

“TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS:
HIPOCLORHIDRIA, *HELICOBACTER PYLORI* Y SIBO.
FISIOPATOLOGÍA Y TRATAMIENTO DIETÉTICO”

*Digestive functional disorders: hypochlorhydria,
Helicobacter pylori and SIBO. Pathophysiology and
dietary treatment*

Revisión Bibliográfica Sistemática

TRABAJO FIN DE GRADO
NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Autor: Alejandro Roldán Martínez

Tutor: Dra. Esmeralda Parra-Peralbo

Curso: 2021/22

Índice

1. Introducción.....	1
2. Objetivos	6
2.1. Objetivo general	6
2.2. Objetivos específicos	6
3. Metodología.....	6
3.1. Diseño de la metodología	6
3.2. Material y metodología utilizada.....	6
4. Resultados y discusión.....	11
4.1. Fisiología del aparato digestivo.....	37
4.2. Hipoclorhidria	39
4.3. <i>Helicobacter pylori</i>	40
4.4. Consecuencias de la hipoclorhidria.....	42
4.5. SIBO	43
4.6. Diagnóstico de la hipoclorhidria	43
4.7. Tratamiento de la hipoclorhidria	44
4.8. Medidas higiénico-dietéticas	45
5. Conclusiones.....	46
6. Bibliografía	50

Resumen

En estado de Hipoclorhidria, con un pH gástrico alcalinizado, la diferencia de pH entre el estómago y el esófago, necesaria para el correcto funcionamiento del cardias, se reduce, lo que puede dar lugar a que se produzca reflujo gastroesofágico.

La Hipoclorhidria puede favorecer la infección por *Helicobacter pylori* y el sobrecrecimiento exagerado de bacterias en el intestino delgado (SIBO) así como infecciones por hongos entre otros trastornos, produciendo inflamación y alteración de la permeabilidad de las mucosas digestivas y alterando la funcionalidad de la Barrera Intestinal.

El uso masivo y sin control de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), la cual aseguraría el pH ácido del estómago, puede favorecer o ser la causa de muchos de estos trastornos.

La dieto-terapia y otras medidas higiénico-dietéticas y ciertos suplementos, como la Betaina Clorhidrato, pueden ser unas buenas armas terapéuticas en estos casos, y así poder reducir la toma de medicamentos que producen tantos efectos secundarios si no se usan de manera adecuada.

Palabras clave: Hipoclorhidria, protector gástrico, Betaina, reflujo y SIBO.

Abstrac

Under a hypochlorhydria scenario, gastric pH value is alkalinized, as a consequence, the difference between the stomach and esophagus pH values, required for the correct functioning of the cardia, disappears, which can lead to gastroesophageal reflux.

Hypochlorhydria can favor *Helicobacter pylori* infection and bacterial overgrowth in the small intestine (SIBO) as well as fungal infections among other disorders, producing inflammation and alteration of the permeability of the digestive mucosa.

The massive and uncontrolled use of proton pump inhibitors (PPIs), which ensure the acid pH of the stomach, may favor or even to be the cause of many of these disorders.

Diet-therapy and other hygienic-dietary measures and certain supplements, such as Betaine Hydrochloride, can be good therapeutic treatments in these cases, and thus be able to reduce the intake of drugs that produce so many side effects, if not used properly.

Keywords: Hypochlorhydria, gastric protector, betaine, reflux, SIBO.

1. Introducción

Los trastornos digestivos se definen como cualquier problema de salud que ocurre en el aparato digestivo. La hipoclorhidria consiste en la disminución de producción de ácido clorhídrico en el estómago, dando lugar a un aumento de pH, provocando la aparición de ciertos síntomas como son las náuseas, eructos, hinchazón y molestia abdominal, y ciertas deficiencias nutricionales. El *Helicobacter pylori* es una bacteria que provoca una inflamación crónica en el estómago, normalmente habita en la parte superior del intestino delgado y cuando hay hipoclorhidria sube al estómago produciendo infección. Y el SIBO (Sobrecrecimiento Bacteriano en el Intestino Delgado) aparece cuando se produce un aumento fuera de lo normal de la población bacteriana, sobre todo de bacterias que normalmente no se encuentran en esa parte del tubo digestivo (37).

Según la SEPD (Sociedad Española de Patología Digestiva) la incidencia de las enfermedades digestivas llega al 45%. En cuanto a la Hipoclorhidria, la incidencia llega a un 30% de la población, sobre todo a los mayores de 60 años, el SIBO hasta un 15 %, y el *Helicobacter pylori* hasta un 50% (37).

El Sistema Nervioso Autónomo o Vegetativo se divide funcionalmente en dos: Sistema Nervioso Autónomo Parasimpático y Sistema Nervioso Autónomo Simpático. Entre ellos tienen funciones opuestas y complementarias, es quizás la máxima expresión de las funciones duales biológicas. Las funciones del Simpático están mediadas por la adrenalina y noradrenalina y favorece las funciones de alerta, lucha y huida. Activa el ritmo cardíaco y respiratorio y el aporte de nutrientes a los músculos, entre otras funciones. Las funciones del Parasimpático están mediadas por la acetilcolina y favorecen las funciones de relajación disfrute, sueño y digestión entre otras. De todas ellas en este trabajo se deben de considerar la secreción de las enzimas digestivas: gástricas y hepatobiliares, y del ácido clorhídrico para conseguir una digestión correcta de los alimentos. Cuando esta situación se cronifica, las personas que lo padecen, mantienen una hiperactivación del simpático y una hipofunción del parasimpático, que conduce a una reducción de la secreción de ácido clorhídrico y pepsina, que tiene como consecuencia una Hipoclorhidria (37).

Algunas de las posibles causas de los trastornos digestivos podrían ser un estilo de vida inadecuado, el estrés mantenido durante mucho tiempo, una alimentación basada en productos procesados de mala calidad nutricional, un exceso en la cantidad y frecuencia de alimentos ingeridos a lo largo del día, una microbiota dañada por nuestros hábitos, poca ingesta de agua, abuso de los llamadas refrescos y el realizar poco ejercicio físico (37).

La digestión es un proceso que comienza en la cavidad oral mediante la masticación, donde junto con la saliva se produce el bolo alimenticio. Una vez se inicia el proceso de deglución, este pasa al esófago (pH por encima de 6), y a través del cardias llegará al estómago (pH de 1 a 3) donde se producirá la digestión de las proteínas gracias a la acción del ácido clorhídrico y

de la pepsina. Una vez en el intestino delgado (pH entre 5 y 7) tendrá lugar la digestión de las grasas, de los hidratos de carbono fundamentalmente, mediante las enzimas biliares y pancreáticas, y por último en el intestino grueso (pH alrededor de 8) dará lugar a la absorción de nutrientes (como aminoácidos, vitaminas, minerales, lípidos y carbohidratos) y agua que con la acción de la flora bacteriana de esta parte del intestino, se producirá la digestión de la fibra alimentaria. Una vez terminado todo este proceso, dará lugar la consolidación y formación de las heces, las cuales se eliminarán a través del ano. (37)

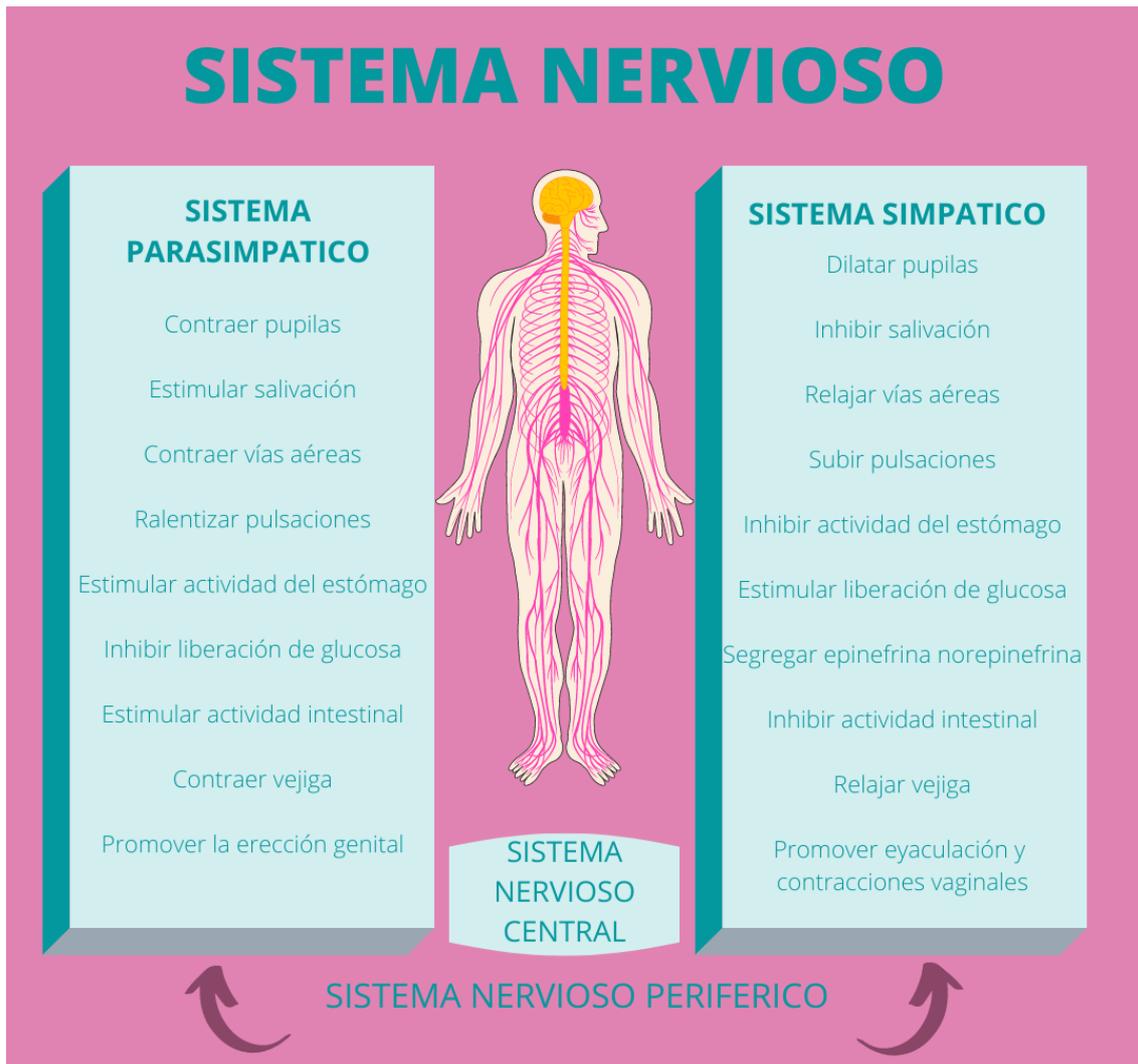


Figura 1: Influencia del estilo de vida sobre la activación mantenida del Simpático-adrenérgico. Elaboración propia.

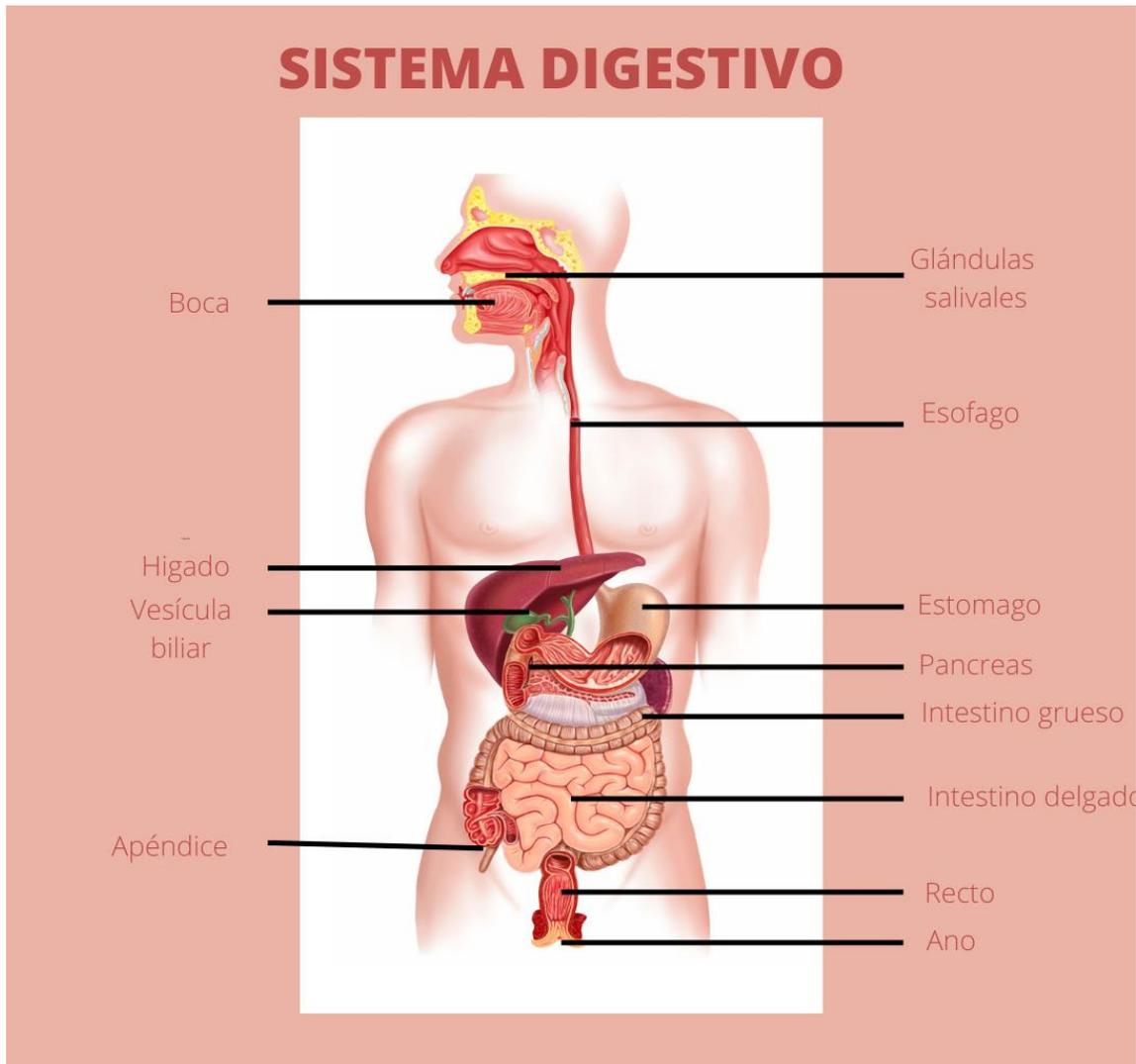


Figura 2. Esquema del aparato digestivo. Elaboración propia.

