

ACTUALIZACIONES

ULCERA PEPTICA - COMENTARIOS SOBRE SU ETIOPATOGENIA

Dr. Osvaldo M. Troglia

Docente de la Cátedra de Clínica Médica I,
Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cuyo,
Mendoza, Argentina

RESUMEN

En los últimos años, se ha propuesto un gran número de nuevos fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica crónica. Sin embargo, nuestros conocimientos sobre los mecanismos productores de esta enfermedad son muy incompletos. En este trabajo se revisan y comentan los principales factores etiopatogénicos involucrados en la enfermedad ulcerosa. Se señalan las implicaciones neuropsicológicas y la necesidad de más investigación en este campo.

SUMMARY

In the last years, a great number of new drugs has been proposed for the treatment of peptic ulcer. Nevertheless our understanding of this disease is very far of been complete. In this paper we review the main factors connected with the etiopathogenesis of peptic ulcer. The relationship with neuropsychological mechanisms is pointed out as the need of more investigation in this field.

La úlcera péptica crónica es una lesión de la mucosa caracterizada por una pérdida de sustancia que va más allá de la muscularis mucosa y que asienta en zonas del tubo digestivo accesibles a la acción agresiva de la secreción ácido-péptica. Esta lesión representa la parte más ostensible de una entidad clínica a la que suele llamarse Enfermedad Ulcerosa Péptica, siendo la úlcera consecuencia y no causa de la enfermedad. A menudo se presenta en forma cíclica, frecuentemente con sintomatología rítmica y con gran tendencia a la cronicidad.

La úlcera péptica (en lo sucesivo UP), en su localización más común, gastroduodenal, es conocida desde la antigüedad y se sabe que es una lesión muy frecuente. En la mayoría de los países occidentales se calcula que afecta alrededor del 10% de la población global, cifra que señala las tremendas implicaciones sociales y económicas que esta enfermedad tiene. A su terapéutica clásica, consistente en régimen, reposo, antiácidos y anticolinérgicos, se han agregado en los últimos años nuevos medicamentos como la carbinoxolona sódica, cimetidina, pirenzepina y ranitidina que revelan la preocupación por encontrar una cura. Sin embargo, son medicaciones poco más que sintomáticas porque actúan sobre un segmento del amplio espectro etiopatogénico que genera la UP. No habrá una tera-

péutica realmente efectiva mientras no se conozcan mejor las causas y mecanismos que la producen.

El motivo de esta publicación es hacer una resúmen revista de los factores etiopatogénicos más conocidos. Creemos que es el mejor camino para poder evaluar las posibilidades terapéuticas actuales, escapando un poco al exagerado optimismo que surge de numerosos trabajos recientes sobre los fármacos mencionados.

¿Cómo se produce la UP? La respuesta es muy breve: no se sabe. Los estudios experimentales y en humanos publicados en los últimos cincuenta años son innumerables. Sin embargo, no se ha podido llegar a ninguna conclusión válida. En buena medida se debe a la carencia de un modelo experimental, porque la UP es patrimonio exclusivo de la especie humana. En los animales sólo aparece en condiciones experimentales muy artificiales y sin mostrar tendencia a la cronicidad. Se la considera una de las llamadas enfermedades de la civilización y es más frecuente en los países desarrollados donde las tensiones del diario competir son más intensas y duraderas, señalando así la incuestionable vertiente psicológica del problema. Hace años Ivy decía, al no poder reproducir la úlcera humana en animales: los perros no tienen úlcera crónica porque no juegan en la Bolsa".

Antes de entrar en las consideraciones etiopatogénicas queremos señalar que hay cierta tendencia a considerar distintos tipos de úlceras como correspondientes a enfermedades diferentes de acuerdo al área de la mucosa gastroduodenal en que asientan, comportamiento secretor, estudios genéticos etc. (1-2) Sin embargo, en mayor o menor medida todas comparten similares mecanismos patogénicos, de modo que los veremos en conjunto.

