

Fármacos Antiulcerosos

Angela Alsasua Del Valle

Una de las patologías más frecuentes en la actualidad son las úlceras gastroduodenales (10% de la población mundial). Hasta el descubrimiento de los nuevos antiulcerosos, eran enfermedades crónicas, su tratamiento farmacológico con compuestos como antiácidos o anticolinérgicos, era poco efectivo y no producía la cicatrización de la lesión, con la consiguiente afectación de la calidad de vida de los pacientes. Por su parte las distintas técnicas quirúrgicas que se empleaban eran excesivamente agresivas.

Los nuevos fármacos antiulcerosos fueron una de las aportaciones más importantes a la terapéutica farmacológica del siglo XX. Hoy día se consigue la curación en un porcentaje que oscila entre el 70-98% de los casos. Sin embargo, a pesar de su bien documentada eficacia clínica y seguridad, aún hay un porcentaje de pacientes refractarios a los tratamientos, lo que debe impulsar la investigación clínica en este campo.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad péptica ulcerosa se define como un grupo de procesos que resultan de la ruptura del equilibrio entre la secreción ácida gástrica y los correspondientes mecanismos de defensa de la mucosa. Consiste en una pérdida de sustancia mucosa, que puede extenderse a la submucosa e incluso a la capa muscular y que afecta a zonas del aparato digestivo que están en contacto con el ácido clorhídrico (HCl), como esófago, estómago e intestino. Con frecuencia, las úlceras duodenales se acompañan de un aumento de la secreción ácida basal (BAO) y/o máxima (MAO). El papel protector de la mucosa que aparece en la enfermedad ulcerosa gástrica se puede alterar así mismo por el reflujo de bilis y jugo pancreático a través de un esfínter pilórico incompetente. Las úlceras

también se producen en situaciones de estrés, y en tratamientos prolongados con fármacos gastroerosivos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), glucocorticoides, etc.

La introducción de los antagonistas del receptor H_2 de la histamina (1976) (Cimetidina, Famotidina, etc) y posteriormente (1980) de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs: Omeprazol y similares), fue un importantísimo avance en el tratamiento de las patologías asociadas con hiperpirosis y reflujo ácido. Así mismo, fue fundamental el descubrimiento, en el año 1983, de la etiología infecciosa, producida por un bacilo gram negativo, *Helicobacter pylori* (85% de pacientes) (1). La facilidad para detectar el germen (aliento, saliva, etc), así como su tratamiento, ha conducido a su erradicación y con ello a la curación

Profa. Ángela Alsasua Del Valle. Profesora Emérita, Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Email: aalsasua@med.ucm.es. Miembro de la Comisión de Farmacoterapéutica de la SEF (CFT-SEF). **Miembros de la CFT-SEF:** Dra. Ángela Alsasua, Dra. Encarnación Blanco, Dr. Jordi Camarasa, Dra. Esperanza del Pozo, Dra. Pilar D'Ocon, Dra. Clara C. Faura, Dr. José Antonio González Correa, Dra. M^o Carmen Iglesias, Osmá. **Coordinado por:** Dra. Clara C. Faura.

Los antiulcerosos han supuesto un gran avance en el tratamiento de las patologías asociadas con hiperpirosis y reflujo ácido, fundamentalmente las úlceras gastroduodenales

de la enfermedad (75-98%).

Un inconveniente es que muchas veces se emplean inadecuadamente, para tratar simples dispepsias o pirosis, o después de comidas copiosas, por lo que a pesar de su gran utilidad, algunos de ellos han sido retirados de la financiación pública del SNS (2)

En la actualidad, los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) son el segundo grupo de fármacos más consumido en España (51,87 millones de envases en 2010), con un gasto sanitario de 626,09 millones de euros (3).

FUNDAMENTO DE LOS TRATAMIENTOS

La inhibición de la secreción ácida se puede llevar a cabo actuando sobre cualquiera de los tres mecanismos fundamentales de estimulación fisiológica de la secreción clorhidropéptica: **la liberación de histamina, la de acetilcolina y/o la de gastrina.**

Los primeros fármacos eficaces en la curación de las úlceras fueron los antihistamínicos H_2 , que actúan selectivamente sobre la célula parietal gástrica, inhibiendo la estimulación de la síntesis de HCl por parte de la histamina. Producen un porcentaje de cicatrización de 60-70% en úlcera gástrica y 70-80% en úlcera duodenal.

Son cada vez menos utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica por haber sido desplazados por los IBPs (1980), que bloquean la ATPasa H^+/K^+ -dependiente, alterando la secreción de hidrogeniones por la células parietales e inhibiendo la producción de HCl. El porcentaje de cicatrización cuando se emplean los IBPs

es más elevado (70-80% úlceras gástricas y 85-95% úlceras duodenales).

En los casos de úlceras producidas por *H. pylori* se emplean tratamientos tri o tetravalentes, asociando los antiulcerosos, con antibióticos (amoxicilina, claritromicina) y con antiparasitarios (metronidazol) (4)

Los progresos en las técnicas endoscópicas permiten establecer la curación y determinan el momento de suprimir el tratamiento. No obstante, éstos deben individualizarse, eligiendo entre el gran número de fármacos disponibles y basándose en la respuesta de cada paciente. El tratamiento también puede enfocarse a reforzar los mecanismos de defensa mediante compuestos citoprotectores, como análogos de prostaglandinas, sales de bismuto y sucralfato.

Además del tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales, estos fármacos se emplean en el tratamiento y profilaxis de otras patologías que cursan con hipersecreción gástrica como la esofagitis por reflujo, el síndrome de Zollinger-Ellison, aspiración ácida pulmonar, úlceras de estrés y gastropatías por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y esteroideos.

