

Fisiopatología actual de la enfermedad ácido-péptica: equilibrio, agresión y defensa

Karla R. García-Zermeño 

Servicio de Neurogastroenterología, Centro Integral de Gastroenterología y Motilidad Avanzada, Boca del Río, Veracruz, México

Resumen

Desde una perspectiva histórica, la enfermedad ácido-péptica ha sido explicada a partir de un modelo centrado en la hipersecreción ácida; sin embargo, la evidencia científica acumulada en las últimas décadas ha demostrado que el ácido, aunque necesario, no es suficiente para explicar por sí solo el desarrollo del daño mucoso. El concepto fisiopatológico actual reconoce a la enfermedad ácido-péptica como el resultado de un desequilibrio dinámico entre los factores de agresión y los mecanismos de defensa de la mucosa gastroduodenal. Entre los principales factores agresores destacan el ácido clorhídrico, la pepsina, *Helicobacter pylori* y el uso de antiinflamatorios no esteroideos, mientras que los mecanismos de defensa incluyen la capa de moco, el bicarbonato, las prostaglandinas, el flujo sanguíneo mucoso, la integridad epitelial y la respuesta inmunitaria local. La interacción de estos elementos se encuentra modulada por procesos inflamatorios, factores genéticos y epigenéticos, y características individuales del huésped, lo que explica la heterogeneidad clínica y la susceptibilidad variable entre los pacientes. Este artículo revisa de manera integral y actualizada los mecanismos fisiopatológicos implicados en la enfermedad ácido-péptica, enfatizando el equilibrio entre agresión y defensa mucosa, así como su relevancia clínica en la comprensión de la enfermedad, la persistencia del daño y las recaídas, a la luz de la evidencia científica actual.

Palabras clave: Enfermedad ácido-péptica. Secreción ácida. Defensa mucosa. *Helicobacter pylori*. Fisiopatología.

Current pathophysiology of peptic ulcer disease: balance, aggression and defense

Abstract

Peptic ulcer disease has traditionally been explained through an acid-centered model focused on gastric hypersecretion. However, accumulating scientific evidence over recent decades has demonstrated that acid, while necessary, is not sufficient by itself to account for mucosal injury. The current pathophysiological concept recognizes peptic ulcer disease as the result of a dynamic imbalance between aggressive factors and gastroduodenal mucosal defense mechanisms. Major aggressive factors include hydrochloric acid, pepsin, *Helicobacter pylori*, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, whereas mucosal defense relies on the mucus-bicarbonate layer, prostaglandins, mucosal blood flow, epithelial integrity, and local immune responses. The interaction among these elements is further modulated by inflammatory pathways, genetic and epigenetic factors, and host susceptibility, explaining the marked clinical heterogeneity observed among patients. This article provides a comprehensive and up-to-date review of the pathophysiological mechanisms involved in peptic ulcer disease, emphasizing the balance between mucosal aggression and defense and its clinical relevance for understanding disease persistence, recurrence, and complications, based on contemporary scientific evidence.

Keywords: Peptic ulcer disease. Gastric acid secretion. Mucosal defense. *Helicobacter pylori*. Pathophysiology.

Correspondencia:

Karla R. García-Zermeño
E-mail: karlarociogarciaz@gmail.com

Fecha de recepción: 14-01-2026
Fecha de aceptación: 03-03-2026
DOI: 10.24875/CGM.26000005

Disponible en línea: 12-05-2026
Clín. Gastroenterol. Méx. 2026;2(1):11-18
www.clinicagastroenterologiademexico.com

Introducción

La enfermedad ácido-péptica (EAP) representa uno de los modelos clásicos en gastroenterología para el estudio de la interacción de los factores luminales agresivos y los mecanismos de protección de la mucosa gastrointestinal^{1,2}. Durante gran parte del siglo XX, su fisiopatología fue explicada fundamentalmente a partir del concepto de hipersecreción ácida, lo que llevó a considerar al ácido clorhídrico como el principal determinante del daño mucoso y a orientar las estrategias terapéuticas casi en exclusiva hacia su supresión³. Este enfoque permitió avances importantes en el manejo clínico de la enfermedad, pero resultó insuficiente para explicar por qué no todos los individuos expuestos a niveles similares de secreción ácida desarrollan lesiones en la mucosa⁴.