La UP es considerada como enfermedad multifactorial en la que se admite la presencia de factores agresivos capaces de producir úlcera y otros defensivos capaces de evitarla. De la suma algebraica de ambos surgiría la posibilidad de no tener UP. (3)

En el cuadro I están consignados los factores agresivos y defensivos mejor estudiados.

CUADRO I Úlcera péptica / Etiopatogenia	
Factores agresivos	Factores defensivos
1) Secreción de ácido y pepsina. Vago-Gastrina. Masa de células parietales. Retrodifusión de hidrogeniones.	1) Barrera mucosa. Multiplicación celular.
2) Reflujo duodeno-gástrico (sales biliares, lisolecitina)	2) Mucus gastroduodenal.
4) Gastritis. Duodenitis.	3) Indemnidad de la circulación de la mucosa.
	4) Mecanismos de inhibición de la secreción gástrica. Feed back negativo ácido-gastrínico.

FACTORES AGRESIVOS

Secreción de ácido y pepsina. Masa de células parietales. Retrodifusión de hidrogeniones.

Hay cuatro hechos concretos: 1) La UP aparece únicamente en regiones del tubo digestivo bañadas por el jugo gástrico; 2) La úlcera duodenal coexiste en un elevado número de casos (más de 60%) con hipersecreción ácida. La úlcera gástrica, tomando en conjunto sus diversas localizaciones, presenta hiposecreción; 3) Jamás se ha observado una UP gastroduodenal con aclorhidria absoluta, comprobada con test histamina máxima y 4) la presencia de hiperclorhidria no implica obligadamente la aparición de UP, salvo en el síndrome de Zollinger-Ellison, donde la secreción y acidez alcanzan su máxima expresión. En conclusión, la presencia de ácido y pepsina es un factor necesario pero no el único capaz de producir úlcera. (4)

Hay dos modalidades de secreción gástrica: La *secreción basal*, debida a cierto "tono vagal" y a la secreción de pequeñas cantidades de gastrina que juega un papel al menos permisivo sobre la actividad secretora de las células parietales. Hay también, una *secreción estimulada por las comidas*, con sus tres fases clásicas, en las que intervienen en distinta medida, dos componentes: el neural con producción de acetilcolina y el hormonal con producción de gastrina. En ambos casos el efecto final sería la histamina que es la que estimula la secreción de la célula parietal a través de la activación de la adenil-ciclasa. (5)

Cómo actúan el ácido y la pepsina es algo que todavía no ha sido establecido. Considerados como un

grupo los pacientes con úlcera duodenal (UD) secretan más ácido que los normales. Esto puede deberse básicamente a tres razones: a) mayor número de células parietales; b) células parietales más estimulables y; c) estas células se inhiben menos por la acidificación antroduodenal. Según Baron nunca aparece una UD con un débito menor a 12 mEq/h. (6) Normalmente la mucosa gástrica tiene, en promedio, mil millones de células parietales. Los pacientes con UD llegan a mil ochocientos millones de células, también en promedio (7). Esto explicaría los picos elevados de secreción tras estímulos con histamina o pentagastrina, y en parte explica el débito basal alto. (8-9). No se sabe por qué tienen tantas células parietales. Se piensa que hay factores genéticos y que la UD podría tener componentes hereditarios. (10-11). Clásicamente se habla de un tono vagal elevado, sin embargo, estudios de secreción con alimentación fingida (sham feeding), que explora la acción vagal, dieron valores similares a los testigos normales. (12) Los niveles de gastrina sérica son normales o más bajos que en no ulcerosos. Estudios recientes de Fordtran, usando alimentos como estimulante, revelaron que los pacientes con UD secretan más ácido en respuesta a la comida y los niveles de gastrina son más elevados en respuesta a alimentos ricos en proteína. (13-14)