TRATAMIENTO HIGIÉNICO-DIETÉTICO

Como primera medida se debe instaurar una dieta adecuada. A pesar de que todos los alimentos estimulan la producción de ácido y que no hay ninguna dieta específica, hay que dar instrucciones para que el enfermo ulceroso evite aquellos alimentos que provocan síntomas molestos. Deben recomendarse comidas poco voluminosas pero frecuentes;

comer poca cantidad antes de acostarse, supresión de alimentos irritantes, picantes, muy dulces, rebozados, ricos en fibra, bebidas gaseosas, tabaco, alcohol, café. No deben emplearse fármacos gastroerosivos (AINEs, corticoides, potasio) durante periodos prolongados a no ser que sea estrictamente necesario. Hay que evitar el estrés y dormir un número suficiente de horas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: FÁRMACOS ANTIULCEROSOS (TABLA I)

1. ANTIHISTAMINICOS H₂

Mecanismo de Acción: Los receptores H₂ se encuentran fundamentalmente en las células parietales de la mucosa gástrica. Los antagonistas bloquean el efecto de la histamina endógena sobre los receptores H₂, impidiendo que se forme AMP cíclico. Este es el mensajero intracelular que inicia la secuencia de reacciones bioquímicas que producen la liberación de H⁺ y la consiguiente formación de HCl.

Acciones Farmacológicas: Actúan sobre los tres mecanismos de producción de HCl. Inhiben la secreción ácida estimulada por histamina y gastrina y reducen la secreción estimulada por acetilcolina, disminuyendo tanto el volumen del jugo gástrico como su concentración en H⁺. También disminuyen la secreción de pepsina y potencian los aumentos postprandiales de gastrina. Su eficacia es mayor cuando se administran por la noche debido a que inhiben de manera predominante la secreción basal de HCl. Mediante todos estos mecanismos, favorecen la cicatrización de las úlceras de cualquier etiología, especialmente las duodenales, en periodos que van de 4-8 semanas de tratamiento.

Actúan selectivamente sobre los receptores H₂ gástricos, afectando apenas a los receptores H₂ de corazón o bronquios, a la producción de factor intrínseco de Castle y la absorción de vitamina B₁₂. Carecen de efecto sobre la evacuación gástrica, la secreción pancreática y la presión del esfínter esofágico inferior.

TABLA I: CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIULCEROSOS

Antagonistas de receptores H₂ de histamina	CIMETIDINA ROXATIDINA	NIZATIDINA RANITIDINA	FAMOTIDINA
Inhibidores de la bomba de protones	OMEPRAZOL ESOMEPRAZOL	PANTOPRAZOL RABEPRAZOL	LANSOPRAZOL
Antiácidos	1) Absorbibles o sistémicos Citrato sódico	2) No absorbibles 3) Combinaciones	Bicarbonato sódico, Derivados de aluminio y de calcio ALMASILATO, ALMAGATO, MAGALDRATO
Protectores de la mucosa	Sucralfato , Dosmalfato	Derivados de prostaglandinas Sales de bismuto	
Fármacos misceláneos	Carbenoxolona Proglumida Acexamato de zinc		

TABLA II: FARMACOCINÉTICA, DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS ANTAGONISTAS H₂

FÁRMACO	ABSORCIÓN oral	VIDA MEDIA (h)	DOSIS (*mantenimiento)	VIA ADMINISTRACIÓN
CIMETIDINA	60(%)	1-2	400-800 mg /12 h/ 4-8 sem 200 mg /4-6 h (máx 2 g)	Oral, Intravenosa lenta , i.m.
FAMOTIDINA*	40 (%)	1-3.5	40 mg /24 h / 4 sem 20 mg /24 h / 4 sem *20mg / 12h	Oral, iv lenta
RANITIDINA	50 (%)	2-3	150 mg /12 h /4-6 sem 150 mg /24 h *50 mg / 6-8 h/20 ml 50 mg / 6-8 h	Oral, iv lenta (2') Intramuscular
NIZATIDINA	75-100 (%)	1-3	300 mg /24 h/ 8 sem *150 mg /24 h /1 año	Oral
ROXATIDINA*	99 (%)	1-2	75 mg/ 12 h 150 mg/ 24 h/ 4-6 sem	Oral

Todos se metabolizan en el hígado y se eliminan por riñón. Ajustar las dosis en insuficiencia renal.

*Primer paso hepático

Sus características farmacocinéticas se presentan en la TABLA II. Se pueden utilizar durante periodos prolongados en la prevención de recidivas, utilizando la dosis de mantenimiento, que suele ser la mitad de la dosis antiulcerosa. En algunos pacientes se produce tolerancia al efecto supresor de la acidez con disminución del efecto terapéutico, posiblemente debido a la actuación de mecanismos compensadores o por fenómenos de desensibilización de los mecanismos inhibidores de la producción de HCl.

La dosificación debe establecerse individualmente tanto en personas con un ritmo de vida normal, como en personas que viajan y sufren cambios de husos horarios ("jet-lag") o que trabajan por la noche y que presentan variaciones del ritmo vigilia-sueño

Diferencias: Las diferencias entre los antagonistas H₂ en eficacia clínica y seguridad son mínimas (5). El más potente es la famotidina. La duración de la acción farmacológica de ranitidina es mas prolongada que la de cimetidina y 4-10

veces más potente.