El pH gástrico ideal debe ser de alrededor de 2. El pH del esófago debe ser de alrededor de 6. El límite y la unión del esófago y estómago se realiza a través de un esfínter, el esfínter esofágico inferior, que se llama cardias. La diferencia de pH sirve de estímulo para cerrar el cardias, y evitar el reflujo gastroesofágico. (37)

El uso masivo y sin control de los Inhibidores de la bomba de protones puede ser la causa de muchos de estos trastornos digestivos. El estado de alerta y el estrés emocional crónicos, causados por el ritmo de vida actual, también pueden ser causas de la hipoclorhidria, ya que el sistema nervioso vegetativo o autónomo y el sistema nervioso entérico, que controlan la secreción de ácido clorhídrico y enzimas digestivas, se alteran con los estados emocionales negativos simpaticotónicos. (6) (13)

Durante un estado de hipoclorhidria, al no mantenerse una diferencia correcta de pH entre estómago (pH 1 a 3) y esófago (pH por encima de 5 a 6), puede desencadenarse una incompetencia del esfínter inferior de esófago, llamada cardias, que comunica y separa estas dos vísceras, y ser la causa del reflujo gastroesofágico que se produce en muchas de estas personas que acuden a consulta en busca de ayuda. (6) (15) (20)

El *H. pylori* necesita un ambiente que no sea tan ácido como en el que hay en un estómago normal. En la hipoclorhidria, el pH gástrico se alcaliniza, y ese cambio favorece que el *H. Pylori* emigre desde el duodeno al estómago infectándolo. (15) (22) (23)

La hipoclorhidria altera la absorción de ciertos nutrientes esenciales como son el hierro, la vitamina B12 y la vitamina C debido a que estos necesitan de un medio ácido para ser absorbidos correctamente. (4) (16) (17)

Cuando el bolo alimenticio, que llega al intestino delgado, no tiene suficiente ácido clorhídrico, puede favorecer el crecimiento exagerado de bacterias en el intestino delgado, lo cual produce una inflamación y una alteración de la permeabilidad de la mucosa del intestino y alteración de la barrera intestinal, favoreciendo el paso de “trozos de proteínas” sin terminar de digerir y de restos de membranas bacterianas (lipopolisacáridos) que producen una hiperreactividad del sistema inmunitario, con una liberación endógena de histamina y otras sustancias proinflamatorias que puede dar origen a intolerancias alimentarias y enfermedades autoinmunes (3) (25) (27) (28).

La dietoterapia y otras medidas higiénico-dietéticas pueden ser unas buenas armas terapéuticas en estos casos, y así poder reducir la toma de medicamentos que producen tantos efectos secundarios, si no se usan de manera adecuada. (1) (8) (14) (30) (32)

Además se puede usar la Betaina Clorhidrato, que es un suplemento indicado para corregir la hipoclorhidria. (11) (18) (29) (31)

Cada día hay más personas que sufren trastornos funcionales del aparato digestivo por diversos motivos, y muchos de estos pacientes no tienen un tratamiento médico o dietético-nutricional global adecuado a su problema.

Muchos de ellos están mal diagnosticados, y también mal tratados, ya en muchas ocasiones se aconsejan tratamientos sintomáticos, sin tener en cuenta la etiología multifactorial. Estos tratamientos sintomáticos no terminan de curar el proceso etiológico, y la dependencia del tratamiento a largo plazo, puede favorecer la aparición de efectos secundarios, muchos de los cuales se tratan como si fueran otros procesos no relacionados con la yatrogenia, debido al mal uso de medicamentos y al avance de la propia enfermedad.

En este sentido, la síntesis de la evidencia disponible sobre el tema en cuestión es fundamental, con el fin de que los distintos profesionales clínicos ejerzan una práctica basada

en la evidencia que asegure un tratamiento adecuado holístico, en lugar de promover el uso masivo y sin control de los llamados “protectores gástricos”, ya que estos pueden ser la causa o favorecer la aparición de muchos de estos trastornos.

Teniendo en cuenta lo anterior, los vacíos de este trabajo como áreas que deberían ser exploradas, serían en los siguientes puntos:

- No se tiene en cuenta ni se le da el valor adecuado al estilo de vida de hoy en día.
- El estado de alerta y el estrés mantenido en el tiempo, que supone un desequilibrio en la balanza del Sistema Nerviosa Vegetativo Simpático/Parasimpático, alterando de forma crónica las secreciones digestivas necesarias para una correcta digestión y funcionamiento global del aparato digestivo.
- El abuso de comidas procesadas con demasiados productos artificiales, carentes de “comida de verdad” y pobres en nutrientes de calidad, que no son reconocidos como alimentos reales por el sistema inmune y que favorece un estado inflamatorio de bajo grado.
- La importancia que puede tener el comer demasiado y demasiadas veces al día.
- El no tener una adecuada relación con la microbiota a la que, por un lado dañamos con nuestro estilo de vida y por otro lado no la nutrimos ni cuidamos, como un órgano más, que es, de vital importancia para nuestra salud.
- El tomar demasiadas bebidas artificiales y poca agua.
- El tener una vida sedentaria alejada de la naturaleza hace que nuestro organismo este necesitado de movimiento.
- El no respetar una cronobiología adecuada en lo que respecta a sueño/vigilia y ritmo solar.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto anteriormente se formula la siguiente pregunta de investigación:

¿Podría la hipoclorhidria estar relacionada con los trastornos funcionales digestivos como el reflujo gastro esofágico, infección por *Helicobacter pylory*, SIBO (sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado), alteraciones de la permeabilidad intestinal, e intolerancias alimentarias?

A continuación, se presentan los objetivos y la metodología realizada en este trabajo. Por un lado, los objetivos divididos entre el objetivo principal y aquellos objetivos específicos, y por otro lado la metodología utilizada, con la búsqueda bibliográfica llevada a cabo, y con los diferentes criterios de ejecución para realizarla. Seguidamente, se presentan los resultados obtenidos de la búsqueda sistemática, así como su interpretación y discusión. Y por último se presentan las diferentes conclusiones del trabajo, junto con una reflexión personal y las posibles futuras líneas de investigación.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

Revisar cuales son los síntomas, la fisiopatología, el diagnóstico de la hipocloridria y las medidas higiénico-dietéticas para un abordaje terapéutico adecuado.

2.2. Objetivos específicos

- Revisar las causas que conducen a una situación de hipoclorhidria en el estómago.
- Revisar qué síntomas produce la hipoclorhidria.
- Revisar que intervenciones pueden mejorar este trastorno.

3. Metodología

3.1. Diseño de la metodología

Este trabajo consiste en una revisión sistemática bibliográfica, de distintos medios científicos actuales y verificados como revistas, artículos, libros y entrevistas, con el objetivo principal de poder revisar cuales son los síntomas, la fisiopatología, el diagnóstico y las medidas higiénico-dietéticas para un abordaje terapéutico correcto. Y gracias a todos los artículos que se han obtenido mediante las distintas bases de datos que existen, se ha podido realizar este trabajo, quedando reflejado todo lo expuesto mediante referencias.

Una revisión bibliográfica se define como una operación documental que se va a encargar de recopilar un conjunto de documentos, artículos o referencias bibliográficas que se publican en todo el mundo y tratan sobre un mismo tema, y en este caso la búsqueda de dichos documentos se realizó durante los meses de noviembre y diciembre del 2021 y enero del 2022. Por lo tanto, va a ser de carácter retrospectivo ya que la información que aporta es sobre un periodo de tiempo determinado, ya pasado. (36)

3.2. Material y metodología utilizada

La búsqueda bibliográfica para la realización de este trabajo se ha realizado mediante la consulta de varias bases de datos muy importantes. Los nombres de estas bases de datos son Medline, Pubmed, Medes y Dialnet Plus. La idea principal era la de hacer búsquedas en más bases de datos que las de Medline y Pubmed.

En Dialnet plus, en una primera lectura aparecieron dos artículos que podían ser interesantes, pero tras la lectura crítica se tuvieron que descartar ya que no cumplían los requisitos que se buscaban para este trabajo.

También se pretendió utilizar una base de datos española como la de Medes, donde incluso tras la lectura crítica podíamos haber aprovechado un artículo que era de gran interés para el tema a tratar en este trabajo, pero cuando volvimos a intentar utilizarlo, solo aparecía un resumen de este. Intenté solucionarlo con la biblioteca, me comentaron que había ocasiones que no se tenían acceso a todos los artículos, aun así, estuve en contacto con ellos y les mandé el enlace del resumen del artículo para ver si ellos podían ayudarme a encontrar el original, pero no fue posible, por lo que hubo que descartarlo también.

Tras tener claro cuál iba a ser la pregunta de investigación, ésta se transformó en palabras clave, utilizando para ello un lenguaje documental más exacto mediante el empleo de tesauros. Utilicé la web especializada de descriptores mediante la cual se relacionaron los términos que posteriormente usaría en un lenguaje más común para obtener aquellos descriptores en ciencias de la salud que más me interesaron, y posteriormente mediante los términos MeSH, que fueron los que utilicé en la búsqueda final.

La palabra principal de búsqueda ha sido hipoclorhidria que se ha ido combinando con una serie de palabras clave que son protector gástrico, Betaina, reflujo, SIBO, dispepsia.

Criterios de inclusión de estudio

A continuación, se detallan los criterios de inclusión realizados para hacer este trabajo:

- Se eliminaron aquellos artículos que no tenían el texto completo.
- Se eliminaron aquellos artículos que tuvieran una antigüedad mayor a 15 años.
- Se eliminaron aquellos artículos que no fueran de interés para este.
- Se eliminaron aquellos artículos que venían repetidos entre las distintas bases de búsqueda utilizadas.
- Se eliminaron aquellos artículos a los que solo se podía acceder a su resumen.
- No se filtraron en cuanto al tipo de estudio, por ello se incluyeron artículos de distintos tipos como revisiones bibliográficas, estudios de cohortes, ensayos clínicos.
- Idioma: no hubo ningún tipo de restricción en cuanto al idioma de los artículos. La gran mayoría son en inglés.

Criterios de exclusión de estudio:

Los criterios utilizados para excluir estudios se citan a continuación:

- Se eliminaron aquellos artículos que no eran de interés para el tema de este trabajo.
- Se eliminaron aquellos estudios que relacionaba el tema en cuestión con otras enfermedades no de interés para este trabajo.

BASE DE DATOS	DESCRIPTORES	OPERADORES	Nº RESULTADOS TOTALES	Nº RESULTADOS TRAS LEER EL RESUMEN	Nº RESULTADOS TRAS LECTURA CRÍTICA (FINALES)
Medline	Hypochlorhydria	OR	1268	32	17
	Gastric protector	AND			
	Betaine				
	Reflux esophagitis				
	SIBO				
	Dyspepsia				
	Adults				
Pubmed	Hypochlorhydria, Betaine	AND	10	4	3
Medline	Hypochlorhydria, reflux	AND	60	10	1
Medes	Reflujo, protector gástrico	AND	2	2	0
Medline	Gastric, hypochlorhydria, diagnosis	AND	155	12	1
Dialnet plus	Hipoclorhidria		8	2	0

Tabla 1. Estrategia de búsqueda y resultados. Elaboración propia.