En el caso de la úlcera gástrica (UG), cuesta más entender la acción del ácido. Es evidente que aquí juega un papel más importante la falla de los factores defensivos. Estos pacientes, en conjunto, se comportan como norma o hiposecretorios. Las úlceras del antro y píloro suelen cursar con niveles altos de secreción (área de mucosa pilórica), mucho más que las del cuerpo gástrico (mucosa de tipo fúndico). En estas últimas la capacidad secretora es menor porque casi siempre se acompañan de gastritis crónica con población de células parietales disminuida. Se ha sugerido que la retrodifusión de hidrogeniones, en una mucosa alterada, sería la causa productora de la úlcera crónica. Este concepto que aclara bastante las cosas en algunos casos de úlceras agudas, no ha sido probado en las crónicas. El papel de las pepsinas, si bien importante por su capacidad proteolítica (hay modelos experimentales), no ha sido bien estudiado, pero es evidente que corre paralelo al de la secreción de ácido, de cuya presencia depende su actividad.

Reflujo duodeno-gástrico

Otro factor considerado agresivo es el reflujo duodeno-gástrico. Al parecer hay personas que lo presentan a menudo. Estudios realizados en pacientes con UG revelaron que este reflujo se produce con una frecuencia mayor que en controles sanos. (15-16)

Experimentalmente se ha demostrado la aparición de gastritis en animales a los que, por cirugía, se hace reingresar al estómago el contenido duodenal o yeyunal. Sólo se obtiene gastritis crónica, sin úlcera, como vemos frecuentemente en la endoscopia de pacientes operados de estómago con técnicas de Billroth II. Los factores nocivos serían las sales biliares y la lisolecitina pancreática. (17) Las sales biliares ejercerían su acción detergente sobre los lípidos de la barrera mucosa, lo que incrementaría la retrodifusión de hidrogeniones. Siguiendo este criterio se han hecho estudios suministrando colestiramina, resina de intercambio aniónico que fija los ácidos biliares, a pacientes con UG, lo que no ha demostrado ser efectivo para su curación. Concluyendo: el reflujo duodeno-gástrico produ-

ciría gastritis crónica pero no se ha probado que genere úlcera crónica.

Drogas

Constituyen una larga serie las drogas capaces de agredir la mucosa gastroduodenal. Pero las lesiones que producen son agudas como las gastritis erosivo-hemorrágicas. No se ha demostrado que produzcan úlceras crónicas.

Gastritis y duodenitis

Las úlceras gástricas muy frecuentemente aparecen asociadas con gastritis crónica, ya sea superficial, atrófica y aun con metaplasia intestinal. (18-19). Esta gastritis puede ser difusa o presentarse en área antral o fúndica. La gastritis crónica difusa es casi la regla en las úlceras del cuerpo gástrico. Aun cuando esté involucrada el área antral pareciera que las células G, productoras de gastrina, son bastante respetadas, porque los niveles de secreción se mantienen bajos y aun normales. En lo que hay discrepancias es en establecer cuál es la lesión inicial: la úlcera o la gastritis crónica. (20) Todo parece indicar que la gastritis es lo primero y sobre ese terreno se desarrollaría la UG.

Similares hallazgos se verificaron en el duodeno, con más controversia aun. Hay estudios que sugieren que la duodenitis crónica es la enfermedad de base en la que se inserta o no la úlcera. (21). Otros sostienen que si bien la duodenitis está presente en las proximidades de la UD, en sí misma no está relacionada con la úlcera. (22). Este aspecto ha sido motivo de numerosos estudios en años recientes. Creemos que es válido aceptar la presencia de duodenitis y gastritis activas, sintomáticas o no, integrando el ciclo de la enfermedad ulcerosa.

FACTORES DEFENSIVOS

Barrera mucosa

La barrera entre la luz gástrica y la lámina propia está constituida por la empalizada de las células del epitelio gástrico y también por las estrechas y densas uniones intercelulares. La membrana celular está compuesta por una doble capa lipídica con proteínas incrustadas en la misma. Las sustancias ionizadas son poco absorbidas, pero sí lo son las no ionizadas y liposolubles. En circunstancias normales la barrera mantiene un gradiente de concentración de iones entre la célula y el lumen gástrico, estando su potencial negativo en el lado mucoso. Así, impide la difusión del ión sodio siguiendo su gradiente de mucosa a luz gástrica, lo mismo que la retrodifusión de hidrogeniones a través de su elevado gradiente de concentración de luz a mucosa. (23-24).

