

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA DE LA INFECCION POR
HELICOBACTER PYLORI
EN
PACIENTES SINTOMATICOS
EN LA
PROVINCIA DE CUENCA**

JESUS GARCIA-CANO LIZCANO

Madrid 1995

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**

TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA DE LA INFECCION POR
HELICOBACTER PYLORI
EN
PACIENTES SINTOMATICOS
EN LA
PROVINCIA DE CUENCA**

JESUS GARCIA-CANO LIZCANO

Madrid 1995

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**PREVALENCIA DE LA INFECCION POR HELICOBACTER
PYLORI EN PACIENTES SINTOMATICOS EN LA PROVINCIA
DE CUENCA**

**Doctorando: Jesús García-Cano Lizcano
Director: Prof. Dr. Manuel Díaz Rubio**

MADRID, mayo de 1995



Departamento de Medicina

*Facultad de Medicina
Universidad Complutense*

28040 Madrid

PROF. D. MANUEL DIAZ-RUBIO, CATEDRATICO DE PATOLOGIA Y CLINICA
MEDICA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

C E R T I F I C O:

Que D. Jesús García-Cano Lizcano, con D.N.I. 5.628.952 ha realizado el estudio "Prevalencia de la infección por Helicobacter Pylori en pacientes sintomáticos en la provincia de Cuenca" bajo mi dirección, reuniendo los requisitos para ser presentado como Tesis Doctoral.

Y para que conste firmo el presente en Madrid a ventitrés de Mayo de mil novecientos noventa y cinco.

Fdo.: Prof.M. Díaz-Rubio
DIRECTOR DE LA TESIS

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

La Tesis Doctoral "Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori, en pacientes sintomáticos, en la provincia de Cuenca", realizada bajo mi dirección por el Licenciado en Medicina Jesús García-Cano Lizcano, reúne las condiciones necesarias para ser presentada como Tesis para alcanzar el Grado de Doctor en Medicina.

V.º B.º
EL TUTOR (2)

Fdo.: _____
(fecha y firma)

D.N.I.:

El Director de la Tesis
Fdo.: Prof. Manuel Díaz-Rubio
(fecha y firma)

D.N.I.: 277 63 720

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

PROFESOR D. CARLOS PEREZAGUA CLAMAGIRAND, CATEDRATICO Y DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA: que una vez examinado el Trabajo presentado por D. JESUS GARCIA-CANO LIZCANO, titulado: "PREVALENCIA DE LA INFECCION POR HELICOBACTER PILORY EN PACIENTES SINTOMATICOS EN LA PROVINCIA DE CUENCA", dirigido por el Prof. Dr. Manuel Díaz-Rubio García, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento

5-mayo-1995

El Director del Departamento

Fdo.: _____
(fecha y firma)

ABREVIATURAS

HP= HELICOBACTER PYLORI

HP+= HELICOBACTER PYLORI POSITIVO

HP- = HELICOBACTER PYLORI NEGATIVO

AINES= ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

NS= ESTADISTICAMENTE NO SIGNIFICATIVO

INDICE

	página
1. INTRODUCCION	2
2. HELICOBACTER PYLORI Y PATOLOGIA GASTRODUODENAL	6
2.1 Microbiología	6
2.2 Epidemiología	8
2.3 Patogenicidad	10
2.4 Respuesta inmunológica	11
2.5 Manifestaciones clínicas	13
2.5.1 Gastritis crónica	14
2.5.2 Úlcera duodenal	15
2.5.3 Úlcera gástrica	17
2.5.4 Dispepsia no ulcerosa	18
2.5.5 Adenocarcinoma gástrico	19
2.5.6 Linfoma MALT	21
2.6 Métodos diagnósticos	22
2.6.1 Métodos invasivos	22
2.6.1.1 Ureasa	22
2.6.1.2 Histología	23
2.6.1.3 Cultivo	23
2.6.2 Métodos no invasivos	24
2.6.2.1 Serología	24
2.6.2.2 Prueba del aliento	25

2.6.3 Métodos poco utilizados	26
2.6.3.1 Cultivo de las heces	26
2.6.3.2 Reacción en cadena de la Polimerasa	26
2.7 Tratamiento	27
2.7.1 Principios Generales	27
2.7.2 Concepto de erradicación	28
2.7.3 Reinfeción	29
2.7.4 Regímenes de tratamiento	29
2.7.4.1 Antibióticos	30
2.7.4.2 Inhibidores de la secreción ácida	31
2.7.4.3 Bismuto	32
2.7.4.4 Combinación de fármacos	32
2.7.4.5 Elección del tratamiento	35
2.8 Pronóstico de las enfermedades asociadas al H.pylori	36
2.8.1 Gastritis	36
2.8.2 Dispepsia no ulcerosa	36
2.8.3 Úlcera duodenal	37
2.8.4 Úlcera gástrica	37
2.9 Prevención de la infección	38
3. CLASIFICACION ENDOSCOPICA DE LAS GASTRITIS	45
3.1 Sistema de Sidney	45
3.1.1 Términos descriptivos	45
3.1.2 Tipos de gastritis	48
3.2 Correlación endoscópico-histológica	50
4. OBJETIVOS	56

5. MATERIAL Y METODOS	59
5.1 Criterios de inclusión	59
5.2 Endoscopia y prueba de la ureasa	60
5.3 Recopilación de resultados	62
6. RESULTADOS	69
6.1 Sexo de los pacientes	69
6.2 Procedencia	69
6.3 Edad	69
6.4 Prevalencia del H.pylori en los hallazgos endoscópicos	71
6.5 Motivo de la endoscopia	76
6.6 Toma de AINES	79
7. DISCUSION	97
7.1 Prueba de la ureasa	99
7.2 Porcentaje de positividad del H.pylori	101
7.3 Edad de los pacientes	103
7.4 Diagnósticos endoscópicos	105
7.5 Toma de AINES	111
7.6 Motivos de la endoscopia	112
7.7 Procedencia de los pacientes	113
8. CONCLUSIONES	118
9. BIBLIOGRAFIA	121

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

La existencia de bacterias en el tubo digestivo del hombre es algo conocido desde hace muchos años. La mayoría de ellas eran consideradas como saprofitas, e incluso constituían una simbiosis con numerosos procesos orgánicos fisiológicos.