Efectos adversos: Entre los efectos que dependen de los fármacos se encuentran *efectos generales y efectos específicos* de cada uno de los compuestos, aunque se toleran muy bien (TABLA III). Pueden producir reacciones de hipersensibilidad, incluso cruzada. Se han observado incrementos de los enzimas hepáticos, especialmente transaminasas y bilirrubina, que son transitorios y reversibles, y que desaparecen al suspender el tratamiento. También se ha descrito un aumento de las concentraciones de creatinina sérica, sin que implique alteración renal ni significación clínica de importancia. Las dosis deben ajustarse individualmente en pacientes con afectación de la función renal, que se puede controlar midiendo el aclaramiento de creatinina.

Las reacciones menos comunes son las que afectan al SNC (confusión, desorientación, pesadillas, mareos, alucinaciones visuales) generalmente en ancianos. Son dosis-dependiente, desaparecen al suspender el tratamiento, y

suelen estar relacionadas con otros estados patológicos (ej. insuficiencia renal) (6).

En general, el aumento del pH puede producir colonización bacteriana por gérmenes procedentes de la boca o de los alimentos. Sobre este punto hay discrepancias debido a que el pH fluctúa a lo largo del día, llegando a ser en algunos momentos lo suficientemente bajo como para impedir el crecimiento bacteriano.

En terapias de mantenimiento, en que los tratamientos son de larga duración aunque con dosis mas bajas, se ha descrito el riesgo de presentación de carcinomas gástricos por proliferación de células oxínticas enterocromafines.

Aunque no se han descrito alteraciones fetales y se consideran mas seguros que los IBPs, es necesario hacer una valoración de beneficio-riesgo antes de administrarlos a madres gestantes. (7).

La cimetidina se utiliza muy poco debido a que actúa sobre la testosterona (efecto antiandrogénico) y el estradiol, y puede producir disminución del recuento espermático e impotencia en varones y ginecomastia tanto en hombres como en mujeres. A veces aparecen neutropenias

durante los tratamientos, aunque no se ha llegado a establecer la relación causa-efecto. Lo mismo ocurre con la bradicardia e hipotension, que se presentan en raras ocasiones y parecen estar relacionados con la administración intravenosa rápida.

La ranitidina en pacientes con porfiria aguda puede precipitar crisis de porfiria.

Son escasos los casos de **sobredosificación**. Se ha descrito con cimetidina depresión respiratoria, que puede requerir respiración asistida, lavado gástrico y administración de beta-bloqueantes para prevenir la taquicardia. La famotidina en sobredosificación puede potenciar los efectos pro-arrítmicos de agentes cardiotónicos. También se ha descrito exacerbación de síntomas colinérgicos (lagrimeo, sudoración, miosis, sialorrea, diarrea, vómitos) cuando se utiliza nizatidina. En este caso se debe hacer un tratamiento sintomático, pues la diálisis es de poca utilidad, debido a su gran volumen de distribución.

Interacciones medicamentosas: Las más importantes son de tipo farmacocinético. El aumento del pH gástrico puede alterar la absorción de bases débiles (ej. ketokonazol, midazolam). Cuando se utiliza cimetidina

TABLA III: EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTAGONISTAS H ₂	
EFECTOS GENERALES	EFECTOS ESPECÍFICOS
Flatulencia, diarrea, vértigo, prurito, alergias, fiebre, mialgias, nefritis intersticial (poco frecuente), aumento creatinina y transaminasas, confusión mental, efecto de rebote, tolerancia	CIMETIDINA Antiandrogénicos, inhibición CYP450, neutropenias, anemias trombocitopenias, arritmias
	FAMOTIDINA Artralgias, debilidad muscular, mialgias.
	NIZATIDINA Sudoración, urticaria, hiperuricemia, dermatitis, urticaria, taqui o bradicardia
	RANITIDINA Cefaleas, ginecomastia, hepatitis, mielosupresión

junto con antiácidos o sucralfato, puede afectarse su absorción (espaciar la toma de ambos fármacos en una o dos horas). Este efecto no aparece cuando se usan famotidina o roxatidina. La ranitidina puede potenciar la hepatotoxicidad del paracetamol e inhibir la eliminación renal de procainamida.

Precauciones: Antes de utilizarlos hay que hacer un perfecto diagnóstico para excluir la posibilidad de enfermedad maligna gástrica. Hay que ajustar las dosis en pacientes con insuficiencia renal, especialmente ancianos, medida que no es necesaria si se utiliza esomeprazol. La administración intravenosa debe hacerse lentamente, sobre todo en pacientes con cardiopatías. No debe suspenderse bruscamente un tratamiento para evitar el efecto de rebote o recaídas. Están contraindicados en casos de hipersensibilidad. Son más seguros que los IBPs durante el embarazo aunque es preferible no utilizarlos a no ser que sea absolutamente imprescindible.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) son los fármacos de primera elección en la actualidad

2. INHIBIDORES DE ATPASA H⁺-K⁺-DEPENDIENTE. (TABLA I)

Mecanismo de Acción: Los IBPs, son profármacos que bloquean de manera irreversible al enzima ATPasa dependiente de K⁺-H⁺. Esta enzima denominada bomba de protones, interviene en otro importante mecanismo de formación de HCl que solo actúa cuando se produce un estímulo de la secreción ácida. En ese momento la ATPasa se sitúa en la porción externa de la membrana canalicular y se inicia un intercambio de K⁺ extracelular por H⁺, promoviendo la formación de HCl. Los IBPs requieren una activación previa, penetrando en el canalículo secretor de la

célula parietal gástrica donde se acumulan. Se activan mediante la formación de un compuesto sulfonado y a continuación se unen a un residuo de cisteína de la bomba de protones mediante un enlace covalente. De esta manera se bloquea la ATPasa de una forma permanente y como consecuencia también se bloquea la vía final común de la secreción de HCl.