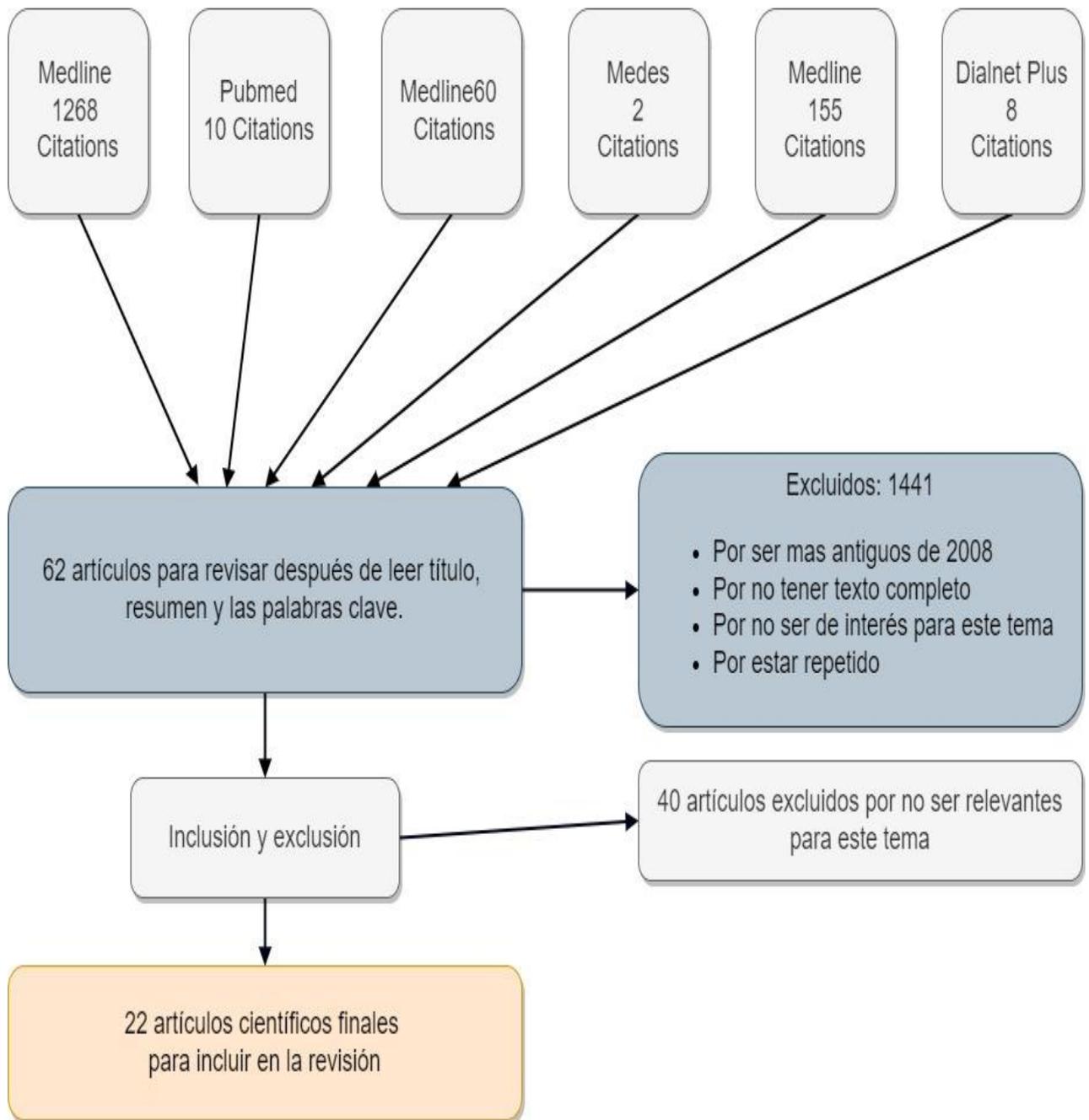


Figura 3. Diseño del estudio y metodología. Elaboración propia

Como se puede observar tanto en la tabla 1 de la página anterior como en el diagrama 1 situado en la parte superior de esta página, se han llevado a cabo diferentes búsquedas, con el propósito de poder obtener una información más variada y distinta respecto al tema que ocupa este trabajo.

En una primera búsqueda, se utilizó la base de datos Medline, se usaron como conectores u operadores booleanos AND y OR, y como descriptores las palabras Hypochlorhydria, Gastric Protector, Betaine, Reflux Esophagitis, SIBO, Dyspepsia, Adults. Se obtuvieron un gran número de artículos, para ser exactos 1268.

Tras este primer resultado de búsqueda se eliminaron la gran mayoría de los artículos, ya que muchos de ellos se desviaban mucho de nuestro trabajo y objetivos de estudio. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión explicados anteriormente, nos quedamos solamente con 32 artículos tras leer el resumen de todos ellos, y de los cuales, al final solo nos interesarían 17 de ellos tras la lectura crítica.

En una segunda búsqueda, se utilizó la base de datos Pubmed, se usó como conector u operador booleano AND, y como descriptores las palabras Hypochlorhydria y Betaine. Se obtuvieron 10 artículos, de los cuales se eliminaron 6 artículos tras realizar los criterios de inclusión y exclusión, ya que no nos interesaban por desviarse del objetivo de este trabajo al leer el resumen de todos ellos. Y tras la lectura crítica, nos quedamos con 3 finales a utilizar en este trabajo.

En una tercera búsqueda, volvimos a utilizar como base de datos Medline, se usó como operador AND y como descriptores las palabras Hypochlorhydria y Reflux. Se obtuvieron un total de 60 artículos, los cuáles tras leer el resumen de todos ellos y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se quedaron en 10 posibles artículos interesantes, pero que, tras leer la lectura crítica, solo nos quedamos con 1 de ellos porque los demás se alejaban del objetivo de estudio de este trabajo o porque estaban repetidos.

En una cuarta búsqueda, quisimos utilizar un base de datos española, Medes, se usó como operador AND y como descriptores Reflujo y protector gástrico. Se obtuvieron 2 artículos que podría ser interesante una vez leído el resumen, pero uno de ellos no era relevante para el objetivo de estudio de este trabajo y del otro artículo no se pudo acceder al texto completo, por lo que al final no se pudo utilizar ninguno de esta base de datos.

En una quinta búsqueda se volvió a utilizar como base de datos Medline, se usó como operador AND y como descriptores las palabras Gastric, Hypochlorhydria y diagnosis. Se obtuvieron un total de 155 artículos, de los cuales se eliminaron la gran mayoría ya que se desviaban del objetivo de nuestro trabajo. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, nos quedamos con un total de 12 artículos tras la lectura del resumen. De los cuales, tras la lectura final, solo nos sirvió 1 artículo para poder utilizar en este trabajo.

Por último, en una sexta búsqueda, se quiso utilizar otra base de datos que no fueran ni Medline ni Pubmed, y se utilizó Dialnet Plus, como operadores And y como palabra clave solo se utilizó Hipoclorhidria. Aparecieron un total de 8 artículos, que tras la primera lectura de resumen y aplicar los criterios de inclusión y exclusión solo quedaron dos artículos. Al final, tras la lectura final de ambos, ninguno de los dos fue válido para utilizarse en este trabajo.

Además de estos artículos, he utilizado otros que he podido encontrar haciendo una búsqueda más exhaustiva, mirando la bibliografía de estos mismos artículos, y viendo que podían ser de gran interés para este trabajo.

4. Resultados y discusión

Los estudios que he encontrado para la realización de este trabajo no son multicéntricos, ya que han sido realizados en solo un centro. Los tipos de estudios son muy variados. Hay diferentes estudios experimentales (2) (3) (5) (8) (11) (14) (16) (19) (21) (26) (27) (29) (31), estudios de cohortes prospectivos (12) (15) (20), casos clínicos (7) (9), un estudio cruzado aleatorizado (18) y varios estudios descriptivos (1) (4) (6) (10) (13) (17) (23) (24) (25) (28) (30) (32) (33).

Estos artículos están realizados en diferentes países, en Estados Unidos (1) (3) (4) (6) (7) (8) (9) (11) (14) (18) (23) (25) (29) (30) (31) (33), en Reino Unido (15) (26) (27), en Japón (5) (12) (20) (22), en Alemania (16) (24) (28), en Ucrania (19), en República Checa (10), en Taiwán (21), en Eslovenia (17), en Polonia (13), en Austria (2), y en Italia (32)

A continuación, se presenta la tabla de resultados con todos los artículos mencionados anteriormente.

Título	Autores	Año	Objetivo del Estudio	Método	Diseño	Ámbito o Población	Resultados	Conclusiones
Characteristics of the Human Upper Gastrointestinal Contents in the Fasted State Under Hypo- and A-chlorhydric Gastric Conditions Under Conditions of Typical Drug – Drug Interaction Studies (8)	Chara Litou. Maria Vertzoni. Constantinos Goumas. Vassilis Vasdekis. Wei Xu. Filippos Kesisoglou. Christos Reppas.	2016	Consiste en evaluar la consecuencia de reducir la secreción de ácido gástrico tras la administración de dos agentes reductores de este ácido.	Estudio experimental en humanos, exactamente consistió en un estudio cruzado de tres fases	Se realizaron 3 fases. La fase I no se administra tratamiento farmacológico. Fase II se administra pantoprazol. Fase III se administra famotidina.	Se eligieron a 8 varones sanos mayores de edad, que tenía que estar previamente en ayunas durante 12 horas.	Se redujo el ácido gástrico, su capacidad amortiguadora, la concentración de iones de cloruro, la osmolaridad y la tensión superficial. Aumento el pH en la parte superior de intestino delgado. Por lo que el mecanismo que produce la reducción de la secreción ácida es importante para su capacidad amortiguadora en el estómago y para la tensión superficial en la parte superior del intestino.	En situación de ayuno, la disminución de la secreción ácida afecta a la parte superior del intestino, influyendo en el rendimiento de algunos productos o fármacos.

<p>Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of Helicobacter pylori-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. (15)</p>	<p>Bryony N Parsons. Umer Z Ijaz. Rosalinda D'Amore. Michael D Burkitt. Richard Eccles. Luca Lenzi. Carrie A Duckworth. Andrew R. Moore. Laszlo Tiszlavicz. Andrea Varro. Neil Hall3. D Mark Pritchard</p>	<p>2017</p>	<p>Investigar si la microbiota en H. Pylori favorece que se produzca tumores gástricos por una secreción reducida de ácido gástrico.</p>	<p>Estudio de cohortes prospectivo</p>	<p>Se seleccionaron 95 muestras de biopsias gástricas de un total de 1400, a los que se les realizó una endoscopia gastrointestinal de la parte superior.</p>	<p>Se seleccionaron a 95 pacientes y se dividieron en grupos con estómago normal, tratados con IBP, gastritis por H. pylori, gastritis atrófica por H. pylori y por gastritis atrófica autoinmune de una cohorte de un total de 1400.</p>	<p>Los estómagos normales y los pacientes tratados con IBP presentaron una diversidad microbiana alta. Aquellos con gastritis atrófica autoinmune también tenían una diversidad microbiana alta, pero con mayores cantidades de Streptococcus. La colonización de H. pylori tenía una reducida diversidad microbiana. La gastritis atrófica inducida por H. pylori tuvo menor cantidad y diversidad bacteriana. Por otro lado, la gastritis atrófica autoinmune presentó mayor cantidad bacteriana y una diversidad comparable a los estómagos normales.</p>	<p>El <i>H. pylori</i> y la hipoclorhidria producen cambios en la abundancia de bacterias gástricas, y en raras ocasiones producen pérdida o ganancias de bacterias. El uso de IBP no altera demasiado la microbiota pero sus concentraciones de gastrina son comparables a la de pacientes con gastritis atrófica provocada por H. pylori. La gastritis atrófica autoinmune presenta un patrón microbiano diferente a los que presentan gastritis atrófica inducida por H. pylori. El desarrollo de cáncer gástrico es multifactorial.</p>
--	--	-------------	--	--	---	---	--	---

<p>Consequences of Hypoacidity Induced by Proton Pump Inhibitors a Practical Approach (10)</p>	<p>Rychlíčková J. Ústavní lékárna. Masarykův onko. Brno ústav. LF MU Brno</p>	<p>2018</p>	<p>Conocer los efectos adversos y el mecanismo de los IBP en situaciones de larga duración con hipergastrinemia e hiperacidez. Además de los cambios relacionados con la posible disminución de la absorción de los medicamentos</p>	<p>Estudio descriptivo</p>	<p>.</p>		<p>Los IBP producen cambios en el pH, influyendo en la ionización del fármaco y en la velocidad de solubilidad. Cuanto más bajo sea el pKa (que son los valores del pH en los que están en equilibrio las fracciones de fármaco, tanto ionizado como no ionizado) menor absorción se producirá.</p>	<p>Los fármacos llamados inhibidores de la tirosina quinasa tienen una solubilidad limitada, la cual va a depender del pH. Hay ciertos efectos secundarios que se dan en los IBP, como cambios en la absorción de medicamentos. Los IBP son muy comunes en pacientes con cáncer pudiendo provocar interacción farmacológica.</p>
--	---	-------------	--	----------------------------	----------	--	---	--

<p>Cutoff Serum Pepsinogen Values for Predicting Gastric Acid Secretion Status. (12)</p>	<p>Katsunori Iijima. Tomoyuki Koike. Yasuhiko Abe. Tooru Shimosegawa</p>	<p>2014</p>	<p>Consiste en establecer puntos de corte que se han apropiados de pepsinógeno sérico para poder predecir el estado de secreción de ácido gástrico.</p>	<p>Estudio cohortes prospectivo</p>	<p>Se midió la secreción de ácido gástrico con una prueba endoscópica (de gastrina) y además se midieron aquellos valores del pepsinógeno sérico y el anticuerpo sérico H. Pylori Ig G. Una vez relacionado la secreción de ác. Gástrico y el pepsinógenos realizaron análisis para ver los punto de corte más adecuados de pepsinógeno para la secreción de ác. gástrico, como la hipoclorhidria y la hiperclorhidria</p>	<p>Un total de 627 participantes, todos japoneses, se midieron la secreción de ácido gástrico con una prueba endoscópica de gastrina, los valores de pepsinógeno sérico y en anticuerpo H. pylori Ig G. 430 fueron positivos para H. pylori 197 fueron negativos.</p>	<p>El pepsinógeno I/II y el I tienen la mejor correlación de secreción de ácido gástrico en sujetos <i>H. pylori</i>, tanto positivos como negativos. La proporción sérica fue de gran utilidad para poder demostrar el estado de secreción de ác. Gástrico con una precisión diagnóstica muy buena, y esta precisión fue aún mejor después de estratificar a los individuos por infección de <i>H. pylori</i>. Por otro lado, la estimación de niveles de ác. gástrico medido con pepsinógeno sérico será importante para estimar los riesgos de enfermedades del tracto gastrointestinal superior.</p>	<p>Hay valores de pepsinógeno sérico que nos sirven para predecir el estado de secreción de ácido gástrico con una precisión muy alta. La secreción gástrica es un determinante primario para que se desarrollen ciertas enfermedades en el tracto gastrointestinal superior.</p>
--	--	-------------	---	-------------------------------------	--	---	--	---

Gastric hypochlorhydria is associated with an exacerbation of dyspeptic symptoms in female patients (20)	Wataru Iwai • Yasuhiko Abe • Katsunori Iijima • Tomoyuki Koike • Kaname Uno • Naoki Asano • Akira Imatani • Tooru Shimosegawa	2013	Poder evaluar la relación entre la secreción de ác. Gástrico, los síntomas dispépticos y el género.	Estudio cohortes prospectivo	Evaluación mediante un cuestionario de síntomas	89 pacientes ambulatorios con síntomas dispépticos, varones con una edad media de 55,6 años.	Las mujeres tienen más síntomas que los hombres en cuanto a dolor epigástrico, dismotilidad y reflujo se refiere, aunque en las dos últimas no hay tantas diferencias.	El sexo y la hipoclorhidria gástrica está fuertemente asociado a una mayor dispepsia.
H.pylori CagL-Y58/E59 Prime Higher Integrin a5b1in Adverse pH Condition to Enhance Hypochlorhydria Vicious Cycle for Gastric Carcinogenesis (21)	Yi-Chun Yeh. Hsiu-Chi Cheng. Hsiao-Bai Yang. Wei-Lun Chang. Bor-Shyang Sheu	2013	Si la hipoclorhidria está involucrada en promover la carcinogénesis gástrica.	Estudio experimental, ensayo in vitro.	Comparación de proporción de pepsinógeno I/II (indicador de acidez gástrica) con la expresión de la integrina gástrica.	Se realizó en 172 pacientes que se encuentran infectados por H. pylori y que presentan diferentes riesgos de cáncer.	Hay un mayor cebado de la integrina 581 del H. pylori en condiciones de hipoclorhidria. En los pacientes infectados por H. pylori con alta proporción de pepsinógeno tuvieron expresiones gástricas de integrina más altas.	El H. pylori presenta una integrina más alta, aún con un pH adverso puede mejorar el círculo vicioso de la hipoclorhidria en casos de carcinogénesis gástrica, por lo que hay que descubrirlo cuanto antes para favorecer su erradicación.