Esta barrera puede ser dañada por muchas sustancias, entre otras, aspirina, etanol, ácido acético y ácidos biliares. En la mucosa dañada aumenta el pasaje de sodio a la luz y la retrodifusión de hidrógeno a la célula y aun al intersticio, resultando en un momento dado, un jugo gástrico rico en sodio y pobre en hidrógeno. Si la injuria es suficiente, se "rompe" la barrera mucosa con liberación de prostaglandinas, histamina, serotonina y otras aminas vasoactivas "in situ" produciéndose lesiones y aun muerte celular con vasodilatación, edema y hemorragia. La sustancia modelo de esta acción es la aspirina. (25)

Multiplicación celular

Las células del epitelio superficial así como las células parietales y principales son constantemente renovadas por procesos de descamación y migración de nuevas células desde los tubos glandulares. La vida media de las células de cubierta oscila entre dos y seis días, lo que indica una intensa actividad regenerativa. La renovación de las células parietales y principales es algo más lenta (entre 8 y 20 días). La capacidad de multiplicación constituye, sin lugar a dudas, un mecanismo de defensa de primer orden, así como lo es la acción trófica de la gastrina sobre las células. No existen trabajos que muestren una vinculación entre una falla de dichas funciones y el úlcus crónico.

Flujo sanguíneo mucoso

La microcirculación de la mucosa gastroduodenal dispone de una extensa red capilar con pocos vasos de calibre mayor. Se ha demostrado la presencia de cortocircuitos arteriovenosos, pero contrariamente a lo que se creía, no son numerosos.

En el siglo pasado, Virchow, impresionado por las importantes lesiones vasculares que observaba en el lecho ulceroso, con obstrucción capilar y arteriolar, propuso la teoría vascular de la UP, que no ha sido corroborada. Siguiendo en esta línea de hipótesis, una idea atractiva es la de los cortocircuitos circulatorios AV, lo que produciría áreas de isquemia con menor vitalidad celular y más vulnerables a la acción de factores agresivos. Este aspecto ha sido muy estudiado en los últimos años y donde su participación parece innegable es en la aparición de lesiones gastroduodenales agudas, en casos de shock, sepsis, quemados, etc. (26-27).

Mucus gástrico

La mucosa gástrica está tapizada por un material gelatinoso, transparente, llamado mucus. Es de constitución compleja y lo componen varias macromoléculas: proteínas, glucoproteínas, mucopolisacáridos y sustancias de los grupos sanguíneos. Su secreción está condicionada por la acción colinérgica y la irritación local de la mucosa. Intervendrían también las prostaglandinas y la serotonina. La función del mucus no es bien comprendida aun. Actúa en alguna medida como lubricante y protector de la barrera mucosa. Permite perfectamente el paso del agua, ácidos y electrolitos. Su capacidad neutralizante es débil. No está aclarada su relación con la UP. (28-29).

Mecanismos de inhibición de la secreción gástrica.

La cantidad de ácido segregada por el estómago depende de la interacción recíproca entre factores estimulantes e inhibidores de la secreción. Una falla en estos mecanismos podría resultar en un exceso de producción de ácido en cantidad y tiempo constituyéndose en factor agresivo de la mucosa. Los mecanismos inhibitorios de la secreción son activados por el mismo ácido clorhídrico en el estómago y duodeno, las grasas, la presencia de soluciones hipertónicas en el duodeno y la hiperglucemia superior a 200 mg%.