El reconocimiento del papel etiopatogénico de *Helicobacter pylori* y del daño inducido por los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) marcó un punto de inflexión en la comprensión de la EAP⁵⁻⁷. Estos hallazgos evidenciaron que la agresión mucosa no depende únicamente del ácido, sino también de una compleja interacción de factores químicos, inflamatorios, inmunitarios y estructurales que comprometen la integridad de la barrera gastroduodenal^{8,9}. Paralelamente, se ha profundizado en el conocimiento de los mecanismos de defensa de la mucosa, incluyendo la capa de moco y bicarbonato, las prostaglandinas, el adecuado flujo sanguíneo mucoso, la capacidad de restitución epitelial y la regulación de la respuesta inmunitaria local¹⁰⁻¹².

En la actualidad, la EAP se define como el resultado de un desequilibrio dinámico entre los factores de agresión y los sistemas de defensa de la mucosa, modulados por la susceptibilidad individual del huésped^{2,13,14}. Este modelo fisiopatológico multidimensional permite explicar la variabilidad clínica, la persistencia del daño a pesar de la supresión ácida y la recurrencia de la enfermedad en determinados pacientes^{14,15}. Comprender estos mecanismos resulta fundamental no solo para una interpretación más precisa de la patogenia, sino también para el desarrollo de estrategias terapéuticas y preventivas más efectivas.

El objetivo de este artículo es revisar de manera actualizada la fisiopatología de la EAP, integrando los mecanismos de agresión y defensa de la mucosa gastroduodenal y analizando su relevancia clínica a la luz de la evidencia científica actual.

Fisiopatología actual de la enfermedad ácido-péptica

Equilibrio mucoso y homeostasis gastroduodenal

La mucosa gastroduodenal se encuentra expuesta de manera constante a un ambiente altamente hostil, caracterizado por la presencia de ácido clorhídrico, pepsina y otros factores potencialmente lesivos. A pesar de ello, en condiciones fisiológicas, la integridad estructural y funcional de la mucosa se mantiene gracias a un sistema complejo y dinámico de mecanismos defensivos que permiten preservar la homeostasis local^{16,17}. Este concepto de equilibrio mucoso constituye la base del entendimiento moderno de la EAP y replantea la visión centrada exclusivamente en la secreción ácida (Fig. 1).

La homeostasis gastroduodenal depende de la interacción coordinada de factores de agresión y defensa, modulada por la capacidad adaptativa del epitelio y por la respuesta inflamatoria del huésped. En este contexto, el ácido gástrico no debe considerarse un agente patológico *per se*, sino un componente fisiológico esencial para la digestión y la defensa frente a patógenos, cuyo potencial lesivo solo se manifiesta cuando los mecanismos de protección mucosa se ven superados o comprometidos¹⁸. Esta noción explica por qué los individuos con niveles normales de secreción ácida pueden desarrollar EAP, mientras que otros con hipersecreción permanecen libres de daño mucoso.

El epitelio gástrico y duodenal funciona como una barrera altamente especializada, capaz de autorregularse frente a estímulos nocivos mediante mecanismos de defensa preepiteliales, epiteliales y subepiteliales. La capa de moco y bicarbonato constituye la primera línea de protección, al generar un microambiente con pH casi neutro en la superficie epitelial, incluso en presencia de un lumen altamente ácido¹⁹. Este gradiente de pH resulta fundamental para limitar la activación de la pepsina y reducir el daño directo sobre las células epiteliales.

En el epitelio, la integridad de las uniones estrechas y la capacidad de restitución celular permiten una rápida reparación de las microlesiones inducidas por el ácido o por otros agentes agresores. La restitución epitelial, proceso independiente de la proliferación celular, ocurre en cuestión de minutos a horas y depende de señales locales mediadas por factores de crecimiento, prostaglandinas y un adecuado aporte sanguíneo mucoso^{20,21}. La interrupción de estos