Acciones farmacológicas: Producen supresión de la secreción ácida gástrica durante largos periodos de tiempo, especialmente la secreción nocturna (8). Existen pocas diferencias en el efecto antsecretor y éstas son generalmente de tipo farmacocinético (9). El efecto es dependiente de la dosis y desde las primeras horas la secreción disminuye entre el 50-80%. Acelera la cicatrización de las úlceras duodenales y el efecto es mucho más rápido que con los antagonistas H₂. A las dos semanas de tratamiento cicatrizan entre 50-75% de las úlceras y a las 4 semanas un 95%.

Los tratamientos prolongados aumentan los niveles plasmáticos de gastrina. No se modifican ni la secreción de factor intrínseco de Castle (10) ni los niveles plasmáticos de algunas hormonas (tiroxina, cortisol, testosterona).

Farmacocinética: Son inestables en medio ácido, por lo que se presentan en gránulos con cubierta entérica, que deben ser ingeridos enteros. La absorción oral se lleva a cabo en el duodeno y debido a que el HCl gástrico puede desnaturalizar el compuesto. Hay que advertir a los pacientes de no abrir las cápsulas ni partir los comprimidos para no estropear el recubrimiento entérico que protege al producto. Debido a su similitud estructural,

TABLA IV: FARMACOCINÉTICA, DOSIS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA H⁺-K⁺-ATPasa.

FARMACO	ABSORCIÓN oral	Vida media	Union Proteínas	DOSIS ("mantenimiento)	VIA DE ADMINISTRACIÓN
OMEPRAZOL	60(%)	1h	95%	20mg / 24 h/ hasta 12meses 40mg / 24 h 40mg/ 24 h	Oral , sonda nasogástrica Infusión i.v. lenta (20 min)
LANSOPRAZOL	80-90(%)	0.8-4.1h	97(%)	30mg / 24 h / 4 sem	Oral
PANTOPRAZOL	90(%)	1h	98(%)	20mg / 24 h / 4 sem 40mg / 12 h 40mg / 24 h (< 8 sem)	Oral (esofagitis por reflujo) Oral (<i>H. pylori</i> asociado a antibióticos) Intravenosa lenta
RABEPRAZOL	52(%)	0.7-1.5h	97(%)	20 mg/24h/4-8 sem (mañana) 10 mg/24h"	Oral
ESOMEPRAZOL	60(%)	1h	95(%)	40 mg/24h/4sem 20 mg/24h (a demanda) "	Oral

comparten una serie de características farmacocinéticas (TABLA IV). Existen preparados de liberación lenta de todos los IBPs que hay en el mercado (9).

Diferencias: Existen controversias entre las ventajas de los distintos compuestos. Rabeprazol es el más potente de todos los IBPs. El esomeprazol es un estereoisómero del omeprazol, muy eficaz en pacientes con gastropatías por aines (11). La duración del efecto antisecretor del esomeprazol es más prolongada, pero no se ha demostrado que sea más eficaz ni más seguro que el omeprazol a dosis equipotentes y tiene un coste muy superior al de los genéricos de omeprazol. Una de sus ventajas es que puede administrarse por sonda nasogástrica o de gastrostomía, en pacientes con problemas de deglución, aunque se dispone de preparados para administración parenteral de los demás fármacos (tabla iv).

El omeprazol y el lansoprazol han demostrado actividad antimicrobiana *in vitro* frente a *Helicobacter pylori*, por inhibición selectiva de *H. pylori* ureasa, la cual es necesaria para la colonización gástrica. El lansoprazol es 4 veces más potente, por el hecho de inhibir directamente la actividad ureásica del germen, además de estimular la síntesis de inmunoglobulinas específicas (12, 13).

Efectos adversos: (tabla v) los ibps han sido ampliamente utilizados durante más de tres décadas y no presentan contraindicaciones serias para la mayoría de los usuarios, al menos con las evidencias actuales. Todos ellos son fármacos muy seguros y su uso produce pocos efectos adversos (14). Son bien tolerados y tampoco producen variaciones en parámetros analíticos.

Se han descrito cefaleas, rash cutáneo, diarreas, náuseas, dolor cólico abdominal,

TABLA V: EFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA H⁺-K⁺-ATPasa

EFECTOS GENERALES	EFECTOS ESPECÍFICOS
Cefaleas Flatulencia Diarreas Estreñimiento Dolor abdominal Prurito y/o erupciones Alergias Aumento de transaminasas Confusión mental Mareos, insomnio, parestesias (escasos) Vértigo	LANSOPRAZOL Aumento de eosinófilos Aumentos poco frecuentes de triglicéridos, enzimas hepáticos y K ⁺ Aumento de gastrinemia
	OMEPRAZOL Artralgias, debilidad muscular, mialgias.
	PANTOPRAZOL Edemas periféricos, fiebre Mialgia, depresiones Aumento de triglicéridos
	ESOMEPRAZOL Sudoración, edemas periféricos, visión borrosa, alteraciones del gusto.
	RABEPRAZOL Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia

entumecimiento de extremidades, vértigo, insomnio, de poca intensidad y todos desaparecen sin suprimir el tratamiento. Con el uso de omeprazol en pacientes muy graves se pueden presentar agitación, depresión o alucinaciones. También se han descrito, en casos aislados, estomatitis y candidiasis gastrointestinales, visión borrosa y alteraciones del gusto.