Desde la aparición y generalización de la endoscopia digestiva flexible, los anatomopatólogos observaron tales microorganismos en las numerosas biopsias perendoscópicas que habitualmente reciben para diagnosticar o confirmar determinados procesos patológicos. Sin embargo, las bacterias presentes en la mucosa gástrica no se relacionaban con las alteraciones que podían observarse, y, habitualmente, no se les prestaba mayor importancia. Se consideraba que el estómago era su hábitat normal, o que constituían contaminación orofaríngea y que no presentaban un potencial patógeno considerable.

En 1982, Barry Marshall cultivó en Australia un pequeño bacilo en forma de "s" que había sido observado por Robin Warren en biopsias del antro gástrico de pacientes que presentaban gastritis. A partir de ese momento se desarrolló un interés creciente por la patogenicidad de esta bacteria, denominada actualmente *Helicobacter pylori* (cuyo significado es bastoncito espiral del píloro, aunque la zona donde se halla más frecuentemente es yuxtapilórica).

Además de considerar que era la principal causante de la gastritis denominada clásicamente tipo B, se la relacionó con la patogenia de la úlcera péptica gastroduodenal, con el adenocarcinoma gástrico y con el linfoma gástrico MALT.

Al contrario que otras bacterias que son universalmente patógenas para el

hombre (shigella, salmonella, yersinia...), el *Helicobacter pylori*, a pesar de producir en casi todos los sujetos infectados o colonizados una gastritis crónica, no produce en la mayoría de las personas otro tipo de complicaciones, y la misma gastritis puede ser totalmente asintomática.

Al haberse relacionado el *Helicobacter pylori* con la úlcera gastroduodenal denominada clásicamente "péptica", la gran mayoría de los trabajos publicados hacen referencia a los tratamientos erradicadores de la bacteria. De pocos gérmenes se han probado una cantidad tan ingente de pautas terapéuticas. De tal modo, que el médico puede quedar perplejo ante la multitud de posibles regímenes farmacológicos erradicadores del *Helicobacter pylori*, y que cada día se multiplican haciendo combinaciones de medicamentos y dosis diferentes.

Aunque en menor cantidad que los estudios para erradicar la bacteria, existen también un número considerable de trabajos sobre la epidemiología del *Helicobacter pylori*, su prevalencia en distintos grupos de población, su relación con la patología gastroduodenal y los mecanismos por los que el germen desarrolla su capacidad patogénica.

Nos pareció interesante realizar un estudio sobre la prevalencia del microorganismo en la provincia de Cuenca, lugar donde se desarrolla nuestra actividad asistencial. Los componentes de la Sección de Aparato Digestivo del Hospital Virgen de la Luz, pensamos que el trabajo médico habitual, ordinariamente sobrecargado, debe ser también un estímulo para desarrollar investigación clínica, en la medida de nuestras posibilidades. Esperamos que el presente estudio sobre la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* constituya el comienzo de ulteriores trabajos, principalmente epidemiológicos y terapéuticos.

Una característica epidemiológica interesante es la homogeneidad geográfica

de la muestra estudiada.

La "era" *Helicobacter pylori* lleva sólo trece años de existencia. Es cierto que se han escrito miles de artículos que ocupan un considerable número de volúmenes en cualquier biblioteca, y que parece haber conclusiones muy firmemente asentadas sobre el papel clave de la patogenicidad del germen en determinadas enfermedades gastroduodenales.

En el vasto campo de la Medicina Interna, la terapéutica sobre los procesos infecciosos es la que, probablemente, ha supuesto un mayor avance en la curación radical de las enfermedades. Si la úlcera gastroduodenal, el adenocarcinoma gástrico y el linfoma gástrico MALT -y desconocemos por ahora si más procesos patológicos-, tienen un origen, o, al menos, una relación clave con la infección por el *Helicobacter pylori*, quizás hemos entrado en un campo verdaderamente esperanzador para la solución de unas enfermedades recidivantes, como en el caso de las úlceras, o de pronóstico más o menos sombrío, como el de los tumores.

**2. HELICOBACTER PYLORI
Y PATOLOGIA GASTRODUODENAL:
PATOGENIA
DIAGNOSTICO
TRATAMIENTO.**

2. HELICOBACTER PYLORI Y PATOLOGIA GASTRODUODENAL: PATOGENIA, DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO.

Desde que al principio de los años 80 Mashall y Warren (1) describieran la presencia de la bacteria *Campylobacter pyloridis* -actualmente *Helicobacter pylori* (HP)- en el antro gástrico humano, se han escrito miles de trabajos sobre este germen. El interés fundamental viene suscitado por su cada vez más probada patogenia en enfermedades gastroduodenales, para las cuales sólo vagamente se podía sospechar un origen infeccioso.

2.1 MICROBIOLOGIA DEL HELICOBACTER PYLORI

El HP pertenece al género *Helicobacter*. Estos organismos son de forma curvada o espiral, gram negativos y tienen flagelos, aunque estas características están presentes en la mayoría de bacterias asociadas al moco producido en el tubo digestivo.