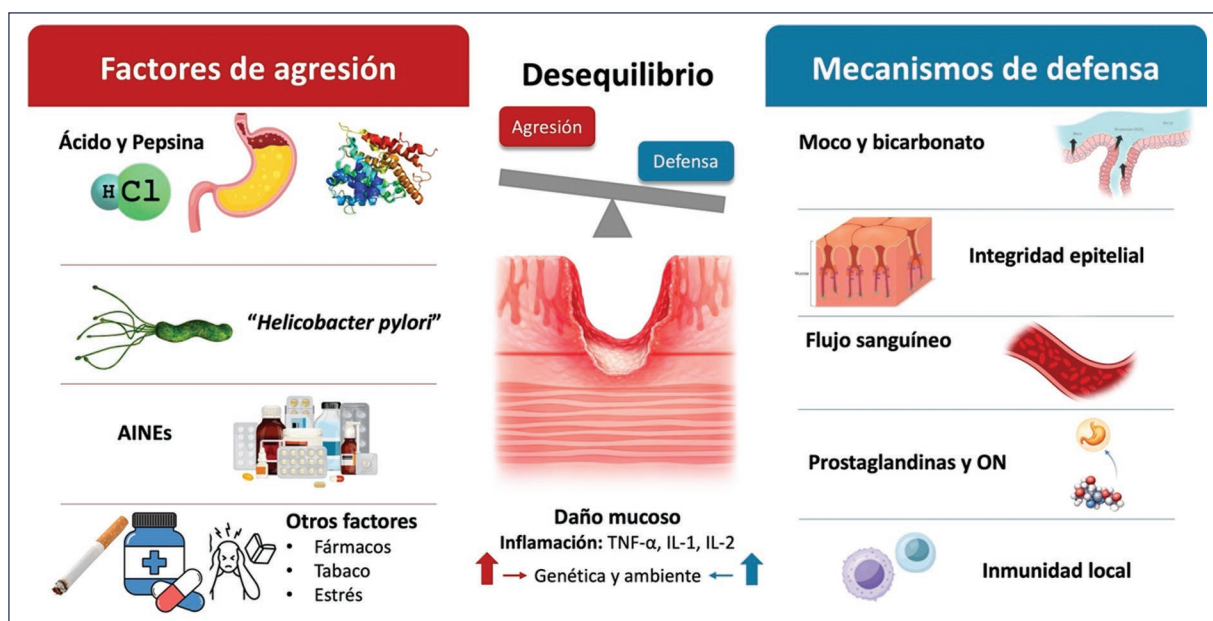


Figura 1. Modelo fisiopatológico del equilibrio entre factores de agresión y mecanismos de defensa de la mucosa gástrica. La integridad de la mucosa gástrica depende del balance dinámico entre factores agresores ácido clorhídrico y pepsina, *Helicobacter pylori*, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y otros factores como tabaco, estrés y fármacos así como los mecanismos de defensa mucosa, que incluyen la secreción de moco y bicarbonato, la integridad epitelial, el adecuado flujo sanguíneo, la producción de prostaglandinas y óxido nítrico, así como la inmunidad local. El desequilibrio a favor de la agresión condiciona daño mucoso e inflamación, mediada por citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-2), modulada por factores genéticos y ambientales, favoreciendo el desarrollo de lesión ulcerosa.

mecanismos, como ocurre con el uso de AINE o en la inflamación crónica, favorece la progresión del daño hacia lesiones ulcerosas establecidas.

El flujo sanguíneo mucoso desempeña un papel central en el mantenimiento de la homeostasis gastroduodenal, al garantizar el suministro de oxígeno y nutrientes, facilitar la eliminación de protones difundidos de manera retrógrada y permitir el transporte de mediadores citoprotectores. La regulación del flujo sanguíneo depende en gran medida de las prostaglandinas y del óxido nítrico, cuya disminución se asocia con una mayor vulnerabilidad de la mucosa frente a los factores agresivos²². La isquemia mucosa, incluso transitoria, puede alterar este delicado equilibrio y potenciar el daño inducido por el ácido.

Desde una perspectiva integral, el equilibrio mucoso no representa un estado estático, sino un proceso dinámico de adaptación continua frente a estímulos lumenales, microbianos e inflamatorios. Algunos factores individuales del huésped, como la genética, la edad, la presencia de comorbilidad y la respuesta inmunitaria, influyen de manera significativa en la capacidad de la mucosa para mantener esta

homeostasis^{23,24}. Así, la EAP surge cuando la suma de agresiones excede la capacidad defensiva local, ya sea por incremento de los factores lesivos, por deterioro de los mecanismos de protección o por una combinación de ambos.

Este modelo fisiopatológico de equilibrio y desequilibrio mucoso proporciona un marco conceptual sólido para comprender la heterogeneidad clínica de la EAP, y constituye la base para analizar, en las siguientes secciones, el papel específico de los distintos factores de agresión y de los mecanismos de defensa involucrados en su desarrollo y progresión.

Factores de agresión

El desarrollo de la EAP está determinado por la acción combinada de diversos factores agresores capaces de alterar la integridad de la mucosa gastroduodenal cuando superan los mecanismos locales de defensa. Estos factores incluyen componentes lumenales, agentes infecciosos y fármacos, cuya relevancia fisiopatológica varía según la susceptibilidad individual del huésped y el contexto clínico²⁵.