<p>Helicobacter pylori infection and hypochlorhydria in Zambian adults and children: Asecondary data análisis. (26)</p>	<p>Phoebe Hodges. Paul Kelly. Violet Kayamba.</p>	<p>2021</p>	<p>Aclarar la prevalencia de la hipoclorhidria que aumenta la posibilidad de padecer diarrea, déficit de hierro y cáncer gástrico.</p>	<p>Estudio experimental, con estudios de análisis secundarios.</p>	<p>Se incluyeron datos de 5 estudios que fueron realizados en la Universidad de Lusaka, en todos se realizó una esofagogastro-duodenoscopia y se utilizaron cuestionarios para tener información de los propios pacientes.</p>	<p>Se estudian a 597 individuos, de los cuales 487 son adultos, y 110 son niños.</p>	<p>La hipoclorhidria afectó al 53% de los adultos y 31% de los niños. El VIH en el 41% de los adultos y el 11% de los niños. El H. pylori estuvo en 366 sujetos, 93% adultos y 6% niños fueron seropositivos. En el análisis univariado, la hipoclorhidria se asoció con la seropositividad del VIH y la seropositividad para anticuerpos frente al Helicobacter pylori. Sin embargo, en análisis multivariado, el H. pylori se asoció con la hipoclorhidria, dejando fuera la posible exposición a IBP.</p>	<p>La hipoclorhidria es habitual en esta población, con un factor determinante que es el H. pylori. Los niños que son seronegativos no suelen tener hipoclorhidria. Todo esto influye en el riesgo de cáncer gástrico y otras condiciones de salud.</p>
---	---	-------------	--	--	--	--	--	---

<p>How Helicobacter pylori infection controls gastric acid secretion (23)</p>	<p>Adam J. Smolka • Steffen Backert</p>	<p>2012</p>	<p>Relación de la hipoclorhidria con otras afecciones, y averiguar si el H. pylori puede controlar la secreción de ácido gástrico.</p>	<p>Estudio descriptivo</p>			<p>El H. pylori es el responsable de la infección del 50% de la población en todo el mundo. Siendo responsable de causar en los individuos que lo padecen enfermedades gástricas, alguna muy graves. Se caracteriza por colonizar las mucosas más ácidas del estómago.</p>	<p>Una de las principales causas de que se produzca la enfermedad de la úlcera péptica es el H. pylori. Sin embargo, hay otras muchas personas que lo tienen durante muchos años y no desarrollan ninguna clínica adversa, por lo que sugiere que en estos individuos el H. pylori puede darles una protección contra el reflujo.</p>
---	---	-------------	--	----------------------------	--	--	--	---

<p>Hypochlorhydria-Induced Calcium Malabsorption Does Not Affect Fracture Healing but Increases Post-Traumatic Bone Loss in the Intact Skeleton (16)</p>	<p>Melanie Haffner-Luntzer. Aline Heilmann. Verena Heidler. Astrid Liedert. Thorsten Schinke. Michael Amling. Timur Alexander Yorgan. Annika vom Scheidt. Anita Ignatius</p>	<p>2016</p>	<p>Saber si en situaciones de hipoclorhidria, la absorción de calcio se ve afectada. Y si esta afecta a la curación de fracturas.</p>	<p>Estudio experimental en animales</p>	<p>Se realizó mediante ratones que simulaban una hipoclorhidria gástrica, haciéndoles deficientes del receptor que estimula la secreción ácida.</p>	<p>Se realizó el estudio en animales, más concretamente en ratones, para poder observar los efectos del calcio en situaciones de hipoclorhidria ante una fractura.</p>	<p>La suplementación con calcio en estos casos en los que se había producido una fractura sirvió para mantener la masa ósea y mejorar la curación de esta fractura en individuos que están sanos, Efecto limitado en situaciones de hipoclorhidria gástrica, por disminución en la malabsorción del calcio.</p>	<p>Cuando se produce malabsorción de calcio producida por un estado de hipoclorhidria, este se moviliza desde el esqueleto que está intacto hacia el que esté fracturado. Los pacientes con hipoclorhidria, que usan desde hace mucho los IBP tienen mayor riesgo de padecer osteoporosis y de sufrir una fractura.</p>
--	--	-------------	---	---	---	--	---	---

<p>Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? (4)</p>	<p>Andrea L Betesh, Carol A Santa Ana, Jason A Cole, and John S Fordtran</p>	<p>2015</p>	<p>Conocer si la anemia por falta de Fe es debido a la aclorhidria. Busca determinar si la aclorhidria causa un balance de hierro negativo.</p>	<p>Estudio descriptivo</p>			<p>Se midieron las secreciones de ác. Gástrico tras una estimulación máxima, la aparición de hipoclorhidria grave fue muy alta en pacientes con anemia por falta de hierro, y en algunos pacientes la supuesta aclorhidria precedió en el tiempo al desarrollo de la deficiencia de Fe.</p>	<p>No hay evidencia de que la anemia por deficiencia de hierro cause gastritis o de que la deficiencia de hierro favorezca el desarrollo de aclorhidria, pero si que los pacientes con aclorhidria tenían malabsorción de Fe no hemo, que persistió incluso después de la anemia por deficiencia de hierro.</p>
---	--	-------------	---	----------------------------	--	--	---	---

Long-Term Acid Inhibition: Benefits and Harms (17)	AM DC Rogaška, Rogaška Slatina, Slovenia	2011	Efectos de los IBP a largo plazo	Estudio descriptivo			El uso prolongado de IBP puede dar lugar a hipoclorhidria, hipergastremia y aumentar el riesgo de infecciones, deficiencias nutricionales e interacción entre fármacos.	En enfermedades relacionadas con el ácido, los inhibidores de la bomba de protones son seguros y eficaces, aunque se necesitan hacer más estudios para ver los efectos reales de estos, en cuanto a anemia, osteoporosis y fracturas óseas se refiere. También pueden estar relacionados con aumentos de riesgo de infecciones pulmonares o entéricas, formación de pólipos o tumores o que aumente el riesgo de eventos cardiovasculares, pero para todo ello también hacen falta más estudios que lo evidencien.
--	--	------	----------------------------------	---------------------	--	--	---	--

Overuse of proton pump inhibitors (13)	Dorota Książdyn a. Adam Szelağ. Leszek Paradowski	2015	Observa lo que ocurre con el uso excesivo de IBP	Estudio descriptivo			Se produce la inhibición de secreción de ác. Clorhídrico por el uso de IBP, causando hipoclorhidria, lo que puede dar lugar a que estos pacientes produzcan una hipersecreción de ác. clorhídrico de rebote. Por lo que, como resultado, un tratamiento crónico inapropiado aumenta el riesgo de que se produzcan efectos secundarios.	Se debe de recomendar en estos casos realizar un enfoque razonable para dar una pauta correcta según sus indicaciones, la dosificación y el régimen de tratamiento con IBP en cada paciente de forma individual según su clínica.
--	---	------	--	---------------------	--	--	--	---

The Intriguing Relationship of Helicobacter pylori Infection and Acid Secretion in Peptic Ulcer Disease and Gastric Cancer. (24)	P. Malfertheiner	2011	Conocer si en la enfermedad ulcerosa péptica y en el cáncer gástrico está relacionada con la infección por Helicobacter Pylori y por la secreción ácida.	Estudio descriptivo		Se compararon los estudios de Marshall y Morris, donde ambos tuvieron síntomas dispépticos con presencia de vómitos y nauseas. Se realizó pruebas endoscópicas con biopsia para observar la inflamación de la mucosa. Si la gastritis va acompañada de hipoclorhidria se asocia a mayor riesgo de cáncer gástrico, mientras que si va acompañada de hiperclorhidria puede dar lugar a enfermedad ulcerosa duodenal. En todo esto, el H. Pylori produce una inflamación crónica de la mucosa gástrica contribuyendo a la secreción de ácido gástrico de una manera distinta.	La secreción de ác. gástrico esta relacionada con la distribución del H. Pylori a lo largo del estómago y con la gastritis, que si el ácido aumenta el riesgo de desarrollo de uranio empobrecido es mayor, y por otro lado que si la secreción de ácido está muy alterada, aumenta el riesgo de cáncer gástrico.
--	------------------	------	--	---------------------	--	---	---

The Relationship Between Iron Deficiency in Patients with Helicobacter pylori-Infected Nodular Gastritis and the Serum Prohepcidin Level (5)	Yuichi Sato. Osamu Yoneyama. Masaki Azumaya. Manabu Takeuchi. Syunya Sasaki. Junji Yokoyama. Kazuhiko Shioji. Yusuke Kawauchi. Satoru Hashimoto. Yuuki Nishigaki. Masaaki Kobayashi. † Kazuhito Sugimura. Terasu Honma. Rintaro Narisawa†. Yutaka Aoyagi	2015	Conocer si existe relación en aquellos pacientes con gastritis nodular infectada por el H. pylori que presentan déficit de Fe y el nivel sérico de prohepcidina.	Estudio experimental en humanos	Se evalúan muchos factores que pueden influir en un estado de déficit de Fe en aquellos pacientes que son adultos y presentan una enfermedad en el tracto gastrointestinal superior estando infectado por H. pylori.	Se realizaron dos estudios de pacientes infectados con Helicobacter pylori, uno con 121 y otro con 105 pacientes	Los pacientes con pólipo hiperplásico gástrico tenían hipoferritina, niveles bajos de prostaglandina I, una relación de Prostaglandina I/II baja e hipergastremia. En los pacientes con gastritis nodular tenía hipoferritina, con niveles séricos altos de prohepcidina en comparación con pacientes con H. pylori. Los pacientes enfermos asociados al H. pylori presentaban unos niveles de prohepcidina sérica más altos que en adultos no infectados.	En pacientes con pólipo hiperplásico gástrico o gastritis nodular la deficiencia de Fe relacionado con H. pylori podría estar asociado a hipoclorhidria y hepcidina,
--	--	------	--	---------------------------------	--	--	--	--

<p>The Use of Betaine HCl to Enhance Dasatinib Absorption in Healthy Volunteers with Rabepazole-Induced Hypochlorhydria (31)</p>	<p>Marc R. Yago. Adam Frymoyer. Leslie Z. Benet. Gillian S. Smelick. Lynda A. Frassetto. Xiao Ding. Brian Dean. Laurent Salphati. Nageshwar Budha. Jin Y. Jin. Mark J. Dresser. Joseph A. Ware</p>	<p>2014</p>	<p>Conocer si la betaina administrada en pacientes con hipoclorhidria mejora la absorción de un medicamento (dasatinib)</p>	<p>Estudio cruzado. Experimento en humanos.</p>	<p>Se realizó un estudio cruzado de tres vías, aleatorizado, de dosis única en voluntarios sanos.</p>	<p>El estudio se realizó con diez sujetos no fumadores entre 23 y 59 años de edad con una masa corporal entre 21,6 y 29,1 y que no tomaban ningún tipo de medicamento ni estaban en ningún otro tipo de tratamiento.</p>	<p>Fueron positivos, donde la administración de la betaina en voluntarios sanos con una hipoclorhidria provocada por rabeprazol, hicieron que absorbieran mejor el dasatinib.</p>	<p>El uso de la betaina mejora la absorción del medicamento de estudio en voluntarios sanos que presentan una hipoclorhidria inducida por rabeprazol, por lo que también puede mejorar la absorción de otros medicamentos en pacientes con hipoclorhidria.</p>
<p>Nutritional Interventions for Gastroesophageal Reflux, Irritable Bowel Syndrome, and Hypochlorhydria: A Case Report (9)</p>	<p>Kasia Kines. Tina Krupczak</p>	<p>2014</p>	<p>Mejorar el reflujo gastroesofágico, la hipoclorhidria y el colon irritable mediante la nutrición</p>	<p>Un caso clínico</p>	<p>Seguimiento de un caso por desarrollo de hipoclorhidria inducida por el uso de IBP para el tratamiento de una gastritis en un paciente con colon irritable.</p>	<p>Es un caso de una mujer de 43 años de edad con problemas estomacales.</p>	<p>Las intervenciones nutricionales con ayuda de los probióticos mejoraron la sintomatología estomacal de la paciente.</p>	<p>Es que algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de síntomas, si no usan adecuadamente y con precaución, pueden crear nuevos desequilibrios médicos.</p>

Use of the Wireless Motility Capsule in the Diagnosis of Gastric Hypochlorhydria: pHinding Extra Value (7)	George Triadafilopoulos-Charles Lombard	2020	El diagnóstico de hipoclorhidria con el uso de la cápsula de motilidad inalámbrica.	Estudio de un caso	Un caso particular de la consulta de los autores.	Seguimiento de un caso de un hombre blanco de 81 años con distensión abdominal y eructos continuos, hemorroides y estreñimiento.	La inmunoterapia puede llegar a revertir la dismotilidad gastrointestinal autoinmune.	La capsula de motilidad inalámbrica puede diagnosticar hipoclorhidria en un paciente con dismotilidad gastrointestinal autoinmune.
An Evolutionary Perspective on Food Review and Human Taste (1)	Paul A.S. Breslin	2013	Observar que es lo que ocurre con el sentido del gusto cuando se estimula por nutrientes u otros compuestos químicos activando aquellas células receptoras especializadas que se encuentran en la cavidad oral.	Estudio descriptivo			El gusto nos ayuda a identificar aquellos alimentos seguros y nutritivos.	Hoy día, las decisiones basadas en el gusto habría que revisarlas, ya que tendemos a comer alimentos que son muy sabrosos, altos en calorías y bajos en nutrientes, que si esto se repite con frecuencia puede dar lugar a la aparición de enfermedades.