El HP es microaerofílico (crece en una atmósfera reducida de oxígeno, aproximadamente entre el 5-15%), se desarrolla a una temperatura de 37° C y en un ambiente con aporte de CO₂.

El HP tiene como hiesped al hombre, aunque se ha encontrado en animales domesticados como gatos, o en otros en cautividad como monos y cerdos. Tiene 7 flagelos con vaina en un extremo.

En el momento actual se han descrito trece especies pertenecientes al genero *Helicobacter* (tabla I) algunos de los cuales se comentan a continuación.

El *Helicobacter mustelae* (del hurón) que tiene varios flagelos distribuidos por su membrana y produce gastritis y erosiones en estos animales. El *Helicobacter helmanii* infecta a gatos y perros, más raramente al hombre, que lo adquiere de estos animales domésticos. Tiene una forma de sacacorchos y múltiples flagelos en un extremo. Cuando infecta al hombre produce gastritis, pero menos del 1% de las gastritis humanas por *Helicobacter* se producen por este germen. El *Helicobacter felis* tiene como huésped a perros y gatos. Presenta múltiples flagelos como el *H. helmanii*, pero se distingue de él por presentar un filamento axial. Se ha aislado de los gatos y ha sido posible transmitirlo a ratas de las que se espera sacar un modelo de vacuna.

Inicialmente, el HP estaba incluido en los *Campylobacter*. Se separaron de ellos por poseer flagelos con vaina, temperaturas de cultivo distintas y secuencias genéticas diferentes en el RNA.

Todos los componentes las especies *Helicobacter* que viven en el estómago y necesitan ureasa para colonizar la barrera mucosa celular. Los *Helicobacter* que afectan a los animales son débiles patógenos, aunque pueden causar una gastritis crónica moderada después de una fase inicial más activa y también pueden producir en ellos erosiones y úlceras. También generan, en ocasiones, diarreas.

Los postulados de Koch sobre transmisión en las enfermedades infecciosas se han realizado entre el HP y cerdos, ratas y monos, en los que se ha producido gastritis después de la infección. Marshall y cols ingirieron una solución infectada con HP, produciéndose una gastritis que curó con bismuto (2).

El *Helicobacter felis*, aislado en gatos, puede colonizar el estómago de ratas, donde ha producido gastritis crónica, gastritis atrófica y, posiblemente, cambios premalignos. Este modelo de infección crónica es parecido al HP en hombres, ya que sólo se puede erradicar con terapia antibiótica. Un dato interesante es la posibilidad de prevenir la infección por *H. felis* en la rata si se la inmuniza previamente con ureasa o con antígenos de superficie del HP. Es posible que, en el futuro, la inmunoterapia juegue un papel en la prevención y tratamiento de la infección por HP en el hombre. En el momento actual, la única forma posible de erradicar el HP es mediante tratamiento específico.

Muy recientemente, Klein y cols (3), han comunicado el aclaramiento espontáneo de la bacteria en niños entre 6 y 12 meses previamente infectados. Se abre por lo tanto un amplio campo de estudio en la inmunoterapia. Aunque el patógeno es totalmente distinto, sorprende que también haya sido un niño el sujeto donde se ha comunicado muy recientemente la negativización espontánea para el virus de la inmunodeficiencia humana (4).

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Los patrones de infección establecidos actualmente para el HP son similares a los de la poliomielitis y la Hepatitis A (139).

El HP se ha cultivado a partir de las heces de pacientes infectados. Esto apoya una transmisión fecal-oral. El HP también se ha cultivado a partir de la placa dental en población hindú, pero no en países occidentales, por lo que la transmisión oral-oral quizás no sea importante en estos países.

La transmisión entre padres e hijos sólo parece ser relevante a partir de niños infectados que no controlan esfínteres y/o presentan diarrea profusa. Se han encontrado familias en que, por técnicas de determinación genética, se ha demostrado la infección de todos sus miembros por la misma cepa de HP. Alfonso y cols (5) han comunicado que los pacientes con úlcera duodenal y HP+ no transmiten la infección a sus familiares.

En Perú, se ha demostrado la infectabilidad del agua corriente, al comparar un grupo de niños que ingerían agua envasada y otro que lo hacía a partir del servicio municipal (6).

Diversos autores han demostrado la infección nosocomial entre pacientes sometidos a endoscopia. Chong y cols (7) encontraron una mayor prevalencia de anticuerpos frente al HP en médicos y enfermeras dedicados a la endoscopia que en poblaciones control, y la explicación es el mayor contacto con saliva y otras secreciones digestivas por parte de estos profesionales.

Para impedir la reinfección del HP por medio de material endoscópico en pacientes que han seguido tratamiento erradicador, se recomiendan pruebas no invasivas tras la terapia para comprobar la eficacia en la erradicación. Quizás puede valer la pena administrar un antibiótico o bismuto después de la exploración endoscópica.

La infección por HP parece ser la más frecuente en el hombre. Pueden distinguirse rasgos de prevalencia distintos entre los países occidentales industrializados y los que se encuentran en vías de desarrollo.

En los países occidentales se encuentra una prevalencia del HP aproximadamente del 20% en personas por debajo de los 30 años.

Posteriormente se incrementa la tasa de infección en algo menos de 1% al año, hasta llegar al 50% a los 60 años (8).

La infección en niños es poco frecuente en estos países desarrollados. Se encuentra mayor tasa de HP en los grupos sociales con menor estado socio-económico.