ÁCIDO CLORHÍDRICO Y PEPSINA

El ácido clorhídrico constituye un elemento fisiológico esencial para la digestión de proteínas y la defensa frente a microorganismos; sin embargo, su potencial lesivo se manifiesta cuando la barrera mucosa se encuentra comprometida. El daño inducido por el ácido ocurre principalmente a través de la difusión retrógrada de protones hacia el epitelio, lo que conduce a alteraciones en el pH intracelular, disfunción mitocondrial y activación de las vías de lesión celular²⁶. La pepsina, cuya actividad depende de un medio ácido, amplifica este daño al degradar proteínas estructurales de la mucosa cuando el pH superficial disminuye de manera sostenida²⁷.

Contrario al modelo clásico, numerosos estudios han demostrado que la mayoría de los pacientes con EAP presentan niveles de secreción ácida dentro de rangos normales, lo que refuerza la idea de que el ácido actúa como un factor necesario, pero no suficiente, en la patogenia²⁸. Este hallazgo resulta en particular evidente en las úlceras asociadas a *H. pylori* o al uso de AINE, donde el daño mucoso ocurre aun sin hipersecreción significativa.

HELICOBACTER PYLORI

La infección por *H. pylori* representa uno de los factores agresores más importantes en la fisiopatología de la EAP. Este microorganismo gramnegativo coloniza la mucosa gástrica y desencadena una respuesta inflamatoria crónica caracterizada por infiltración de células inmunitarias, liberación de citocinas proinflamatorias y alteración de los mecanismos de defensa epitelial²⁹. La persistencia de la infección conduce a un estado de inflamación crónica que incrementa la vulnerabilidad de la mucosa frente al ácido y la pepsina.

Los efectos de *H. pylori* sobre la secreción ácida son complejos y dependen del patrón de gastritis inducido. Mientras que la gastritis antral se asocia con un aumento de la secreción ácida y mayor riesgo de úlcera duodenal, la gastritis corporal puede conducir a hipoclorhidria y predisponer a daño mucoso a través de mecanismos inflamatorios y de alteración de la barrera epitelial^{30,31}. Además, factores de virulencia bacteriana, como CagA y VacA, contribuyen directamente a la disrupción de las uniones estrechas y a la apoptosis celular, exacerbando el daño mucoso³².

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

El uso de AINE constituye otra causa principal de EAP. Su efecto nocivo se debe a mecanismos tanto sistémicos como tópicos. La inhibición de la ciclooxigenasa, particularmente de la ciclooxigenasa 1, reduce la síntesis de prostaglandinas gastroprotectoras, lo que se traduce en una disminución de la secreción de moco y bicarbonato, una reducción del flujo sanguíneo mucoso y un deterioro de la restitución epitelial³³.

Adicionalmente, los AINE pueden ejercer un efecto tópico directo sobre el epitelio al alterar la permeabilidad de la membrana celular y facilitar la difusión de protones hacia el interior de las células epiteliales, lo que potencia el daño inducido por el ácido³⁴. La coexistencia de infección por *H. pylori* y uso de AINE incrementa de manera sinérgica el riesgo de desarrollar úlceras y complicaciones, enfatizando la naturaleza multifactorial de la agresión mucosa³⁵.

OTROS FACTORES AGRESORES

Otros elementos, como el reflujo duodenogástrico, el estrés oxidativo, la isquemia mucosa y determinadas condiciones sistémicas, pueden contribuir al daño gastroduodenal al alterar el equilibrio entre agresión y defensa. Aunque su papel suele ser secundario, estos factores adquieren relevancia en pacientes con comorbilidad o en contextos de estrés fisiológico prolongado, en los que la capacidad adaptativa de la mucosa se encuentra disminuida³⁶.

En conjunto, los factores de agresión actúan de manera interdependiente y su impacto sobre la mucosa depende no solo de su intensidad, sino también de la integridad de los mecanismos de defensa locales. Esta interacción dinámica explica la variabilidad clínica de la EAP y prepara el terreno para analizar, en la siguiente sección, los sistemas de defensa que contrarrestan estas agresiones.

Mecanismos de defensa de la mucosa gastroduodenal

La integridad de la mucosa gastroduodenal depende de un sistema altamente especializado de mecanismos defensivos que actúan de manera coordinada para contrarrestar la acción constante de los factores agresores. Estos mecanismos, además de limitar el daño inducido por el ácido y la pepsina, permiten una rápida reparación del epitelio, preservando la función de barrera y la homeostasis local³⁷.

