer in children. *Gastroenterology.* 2007;132 Suppl 2:1891M.

Bibliografía recomendada

Arroyo MT, Forné M, Argila CM, et al. The prevalence of peptic ulcer not related to *Helicobacter pylori* or non-steroidal anti-inflammatory drug use is negligible in southern Europe. *Helicobacter.* 2004;9:249.

Estudio prospectivo realizado en España en el que se confirma la importancia patogénica de Helicobacter pylori y los AINE en la aparición de úlcera. Únicamente un 1,6% de las úlceras duodenales y un 4,1% de las gástricas no se asocian con infección por Helicobacter o consumo de AINE en nuestro medio.

Chan FKL, Leung WK. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2002;360:933-41.

Magnífica revisión de la enfermedad ulcerosa y del cambio que ha significado el descubrimiento de la infección por H. pylori en su tratamiento. Se revisan los datos relevantes para prevenir las úlceras por AINE y la sinergia entre infección por Helicobacter y consumo de AINE.

Higham J, Kang JY, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut.* 2002;50:460-4.

Estudio sobre los cambios epidemiológicos en la enfermedad ulcerosa. Han aumentado los ingresos y la mortalidad por complicaciones ulcerosas hemorrágicas en décadas recientes, y este aumento se correlaciona con el incremento de prescripciones de aspirina, AINE, anticoagulantes orales e inhibidores de la recaptación de serotonina.



Bibliografía recomendada

Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002;346:2033-8.

Ensayo clínico controlado que demuestra que en los pacientes que han presentado complicaciones ulcerosas y que deben tomar AINE, la estrategia de erradicar Helicobacter pylori como mecanismo preventivo de nuevas complicaciones no es suficiente y que es necesario asociar un inhibidor de la bomba de protones.

Makola D, Peura DA, Crowe SE. Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:548-58.

Artículo de revisión sobre la interrelación entre Helicobacter pylori y dispepsia, úlcera, cáncer y enfermedad por reflujo.

14. Clyne M, Drumm B. Absence of effect of Lewis A and B expression on adherence of *Helicobacter pylori* to human gastric cells. *Gastroenterology.* 1997;113:72.
15. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9 Suppl 2:45.
16. ● Warren J, Marshall B. Unidentified curved bacilli in gastric epithelium and acute chronic gastritis. *Lancet.* 1983;1:1273-5.
17. Marshall BJ. *Helicobacter pylori.* *Am J Gastroenterol* 1994;89 Suppl: S116.
18. ●● Graham DY, LewGM, Klein PD. et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long term recurrence of gastric and duodenal ulcer. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med.* 1992;116:705.
19. ● Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcers. Non steroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol.* 1997;24:2.
20. Makola D, Peura DA, Crowe SE. *Helicobacter pylori* infection and related gastrointestinal diseases. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:548-58.
21. Graham DY, Dore MP. Perturbations in gastric physiology in *Helicobacter pylori* duodenal ulcer: are they all epiphenomena? *Helicobacter.* 1997;2 Suppl 1:44-9.
22. Beales I, Blaser MJ, Srinivasan S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* products and recombinant cytokines on gastric release from cultured canine G cells. *Gastroenterology.* 1997;113:465-71.
23. Hogan DL, Rapier RC, Dreilinger A, et al. Duodenal bicarbonate secretion: eradication of *Helicobacter pylori* and duodenal structure and function in humans. *Gastroenterology.* 1996;110:705-16.
24. Wyatt JJ, Rathbone BJ, Dixon MF, Heatley RV. *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol.* 1987;40:841-8.
25. Spechler SJ, Fisbach L, Feldman M. Clinical aspects of genetic variability in *Helicobacter pylori.* *JAMA.* 2000;283:1264.
26. Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, et al. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori.* *Gastroenterology.* 1997;112:92-9.
27. 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.
28. Graham DY, Yamaoka Y. H. pylori and cagA: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer and reflux esophagitis and its complications. *Helicobacter.* 1998;3:145.
29. Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, et al. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazol. *Gut.* 1995;36:12-6.
30. ●● Chan FKL, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet.* 2002;360:933-41.
31. ●● Papatheodoridis GV, Sougioltzis S, Archimandritis AJ. Effects of *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:130-42.
32. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM, Sheehan J, Koff RS, Shapiro S. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric coated or buffered product. *Lancet.* 1996;348:1413-6.
33. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years. *Gastroenterology.* 1997;112:1000-16.
34. Elliot SN, McKnight W, Cirino G, Wallace JL. A nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drugs accelerates gastric ulcer healing in rats. *Gastroenterology.* 1995;109:524-30.
35. Wallace JL, McKnight W. The mucoid cap over superficial gastric damage in rat. A high pH microenvironment dissipated by non steroidal anti-inflammatory drugs and endotelin. *Gastroenterology.* 1990;99: 295-304.
36. Wallace JL, Keenan CM, Granger DN. Gastric ulceration induced by non steroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol.* 1990;259:462-7.
37. ● Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2000;343:1520-8.
38. ● Christensen S, Riis A, Norgaard M, et al. Introduction of newer selective ciclo-oxygenase 2 inhibitors and rates of hospitalisation with bleeding and perforated peptic ulcers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:907-12.
39. Solomon SD, McMurray John JV, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352:1071-80.
40. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent bleeding in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2002;347:2104-10.
41. Chan FKL, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac plus omeprazole in high risk arthritis patients: results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology.* 2004;127:1038-43.
42. ●● 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;359:14-22.
43. Laine L, Ominelli F, Sloane R, et al. Interaction of NSAIDs and *Helicobacter pylori* on gastroduodenal injury and prostaglandin production: a controlled double-blind trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:127-35.
44. Konturek JW, Dembinski A, Konturek SJ, et al. Infection of *Helicobacter pylori* in gastric adaptation to continued administration of aspirin in humans. *Gastroenterology.* 1998;114:245-55.
45. Taha AS, Danhill S, Morran C, et al. Neutrophils, *Helicobacter pylori* and nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Gastroenterology.* 1999;116:1-7.
46. Chan FKL, Sung JY, Chung SCS, et al. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet.* 1997;350:975-9.
47. Lai KC, Lau CS, Ip WY, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* on the prevention of gastroduodenal ulcers in patients receiving long term NSAIDs: a double blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:799-805.
48. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. *Lancet.* 1998;352:1016-21.
49. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002;346:2033-8.
50. Jones MP. The role of psychosocial factors in peptic ulcer disease: beyond *Helicobacter pylori* and NSAIDs. *J Psychosom Res.* 2006;60:407-12.