La prevalencia del HP en la mayoría de los países en vías de desarrollo se desconoce. Graham y cols (9) señalan que los niños se infectan a un ritmo de 10% al año entre los 2 y 8 años, de tal modo que a los veinte años puede haber más de un 80% de la población infectada. De todos modos, la mayoría de las personas infectadas son asintomáticas. En estos países, con escasos recursos económicos, las pruebas diagnósticas para el HP (por ejemplo, por medio de la serología) y el diagnóstico de las enfermedades gastroduodenales por medio de la endoscopia, son demasiado caras. Por lo tanto, sólo en pacientes con úlceras pépticas resistentes o complicadas se lleva a cabo la determinación del HP en vistas al tratamiento. La mayoría de los médicos, en estos países, ignoran voluntariamente al HP.

2.3 PATOGENICIDAD DEL HELICOBACTER PYLORI

El HP tiene múltiples mecanismos para dañar la mucosa gastroduodenal.

La forma en espiral y los flagelos le permiten moverse a través del moco que recubre la superficie celular.

Se adhiere a las células gástricas en zonas bioquímicas específicas, como por ejemplo los antígenos Lewis B presentes en las personas con grupo sanguíneo O.

Cuatro enzimas -ureasa, catalasa, fosfolipasa y proteasa- le permiten la supervivencia en el ambiente gástrico y lesionar su mucosa. La ureasa produce amoníaco que es un tóxico celular. La catalasa protege contra la peroxidación de los polimorfonucleares. La fosfolipasa y la proteasa permiten la digestión de las membranas de las células epiteliales y de la barrera mucosa e incrementan la humidificación y solubilidad del moco.

El HP produce citotoxinas que forman vacuolas en las células epiteliales. El resultado es un daño celular que quizás produzca la salida de nutrientes desde la submucosa.

Neri y cols (10) ha comunicado como el grado de penetración del HP dentro del epitelio gástrico, observado mediante microscopía electrónica se correlaciona con el grado de actividad de la lesión histológica y con la mayor o menor presencia de úlceras gastroduodenales asociadas.

2.4 RESPUESTA INMUNOLOGICA DEL ORGANISMO AL HELICOBACTER PYLORI

La reacción de los mecanismos de defensa del huesped al HP constituye un factor importante de daño de la mucosa gastroduodenal. La bacteria es capaz de atraer un gran número de neutrófilos y linfocitos (138). Esta atracción está relacionada con factores quimiotácticos -proteínas- liberadas por el HP. Se produce entonces la cascada clásica de la inflamación, con liberación por parte de las células mononucleares de interleukinas, factor de necrosis tisular y radicales libres de oxígeno. También los polimorfonucleares son capaces de liberar estos radicales (11).

La mayoría de los micrororganismos HP tienen un gen denominado *vacA*, que produce una toxina con capacidad de vacuolizarse dentro de las células gástricas. Esta toxina incrementa la llegada de neutrófilos y está relacionada con la imagen histológica de gastritis y con la úlcera duodenal.

Según los estudios actuales, la respuesta inmunológica del huésped contra el HP parece ser inefectiva para erradicarlo. El HP se protege de los mecanismos de defensa por medio de enzimas como la superóxido dismutasa y la catalasa, que lo defienden contra la capacidad fagocítica de los neutrófilos. En contra de esta hipótesis se encuentra el hecho, comunicado por Klein y cols (3), del aclaramiento espontáneo del HP producido en niños peruanos.

La inflamación crónica causada por el HP consiste en la presencia en el lugar del daño tisular de linfocitos y células plasmáticas capaces de segregar inmunoglobulinas tipo IgG e IgA. Estas pueden verse en la lámina propia de los pacientes infectados. Estos anticuerpos sirven para diagnosticar la presencia del HP cuando se determinan en el suero o en la saliva. La IgG tiene más sensibilidad, aunque los títulos de IgA descienden antes cuando el HP se erradica, por lo que indican la curación de la infección de forma más temprana que la IgG.

Se pueden obtener anticuerpos frente al HP a partir de cultivo de mucosa gástrica. Esto permite establecer una historia inmunológica de la infección por HP. Este método ha permitido establecer en pacientes con cáncer gástrico si habían estado infectados o no por HP.

Según los conocimientos actuales, la inflamación producida por el HP es capaz de producir en determinados casos cambios tumorales (figura 1). La hipótesis actual es que la inflamación crónica relacionada con el HP se da preferentemente en las células de tipo intestinal presentes en el estómago. Estas células se desarrollan (12),

reemplazan a las células parietales funcionantes y decrece la secreción de ácido clorhídrico. El aumento del pH intragástrico permite una colonización por bacterias comensales que reducen los nitratos a nitritos y predisponen a la formación de nitrosaminas, sustancias que son carcinogénicas.

La gastritis crónica se supone que lleva a la atrofia gástrica, con capacidad de conducir a cambios malignos. Parsonnet y cols (13) han presentado datos de que la erradicación del HP es capaz de romper esta cadena de efectos.

También se ha comunicado la deficiencia de vitamina C en pacientes con infección por HP. La vitamina C es un antioxidante y previene la formación de nitrosaminas (sustancias carcinógenas) en el estómago.

2.5 MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI

Entre los días 7-9 de febrero de 1994 se celebró en Washington una reunión de consenso sobre la patología gastroduodenal atribuida al HP y la estrategias de tratamiento. La reunión estuvo convocada por el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (14). Asistieron importantes investigadores en el campo del HP, entre ellos Barry J Marshall (uno de los descubridores iniciales del germen), David Graham (estudios sobre patogenia de la úlcera péptica y HP), Pelayo Correa (estudios sobre cáncer gástrico y HP).