BARRERA PREEPITELIAL: MOCO Y BICARBONATO

La capa de moco que recubre la superficie gástrica constituye la primera línea de defensa frente al contenido luminal. Este gel viscoelástico, secretado por las células mucosas superficiales, actúa como una barrera física que retrasa la difusión de protones hacia el epitelio y atrapa el bicarbonato secretado, generando un microambiente con pH cercano a la neutralidad en la interfaz mucosa³⁸. La eficacia de esta barrera resulta esencial para limitar la actividad de la pepsina y prevenir la autodigestión de la mucosa.

BARRERA EPITELIAL Y RESTITUCIÓN CELULAR

Las células epiteliales gástricas forman una barrera continua mantenida por uniones estrechas que regulan la permeabilidad paracelular. Ante la presencia de microlesiones, el epitelio activa mecanismos de restitución celular caracterizados por la migración de células adyacentes para cubrir rápidamente las áreas dañadas, proceso que ocurre de manera independiente de la proliferación celular³⁹. Este fenómeno depende de señales locales mediadas por factores de crecimiento, prostaglandinas y un adecuado aporte sanguíneo, y su alteración se asocia con una mayor susceptibilidad al daño ulceroso⁴⁰.

PROSTAGLANDINAS Y MEDIADORES CITOPROTECTORES

Las prostaglandinas desempeñan un papel central en la defensa mucosa al estimular la secreción de moco y bicarbonato, mantener el flujo sanguíneo mucoso y modular la respuesta inflamatoria local. La inhibición de su síntesis, como ocurre con el uso de AINE, afecta de manera significativa la capacidad defensiva de la mucosa y favorece el desarrollo de lesiones en esta⁴¹. Otros mediadores, como el óxido nítrico y los factores de crecimiento epitelial, contribuyen adicionalmente a la citoprotección y a la reparación tisular⁴².

FLUJO SANGUÍNEO MUCOSO

El adecuado flujo sanguíneo de la mucosa gastro-duodenal resulta fundamental para el mantenimiento de la homeostasis, ya que permite el suministro de oxígeno y nutrientes, facilita la eliminación de protones difundidos retrógradamente y favorece la llegada de mediadores defensivos. La alteración de la microcirculación, incluso de manera transitoria, puede amplificar

el daño inducido por factores agresores y retrasar los procesos de reparación epitelial⁴³.

RESPUESTA INMUNITARIA LOCAL

La mucosa gastroduodenal posee un sistema inmunitario altamente organizado que participa tanto en la defensa frente a patógenos como en la regulación de la inflamación. Las células inmunitarias residentes y las citocinas producidas en respuesta a estímulos nocivos desempeñan un papel dual, ya que contribuyen a la eliminación de agentes lesivos, pero también pueden perpetuar el daño cuando la respuesta inflamatoria se vuelve crónica o desregulada, como ocurre en la infección por *H. pylori*^{44,45}.

En conjunto, los mecanismos de defensa mucosa actúan de forma coordinada para preservar la integridad estructural y funcional del epitelio gastroduodenal. La disrupción de uno o varios de estos sistemas, ya sea por factores exógenos o por alteraciones intrínsecas del huésped, rompe el equilibrio fisiopatológico y favorece el desarrollo de la EAP.

Inflamación e interacción huésped-ambiente

La inflamación representa un componente central en la fisiopatología de la EAP y actúa como un punto de convergencia entre los factores de agresión lumbales y la respuesta defensiva del huésped. Más allá del daño químico directo inducido por el ácido o la pepsina, la inflamación modula de manera decisiva la integridad de la mucosa, la capacidad de reparación epitelial y la susceptibilidad al desarrollo de lesiones ulcerosas⁴⁶.

En condiciones fisiológicas, la respuesta inflamatoria es limitada y transitoria, orientada a contener agentes potencialmente dañinos y promover la restitución tisular. Sin embargo, cuando esta respuesta se vuelve persistente o desregulada, como ocurre en la infección crónica por *H. pylori* o en la exposición continua a AINE, la inflamación se transforma en un factor patogénico que contribuye activamente al daño mucoso⁴⁷. En este contexto, la producción sostenida de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y especies reactivas de oxígeno altera la función de barrera del epitelio y favorece la progresión del daño.