Aunque en tratamientos cortos no se presentan variaciones morfológicas en la mucosa gástrica de los humanos, en animales de experimentación tratados con omeprazol, durante largos periodos de tiempo (más de 2 años), si se han encontrado alteraciones de la mucosa. Estas hiperplasias, debidas a la hipergastrinemia, revierten suspendiendo el tratamiento. Se han encontrado neoplasias neuroendocrinas en animales de experimentación con tratamientos crónicos, pero nunca en el tiroides en el hombre.

Tampoco se ha demostrado evidencia de toxicidad fetal, no obstante solo se deberían administrar durante el tercer trimestre del embarazo y en caso de que sea absolutamente necesario. No son recomendables durante la lactancia (15).

La **sobredosificación** se produce raramente. A pesar de la escasa frecuencia de metabolizadores lentos en la población (1-2%), cabe la posibilidad de una sobredosificación relativa. En todos los casos se recomienda hacer un lavado gástrico o emplear carbón activado, tratamiento sintomático y, si está indicada, hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas: Pueden presentarse interacciones con el sistema metabolizador hepático del citocromo P450 (CYP), lo cual puede afectar al metabolismo de otros fármacos que se administren conjuntamente. El lansoprazol, al contrario que los otros, es estimulante del smh. Tanto omeprazol como esomeprazol

inhiben al cyp2c19, por lo que solamente interaccionan con sustratos de dicho citocromo, inhibiendo el metabolismo hepático de los fármacos que se administran a la vez. Ocasionalmente interfieren con el metabolismo de warfarina, digoxina y fenitoínas. Son importantes porque estos fármacos tienen un estrecho índice terapéutico, especialmente los anticoagulantes orales y pueden producirse intoxicaciones (15). También inhiben el metabolismo de benzodiazepinas como diazepam, triazolam, flurazepam. Existen datos contradictorios sobre la interacción de omeprazol con ciclosporina, que produce un aumento de los niveles plasmáticos de esta última. La teofilina se depura más rápidamente. Es preciso monitorizar cuidadosamente a los pacientes cuando comienzan a tomarlos. Los otros fármacos del grupo no presentan este tipo de interacciones.

Como primera medida se debe instaurar una dieta adecuada, y posteriormente asociar el tratamiento farmacológico

Los antiácidos no afectan a su absorción. Solo se producen estados carenciales de vitamina B₁₂ si estos existían previamente (16).

Precauciones: Están contraindicados en pacientes alérgicos. No se deben emplear durante el embarazo o la lactancia, ni en niños pequeños. No se puede utilizar lansoprazol en la insuficiencia hepática (o bien monitorizar los enzimas hepáticos) ni en la insuficiencia renal. Es necesario monitorizar los niveles plasmáticos de algunos fármacos de estrecho índice terapéutico cuando se asocian con IBPs.

3. ANTIÁCIDOS:

Los antiácidos neutralizan la acidez gástrica y proporcionan un alivio rápido del dolor. Corrigen los síntomas pero no

favorecen la cicatrización ni impiden las recaídas. En ayunas su efecto dura solo 30 minutos, en cambio, si se toma una hora después de la comida, el antiácido neutralizará la acidez gástrica durante ocho horas. El antiácido se administrará cada hora en un enfermo que no ingiere alimentos, para mantener el pH gástrico dentro de límites aceptables. Son más eficaces los antiácidos líquidos que las tabletas.

Tipos de antiácidos : Se dividen en 2 grupo (TABLA I).

A. Absorbibles o sistémicos:

El prototipo es el **Bicarbonato sódico**. Produce un efecto rápido. Se absorbe en el intestino, pudiendo producir alcalosis metabólica, que va a ser compensada mediante su eliminación renal. Puede producir retención de líquidos por sobrecarga de sodio, por lo que está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial o edemas. La formación de CO₂ produce gases, con la consiguiente distensión gástrica.

B. No absorbibles

El **Hidróxido de aluminio**, es el más utilizado de los derivados del aluminio. La velocidad de reacción es lenta y poco potente. Posee propiedades astringentes debido a que el ión aluminio reacciona con las proteínas de la mucosa intestinal formando complejos. La constipación se previene asociando el hidróxido de aluminio con hidróxido de magnesio. Puede producir hipercalcemias en cuyo caso, existe la posibilidad de formación de cálculos en las vías urinarias. En el intestino reacciona con fosfatos de la dieta, impidiendo su absorción y produciendo

hipofosfatemias, debido a lo cual también puede emplearse en el tratamiento de hiperfosfatemias.

Interfiere con la absorción de otros fármacos si se administran conjuntamente como Beta-bloqueantes, diflunisal, etambutol, isoniazida, quinolonas, antagonistas H_2 y tetraciclinas.

El **Carbonato cálcico** produce un efecto de comienzo rápido y prolongado. Produce constipación. Una pequeña cantidad se absorbe y puede producir cierto grado de alcalosis de presentación lenta y aumento de la calcemia, con desequilibrio fosfocálcico y nefrocalcinosis.

El **Hidróxido de magnesio** produce un efecto antiácido muy rápido, muy poco efecto de rebote, pero una de sus desventajas es el efecto catártico.

Combinaciones de antiácidos

El **Magaldrato** es un complejo hidroximagnesio-aluminado que reacciona con el ácido por etapas produciendo un efecto antiácido sostenido. Se debe administrar dos horas después de las comidas. A largo plazo produce acumulación de Mg^{++} y Al^+ en el organismo. Puede producir hipofosfatemia y osteoporosis en personas que ingieren dietas bajas en fósforo.