En el resumen final, a la pregunta sobre si existe alguna relación causal entre la infección por HP y la patología gastroduodenal, la respuesta es:

- a) relación muy intensa entre HP y gastritis crónica superficial activa.

b) relación muy intensa entre la úlcera péptica tanto gástrica como duodenal.

c) no hay una asociación convincente entre la gastritis producida por el HP y la dispepsia no ulcerosa.

d) existe una relación destacable, pero no determinadamente asentada, entre el HP y el adenocarcinoma gástrico, así como el linfoma gástrico tipo MALT.

Estas manifestaciones clínicas del HP se comentan a continuación (figura 2).

2.5.1. Helicobacter pylori y gastritis crónica

Existe una asociación entre la gastritis crónica activa, situada preferentemente en el antro y el HP. Este tipo de gastritis se denomina tipo B, en contraposición a la de origen autoinmune. La patogenia de la gastritis tipo B permanecía desconocida en muchos casos, cuando se excluían otras causas como el alcohol y los antiinflamatorios no esteroideos.

Cuando se puede demostrar que un paciente no está infectado por HP, casi se puede predecir que no tiene gastritis antral tipo B idiopática.

Los postulados de Koch para la transmisibilidad de las enfermedades infecciosas se han demostrado en la gastritis por HP (2).

Cuando existe antritis por HP, también puede demostrarse inflamación en el cuerpo y fundus gástricos.

Cuando se erradica la infección por el HP se resuelve la gastritis (15).

2.5.2 Helicobacter pylori y úlcera duodenal

La relación entre estas dos patologías es estadísticamente muy grande. Una combinación de datos extraídos de 15 estudios (16), arroja un porcentaje del 92 % de pacientes HP+ en las úlceras duodenales. Este dato representa una notable diferencia con el hallazgo de HP en voluntarios sanos (17). Esta diferencia se incrementa notablemente en niños, ya que el porcentaje de HP+ en las úlceras viene a ser el mismo que en los adultos, mientras que en la población pediátrica control es muy inferior (18).

De todos modos, la relación causal con la úlcera duodenal no se ha podido establecer de forma evidente con los datos actuales. En parte, por falta de un modelo animal, y, en parte, porque no hay una explicación convincente al hecho de que todos los humanos que son HP positivos no desarrollen una úlcera péptica. Un dato muy destacable es que todos los pacientes con úlcera duodenal desarrollan gastritis por HP, por lo que se acepta que la infección por HP puede ser un factor condicionante de la úlcera duodenal en ausencia de otros factores como los antiinflamatorios no esteroideos o el incremento de gastrina en el síndrome de Zollinger-Ellison.

La úlcera péptica es la suma de muchos factores que clásicamente se han dividido en protectores y agresores de la mucosa. El postulado de Schwartz, publicado en 1910 "sin ácido no hay úlcera" (19) sigue siendo válido, aunque matizado. En concreto, no se puede hablar del HP como de factor etiológico, pero sí de factor decisivo determinante para la aparición de la úlcera péptica.

Un aspecto interesante es cómo daña el HP la mucosa duodenal, cuando parece ser que su hábitat natural es el antro gástrico. De hecho, la infección por el

germen se ha demostrado habitualmente en el antro gástrico en pacientes con úlcera duodenal.

Si la determinación de la presencia del HP se hace en el duodeno en vez de en el antro, los pacientes HP+ sin úlcera duodenal apenas presentan HP en el tejido bulbar. Cuando el HP se encuentra en el duodeno, casi todos los pacientes presentan también úlcera.

El HP tiene tropismo por las células de tipo gástrico, de tal forma que las células duodenales en las que se encuentra el HP serían heterotopia o metaplasia gástrica. Con esta lógica, las úlceras duodenales serían úlceras gástricas en el duodeno.

La cadena patogénica es en teoría sencilla, aunque está muy debatido que la heterotopia-metaplasia gástrica en el duodeno tenga tanto impacto funcional como para desarrollar úlceras:

CELULAS GASTRICAS EN EL DUODENO + HP =====> ULCERA
DUODENAL

Para unificar todos estos conceptos se han propuesto cinco pasos para explicar la patogenia de la úlcera duodenal asociada al HP:

1. En los pacientes con úlcera duodenal existen elevados índices de secreción ácido-péptica.
2. Existe una lesión de origen ácido-péptico de las zonas con metaplasia gástrica en el duodeno.

3. La colonización de la metaplasia gástrica por el HP produce mayor lesión de las zonas ya dañadas por el exceso de secreción ácida y que a su vez incrementa la metaplasia gástrica en el duodeno (20).

4. El resultado de la lesión ácida más la infección por el HP es el de duodenitis que puede pasar a un defecto de la pared duodenal que es la úlcera.

5. Un quinto paso, que aumenta el círculo patogénico, es el probable incremento de la gastrina a causa de la infección por HP. De hecho, los descensos de gastrina sérica, tras la erradicación del HP, han sido propuestos como marcador de que el tratamiento ha sido correcto (21).

Como se verá después, las recidivas de la úlcera duodenal desde que se realiza tratamiento erradicador del HP se han reducido de manera muy importante. Un concepto que aparecerá en numerosas ocasiones en este trabajo es la frase de Labenz "la mayor evidencia de que una entidad concreta se asocia al HP, no es el porcentaje de positividades hallado, sino que esa enfermedad mejora al erradicar la bacteria" (22).

2.5.3 Helicobacter pylori y úlcera gástrica

La prevalencia del HP en la úlcera gástrica es ligeramente inferior que en la úlcera duodenal y en la gastritis crónica superficial activa. Se cifra en torno al 70% (23).