<p>Association of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and Effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium (6)</p>	<p>Tetsuhide Ito. Robert T. Jensen</p>	<p>2010</p>	<p>Conocer si los IBP influyen en las fracturas óseas y en la disminución en la absorción de Ca, vitamina B12, Fe y Mg.</p>	<p>Estudio descriptivo</p>	<p>Diferentes estudios de cohortes, casos y controles y prospectivos de diferentes tipos de población</p>	<p>Hay un estudio de 53 pacientes y 212 controles de población geriátrica emparejados por sexo, por la edad, si toma multivitamínicos o presentan H. Pylori. Otro segundo estudio de más de 10000 Pacientes, donde 125 requerían del uso de vitamina B12 y estaban expuesto al uso prolongado de IBP.</p>	<p>Los IBP producen efectos secundarios adversos en aquellos pacientes que lo consumen de forma continuada, además de influir en una mayor posibilidad de fractura ósea por disminución en la absorción de ciertos minerales como el Calcio, el magnesio, el hierro y de vitaminas como la B12.</p>	<p>Aunque los IBP son seguros, producen cada vez más efectos secundarios adversos en aquellos pacientes que los ingieren a largo plazo por reflujo gastroesofágico.</p>
--	--	-------------	---	----------------------------	---	---	---	---

Country-wide medical records infer increased allergy risk of gastric acid inhibition (2)	Galateja Jordakieva. Michael Kundi. Eva Untersmayr. Isabella Pali-Schöll. Berthold Reichardt. Erika Jensen-Jarolim	2019	Poder evaluar el uso de ciertos medicamentos llamados antialérgicos tras la prescripción de inhibidores de ác. gástrico.	Estudio experimental en animales y observacionales en humanos.	Se analizan datos de registro de seguros de salud.	EL 97% de la población austriaca que entre los años 2009 y 2013 se les prescribieron inhibidores de ácido gástrico, antialérgicos, antihipertensivos y antidepresivos.	Aparece una relación epidemiológica entre la supresión del ácido gástrico con el desarrollo de síntomas alérgicos.	El uso de inhibidores de ácido gástrico puede llegar a favorecer la aparición de ciertas alergias, aunque también puede deberse a la menor absorción de otros medicamentos y en consecuencia favorecer la aparición de dichas alergias.
--	--	------	--	--	--	--	--	---

Mapping the Segmental Microbiomes in the Human Small Bowel in Comparison with Stool: A REIMAGINE Study (3)	Gabriela G. S. Leite · Stacy Weitsman · Gonzalo Parodi · Shreya Celly · Rashin Sedighi · Maritza Sanchez · Walter Morales · Maria Jesus Villanueva-Millan · Gillian M. Barlow · Ruchi Mathur · Simon K. Lo · Laith H. Jamil · Shirley Paski · Ali Rezaie · Mark Pimentel	2020	Saber si dependiendo la composición de la microbiota pueden aparecer ciertas patologías. Caracterizar las distintas poblaciones microbianas en diferentes segmentos del intestino delgado y compararlas con el microbioma que hay en las heces.	Estudio prospectivo	Se sometieron a los pacientes a una esofagogastroduodenoscopia sin preparación previa del colón.	Sujetos femeninos y masculinos.	Las diferentes microbiotas de los diferentes intestinos delgados influyen en la aparición de posibles patologías.	El microbioma del intestino delgado es completamente diferente al de las heces. Por lo que ciertos cambios en la composición de esta microbiota del intestino delgado puede contribuir significativamente a producir patología en los seres humanos.
--	--	------	---	---------------------	--	---------------------------------	---	--

New concepts in the generation and functions of IgA (28)	Oliver Pabst	2012	Conocer la función de la Ig A en el intestino	Estudio descriptivo	Comparación de estudios del sistema de la Ig A en humanos y en ratones		La IgA actúa como una barrera de primera línea en el intestino delgado, protegiendo el epitelio de patógenos y toxinas.	El sistema de la Ig A restringe el acceso de microorganismos y otras sustancias no deseadas a la superficie de la mucosa modula la toma de muestras de los diferentes patógenos y la calidad de las respuestas inmunitarias por parte del huésped.
Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation (25)	Yasmine Belkaid. Timothy W. Hand	2014	Conocer como la microbiota influye en la inducción, en la formación y en el funcionamiento del sistema inmunitario	Estudio descriptivo	Se estudió la microbiota en recién nacidos desde su salida a través del canal del parto, en humanos y en ratones.	En recién nacidos, en humanos y también en animales, concretamente en ratones.	El uso de antibióticos y la evolución de la dieta influye negativamente en la microbiota, haciendo que nuestro sistema inmunitario no funcione correctamente.	Se debe manipular o restaurar la microbiota junto con el sistema inmunitario para promover o restaurar la salud de los humanos.

Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders (14)	George B. Saffouri. Robin R. Shields-Cutler. Jun Chen ⁴ , Yi Yang. Heather R. Lekatz. Vanessa L. Hale. Janice M. Cho. Eric J. Battaglioli. Yogesh Bhattarai. Kevin J. Thompson. Krishna K. Kalari. Gaurav Behera. Jonathan C. Berry. Stephanie A. Peters. Robin Patel. Audrey N. Schuetz. Jeremiah J. Faith. Michael Camilleri. Justin L. Sonnenburg. Gianrico Farrugia. Jonathan R. Swann . Madhusudan Grover. Dan Knights. Purna C. Kashyap	2019	Conocer si la disbiosis en el intestino delgado está relacionada con los síntomas provocados por los trastornos gastrointestinales funcionales.	Estudio de intervención piloto	Consistió en cambiar la dieta, de una que era alta en fibra, a una baja en fibra y alta en azúcar.	En humanos con problemas gastrointestinales, consistió en analizar sus heces y la mucosa de colon.	Se produjeron síntomas asociados a trastornos gastrointestinales funcionales y a su vez disminuyó la diversidad microbiana del intestino delgado mientras además se producía un aumento de la permeabilidad de este.	Los microbiomas en el intestino delgado de aquellos pacientes que padecen síntomas gastrointestinales se pueden mejorar mediante un tratamiento antibacteriano o simplemente realizando una dieta más específica para cada caso.
--	--	------	---	--------------------------------	--	--	--	--

The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth (27)	Gabriela Leite. Walter Morales. Stacy Weitsman. Shreya Celly. Gonzalo Parodi. Ruchi Mathur. Gillian M. Barlow. Rashin Sedighi. Maria Jesus Villanueva Millan. Ali Rezaie. Mark Pimentel	2020	Comprobar la composición del microbioma duodenal en pacientes con SIBO y en pacientes sin SIBO.	Estudio experimental en humanos	Se les sometió a una esofagogastroduodenoscopia estandar sin haber preparado previamente el colón	47 sujetos que tenían SIBO y 98 pacientes que no tenía SIBO	El crecimiento específico de proteobacterias en pacientes con SIBO junto con un perfil proteobacteriano alterado se relaciona con síntomas de gravedad.	El SIBO altera el microbioma y provoca síntomas a los pacientes que lo padecen
The Role of Enzyme Supplementation in Digestive Disorders (30)	Mario Roxas	2008	conocer si ciertos suplementos enzimáticos actúan sobre los trastornos digestivos	Estudio descriptivo	Terapia enzimática a pacientes con trastornos digestivos.	Pacientes que presentan trastornos digestivos	El tratamiento de trastornos digestivos como la malabsorción, la insuficiencia pancreática y la intolerancia a la lactosa, con terapia enzimática es y fiable.	Las enzimas derivadas de los animales y de las plantas y microbios ofrecen beneficios en la terapia con enzimas digestivas de trastornos digestivos

The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review (32)	Simone Perna. Tariq A. Alalwan. Zahraa Alaali. Tahera Alnashaba. Clara Gasparri. Vittoria Infantino. Layla Hammad. Antonella Riva. Giovanna Petrangolini. Pietro Allegrini. Mariangela Rondanelli	2019	Conocer si la glutamina produce un papel importante tanto en la microbiota intestinal como en la inmunidad,	Estudio descriptivo		Estudios in vivo, in vitro y estudios clínicos para investigar la eficacia de la glutamina y su efecto sobre la microbiota intestinal,	La glutamina afecta a la microbiota del intestino mediante diferentes mecanismos, al igual que afecta al sobrecrecimiento bacteriano o traslocación bacteriana aumentando la producción de IG A en la luz intestinal y a su vez disminuyendo los niveles de asparagina.	La glutamina se puede ser usar como control de la obesidad, para la traslocación bacteriana, para mejorar los efectos secundarios tras la quimioterapia y para el estreñimiento.
Vitamin A and retinoic acid in T cell-related immunity (33)	Gatharine Ross	2012	Analizar la evidencio de estudio experimentales del ácido retinoico que promueve la diferenciación de las célulasT y regulan el tráfico celular.	Estudio descriptivo		Ratones y ratas. Faltan estudios en humanos.	El estado adecuado de la vitamina A es importante para mantener un equilibrio adecuado en aquellas funciones que son reguladas por las células T y también para prevenir ciertas reacciones inflamatorias.	El ácido retinoico puede influir en el equilibrio de las células T y en su capacidad para la localización de tejidos-

Meal-Time Supplementatio n with Betaine HCl for Functional Hypochlorhydria: What is the Evidence? (29)	Thomas G. Guilliams. Lindsey E. Drake.	2020	Conocer si la administración de betaina en las comidas ayuda contra la hipoclorhidria	Estudio experimental en humanos	Comienzan tomando una cápsula de betaina, si no hay sensación de ardor o molestias puede llegar a tomar hasta dos cápsulas con aquellas comidas que incluyan proteínas. La idea es añadir cápsulas hasta que la dosis produzca molestias, en ese momento se debe reducir una capsula.	Pacientes con sospecha de hipoclorhidria	Parece ser que la betaina contrarresta los efectos de la hipoclorhidria durante la alimentación.	Se deben continuar haciendo estudios al respecto, ya que todavía faltan aspectos por averiguar. Pero lo que si parece cada vez más evidente es que la betaina HCl es beneficiosa en pacientes que padecen hipoclorhidria.
Assessment of gastric acidity by short-duration intragastric pH-monitoring with standardised breakfast in functional and some other dispepsias (19)	Sergii Melashchenko	2020	Poder evaluar el estado funcional de la secreción gástrica en aquellas dispepsias más frecuentes, mediante una prueba de medición de pH con comida estandarizada	Estudio experimental en humanos.	Se realizó un seguimiento del pH intragástrico en ayuno y después del desayuno	Un total de 250 participantes. Se dividieron en diferentes grupos: no dispéptico, úlcera péptica duodenal, ERGE y dispepsia funcional.	Se pudo observar una cierta relación entre la concentración de pepsinógeno-1 y el pH.	Los pacientes con dispepsia funcional producen mayor cantidad de ácido, sin embargo, hay un número pequeño de pacientes que con dispepsia funcional tienen hipoclorhidria por gastritis atrófica.

Endoscopic findings for predicting gastric acid secretion status (22)	Waku Hatta, Katsunori Iijima, Tomoyuki Koike, Yutaka Kondo, Nobuyuki Ara, Kiyotaka Asanuma, Kaname Uno, Naoki Asano, Akira Imatani and Tooru Shimosegawa	2015	Investigar los hallazgos endoscópicos que son predictivos de hipoclorhidria e hiperclorhidria	Estudio retrospectivo	De una muestra de 462 sujetos se excluyeron por diferente motivos (H.Pylori, cáncer gástrico, tomar aspirina, por no tener ninguna imagen endoscópica) y se hizo el estudio con los 223 restantes que cumplian los requisitos.	223 sujetos sanos a los que se les realizó una esofagogastroduodenoscopia y una endoscopia de prueba de la gastrina para observar la cantidad de ácido gástrico estimulado por la gastrina.	Según los valores de la prueba de la gastrina se divideiron en tres tipo: normal, hipoclorhidria e hiperclorhidria.	Puede predecirse a través de la endoscopia el estado de secreción ácida, independientemente del estado producido por infección de H. Pylori, lo que nos ayuda a evaluar el riesgo de enfermedades que van a estar relacionadas con el ácido.
--	--	------	---	-----------------------	--	---	---	--

Tabla 2: presentación de resultados de búsqueda. Elaboración propia.