El **Almagato** es un derivado dihidroxi carbonato hidratado de Al^+ y Mg^{++} . Produce un efecto rápido y prolongado, neutralizando el hcl, pepsina y ácidos biliares. Debe ser un medicamento de uso esporádico. Puede producir diarreas o estreñimiento. Se debe administrar una hora después de cualquier otro fármaco debido a las interacciones. Modifica la absorción y excreción de tetraciclinas, fenotiazinas, digoxina, corticoides, isoniazida y sales de hierro. A largo plazo

puede producir el síndrome de depleción de fosfatos (anorexia, malestar, debilidad muscular), osteoporosis y aparición de cálculos urinarios de oxalato cálcico.

El **Almasilato** recubre las mucosas protegiendo las superficies erosionadas, produciendo una acción antiácida rápida y duradera. Altera la absorción de fármacos de carácter ácido: tetraciclinas, digoxina, isoniazida y sales de hierro. Se asocia con ácido algínico y bicarbonato para potenciar el efecto antiácido y protector de la mucosa gástrica.

El **Ácido algínico** es un hidrato de carbono coloidal hidrófilo que se extrae de las algas marinas. Se emplea como agente espesante y emulsificante y asociado a los antiácidos ha demostrado una extraordinaria eficacia en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, esofagitis, pirosis úlceras de esófago, úlcus gastroduodenal, hernia de hiato, etc. La asociación ácido algínico-antiácidos es una formulación formadora de barrera que se consigue por reacción en medio alcalino entre un polianión de origen natural y estructura ramificada, el alginato sódico y los policationes, fundamentalmente aluminio que entran a formar parte de la formulación. El ácido algínico no se absorbe y carece de toxicidad

Efectos adversos: La elección de un determinado antiácido viene condicionada por su capacidad neutralizante, su contenido en sodio y la tolerancia del enfermo. La supresión brusca produce un *efecto de rebote*.

El hidróxido de aluminio fija los fosfatos y puede provocar hipofosfatemia. Los antiácidos que contienen calcio, estimulan a la gastrina.

Los que contienen aluminio o magnesio tienen, comparativamente, pocos efectos secundarios. Los compuestos de aluminio entorpecen la motilidad gástrica. La diarrea favorecida por el magnesio y el estreñimiento que tiende a inducir el aluminio se contrarrestan mutuamente usando un preparado con mezcla de ambos hidróxidos o alternándolos. En general producen aumento de la presión del esfínter esofágico inferior.

4. PROTECTORES DE LA MUCOSA

*Como la mayoría de las úlceras son de etiología infecciosa, la erradicación del *Helicobacter pylori* es fundamental para la curación de la enfermedad*

Sucralfato: Favorece la liberación de prostaglandinas estimulando el recambio celular y la secreción de moco y bicarbonato. Posee efecto citoprotector de la mucosa gástrica protegiéndola de los efectos de pepsina, HCl y sales biliares. Se adhiere selectivamente a la úlcera formando una pasta alrededor, y actúa adsorbiendo pepsina y sales biliares. Se asocia con otros antiulcerosos y antimicrobianos en la erradicación del *H. pylori*. Aunque se absorbe escasamente, se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. No debe emplearse durante el embarazo ni la lactancia.

Sales de bismuto: El bismuto coloidal inactiva a la pepsina *in vivo*. Se combina con las proteínas del borde ulceroso, protegiéndolo de la acción enzimática y estimulando la producción de moco. Se utiliza por vía oral y con el estómago vacío. No se debe tomar con leche.

Produce un efecto directo sobre *H. pylori*. Se emplea en el tratamiento de gastritis crónicas y úlceras gastroduodenales a dosis de 240 mg/12h /28 días.

Efectos adversos: náuseas y vómitos, toxicidad neurológica, ennegrecimiento de

las heces. No se debe utilizar en el embarazo ni en pacientes con insuficiencia renal. Inhibe la absorción oral de tetraciclinas.

Prostaglandinas: Las prostaglandinas se sintetizan en la mucosa gastroduodenal y juegan un papel clave en el mantenimiento de la integridad de la mucosa (citoprotección). Se ha descubierto que hay varias prostaglandinas endógenas capaces de estimular la producción de mucina, aumentar la secreción de bicarbonato, incrementar el flujo sanguíneo de la mucosa y favorecer los procesos de transporte celular. Además de estas acciones citoprotectoras, algunas prostaglandinas, en dosis más elevadas, inhiben la secreción de ácido clorhídrico. La diarrea es el principal efecto secundario de las prostaglandinas. Se emplea el misoprostol, un análogo semisintético de la PGE₁ que inhibe la secreción de ácido clorhídrico y enzimas proteolíticas e incrementa la secreción de bicarbonato y mucina. Se usa fundamentalmente en la prevención de la ulceración gástrica en pacientes que toman AINE a la dosis de 200 microgramos 2-4 veces al día. Puede causar diarrea severa, que obliga a interrumpir el tratamiento, y además vómitos, dolor abdominal, sangrado vaginal. No debe usarse durante el embarazo porque incrementa la motilidad uterina.

En la actualidad hay varios análogos de las prostaglandinas sujetos a investigación para precisar su posible utilidad en el tratamiento de la enfermedad péptica ulcerosa.

Dosmalfato: es un derivado flavonoide, que actúa sobre la mucosa gastroduodenal y carece de efectos antiseoretos. Se une a la mucosa formando una película, disminuyendo la actividad de la pepsina

sin modificar su volumen y neutralizando parcialmente el pH gástrico. Estimula las defensas naturales de la mucosa gastroduodenal a través del aumento de la PGE2. Con ello se estimulan de manera indirecta los mecanismos defensivos dependientes de las prostaglandinas, que, entre otros, incluyen el aumento de la secreción de moco, los fosfolípidos de membrana, el bicarbonato, la renovación celular y el flujo sanguíneo. Controla rápida y eficazmente la sintomatología derivada de las lesiones en la mucosa inducidas por AINE. Presenta un número escaso de efectos secundarios.