La acidificación del antro gástrico reduce progresivamente la liberación de gastrina. Cuando el pH llega a 2.5 la secreción de gastrina se reduce a la mitad y a pH 1.7 está prácticamente anulada. (30). La acidificación del duodeno así como la presencia de grasa en este sector estimula la liberación de secretina, CCK y GIP

que inhiben la producción de gastrina. (31-32-33). Recientemente se ha postulado que estas acciones inhibitorias se cumplirían a través de la acción paracrina de la somatostatina que actuaría como enterogastrona. Similar acción se adjudica a péptidos como el VIP, glucagón y serotonina. Su significación fisiológica y más aun fisiopatológica, requiere estudios adicionales. Es evidente que la ruptura de este complejo mecanismo neurohormonal, incrementando o manteniendo la secreción ácida puede aumentar el riesgo ulcerogénico de modo significativo.

COMENTARIO

Este rápido repaso de nuestros conocimientos sobre los principales factores etiopatogénicos vinculados con la úlcera péptica revela que las incógnitas son mayoría. No está claro si la UG y la UD aparecen por mecanismos compartidos o no. De acuerdo con sus modalidades secretorias, algunos investigadores consideran a la úlcera duodenal y la del antro pilórico como dependientes preponderantemente de la hipersecre-

ción gástrica, mientras que las ubicadas por encima del ángulo gástrico estarían más vinculadas a fallas de los distintos factores que condicionan la resistencia de la mucosa (trofismo y multiplicación celular, irrigación, etc.).

Los factores psicológicos juegan un papel importante para algunos autores, mínimo para otros, quizá porque no se sabe cómo integrarlos en la génesis de la UP. (34-35).

Creemos que un interesante campo de investigación, poco transitado por las dificultades que plantea, es el de las emociones y los cambios funcionales y estructurales que puedan provocar. Poco se sabe sobre la influencia que pueda tener en el estómago y duodeno el eje corteza cerebral —sistema límbico— hipotálamo anterior actuado a través de los núcleos del vago o por sus polipéptidos con acción endocrina o paracrina. (36-37). Creemos que la mejor comprensión de estos temas nos ayudaría a conocer mejor también los mecanismos productores de la UP colocándonos en el camino de una terapéutica más racional y efectiva. (38).