El mecanismo patogénico parece similar al descrito en la úlcera duodenal, pero, si se quiere, es más fácil de entender, ya que no hay que recurrir a la heterotopia-metaplasia gástrica como en el duodeno. El HP coloniza las células

gástricas y constituye un factor agresivo más en el continuo círculo daño-reparación de la mucosa del estómago.

Sung y cols (24) han demostrado recientemente la alta tasa de curación de úlceras gástricas asociadas al HP utilizando exclusivamente terapia antibacteriana sin supresión ácida, con una eficacia similar al omeprazol. Según este autor, también se reduce la tasa de recurrencias. De todos modos, en la úlcera gástrica no está tan documentada la prevención de las recidivas como en la úlcera duodenal.

2.5.4. Helicobacter pylori y dispepsia no ulcerosa

El término dispepsia es difícil de definir. En términos prácticos, los pacientes con síntomas más o menos vagos en el epigastrio o, en general en el piso abdominal superior, en los que no se encuentran alteraciones macroscópicas en la endoscopia digestiva alta, y presentan una ultrasonografía del abdomen superior normal, se encuentran incluidos por muchos médicos en este síndrome.

Existe también un concepto, en parte generalizado, de que los síntomas dispépticos se deben a un retraso en el vaciamiento gástrico.

En el momento actual no hay ninguna prueba concluyente de que exista una asociación entre la infección por HP y la dispepsia no ulcerosa. La prevalencia del HP no es más alta en estos pacientes que en la población general (25). Aunque algunos de los pacientes con dispepsia no ulcerosa pueden presentar síntomas relacionados con la presencia del HP (por ejemplo la gastritis asociada al HP), no hay datos que indiquen como pueden identificarse a aquellas personas cuyos síntomas dependen de la gastritis HP+, de aquellas otras con HP+ también, pero con un origen distinto de los síntomas dispépticos. Por otro lado, no parece haber

diferencias estadísticamente significativas entre los síntomas en pacientes dispépticos HP+ y HP- (26).

En el momento actual, tampoco hay consenso en que el tratamiento erradicador del HP en los pacientes con dispepsia no ulcerosa HP+ pueda ser beneficioso.

Talley (25) ha comunicado un estudio de 16 trabajos publicados entre 1984 y 1993 sobre pautas terapéuticas en enfermos dispépticos con HP+. En 8 se halló eficacia terapéutica y en los 8 restantes no hubo beneficio estadísticamente significativo. Sin embargo, en todos los estudios existían uno o más defectos metodológicos serios. Estos incluían la falta de aleatorización, deficiencia en el diseño terapéutico entre pacientes del grupo placebo y del tratamiento específico, conocimiento de los resultados parciales antes de la finalización del estudio, medidas inadecuadas de exclusión durante el estudio y falta de seguimiento de los pacientes.

La conclusión, es que se necesitan estudios mejor diseñados para dilucidar si existe alguna relación entre la infección por HP y la dispepsia no ulcerosa.

2.5.5 Helicobacter pylori y adenocarcinoma gástrico

La incidencia del adenocarcinoma gástrico ha descendido en los Estados Unidos desde 1930. En aquellos años era la neoplasia maligna más frecuente. En el momento actual es la novena. La incidencia en estos momentos es de 6/100.000. No obstante, el adenocarcinoma gástrico es el segundo más frecuente en lugares de alta prevalencia de la infección por HP como Brasil, Colombia, Corea, China y Japón. En estos países, la mitad de la población está infectada por HP.

Existen dos tipos histológicos de cáncer gástrico, el denominado anaplásico o difuso, y el bien diferenciado o de tipo intestinal. Es éste último el que más ha aumentado en los países del Tercer mundo, altamente infectados por HP.

Hay datos epidemiológicos de que en los Estados Unidos, la infección por HP entre la población general descendió precisamente hacia 1930 (de acuerdo con estudios serológicos en sujetos por debajo y por encima de los 60 años). Lo que explicaría el descenso en la incidencia del adenocarcinoma del tipo intestinal detectado actualmente (27).

Hoy en día, en los Estados Unidos, menos del 1% de las personas infectadas por HP desarrollan un adenocarcinoma.

El Grupo Europeo para el estudio del Cáncer Gástrico ha realizado una revisión muy amplia, a nivel de varios países, en la que los pacientes infectados por HP parecen tener 6 veces más riesgo de padecer cáncer gástrico (28).

Craamen y cols (29) han encontrado una asociación de la infección por HP y el denominado early cancer. En su estudio no existía diferencia entre pacientes con adenocarcinoma intestinal y anaplásico. Piensan que el cáncer gástrico debe incluirse entre el espectro de las enfermedades asociadas al HP.

La metaplasia intestinal parece preceder a la neoplasia, muchas veces sobre una gastritis crónica atrófica. Este es un proceso multifactorial en el que el HP parece tomar parte.

Otros investigadores han encontrado una hipo o aclorhidria en la infección por HP, seguida de un déficit en el ácido ascórbico en el jugo gástrico. La vitamina C es un antioxidante que previene normalmente la formación de carcinógenos como

la nitrosamina que se producen por la colonización por bacterias de la mucosa gástrica, y que desciende en los pacientes infectados por el HP (figura 1).

2.5.6 Helicobacter pylori y linfoma gástrico tipo MALT

Los linfomas asociados a mucosas (MALT) son un término creado por Isaacson (30). De entre ellos, el gástrico ocupa un lugar prioritario.

El linfoma MALT del estómago suele ser de tipo no Hodgkin, y aunque es la segunda neoplasia más frecuente en este órgano, supone sólo un 3% de los cánceres gástricos.