Los tratamientos deben individualizarse, eligiendo entre el gran número de fármacos disponibles y basándose en la respuesta de cada paciente

Carbenoxolona: Es un derivado del ácido glicirrínico, favorece la síntesis de moco y mejora la viscosidad, con lo que aumenta la capacidad defensiva del estómago. Además estimula la proliferación del epitelio celular. Su empleo ha disminuido porque produce retención hidrosalina e hipopotasemia. Se recomienda sólo en la úlcera gástrica donde ha demostrado una eficacia similar a la de la cimetidina. Se emplea a una dosis de 200-300 mg/día repartidas en tres ó cuatro tomas.

Proglumida: Inhibe la secreción gástrica antagonizando a la gastrina sin causar hipergastrinemia. Se administra a la dosis de 0,8-1,2 gramos/ día por vía oral. También se puede administrar por vía intramuscular e intravenosa lenta.

Acexamato de zinc: Es un fármaco antiinflamatorio-antiulceroso que inhibe la secreción gástrica de forma moderada por disminución de la liberación de histamina, incrementando la producción de moco y prostaglandinas y modulando la respuesta vascular. Potencia mecanismos protectores de la mucosa. No se absorbe por vía oral. Apenas tiene efectos adversos. Disminuye

la absorción oral de tetraciclinas y del ión cobre. Puede producir náuseas y molestias gástricas y para evitarlas se debe ingerir después de las comidas (300 mg/8h).

5. ERRADICACIÓN DE *HELICOBACTER PYLORI*

La infección por *H. pylori* afecta aproximadamente al 50% de la población mundial y es la principal causa conocida de gastritis crónica, enfermedad ulcerosa gastroduodenal y neoplasias gástricas. Debido a ello, el tratamiento de la infección es de importancia primordial. Recientemente se ha descifrado todo el genoma de la bacteria, lo que puede conducir a tratamientos más específicos. Las más utilizadas son las terapias triples y las cuádruples (TABLA VI)

La erradicación va asociada a un rápido alivio de los síntomas, una elevada tasa de cicatrización de las mucosas y a una remisión prolongada de las úlceras pépticas, reduciéndose las complicaciones de estas, como el sangrado gastrointestinal y la necesidad de administración constante de antiseoretos.

Hay varias pautas de tratamiento que incluyen a un antagonista H₂ o un IBPs administrados conjuntamente con uno o más antimicrobianos (amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tinidazol, tetraciclina) y subsalicilato de bismuto. Estas pautas han ido cambiando al ir apareciendo resistencias a los antibacterianos a lo largo de los años, muy variables de unos países a otros (16)

Los tratamientos más recomendados, por su elevada eficacia, son las denominadas triples terapias. La triple terapia "clásica" asociando un compuesto de bismuto con metronidazol y tetraciclinas durante

TABLA VI: DIFERENTES PAUTAS DE TRATAMIENTO DE ERRADICACIÓN DE *H. pylori*

Fármacos y Posología	Duración	Remisiones
20 mg Omeprazol/12h + 1 g Amoxicilina/12h + 500 mg Claritromicina/12 horas	1 semana	75-88 %
20 mg Omeprazol / 30 mg+ Lansoprazol+ 250 mg Claritromicina + 400 mg Metronidazol /12h	1 semana	>90%
300 mg Ranitidina + 750 mg Amoxicilina + 500 mg Metronidazol/12 h	12 días	90%
300 mg Ranitidina + 120mg Bismuto + 120mg Claritromicina + 400 mg Metronidazol/12h	1 semana	85-89 %
20 mg Omeprazol + 400 mg Metronidazol + 500 mg Tetraciclina/Clarithromicina + 120mg Bismuto/	14 días	86-98 %
20 mg Omeprazol /12 h + levofloxacino 250-500 mg/12h + amoxicilina 1g /12 h o metronidazol 500 mg/8-12 h	10 días	75-90%

14 días, fue el tratamiento erradicador inicial con mayor aceptación. Tras la 1ª Conferencia de Consenso de Maastrich (1997), la triple terapia actual con un IBP, claritromicina y amoxicilina o metronidazol (IBP-CA/IBP-CM) durante 10 días se considera como el tratamiento de primera elección en la erradicación de *H.pylori* a pesar de su pérdida de eficacia (17). La prevalencia de resistencia a la amoxicilina y a las tetraciclinas sigue siendo baja, sin embargo, han aparecido muchos casos de resistencia primaria a la claritromicina que justificaría el descenso progresivo de la efectividad de la triple terapia. Se propugna como alternativa una terapia conteniendo levofloxacina (18).

En casos de fracaso, de esta triple terapia, se podría utilizar otra triple terapia con IBP-levofloxacino y amoxicilina, mejor tolerado que la cuádruple terapia (19). Los datos sobre remisiones con la incorporación de la quinolona son muy variables, dependiendo de los autores (75-90%), debido a lo cual no se considera tratamiento de primera elección.

Y por último, en otros casos de fracaso de la triple terapia convencional se propugna una terapia cuádruple con IBP, sales de bismuto, tetraciclinas y metronidazol,

que se puede reservar como tercera pauta terapéutica. En la III Conferencia de Consenso de Maastrich se recomienda la cuádruple terapia durante 10-14 días como el tratamiento de segunda elección tras el fracaso de la triple terapia.