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Johnson H. D.: The classification and principles of treatment of gastric ulcer. *Lancet* 273:518, 1957.
- 2.— Menguy R.: Pathophysiology of peptic ulcer. *The Am. J. Surg.* 129:282, 1970.
- 3.— Hollander F.: The two components mucous barrier, its activity in protecting the gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. *Arch. Int. Med.* 93:107, 1954.
- 4.— Godberg H., Doods W. et al.: Role of acid and pepsin in acute experimental esophagitis. *Gastroenterology* 56:223, 1969.
- 5.— Grossman M.: Control of gastric secretion. En "Gastrointestinal Disease", Sleisenger, M. and Fordtran J. Vol. 1, pág. 640. Ed. Saunders Co., 1978.
- 6.— Baron J.: Measurement and nomenclature of gastric acid. *Gastroint.* 4:5118, 1963.
- 7.— Cox A.: Stomach size and its relation to chronic peptic ulcer. *Arch. Path.* 54:407, 1952.
- 8.— Cards W. and Marks L.: The relationship between the acid output of the stomach following maximal histamine stimulation and the parietal cell mass. *Clin. Sci.* 19:147, 1960.
- 9.— Wormsley K. and Grossman M.: Maximal Histalog test in control subjects and patients with peptic ulcer. *Gut* 6:427, 1965.
- 10.— Kubickova Z. and Veseley K.: The value of investigation of the incidence of peptic ulcer in families of patients with duodenal ulcer. *J. Med. Gen.* 9:38, 1972.
- 11.— Puri P. and Boyd E.: Children with duodenal ulcer and their families. *Arch. Dis. Child* 50:485, 1975.
- 12.— Mayer G., Arnold R. et al.: Influence of feeding and sham feeding upon serum gastrin and acid gastric secretion in controls and duodenal ulcer patients. *Scand. J. of Gastroint.* 9:703, 1974.
- 13.— Fordtran J. and Walsh J.: Gastric acid secretion rate and buffer content of the stomach after eating. *J. Clin. Invest.* 52:645, 1973.
- 14.— Korman M., Soveny C. et al.: Serum gastrin in duodenal ulcer. *Gut* 12:899, 1971.
- 15.— Wormsley K.: Aspects of duodeno gastric reflux in man. *Gut* 13:243, 1972.
- 16.— Pyloric regurgitation and gastric ulcer. *Gut* 11:735, 1970.
- 17.— Davenport H.: Effect of lysoecytin and phospholipase A upon the dog's gastric mucosal barrier. *Gastroenterology* 59:505, 1970.
- 18.— Menguy R.: Gastric mucosal injury by aspirin. *Gastroenterology* 51:430, 1966.
- 19.— MacDonald W.: Correlation of mucosal histology and aspirin intake in chronic gastric ulcer. *Gastroenterology* 65:381, 1973.
- 20.— Palmer E.: Gastritis: a re-evaluation. *Medicine* 33:199, 1954.
- 21.— Thompson W., Robertson A. et al.: Is duodenitis a myth? *Lancet* 1:1197, 1977.
- 22.— Cheli R.: Duodenitis and duodenal ulcer. *Digestion* 1:175, 1968.
- 23.— Davenport H.: Salicylate damage to the gastric mucosa. *New Eng. J. Med.* 276:1307, 1967.
- 24.— Chvasta T. and Cooke A.: The effect of several ulcerogenic drugs on the canine gastric mucosal barrier. *J. Lab. Clin. Med.* 79:302, 1972.
- 25.— Cooke A. and Hunt J.: Absorption of acetyl salicylic acid from unbuffered and buffered content. *Am. J. Dig. Dis.* 15:95, 1970.
- 26.— Ritchie W.: Ischemia and the gastric mucosal barrier. A note of caution. *Surgery* 76:363, 1974.
- 27.— Menguy R., Desbaillets L. et al.: Mechanism of stress ulcer: influence of hypovolemic shock on energy metabolism in the gastric mucosa. *Gastroenterology* 66:46, 1974.
- 28.— Menguy R.: Gastric mucus and the gastric mucous barrier. *Am. J. Surg.* 117:806, 1969.
- 29.— Cooke A.: Mucosal resistance and corticosteroids. *Gastroenterology* 53:506, 1967.
- 30.— Walsh J., Richardson C. et al.: pH dependence of acid secretion and gastrin release in normal and ulcer subjects. *J. Clin. Invest.* 55:462, 1975.
- 31.— Berstad A. and Petersen H.: Dose response relationship of the effect of secretin on acid and pepsin in man. *Scand. J. Gastroint.* 5:647, 1970.
- 32.— Gross R., Hogan D. et al.: Duodenal acid load and gastric acid secretion are inhibited equally by a fat containing meal in duodenal ulcer and normal subjects. *Gastroenterology* 70:891, 1976.
- 33.— Gutiérrez Cabano C.: Mecanismos de liberación gastrinica. *Acta Gastroint. Latinoam.* 11:4:541, 1981.
- 34.— Mahl G.: Anxiety, acid secretion and peptic ulcer etiology. *Psychosomatic Med.* 12:158, 1950.
- 35.— French J., Porter R. et al.: Experimental observations on psychosomatic mechanisms. *Arch. Neurol. Psychiat.* 72:267, 1954.
- 36.— Sun D., Shay H. et al.: Conditioned secretory response of the stomach following repeated emotional stress in cases of duodenal ulcer. *Gastroenterology* 35:155, 1958.
- 37.— Mirsky I.: Physiologic, psychologic and social determinants in the etiology of peptic ulcer. *Am. J. Dig. Dis.* 3:285, 1958.
- 38.— Grossman M.: Peptic ulcer: new therapies, new diseases. *Ann. Int. Med.* 95:609, 1981.