Estos linfomas son neoplasias clonales de bajo grado que parecen proceder de los agregados linfoides de la lámina propia.

En la infección por HP se observan de manera habitual muchos folículos linfoides, que cuando se tiñen con técnicas para inmunoglobulinas, muestran ser monoclonales. Estos folículos causados por la gastritis "normal" (no neoplásica) del HP, regresan cuando se erradica eficazmente el germen (33).

Inicialmente, Wotherspoon y cols (31) encontraron en 110 linfomas gástricos MALT una prevalencia del 92% de la infección por HP. El mismo autor ha reseñado después la regresión de este tipo de tumores cuando se erradicaba el HP (32).

Parece que, en el futuro, la terapia contra el HP será el primer paso en el tratamiento del linfoma gástrico (32).

2.6 METODOS DIAGNOSTICOS DEL HELICOBACTER PYLORY

Son de dos tipos: aquellos para los que se precisa una biopsia perendoscópica (métodos invasivos), y, aquellos otros en que la endoscopia no es necesaria (métodos no invasivos). Se resumen en la tabla II.

2.6.1 Métodos invasivos que necesitan una biopsia perendoscópica

Son tres: la prueba de la ureasa, la tinción histológica y el cultivo.

En general, las biopsias se toman del antro gástrico, a unos tres centímetros del píloro. La endoscopia electiva se debe posponer si el paciente ha estado tomando durante al menos 15 días medicamentos capaces de erradicar al HP, como antibióticos, omeprazol o bismuto.

2.6.1.1 Prueba de la ureasa: Es el método más simple cuando se realiza una endoscopia. Se toma una biopsia del antro gástrico y se introduce en uno de los varios preparados comerciales (Jatrox test ó CLO test por ejemplo). El resultado es positivo si la muestra comercial cambia a un color rosa intenso o rojo. El fundamento de la prueba está en la ureasa producida por el microorganismo que genera amoníaco y cambia el pH del producto produciendo la citada coloración. Tiene una sensibilidad entre el 90-95 % y una especificidad del 98 % (34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41). La prueba se da como positiva si el cambio en el color se produce en las primeras veinticuatro horas. Esto depende del número de HP que infectan el estómago. Habitualmente se obtienen los resultados antes de 20 minutos o de las primeras tres horas.

2.6.1.2 Histología: Se necesitan habitualmente dos biopsias del antro gástrico, tomadas endoscópicamente. Se han empleado múltiples tinciones para determinar la presencia del HP: Giemsa, Hematoxilina-eosina, Gram o naranja de Acridina. La tinción de Giemsa es la más utilizada por la mayoría de los autores. Tiene una sensibilidad y una especificidad del 98%. Proporciona un registro permanente de que el paciente ha estado infectado. Cuando la tinción es dudosa puede reevaluarse por otros observadores (41).

En los cortes histológicos se observan microorganismos de morfología espirilar, en íntimo contacto con el epitelio de superficie, en plena barrera moco-bicarbonato. Este método permite además obtener información de los cambios morfológicos de la mucosa gástrica, es decir, apreciar el grado de gastritis que casi de forma invariable se une a la infección por HP.

2.6.1.3 Cultivo: Es necesario cuando se quiere conocer a qué antibióticos es sensible una cepa de HP. Es especialmente importante en pacientes con historia de alergia a antibióticos, o en aquellos en que el HP no ha podido ser erradicado con terapias aceptadas como eficaces, o bien, en aquellos lugares en que se sabe existe una alta resistencia a antibióticos determinados. Las biopsias del antro gástrico deben transportarse desde la sala de endoscopias en líquido salino, y cultivadas no más tarde de dos horas tras la exploración. El HP crece en unos 3-6 días en medios de agar sangre enriquecidos, con una atmósfera a 37° C y con un 10% de CO₂ (el microorganismo es microaerofílico). El cultivo se creía en un principio más difícil de lo que es actualmente, en laboratorios con experiencia. Se identifica la bacteria por su tinción Gram negativa, su forma curvada, y sus enzimas ureasa, catalasa y oxidasa.

Si no se puede realizar el cultivo en un laboratorio cercano al lugar donde se realiza la endoscopia, se pueden congelar las biopsias en un medio adecuado, mezclado con glicerol al 17%. Se ha visto que el microorganismo no pierde viabilidad de este modo incluso en un mes (42).

El cultivo tiene una sensibilidad del 90-95% y una especificidad del 100%.

2.6.2 Métodos no invasivos, que no necesitan biopsia perendoscópica

Son los métodos serológicos que miden anticuerpos contra el HP y la prueba del aliento (Breath test).

2.6.2.1 Serología: Es el método más fácil y el utilizado más ampliamente, sobre todo en estudios epidemiológicos. Debido a que la infección por HP es crónica, y no se resuelve espontáneamente, títulos elevados de IgG específica indican la infección activa, a no ser que el paciente haya recibido tratamiento erradicador en los últimos dos años.

La serología del HP medida en el laboratorio se realiza mediante una técnica de ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). El título de anticuerpos se puede cuantificar (43, 44). Este hecho es muy importante para el seguimiento del tratamiento, ya que los anticuerpos no desaparecen en varios meses-años, pero su título desciende considerablemente cuando el HP ha sido erradicado (45). Este descenso puede constatarse en el primer, tercero y sexto mes postratamiento. Sin embargo, los títulos serológicos en pacientes con un tratamiento erradicador del HP correcto pueden descender muy lentamente y ser significativos sólo a partir del año o de los 18 meses tras la terapia. En este tiempo previo, no es posible conocer por este método si el paciente está curado o persiste la infección.