La interacción de *H. pylori* y el sistema inmunitario del huésped constituye uno de los modelos mejor caracterizados de inflamación crónica asociada a la EAP. La colonización bacteriana induce la activación

de la inmunidad innata y adaptativa, con infiltración de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, así como la liberación de mediadores inflamatorios como interleucina 1 β , interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa⁴⁸. Estas citocinas no solo amplifican la respuesta inflamatoria local, sino que también interfieren con los mecanismos de defensa mucosa.

La magnitud y el patrón de la respuesta inflamatoria dependen de factores individuales del huésped. Las variantes genéticas relacionadas con la regulación de citocinas, la respuesta inmunitaria y los mecanismos de reparación tisular se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar EAP y sus complicaciones⁴⁹. Asimismo, algunos factores epigenéticos y ambientales, como el tabaquismo, la dieta y el estrés, pueden modular la expresión génica y alterar la respuesta inflamatoria mucosa, contribuyendo a la heterogeneidad clínica observada entre los pacientes.

El concepto de interacción huésped-ambiente resulta fundamental para comprender por qué la exposición a un mismo factor agresor no produce consecuencias clínicas equiparables. La presencia simultánea de infección por *H. pylori*, uso de AINE y respuesta inflamatoria exacerbada puede generar un efecto sinérgico que sobrepasa la capacidad defensiva de la mucosa, incrementando de manera significativa el riesgo de úlcera y sangrado gastrointestinal⁵⁰. Este modelo multifactorial refuerza la idea de que la EAP no es el resultado de un único mecanismo, sino de la convergencia de múltiples vías fisiopatológicas.

Desde una perspectiva integral, la inflamación actúa como un modulador crítico del equilibrio entre agresión y defensa mucosa. Cuando la respuesta inflamatoria se mantiene dentro de límites fisiológicos, contribuye a la protección y la reparación tisular; sin embargo, su persistencia o desregulación rompe la homeostasis gastroduodenal y favorece el desarrollo de daño ulcerooso. Este conocimiento ha permitido replantear la EAP como un trastorno dinámico, condicionado por la interacción de factores lumenales, microbianos, inmunitarios y ambientales.

Discusión

La comprensión de la EAP ha tenido una evolución importante a lo largo de las últimas décadas, pasando de un modelo simplificado centrado en la hipersecreción ácida a una visión fisiopatológica global que reconoce el papel central del equilibrio entre los factores de agresión y los mecanismos de defensa de la mucosa gastroduodenal. La evidencia científica reciente ha

demostrado de manera consistente que el ácido clorhídrico, indispensable para la digestión y la defensa frente a los patógenos, no constituye por sí solo el determinante primario del daño a la mucosa^{51,52}.

El análisis conjunto de los mecanismos revisados permite entender la EAP como el resultado de un desequilibrio dinámico, en el cual múltiples factores convergen para superar la capacidad defensiva de la mucosa. En este contexto, *H. pylori* y los AINE emergen como elementos clave no solo por su capacidad de incrementar la agresión mucosa, sino también por su efecto directo sobre los sistemas de protección epitelial y la regulación de la respuesta inflamatoria^{53,54}. Este enfoque explica por qué la erradicación de *H. pylori* y la prevención del daño asociado a AINE han tenido un impacto más significativo en la evolución natural de la enfermedad que la supresión ácida aislada.

Uno de los aportes clave del modelo fisiopatológico actual es el reconocimiento del papel de la susceptibilidad individual del huésped. Los factores genéticos, epigenéticos y ambientales modulan tanto la intensidad de la respuesta inflamatoria como la eficiencia de los mecanismos de defensa mucosa, determinando una amplia heterogeneidad clínica. Esta variabilidad explica por qué algunos pacientes desarrollan EAP complicada, mientras que otros permanecen asintomáticos a pesar de exposiciones similares a factores agresores⁵⁵. Desde esta perspectiva, la EAP deja de considerarse como una enfermedad homogénea y se reconoce como un trastorno multifactorial con expresiones clínicas diversas.

La inflamación crónica representa un lugar central en este marco conceptual. Lejos de ser un fenómeno secundario, la inflamación actúa como un modulador activo del equilibrio mucoso, capaz de amplificar el daño, perpetuar la disfunción de la barrera epitelial y alterar los procesos de reparación tisular. En particular, la interacción persistente de *H. pylori* y el sistema inmunitario del huésped ilustra cómo una respuesta defensiva inicialmente protectora puede transformarse en un factor patogénico cuando se mantiene de manera prolongada o desregulada⁵⁶. Este fenómeno, además de contribuir al desarrollo de úlceras, tiene también implicaciones en la progresión hacia otras patologías gástricas.