4.1. Fisiología del aparato digestivo

Cuando iniciamos el proceso de comer, a través de la masticación y la salivación, se produce en la boca lo que se conoce como una “pre-digestión”, y hasta que los alimentos no llegan al estómago, no comienza el proceso de digestión propiamente dicho, con la estimulación de la liberación de los jugos gástricos necesarios para la digestión de las proteínas. (1) Por otro lado, en el intestino delgado, en el duodeno concretamente, se va a liberar la bilis y las enzimas pancreáticas, que se van a encargar de digerir los distintos alimentos con el fin de que los nutrientes puedan ser absorbidos. (2) La siguiente fase ocurre en el intestino grueso, donde se terminan de asimilar el agua y el resto de nutrientes y micronutrientes, consolidándose a continuación el bolo fecal que será expulsado. (1) Todo este proceso, que va desde la boca hasta el ano, ocurre a lo largo de entre unos 7 y 10 metros que mide el aparato digestivo y es lo que se conoce como digestión. (3)

Después de que se produzca la masticación en la boca, y la deglución a través del esófago, ocurre una recepción pasiva en el estómago que permite albergar un volumen grande de comida sin elevar demasiado la presión en su interior. Y tras esa primera digestión mecánica, las células parietales del estómago estimuladas por el nervio Vago, van a liberar el ácido clorhídrico y el factor intrínseco, produciendo una mezcla de ambos con los distintos nutrientes. (1)

Este ácido clorhídrico es importante para una adecuada digestión, ya que va a ser el encargado de digerir la mayor parte de las proteínas además de favorecer la absorción de ciertos nutrientes esenciales.(4)(5) También tiene la propiedad de eliminar gran cantidad de aquellos microorganismos que entran por vía oral, mezclados con los alimentos o procedentes de la flora bucal, por otro lado, va a aumentar la biodisponibilidad de ciertas vitaminas y minerales como son el hierro, el manganeso, el zinc o la vitamina B12, y además estimula la secreción de otros jugos digestivos. (4) (5) (6)

El estómago, va a ser capaz de liberar el ácido clorhídrico, estimulado por la sensación de hambre y por el peso de la comida que ingerimos. (34) (35) Cuando tenemos hambre, se van a estimular las células G del antro gástrico que aumentan la producción de gastrina, dando lugar a un aumento en la síntesis de ácido clorhídrico, favoreciendo su secreción. (34) (35) Cuando la cantidad de ácido clorhídrico es suficiente, este mismo frena la liberación de la gastrina, frenando a su vez la liberación del propio ácido clorhídrico. (34) (35)

El Sistema Nervioso Autónomo o Vegetativo se divide funcionalmente en dos: Sistema Nervioso Autónomo Parasimpático y Sistema Nervioso Autónomo Simpático. (34) (35) Entre ellos tienen funciones opuestas y complementarias, es quizás la máxima expresión de las funciones duales biológicas. (34) (35) Las funciones del Simpático están mediadas por la adrenalina y noradrenalina y favorece las funciones de alerta, lucha y huida. Activa el ritmo cardíaco y respiratorio y el aporte de nutrientes a los músculos, entre otras funciones. (34) (35)

Las funciones del Parasimpático están mediadas por la acetilcolina y favorecen las funciones de relajación, calma, sueño y digestión de lo que comemos, entre otras. De todas ellas, debemos considerar en este trabajo, que el sistema nervioso parasimpático, a través del nervio Vago, favorece la secreción de las enzimas hepatobiliares y del ácido clorhídrico gástrico para realizar una digestión óptima de los alimentos. (34) (35) (1) El nervio vago va a conectar el tronco cerebral con la mayoría de los órganos del cuerpo y en este sentido el nervio vago se caracteriza porque entre otras cosas va a producir el reflejo que da lugar a la tos, al vómito y también al proceso de la deglución. Por ello va a tener una gran importancia en todo el sistema digestivo, ya que coordina los movimientos tanto del esófago e intestino como de los órganos viscerales. (2) (34) (35)

Una secreción correcta de ácido clorhídrico gástrico va a favorecer:

- Una mejor digestión de las proteínas (1) (34)
- La eliminación de los microorganismos que vienen con los alimentos (bacterias y hongos principalmente) (35)
- La correcta absorción de ciertas vitaminas y minerales, vitamina B12 e hierro fundamentalmente. (4) (5) (6)

El estilo de vida actual favorece el estrés y la activación mantenida del Simpático-adrenérgico. Cuando esta situación se cronifica, las personas que lo padecen, mantienen una hiperactivación del simpático y una hipofunción del parasimpático y por tanto del nervio vago, que conduce a una reducción de la secreción de ácido clorhídrico que tiene como consecuencia una Hipoclorhidria. (7) (8) (34) (35)

El pH gástrico ideal debe ser de alrededor de 2. El pH del esófago debe ser de 5 a 6. (34) (35) El límite y la unión del esófago y estómago se realiza a través de un esfínter que se llama cardias. (34) (35) La diferencia de pH sirve de estímulo para cerrar el cardias y evitar el reflujo gastroesofágico. (34) (35) Con una hipoclorhidria mantenida, la diferencia del pH a un lado y otro del cardias no es suficiente para que el esfínter se cierre y tiene como consecuencia malestar gástrico y reflujo gastroesofágico. (6) (9) (10) (11) (34) (35)

La liberación de ácido clorhídrico y pepsinógeno va a poder permitir la degradación completa de las proteínas, por lo que cuando se produce una liberación escasa de ácido clorhídrico, no se producirá esta digestión completa. (12)

Algunos de los signos que produce la hipoclorhidria gástrica es la disminución en la capacidad de absorber el metal hierro llegando incluso a producir anemia ferropénica, también disminuye la absorción de minerales como cobre, manganeso, zinc, cromo. Además, puede generar carencia de vitamina B12, y la aparición de alimentos que no han sido digeridos por completo en las heces. (4) (5) (6)

Debemos tener en cuenta que el inhibir la producción de ácidos dificulta la digestión, sobre todo la digestión de las proteínas, ya que éstas requieren de la acción de la pepsina, que va a derivar del pepsinógeno una vez que se ha detectado que hay un pH ácido que se encuentra por debajo de 3. (11) (12) En este sentido, se podría decir que un uso prolongado de antiácidos o inhibidores de la bomba de protones, puede llegar a frenar la liberación de ácido clorhídrico hasta tal punto que genere trastornos funcionales digestivos con su consiguiente repercusión en otros órganos y funciones generales. (2) (13) (14)

Si tenemos dificultad para sintetizar ácido o inhibimos su síntesis mediante el uso de medicamentos, se va a producir menos acidez en el estómago, dando lugar a unas digestiones más lentas y pesadas por esa falta de ácido. (15) (16) (17)

Como para el organismo es fundamental que el pH interno no derive hacia la acidez, va a recurrir al calcio de los huesos para neutralizar la acidez. (6) De esta manera se podría relacionar el consumo prolongado de inhibidores de la bomba de protones con la aparición de osteopenia e incluso osteoporosis. Lo más oportuno antes de mandar usar un inhibidor de la bomba de protones, es preguntarse por qué esa persona tiene síntomas de acidez para poder tratar la causa y no solo el síntoma. (16) (17)

4.2. Hipoclorhidria

La hipoclorhidria es un trastorno funcional del estómago que consiste en una falta de ácido clorhídrico en el estómago, suficiente para mantener el pH gástrico en unos valores por debajo de 3. Y como ya hemos explicado, influye en la digestión de los alimentos y también en la absorción y aprovechamiento de ciertos nutrientes. (1) (2) (11)

Algunos síntomas producidos por la hipoclorhidria serían los siguientes:

Dificultad para poder digerir grandes cantidades de ciertos alimentos como pueden ser la carne o alimentos crudos en general, como por ejemplo las ensaladas. (1)

Digestión pesada y larga, y sensación de acidez especialmente después de las comidas. Esto es debido a que el cardias, que es la válvula que separa el estómago del esófago, se mantiene abierta debido a que no hay una diferencia de pH, como para que sirva de estímulo para que el cardias se cierre. (10) (18)

Lo normal es que en el estómago, por la presencia del ácido clorhídrico, haya un pH más bajo, más ácido que el pH que hay en el esófago, lo que haría que el cardias se mantuviera cerrado, para evitar el paso de ese ácido del estómago al esófago, y evitar el reflujo gastroesofágico. Uno de los estímulos que cierran el cardias es la diferencia de pH entre estómago y esófago. Debido a esto, las digestiones se hacen lentas y se inicia un proceso de fermentación, que da

lugar a la producción de gases, con eructos, hinchazón abdominal o flatulencias después de comer. (9) (11) (19)

Y como ya hemos comentado anteriormente, en la sangre tenemos una reserva alcalina circulante que está formada por ciertos minerales y bicarbonato, que va estar sintetizada por las células del estómago hacia la sangre como respuesta a la síntesis del ácido clorhídrico. Por lo tanto, en una situación de hipoclorhidria, donde no tenemos suficiente ácido clorhídrico, no se produce esta síntesis de bicarbonato hacia la sangre, lo que va a dar lugar a una acidez sistémica que el organismo neutraliza con el calcio de los huesos y la consecuente osteopenia. (20)

Como no se digiere bien la comida, y en especial las proteínas, pueden llegar al intestino cadenas de aminoácidos más largas de lo deseable, y por lo tanto, las bacterias proteolíticas tienen más tiempo para alimentarse, favoreciendo su proliferación, dando lugar a disbiosis, sobrecrecimiento bacteriano y/o parasitosis intestinales. (3) (14)

Algunas de las causas habituales que llegan a producir hipoclorhidria serían las siguientes:

- El envejecimiento del individuo.
- Un mal consumo y prolongado de los inhibidores de la bomba de protones, o mal llamados protectores gástricos, que ya hemos descrito anteriormente.
- Estrés mantenido a lo largo del tiempo.
- Una situación de infección o disbiosis estomacal. Esto principalmente ocurre por el efecto de una bacteria, conocida con el nombre de *Helicobacter pylori*. (6) (13) (14) (15) (16) (17)

4.3. *Helicobacter pylori*

El *Helicobacter pylori*, es una bacteria habitual en nuestra flora del intestino delgado, en condiciones de cierta alcalinidad. La disminución de la acidez en el estómago va a favorecer que estas bacterias migren desde el intestino delgado al estómago, ya que las condiciones, menos ácidas, del terreno biológico, lo favorece. (3) (5) (21)

Además, generan unas enzimas, que crean zonas alcalinas para que esta bacteria pueda sobrevivir, produciendo la colonización del estómago, atravesando la mucosa y enganchándose al epitelio gástrico, donde produce toxinas que van a generar daños y debilidad en la mucosa gástrica. Según distintos estudios el *Helicobacter pylori* afecta a un grandísimo porcentaje de la población, aproximadamente al 50%. (2)(22) (23) (24)

En esta situación que acabamos de describir, nuestro cuerpo va a generar una respuesta para poder defenderse ante el ataque del *Helicobacter pylori*. Si la bacteria consigue resistir a la acidez gástrica y consigue adherirse al epitelio, va a producir inflamación en la mucosa estomacal, y esto hace que dicha mucosa no sea capaz de poder tolerar una cantidad elevada de ácido pudiendo dar lugar a gastritis que se puede cronificar y producir una atrofia de la mucosa o un proceso degenerativo. (5) (19) (22)

El problema de todo esto, es que, aunque se elimine o disminuya el *Helicobacter pylori*, la patología estomacal puede perdurar en el tiempo, ya que el daño que se ha producido en el epitelio, va a impedir que pueda tolerar que se libere ácido clorhídrico suficiente debido al daño causado en esta mucosa. (3) (21) (23)

Por eso, en muchos pacientes que se han tratado con antibiótico y han conseguido erradicar el *Helicobacter pylori*, continúan manifestando síntomas, y si el daño en la mucosa gástrica perdura en el tiempo podría incluso producir una patología inmunitaria, como la gastritis crónica atrófica o autoinmune. (22) (25) Esta gastritis autoinmune, dará lugar a niveles de gastrina elevados, ya que va a intentar compensar por todos los medios la falta de producción de ácido. (3) (19) Como intervención en las fases iniciales de estos procesos autoinmunes, se debe prevenir el déficit de vitamina B12, de folato y también de hierro. (4) (5) (6)

Hay otros factores que pueden afectar, como, por ejemplo, un exceso en la frecuencia de comidas a lo largo del día, que pueden llegar a provocar una inflamación mantenida en el tiempo que llegue a producir una cronificación en la mucosa del aparato digestivo. (18) (23) Esto a su vez puede ocasionar un déficit importante en la absorción de vitamina B12 pudiendo dar lugar a que se produzca una anemia perniciosa. (4) (6)

En una analítica de sangre, podemos llegar a ver si la gastrina y el pepsinógeno en plasma es alto o bajo, para poder saber si hay afectación de la mucosa. En la mayoría de las ocasiones, los valores salen altos en las gastritis, salvo cuando la causa es la infección por *Helicobacter pylori* que aparece bajo. (12) (21)

En muchas ocasiones, las personas que están infectadas por el *Helicobacter pylori*, no llegan a desarrollar ningún síntoma, el problema aparece cuando hay una proliferación desmesurada por falta de ácido clorhídrico, por dificultades en la inmunidad o debido a que cuando éramos niños, no tuvimos un contacto con esta bacteria y en la edad adulta no hay una memoria inmunitaria que reaccione eliminándola o controlándola. (22) (23) (25)

Y es en estos casos donde la infección por *Helicobacter pylori* va acabar produciendo daño en la mucosa, que si se mantiene a lo largo del tiempo producirá patología inmunitaria en nuestro estómago, provocando lo que comentamos anteriormente, una atrofia de la mucosa, con una mínima capacidad de producir y tolerar ácido clorhídrico, haciendo que, aunque el *Helicobacter pylori* disminuya, la patología estomacal perdure en el tiempo. (22) (25) (26) Además, se ha descrito la relación entre la infección de *Helicobacter pylori* y el cáncer de estómago como posible causa para que se desarrolle. (24)

4.4. Consecuencias de la hipoclorhidria

Debido a todas estas situaciones, se llega a la conclusión de que la hipoclorhidria tiene una serie de consecuencias si se mantiene en el tiempo, como son:

- Ciertos problemas digestivos ya descritos anteriormente.
- El sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado (SIBO). El intestino delgado debe contener pocos microorganismos. Cuando el bolo alimenticio pasa al duodeno, el ácido clorhídrico que lleva desde el estómago impide su reproducción excesiva. Con la hipoclorhidria se favorece un sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado que se reconoce como SIBO, del que hablaremos más adelante. (3) (14) (27)
- Que se produzca un exceso de acidez interna que puede llegar a producir debilidad ósea, osteopenia u osteoporosis. (6) (16) (17)
- Deficiente digestión y absorción de proteínas. Lo cual puede repercutir negativamente en la salud favoreciendo la debilidad muscular y ósea, la insuficiencia de enzimas, la debilidad de cabellos y uñas. Al igual que no se eliminan correctamente los microorganismos que vienen con los alimentos. Los hongos y las bacterias pueden reproducirse en exceso. (6) (17) (25)
- La capa mucosa que recubre el estómago se debilita y se favorece una inflamación de la pared gástrica y que se fijen las bacterias *Helicobacter pylori*. (23) (28)
- Que se inflame la mucosa y se altere la barrera intestinal, pudiendo entrar “trozos” de alimentos sin digerir y lipopolisacáridos de las membranas de las bacterias. Todo esto genera un estado de alarma inmunitaria que puede generar intolerancias alimentarias o incluso procesos autoinmunes. (1) (25) (28)
- Un déficit de algunos metales y minerales: hierro, zinc, cobre, manganeso. (4) (5) (6)
- Además de anemia ferropénica y déficit de vitamina B12. (4) (6)
- Menor absorción de vitaminas y minerales que afecta al sistema inmunitario, favorece el cansancio, la debilidad ósea y un deterioro inespecífico de la salud y de la capacidad de recuperación. (6) (25)

Para revertir estas situaciones, debemos poder mejorar la hipoclorhidria en el organismo, evitando irritantes alimentarios y espaciando las comidas todo lo posible, para favorecer que se recupere y regenere las mucosas digestivas. (18) (28)

En este sentido es fundamental que la persona coma con hambre, ya que ese es un indicativo de que nuestro estómago se está preparando para poder digerir alimentos, y está comenzando a secretar los jugos digestivos apropiadamente. (1)

4.5. SIBO

El SIBO o sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, es un síndrome que está ocasionado por un excesivo crecimiento del número de bacterias que hay en el intestino delgado, por lo tanto, se trata de una disbiosis que va a producir cierta sintomatología gastrointestinal, como puede ser la distensión abdominal, flatulencias, diarrea o estreñimiento, dolor abdominal e incluso pérdida de peso. (3) (14) (27)

El SIBO se diagnostica en primer lugar por los síntomas que presenta el paciente, y una vez que se sospecha se puede confirmar a través del test espirado de hidrógeno y metano. Además del sobrecrecimiento bacteriano, este, en algunas ocasiones pueden aparecer junto con otros microorganismos. (14) (27) Está demostrado que el SIBO afecta negativamente a la estructura y a la función del intestino delgado, ya que interfiere en la digestión de alimentos y en consecuencia en la absorción de nutrientes. (14) (27)

El sobrecrecimiento bacteriano puede provocar daños en el epitelio y afectar la respuesta inmunitaria, aumentando así la posibilidad de sufrir un intestino permeable. (14) Ese sobrecrecimiento bacteriano conlleva a deficiencias nutricionales, debido a que estas bacterias van a poder alterar la propia digestión, ya que van a poder consumir parte de los nutrientes y vitaminas que ingerimos. (14) (27)

4.6. Diagnóstico de la hipoclorhidria

Para detectar la hipoclorhidria lo más importante será la clínica del paciente, es necesario realizar una anamnesis detallada. La historia clínica y la recogida de síntomas la debemos realizar pausadamente, es importante oír al paciente, preguntarle adecuadamente e ir recogiendo todos los síntomas y datos, tanto del momento presente, que corresponden al motivo de la consulta y a la demanda de tratamiento, como a síntomas y eventos que correspondan al pasado, con el fin de conocer en detalle la evolución que ha tenido y la repercusión que ciertos acontecimientos ha podido tener en su caso. (20)

Qué tipo de dieta realiza normalmente, qué medicamentos o suplementos alimentarios consume, cuál es su nivel de estrés, cuáles son sus hábitos alimenticios, apetencias y rechazos. (2) (10) Sin olvidar el consumo de alcohol y tabaco que tanto daño puede hacer en la fisiología digestiva, sobre todo si se consumen de manera regular y/o en exceso. (14) (29) (30)

Existen otros métodos o pruebas con lo que se puede llegar a confirmar el diagnóstico:

Uno de ellos consiste en tomar media cucharadita de bicarbonato sódico, estando en ayunas, el cual al entrar en contacto con el ácido clorhídrico del estómago se va a producir CO₂. Por lo tanto, la prueba es muy simple, si el paciente consume un poco de bicarbonato, aproximadamente media cucharadita de postre disuelto en un vaso de agua, tomado en ayunas, y existen niveles adecuados de ácido clorhídrico, se debería formar al poco tiempo CO₂ y el paciente debería eructar, y si por otro lado, pasan unos 5 minutos de haber

consumido el bicarbonato, y no se ha producido un eructo, eso quiere decir que nos encontramos ante una situación de hipoclorhidria. Otra forma, quizá la más sencilla y funcional de todas, va a consistir en ir tomando capsulas de un suplemento oral llamado betaína clorhidrato (betaina HCL) unido con pepsina para ver cómo reacciona el individuo. (29) (31) Pueden darse dos posibilidades, por un lado, que no haya ningún efecto, significa que el extra de HCL administrado le sienta bien, y en ese caso nos indicaría que hay una hipoclorhidria o falta de ácido y por tanto el test sería positivo, y por consiguiente sí que estaría indicado en este caso la suplementación con betaína clorhidrato. La otra posibilidad es que pueda aparecer una hiperacidez gástrica y que el paciente no esté cómodo, en ese caso estaríamos ante un test de tipo negativo, en el que el individuo tiene una cantidad suficiente de ácido clorhídrico en el estómago, y al suplementarle con más cantidad, eso genera un exceso, que nos va a producir ardor estomacal. En este caso, no se puede asegurar que no haya hipoclorhidria, puede ser que la mucosa gástrica se encuentra dañada y no tolera el ácido que estamos añadiendo, y estaríamos ante un falso negativo. (29) (31)

4.7. Tratamiento de la hipoclorhidria

Para el tratamiento de la hipoclorhidria, sería aconsejable espaciar las comidas e intentar evitar posibles irritantes alimentarios (mejor ingerir alimentos cocinados, que alimentos crudos en una primera fase de tratamiento), y ajustar los macro y micronutrientes en caso de que se produzcan ciertas deficiencias debido a una mala absorción. (1) (7) (18)

Al igual, es importante que la persona solo coma cuando tenga hambre, porque eso significará que está preparado para digerir los alimentos. Además, debe poder gestionar su estrés, para que los síntomas no se agraven. (1)

Suplementos que podemos utilizar para ayudar a las personas que padezcan hipoclorhidria:

El más importante de todos, y del que ya hemos hablado es el Clorhidrato de Betaina que estimula la secreción de ácido clorhídrico. Mejor si se acompaña de pepsinógeno y zinc. La Betaina HCL se obtiene de la remolacha azucarera o del procesado sintético. También se encuentra en las espinacas y las gramíneas. En el mercado hay numerosos suplementos de Betaina Clorhidrato sola o mezclada con pepsinógeno y zinc. La posología indicada es de 350 a 600 mg al día, en dosis ascendente hasta que el paciente note malestar gástrico. Se toma a inicio de las comidas. (29) (31)

El tratamiento se puede prolongar durante semanas o unos meses hasta que el paciente note que ya no lo necesita porque nota disconfort gástrico al tomarla. Facilita la digestión ácida y la restauración de la microbiota. Su efecto consiste una re-acidificación gástrica porque estimula la secreción de ácido clorhídrico por parte de las células parietales gástricas, que tiene acción beneficiosa sobre la digestión de las proteínas. (29) (31)

Por otro lado, tenemos la glutamina que es un aminoácido fundamental en la fisiología muscular y de las mucosas de recubrimiento del aparato digestivo. Fortalece los epitelios gástrico e intestinal. Ayuda en el tratamiento y prevención de las irritaciones, inflamaciones e infecciones gastrointestinales. Se usa como tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad de Crohn. La posología recomendada es de 5 a 10 gr de L-Glutamina al día. Una fuente importante de glutamina es el caldo de hueso. A la hora de prepararlo es mejor hornearlos durante 1,5 horas a 180 grados y luego cocer a fuego lento durante varias horas para que los huesos liberen sus nutrientes ricos en minerales y glutamina. (32)

También se puede recomendar la suplementación con vitamina A, ya que esta ayuda a normalizar las funciones de los epitelios, tanto de la piel como de las mucosas: conjuntivas, respiratorias, genitales y digestivas, fortaleciendo los mecanismos defensivos. Se puede tomar en forma de retinol (cuidado con la posología pues puede ser hepatotóxica) a razón de unas 12.000 UI dos veces al día durante 5 días con un efecto antiinflamatorio potente. O bien en forma de Carotenoides de origen vegetal, contenidos en los pigmentos intensos de hortalizas y frutas: zanahoria, tomate, espinacas, pimiento, frutos rojos y morados. (33) Y la vitamina D, ya que, por su acción sobre las células epiteliales del intestino, favorece la síntesis de enzimas específicas (entre ellas la pepsina, lipasa proteasa y amilasa) que actúan en las mucosas intestinales, favoreciendo la absorción del calcio y el fósforo. (3) (6) (16)(30)

4.8. Medidas higiénico-dietéticas

Como ya se ha comentado anteriormente es muy importante comer con hambre. (2) Cuando tenemos hambre se favorece la secreción de ácido clorhídrico y el estómago se prepara para hacer la digestión. Como también es muy importante no comer si se está estresado. Evitar las comidas de trabajo si estas causan ansiedad. No discutir en la mesa cuando se está comiendo. Estas situaciones generan una hiperreactividad simpática que disminuye la secreción de los jugos gástricos y de las enzimas digestivas. (8) (18)

Se debe dejar pasar más de 3 horas antes de volver a comer para que el estómago y el aparato digestivo en general se recupere. Al igual que se debe dejar de beber líquidos desde unos 30 minutos antes de comer y hasta 1 hora después de comer, en la medida de lo posible, esto es debido a que los líquidos diluyen el ácido clorhídrico y reduce la acción de las enzimas que produce el páncreas y que segrega la vesícula biliar, entorpeciendo la digestión. No consumir hidratos de carbono refinados o consumirlos en pequeñas cantidades, ya que favorecen una alcalinización incrementando el pH gástrico. (2) (10) (11)

5. Conclusiones

La hipoclorhidria, al no mantener una diferencia correcta de pH entre estómago y esófago, puede desencadenar una incompetencia del esfínter inferior de esófago, llamado cardias, que comunica y separa estas dos vísceras, y ser la causa del reflujo gastroesofágico que se produce en muchas de estas personas que acuden a consulta en busca de ayuda. Un pH bajo en el estómago favorece la infección por *Helicobacter pylori*.

Por otro lado cuando el bolo alimenticio, que llega al intestino delgado, no tiene suficiente ácido clorhídrico, puede favorecer el crecimiento exagerado de bacterias en el intestino delgado, lo cual produce una inflamación y una alteración de la permeabilidad de la mucosa del intestino, favoreciendo el paso de "trozos de proteínas" sin terminar de digerir y de restos de membranas bacterianas (Lipopolisacáridos de membrana) que producen una hiperreactividad del sistema inmunitario, con una liberación endógena de histamina que puede dar origen a inflamaciones locales, intolerancias alimentarias y enfermedades autoinmunes.

Teniendo en cuenta que cada día hay más personas que padecen estos trastornos funcionales del aparato digestivo, y que es de interés profesional conocerlos mejor, como conclusión principal cabría destacar que es fundamental e importante conocer adecuadamente los síntomas, la fisiopatología, el diagnóstico y las medidas higiénico-dietéticas para un abordaje terapéutico y dietético adecuado de dichos trastornos. En la sociedad actual occidental, hay muchos estresores que generan una hipersimpaticotomía y una hipoparasimpaticotomía, que tiene como consecuencia todos los trastornos descritos anteriormente en este trabajo. Por lo tanto, sería conveniente, que las personas tomaran conciencia de la necesidad de manejar adecuadamente el estrés para que no repercuta negativamente en su salud.

El uso masivo y sin control, de antiácidos y de los llamados "protectores gástricos" (Inhibidores de la bomba de protones), puede ser la causa, o favorecer, muchos de estos trastornos.

El estado de alerta y el estrés emocional crónicos, causados por el ritmo de vida actual, también pueden ser causas de la hipoclorhidria, ya que el sistema nervioso vegetativo o autónomo y el sistema nervioso entérico, que controlan la secreción de ácido clorhídrico y enzimas digestivas, se alteran con los estados emocionales negativos, inhibiendo la secreción de ácido clorhídrico y la pepsina gástrica.

Por lo tanto, una secreción correcta de ácido clorhídrico gástrico va a favorecer:

- La correcta digestión de las proteínas.
- Que se eliminen los microorganismos que vienen con los alimentos (bacterias y hongos principalmente)
- Que se absorban correctamente ciertas vitaminas y minerales. (hierro y vitamina B12 fundamentalmente).

Con una hipoclorhidria mantenida, la diferencia del pH a un lado y al otro del cardias no es suficiente para que el esfínter se cierre y tiene como consecuencia el reflujo gastroesofágico.

El tratamiento médico más habitual para el reflujo gastroesofágico son los antiácidos y sobre todo los inhibidores de la bomba de protones, los mal llamados “protectores gástricos”. Estos inhiben aún más la secreción de ácido clorhídrico y el problema se perpetúa.

Conclusiones sobre las causas de la hipoclorhidria son:

- El estrés crónico.
- Estados mantenidos de alerta.
- Hipersimpaticotomía

Conclusiones sobre las consecuencias de la hipoclorhidria:

1.- Deficiente digestión y absorción de proteínas. Lo cual puede repercutir negativamente en la salud favoreciendo la debilidad muscular y ósea, la insuficiencia de enzimas, la debilidad de cabellos y uñas.

Deficiente absorción de zinc, hierro y vitamina c.

2.- No se eliminan correctamente los microorganismos que vienen con los alimentos. Los hongos y las bacterias pueden reproducirse en exceso, tanto los de origen exógeno como los endógenos.