En un futuro próximo se dispondrá en España de datos convincentes, basados en ensayos clínicos, sobre la eficacia de nuevas pautas terapéuticas, como el tratamiento "concomitante" o "secuencial", pudiéndose entonces valorarlos como tratamientos de primera elección en la erradicación de *H. pylori*. El tratamiento "secuencial", con 10 días de duración, consiste en la administración durante 5 días de omeprazol 20 mg/12 h (u otro IBP a dosis equivalentes) y de amoxicilina 1 g/12 h y en los 5 días siguientes, manteniéndose el tratamiento con IBP, de metronidazol 500 mg/12 h y claritromicina 500 mg/12h. Tiene una eficacia del 80-94% en la erradicación de *H. pylori* (20)

RESUMEN

El tratamiento médico de la úlcera gastroduodenal permite el uso de fármacos eficaces en periodos cortos de tiempo, con un porcentaje elevado de cicatrizaciones. Con mucha frecuencia se abusa de estos fármacos empleándolos en simples dispepsias, pirosis, etc. Antes de iniciar un tratamiento se debe descartar una neoplasia, cuyos síntomas se pueden enmascarar. En algunos casos y durante tratamientos prolongados, el aumento del pH puede provocar elevación de las concentraciones plasmáticas de gastrina. Esta hipergastrinemia tiene un efecto trófico sobre las células de la mucosa gástrica y pueden producir fenómenos proliferativos. Además, al aumentar el pH, disminuye la absorción de compuestos cuya absorción depende del grado de acidez gástrica. Otra característica es que en general no deben utilizarse en niños ni en mujeres embarazadas.

Los IBPs constituyen los fármacos de primera elección. Con los avances de la endoscopia se puede asegurar la curación y cual es el momento de suprimir un tratamiento antiulceroso. El descubrimiento de la etiología infecciosa producida por el *Helicobacter pylori*, y la facilidad para detectarlo, ha conducido a la erradicación del germen en un porcentaje elevado de los casos.

Los tratamientos deben individualizarse, eligiendo entre el gran número de fármacos disponibles y basándose en la respuesta de cada paciente.

Otro de los pilares del tratamiento es la recomendación al paciente de seguir una dieta sana y equilibrada, eliminando las sustancias estimulantes (muy dulces o saladas, café, picantes) y los tóxicos (alcohol o tabaco).

REFERENCIAS

1. Raws EAJ: Role of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer. *Drugs*, 1992, 44/6:921-927.
2. Propuesta de exclusión de medicamentos de la financiación del sistema nacional de salud. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/htm>.
3. Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. IT del Sistema Nacional de Salud. 2011, 35,(4),124-128.
4. Bermejo F, Boiseda D, Gisbert JP, et al: Efecto de la erradicación de *Helicobacter pylori* sobre la recurrencia de úlcera gástrica a lo largo de 12 meses. *Med Clin*, 2000, 115/6:201-204.
5. Feldman M, Burton ME. Histamine 2-receptor antagonists. Standard therapy for acid-peptic diseases. *New Engl. Med.* 1990, 323:1672-80.
6. Rodgers PT, Brengel GR. Famotidine-associated mental status changes. *Pharmacotherapy*, 1998, 18/2:404-407.
7. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Uziel E, Levy A. The safety of H(2)-blockers use during pregnancy. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(1):81-7.
8. Katz PO: Putting Immediate-Release Proton-Pump Inhibitors into Clinical Practice: Improving Nocturnal and Control and Avoiding the Possible Complications of Excessive Acid Exposure. *Alimentary. Pharmacology & Therapeutics*, 2005,22(Supl. 3):31-38.
9. Pantoflika D, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Jun 15;17(12):1507-14.
10. Bradford GS, Taylor CT: Omeprazole and vitamin B12 deficiency. *Ann Pharmacother*, 1999, 33/5:641-643.
11. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol.* 2010 May 21;16(19):2323-30.
12. Fornai M, Colucci R, Antonioli L, Awwad O, Ugolini C, Tuccori M, Fulceri F, Natale G, Basolo F, Blandizzi C. Effects of esomeprazole on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers in the presence of a continued NSAID treatment: Characterization of molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 2011 Jan;63(1):59-67. Epub 2010 Oct 20.
13. Yokoya Y, Ikeda F, Mine Y. Antibacterial activity of cefdinir and omeprazole against *Helicobacter pylori* and their inhibition on *H. pylori*-producing urease. *Kansenshogaku Zasshi.* 1993 Sep;67(9):808-15.
14. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008 Oct;64(10):935-51.
15. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. Majithia R, Johnson DA. *Drugs.* 2012 Jan 22;72(2):171-9.
16. M. Castro-Fernández E, Lamas-Rojas M, Maraver-Zamora M.A. Pérez-Pastor Infección por *Helicobacter pylori*. pautas de tratamiento erradicador e influencia de la resistencia antibiótica, *Rev Esp Enferm Dig.* 2009, 101(11):743-56.
17. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori Study Group.* *Gut* 1997 ; 41:8-13.
18. Gisbert JP, Fernández-Bermejo M, Molina-Infante J, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB, Mateos-Rodríguez JM, Robledo-Andrés P, González-García G. First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007, 1;26(3):495-500.
19. M. Castro-Fernández E, Lamas-Rojas M, Maraver-Zamora M.A. Pérez-Pastor Infección por *Helicobacter pylori*. pautas de tratamiento erradicador e influencia de la resistencia antibiótica, *Rev Esp Enferm Dig.* 2009 01(11):743-56.
20. Gisbert JP. Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection 2012. *Gastroenterol Res Pract.* 2012; 2012:974594. Published online 2012 February 28. doi: 10.1155/2012/974594