Desde el punto de vista clínico, la suma de estos conceptos fisiopatológicos ha permitido replantear las estrategias de manejo de la EAP. El enfoque actual no se limita a la supresión de la secreción ácida, sino que incorpora intervenciones dirigidas a restaurar el

equilibrio mucoso, erradicar agentes etiológicos específicos y minimizar factores que comprometen la defensa epitelial. Este cambio de paradigma resulta en particular relevante en los pacientes con enfermedad recurrente o refractaria, en quienes la persistencia del desequilibrio fisiopatológico explica la limitada respuesta a las terapias convencionales¹⁵.

En conjunto, la evidencia respalda la noción de que la EAP debe entenderse como un proceso dinámico, condicionado por la interacción continua de agresión luminal, mecanismos de defensa mucosa e inflamación modulada por factores del huésped y del ambiente. Este marco conceptual no solo mejora la comprensión de la patogenia, sino que también sienta las bases para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas más individualizadas y efectivas.

Conclusiones

La EAP debe entenderse, a la luz de la evidencia científica actual, como el resultado de un desequilibrio dinámico entre los factores de agresión luminal y los mecanismos de defensa de la mucosa gastroduodenal. Este modelo conjunto supera la perspectiva tradicional centrada solo en la hipersecreción ácida y permite explicar la heterogeneidad clínica, la susceptibilidad individual y la recurrencia de la enfermedad en determinados pacientes.

El ácido clorhídrico y la pepsina, si bien son componentes fisiológicos esenciales, actúan como factores lesivos únicamente cuando los sistemas de protección mucosa se encuentran comprometidos. En este contexto, la infección por *H. pylori* y el uso de AINE desempeñan un papel primordial al alterar de manera directa los mecanismos de defensa epitelial y promover una respuesta inflamatoria persistente que favorece el daño mucoso.

Los mecanismos de defensa de la mucosa, incluyendo la capa de moco y bicarbonato, la integridad epitelial, las prostaglandinas, el adecuado flujo sanguíneo mucoso y la respuesta inmunitaria local, constituyen el principal modulador de la homeostasis gastroduodenal. La disrupción de uno o varios de estos sistemas, ya sea por factores exógenos o por características intrínsecas del huésped, rompe el equilibrio fisiopatológico y condiciona el desarrollo de la EAP.

La inflamación surge como un elemento clave en la patogenia de esta enfermedad, actuando no solo como una consecuencia del daño mucoso, sino también como un factor activo que perpetúa la disfunción de la barrera epitelial y limita los procesos de reparación. La

interacción de factores microbianos, ambientales y genéticos del huésped resulta determinante en la expresión clínica y la evolución de la enfermedad.

Finalmente, la comprensión de la EAP como un trastorno multifactorial y dinámico tiene implicaciones importantes para su abordaje clínico. Este enfoque fisiopatológico sienta las bases para estrategias terapéuticas dirigidas tanto a la supresión ácida como a la restauración del equilibrio mucoso, la erradicación de factores etiológicos específicos y la prevención de la recurrencia, así como para el desarrollo de futuras líneas de investigación orientadas a una medicina más individualizada.

Financiamiento

La autora declara no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. La autora declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. La autora declara que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990;322:909-16.
2. Wright LF, Hirschowitz BI. Gastric acid secretion. *Am J Dig Dis.* 1976;21:409-18.
3. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2009;374:1449-61.
4. Peterson WL, Fendrick AM, Cave DR, Peura DA, Garabedian-Ruffalo SM, Laine L. Helicobacter pylori-related disease: guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med.* 2000;160:1285-91.
5. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984;1:1311-5.
6. Graham DY. Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology.* 1997;113:1983-91.
7. Allen A, Flemström G. Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005;288:C1-19.

8. Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev.* 2008;88:1547-65.
9. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. *Gastroenterology.* 2008;135:41-60.
10. Tarnawski AS, Ahluwalia A, Jones MK. Gastric cytoprotection beyond prostaglandins: cellular and molecular mechanisms of gastroprotective and ulcer healing actions of antacids. *Curr Pharm Des.* 2013;19:126-32.
11. Wallace JL. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. *Am J Med.* 2001;110(Suppl 1A):19S-23S.
12. Sachs G, Shin JM, Howden CW. Review article: The clinical pharmacology of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(Suppl 2):2-8.
13. Levenstein S. Peptic ulcer at the end of the 20th century: biological and psychological risk factors. *Can J Gastroenterol.* 1999;13:753-9.
14. McColl KE. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1597-604.
15. Chan FK, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet.* 2002;360:933-41.
16. Flemström G, Isenberg JI. Gastrointestinal mucosal alkaline secretion and mucosal protection. *News Physiol Sci.* 2001;16:23-8.
17. Allen A. *Gastrointestinal mucus.* Ed: Johnson LR, editor. Physiology of the gastrointestinal tract. 5th ed. Burlington (MA): Academic Press; 2012. p. 1591-616.
18. Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. *Physiol Rev.* 1995;75:155-89.
19. Kauffman GL Jr. Gastric mucus and bicarbonate secretion in relation to mucosal protection. *J Clin Gastroenterol.* 1981;3(Suppl 2):45-50.
20. Playford RJ, Wright NA. Why is epidermal growth factor present in the gut lumen? *Gut.* 1996;38:303-5.
21. Jones MK, Tomikawa M, Mohajer B, Tarnawski AS. Gastrointestinal mucosal regeneration: role of growth factors. *Front Biosci.* 1999;4:D303-9.
22. Petersson J. Nitrate, nitrite and nitric oxide in gastric mucosal defense. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1564-73.
23. El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in Helicobacter pylori associated disease. *Gut.* 2001;48:743-7.
24. Atherton JC. H. pylori virulence factors. *Br Med Bull.* 1998;54:105-20.
25. Wallace JL, McKnight W, Reuter BK, Vergnolle N. NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology.* 2000;119:706-14.
26. Tobey NA, Orlando RC. Mechanisms of acid injury to rabbit esophageal epithelium. Role of basolateral cell membrane acidification. *Gastroenterology.* 1991;101:1220-8.
27. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editores. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and liver disease.* 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016.
28. Peterson WL. The role of acid in upper gastrointestinal haemorrhage due to ulcer and stress-related mucosal damage. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9(Suppl 1):43-6.
29. Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:449-90.
30. el-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology.* 1995;109:681-91.
31. McColl KE, el-Omar E, Gillen D. Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29:687-703.
32. Peek RM Jr, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:28-37.
33. Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 1998;104:413-21.
34. Somasundaram S, Hayllar H, Rafi S, Wigglesworth JM, Macpherson AJ, Bjarnason I. The biochemical basis of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced damage to the gastrointestinal tract: a review and a hypothesis. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:289-99.
35. 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.
36. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62:591-9.
37. Tarnawski AS. Cellular and molecular mechanisms of gastrointestinal ulcer healing. *Dig Dis Sci.* 2005;50(Suppl 1):S24-33.
38. Allen A, Pearson JP. Mucus glycoproteins of the normal gastrointestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1993;5:193-9.
39. Lacy ER, Ito S. Rapid epithelial restitution of the rat gastric mucosa after ethanol injury. *Lab Invest.* 1984;51:573-83.
40. Kato S, Hirata T, Takeuchi K. Nitric oxide, prostaglandin, and sensory neurons in gastric mucosal blood flow response during acid secretion in rats. *Gen Pharmacol.* 1997;28:513-9.
41. Takeuchi K, Amagase K. Roles of cyclooxygenase, prostaglandin E2 and EP receptors in mucosal protection and ulcer healing in the gastrointestinal tract. *Curr Pharm Des.* 2018;24:2002-11.
42. Konturek SJ, Brzozowski T, Majka J, Szlachcic A, Czarnobilski K. Nitric oxide in gastroprotection by sucralfate, mild irritant, and nifedipine. Role of mucosal blood flow. *Dig Dis Sci.* 1994;39:593-600.
43. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: the evolution of a concept. *Redox Biol.* 2015;6:524-51.
44. Crabtree JE. Immune and inflammatory responses to Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;215:3-10.
45. Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of Helicobacter pylori: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol.* 2000;54:615-40.
46. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000;404:398-402.
47. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest.* 2007;117:60-9.
48. Peek RM Jr, Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. *J Pathol.* 2006;208:233-48.
49. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, Pharoah P, Carvalho R, Nabais S, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology.* 2003;125:364-71.
50. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2017;390:613-24.
51. Hunt RH, Howden CW, Jones DB, Burget DW, Kerr GD. The correlation between acid suppression and peptic ulcer healing. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1986;125:22-31.
52. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:528-34.
53. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut.* 2010;59:1143-53.
54. Wallace JL. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *Br J Pharmacol.* 2012;165:67-74.
55. Sonnenberg A, Everhart JE. The prevalence of self-reported peptic ulcer in the United States. *Am J Public Health.* 1996;86:200-5.
56. Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe.* 2014;15:306-16.