3.- La capa mucosa que recubre el estómago se debilita y se favorece una inflamación de la pared gástrica, que unido a un incremento del pH gástrico, favorece que se fijen las bacterias *Helicobacter pylori*.

4.- El intestino delgado debe contener pocos microorganismos. Cuando el bolo alimenticio pasa al duodeno, el ácido clorhídrico que lleva desde el estómago impide la reproducción excesiva de microorganismos en el intestino delgado. Con la hipoclorhidria se favorece un sobrecrecimiento de bacterias en el intestino delgado que se reconoce como SIBO, trastorno digestivo muy frecuente en nuestros días. Los síntomas que produce el SIBO son hinchazón abdominal, intenso meteorismo, con dificultad para expulsar y aliviar los gases, diarrea o estreñimiento y colon irritable.

5.- Alteración de la permeabilidad de la membrana del intestino que favorece el paso de restos de alimentos sin digerir y lipoproteínas procedentes de las membranas celulares de las bacterias digestivas.

Conclusiones sobre las intervenciones pueden mejorar este trastorno

Por otro lado, la dietoterapia y otras medidas higienico-dietéticas pueden ser unas buenas armas terapéuticas en estos casos, y así poder reducir la toma de medicamentos que producen tantos efectos secundarios si no se usan de manera adecuada. Un aspecto fundamental y muy importante es comer siempre con hambre, esto es debido a que cuando tenemos hambre se favorece la secreción de ácido clorhídrico y el estómago se prepara para hacer la digestión.

Respecto a lo comentado anteriormente no se debe comer si se está estresado. Para ellos se recomiendan evitar las comidas de trabajo o en el trabajo, y no discutir en la mesa cuando se está comiendo ya que todas estas situaciones pueden llegar a generar una hiperreactividad simpática que disminuye la secreción gástrico-enzimática. Se debe dejar pasar más de 3 horas antes de volver a comer para que el estómago y el aparato digestivo en general se recupere y también se debe dejar de beber líquidos desde unos 30 minutos antes de comer y hasta 1 hora después de haber comido, siempre que sea posible ya que los líquidos diluyen el ácido clorhídrico y entorpece la digestión. Tampoco se recomienda consumir hidratos de carbono refinados, o consumirlos en pequeñas cantidades, ya que favorecen la alcalinización al incrementar el pH gástrico.

En cuanto al tratamiento de la hipoclorhidria, el más importante de todos es el Clorhidrato de Betaina, ya que estimula la secreción de ácido clorhídrico. Mejor si se le acompaña de pepsina. La glutamina, la vitamina A y la vitamina D ayudan a regenerar la mucosa digestiva en general.

Reflexión personal

Vivimos en una sociedad y en una época, en la que cada vez tenemos y sufrimos más estrés y más agobios, lo que conlleva a que este ritmo de vida tan ajetreado esté influyendo negativamente en nuestra salud, y por ello cada vez son más las personas que por diferentes motivos padecen de trastornos funcionales digestivos.

Normalmente, este tipo de trastornos se inician con una sensación de malestar gástrico y reflujo. Los especialistas suelen prescribir un inhibidor de la bomba de protones para contrarrestar los efectos de ese malestar. En muchos de estos casos, el problema, es que el paciente no tiene un exceso de acidez, si no todo lo contrario, presenta hipoclorhidria, valor del pH gástrico más alcalino.

Esta hipoclorhidria hace que el cardias, que es el esfínter esofágico inferior, que separa el esófago del estómago, permanezca abierto por no haber una diferencia de pH, y en consecuencia se presenta una sensación de acidez que sube del estómago. Por lo que, al mandar un protector gástrico, estamos disminuyendo la acidez y así aumentando más el pH, por lo que estos síntomas a la larga se agudizan.

Como reflexión principal, pienso que se abusa del uso de los inhibidores de la bomba de protones, los cuales, producen numerosos efectos secundarios, por lo que no se deberían

prescribir tan a la ligera ni de forma masiva sin estar seguros de cual es el problema que padece el paciente.

En este sentido, los dietistas-nutricionistas tienen en sus manos la posibilidad y la capacidad de ayudar a muchos de estos pacientes mediante la dietoterapia y otras medidas higiénico-dietéticas, ya que con una mejora de sus costumbres y hábitos alimenticios se podrían llegar a reducir la ingesta tan abusiva que hay hoy en día sobre ciertos medicamentos y los efectos secundarios que estos producen a largo plazo si se consumen de manera desproporcionada.

Futuras líneas de investigación

La hipoclorhidria y sus consecuencias es un tema que está en auge, y cada día afecta a más personas. Desde hace muchos años, el tratamiento de elección ante los trastornos funcionales digestivos, ha sido el uso de los inhibidores de la bomba de protones o protectores gástricos, y cada vez más, vemos como este no sirve para ayudar a combatir todos los problemas relacionados con este tema. Debido a esto es fundamental que se continúe con la investigación y los distintos estudios de cómo poder combatir este tipo de enfermedades o trastornos que cada vez afecta a mayor porcentaje de la sociedad.

Además es probable, que muchos de los fármacos que se consumen hoy en día, tanto las personas mayores como muchos pacientes jóvenes que toman a diario 3,4,5 o más tipos de fármacos, que lo que hacen en muchos de esos casos es tratar el síntoma. Cada medicamento es recetado por su especialista (cardiólogo, digestivo, general, endocrino, urgencias...etc), y donde nos olvidamos del computo general, que es el paciente. Muchas veces estos mismos pacientes, aún estando tan polimedicados, continúan encontrándose mal, por que a la larga muchos de estas medicinas dejan de hacer efecto, o son incompatibles entre si o se vuelven ineficaces al volver el paciente resistente, sin contar claro, con los efectos secundarios que estos pueden producir a largo plazo, lo que conllevara a tomar más medicamentos para solucionar esos nuevos problemas.

Debido a todo esto, se deberían realizar más estudios y buscar alternativas, o realizar diagnósticos en conjunto o multidisciplinarios con diferentes especialistas, además de contar con la ayuda de nutricionistas especializados y cualificados en poder mejorar la situación mediante una buena planificación alimentaria, adaptada a la situación de cada paciente.

6. Bibliografía

1. Breslin PAS. An Evolutionary Perspective on Food and Human Taste. *Curr Biol.* mayo de 2013;23(9):R409-18.
2. Jordakieva G, Kundi M, Untersmayr E, Pali-Schöll I, Reichardt B, Jensen-Jarolim E. Country-wide medical records infer increased allergy risk of gastric acid inhibition. *Nat Commun.* diciembre de 2019;10(1):3298.
3. Leite GGS, Weitsman S, Parodi G, Celly S, Sedighi R, Sanchez M, et al. Mapping the Segmental Microbiomes in the Human Small Bowel in Comparison with Stool: A REIMAGINE Study. *Dig Dis Sci.* septiembre de 2020;65(9):2595-604.
4. Betesh AL, Santa Ana CA, Cole JA, Fordtran JS. Is achlorhydria a cause of iron deficiency anemia? *Am J Clin Nutr.* 1 de julio de 2015;102(1):9-19.
5. Sato Y, Yoneyama O, Azumaya M, Takeuchi M, Sasaki S ya, Yokoyama J, et al. The Relationship Between Iron Deficiency in Patients with *Helicobacter Pylori* -Infected Nodular Gastritis and the Serum Prohepcidin Level. *Helicobacter.* febrero de 2015;20(1):11-8.
6. Ito T, Jensen RT. Association of Long-Term Proton Pump Inhibitor Therapy with Bone Fractures and Effects on Absorption of Calcium, Vitamin B12, Iron, and Magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* diciembre de 2010;12(6):448-57.
7. Triadafilopoulos G, Lombard C. Use of the Wireless Motility Capsule in the Diagnosis of Gastric Hypochlorhydria: pHinding Extra Value. *Dig Dis Sci.* mayo de 2021;66(5):1442-5.
8. Litou C, Vertzoni M, Goumas C, Vasdekis V, Xu W, Kesisoglou F, et al. Characteristics of the Human Upper Gastrointestinal Contents in the Fasted State Under Hypo- and A-chlorhydric Gastric Conditions Under Conditions of Typical Drug – Drug Interaction Studies. *Pharm Res.* junio de 2016;33(6):1399-412.
9. Kines K, Krupczak T. Nutritional Interventions for Gastroesophageal Reflux, Irritable Bowel Syndrome, and Hypochlorhydria: A Case Report. :6.
10. Rychlíčková J. Consequences of Hypoacidity Induced by Proton Pump Inhibitors – a Practical Approach. *Klin Onkol [Internet].* 14 de diciembre de 2018 [citado 26 de diciembre de 2021];31(6). Disponible en: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/447/5431.pdf>
11. Yago MR, Frymoyer AR, Smelick GS, Frassetto LA, Budha NR, Dresser MJ, et al. Gastric reacidification with betaine HCl in healthy volunteers with rabeprazole-induced hypochlorhydria. *Mol Pharm.* 4 de noviembre de 2013;10(11):4032-7.
12. Iijima K, Koike T, Abe Y, Shimosegawa T. Cutoff Serum Pepsinogen Values for Predicting Gastric Acid Secretion Status. *Tohoku J Exp Med.* 2014;232(4):293-300.
13. Książczyńska D, Szelaąg A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors. *Pol Arch Med WEWNĘTRZNEJ.* :11.
14. Saffouri GB, Shields-Cutler RR, Chen J, Yang Y, Lekatz HR, Hale VL, et al. Small intestinal microbial dysbiosis underlies symptoms associated with functional gastrointestinal disorders. *Nat Commun.* diciembre de 2019;10(1):2012.
15. Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, Burkitt MD, Eccles R, Lenzi L, et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis,

- autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. Blanke SR, editor. PLOS Pathog. 2 de noviembre de 2017;13(11):e1006653.
16. Haffner-Luntzer M, Heilmann A, Heidler V, Liedert A, Schinke T, Amling M, et al. Hypochlorhydria-induced calcium malabsorption does not affect fracture healing but increases post-traumatic bone loss in the intact skeleton. J Orthop Res. noviembre de 2016;34(11):1914-21.
 17. Tepeš B. Long-Term Acid Inhibition: Benefits and Harms. Dig Dis. 2011;29(5):476-81.
 18. Faber KP, Wu HF, Yago MR, Xu X, Kadiyala P, Frassetto LA, et al. Meal Effects Confound Attempts to Counteract Rabepazole-Induced Hypochlorhydria Decreases in Atazanavir Absorption. Pharm Res. marzo de 2017;34(3):619-28.
 19. Melashchenko S. Assessment of gastric acidity by short-duration intragastric pH-monitoring with standardised breakfast in functional and some other dyspepsias. Gastroenterol Rev. 2020;15(3):258-66.
 20. Iwai W, Abe Y, Iijima K, Koike T, Uno K, Asano N, et al. Gastric hypochlorhydria is associated with an exacerbation of dyspeptic symptoms in female patients. J Gastroenterol. febrero de 2013;48(2):214-21.
 21. Yeh YC, Cheng HC, Yang HB, Chang WL, Sheu BS. H. pylori CagL-Y58/E59 Prime Higher Integrin $\alpha 5\beta 1$ in Adverse pH Condition to Enhance Hypochlorhydria Vicious Cycle for Gastric Carcinogenesis. Sun J, editor. PLoS ONE. 29 de agosto de 2013;8(8):e72735.
 22. Hatta W, Iijima K, Koike T, Kondo Y, Ara N, Asanuma K, et al. Endoscopic findings for predicting gastric acid secretion status: Endoscopic findings of acid secretion. Dig Endosc. julio de 2015;27(5):582-9.
 23. Smolka AJ, Backert S. How Helicobacter pylori infection controls gastric acid secretion. J Gastroenterol. junio de 2012;47(6):609-18.
 24. Malfertheiner P. The Intriguing Relationship of *Helicobacter pylori* Infection and Acid Secretion in Peptic Ulcer Disease and Gastric Cancer. Dig Dis. 2011;29(5):459-64.
 25. Belkaid Y, Hand TW. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. Cell. marzo de 2014;157(1):121-41.
 26. Hodges P, Kelly P, Kayamba V. Helicobacter pylori infection and hypochlorhydria in Zambian adults and children: A secondary data analysis. Tokuhara D, editor. PLOS ONE. 27 de agosto de 2021;16(8):e0256487.
 27. Leite G, Morales W, Weitsman S, Celly S, Parodi G, Mathur R, et al. The duodenal microbiome is altered in small intestinal bacterial overgrowth. Clegg S, editor. PLOS ONE. 9 de julio de 2020;15(7):e0234906.
 28. Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. Nat Rev Immunol. diciembre de 2012;12(12):821-32.
 29. Williams TG, Drake LE. Meal-Time Supplementation with Betaine HCl for Functional Hypochlorhydria: What is the Evidence? :6.
 30. Roxas M. The Role of Enzyme Supplementation in Digestive Disorders. 2008;13(4):9.
 31. Yago MR, Frymoyer A, Benet LZ, Smelick GS, Frassetto LA, Ding X, et al. The Use of Betaine HCl to Enhance Dasatinib Absorption in Healthy Volunteers with Rabepazole-Induced Hypochlorhydria. AAPS J. noviembre de 2014;16(6):1358-65.

32. Perna S, Alalwan TA, Alaali Z, Alnashaba T, Gasparri C, Infantino V, et al. The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 22 de octubre de 2019;20(20):5232.
33. Ross AC. Vitamin A and retinoic acid in T cell–related immunity. *Am J Clin Nutr.* 1 de noviembre de 2012;96(5):1166S-1172S.
34. Arthur C. Guyton. *Tratado de fisiología de medicina.* Págs 739-744.
35. Ferreras y Rozman. *Medicina interna Volumen I y II.* Págs 74-77.
36. Campo MA del. Scielo @ Scielo.Isciii.Es [Internet]. 2016. p. 1-10. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2174-51452016000100004
37. Sociedad española de patología digestiva. <https://sepd.es/> (2022)