La serología antiHP por ELISA tiene una sensibilidad y una especificidad del 95 %.

Se han desarrollado otros métodos serológicos cualitativos, que sólo indican si existe o no infección por el HP. Se pueden realizar en la misma consulta o sala de endoscopia. Se extrae sangre al paciente, se deja formar el coágulo y el suero restante se pone en contacto con el reactivo. El resultado se obtiene en 10 minutos. La sensibilidad es del 95 % y la especificidad del 85 %.

Existen investigaciones para detectar de manera cualitativa anticuerpos frente al HP en la saliva o exudado gingival. Detectan IgG, el resultado se obtiene en diez minutos. La sensibilidad es del 95 % y la especificidad del 85 %.

2.6.2.2 Prueba del aliento (Urea Breath test)

Este método mide la presencia del HP en el estómago al detectar la ureasa del microorganismo. La especificidad es del 98 % y la sensibilidad del 95 %. Se puede asegurar la curación de la infección por HP cuatro semanas tras la terapia antibiótica. En pacientes con cirugía gástrica o toma de omeprazol que producen aclorhidria puede haber resultados falsos positivos. Por el contrario, se obtienen falsos negativos en las mismas situaciones y en aquellos sujetos que han tomado bismuto o antibióticos los días previos.

Existen dos maneras de medir la urea por la prueba del aliento. En la urea marcada con carbono 13 (46), el paciente toma unos 120 ml de una comida alta en calorías, que previene el vaciado de la solución de urea marcada que toma diez minutos después. El aire espirado se recoge en unas bolsas y posteriormente se introduce en unos pequeños contenedores que se envían al laboratorio. Los tiempos

a los que se recoge el aire espirado varían. La normalización europea para la prueba de la urea marcada con carbono 13 utiliza un método muy simplificado para el que sólo son necesarias dos muestras, una basal y otra a la media hora.

Para la prueba con urea marcada con carbono 14, el paciente toma una cápsula e inmediatamente puede medirse el aire espirado en un aparato de medición isotópica. El paciente recibe una mínima radiación por este método. Es menos caro y más sencillo que el de la urea marcada con carbono 13.

2.6.3 Otros métodos poco utilizados

2.6.3.1 Cultivo de las heces: tiene una sensibilidad del 30-50% y una especificidad del 100%. Sólo se utiliza con fines de investigación. También puede servir -como el cultivo de la biopsia gástrica- para obtener información sobre sensibilidad antibiótica de las cepas de HP.

2.6.3.2 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): La muestra pueden ser heces, jugo gástrico o una biopsia gástrica. Tiene una sensibilidad y una especificidad del 95%. En el momento actual se encuentra a nivel experimental. Los falsos positivos de esta prueba limitan su uso como prueba patrón (gold standard).

2.7 TRATAMIENTO ERRADICADOR DE LA INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI

2.7.1 Principios generales

No se debe utilizar ningún tipo de terapia contra el HP si no se ha obtenido algún diagnóstico positivo en cualquiera de las diversas pruebas disponibles para demostrar la infección (41). Aunque en las úlceras duodenales este germen se encuentre en más del 90% de los pacientes (16), es preciso diagnosticar la infección, ya que su ausencia puede ofrecer datos sobre un posible Síndrome de Zollinger-Ellison o toma de AINE.

No está justificado tratar a los pacientes más de 14 días. Se han obtenido resultados satisfactorios con terapias más cortas (55, 97) pero no se ha demostrado tal eficacia con tratamientos más prolongados.

Si el germen no se ha erradicado con una terapia de 14 días, probablemente la bacteria es resistente a la combinación de antibióticos utilizada y, quizás los nuevos tratamientos deban orientarse según antibiograma.

Si un tratamiento previsto para 14 días no puede acabarse por un determinado enfermo por la aparición de efectos colaterales adversos y el paciente ha hecho 7 días de tratamiento, quizás la bacteria ha sido erradicada, por lo que no debe darse por fallido definitivamente el régimen terapéutico.

Si tras un tratamiento adecuado el HP no se ha erradicado, no debe utilizarse de nuevo la misma combinación de antibióticos. El HP se vuelve especialmente resistente al metronidazol y a la claritromicina. Estos dos fármacos no deben

utilizarse en dos regímenes consecutivos sin haber realizado un antibiograma previo.

Incluso con antibióticos a los que no parece desarrollarse resistencia, como la amoxicilina, es preferible no utilizarlos por segunda vez cuando un tratamiento no ha conseguido erradicar al HP.

Tras el tratamiento, deben suspenderse los antibióticos y el omeprazol al menos durante cuatro semanas, para comprobar por la prueba de la ureasa, la tinción histológica o la prueba del aliento, que el HP ha sido erradicado.

Para demostrar la erradicación por serología, hay que esperar seis meses para observar un descenso significativo de los anticuerpos.

2.7.2 Definición de erradicación del *Helicobacter pylori*

Se dice que un tratamiento erradicador ha sido efectivo, si tras cuatro semanas de haber finalizado un tratamiento con antibióticos -con o sin antisecretores como el omeprazol- no se puede demostrar la presencia del HP por uno de los métodos más sensibles.

Los métodos que se recomiendan para comprobar la erradicación son:

a) la tinción histológica de la biopsia gástrica, habiendo obtenido, al menos, dos muestras (sensibilidad y especificidad del 98%).

b) cultivo de la biopsia gástrica. Es de mayor dificultad técnica. Sensibilidad del 90-95%, especificidad del 100%.

c) Prueba del aliento (sensibilidad y especificidad del 95-98%). El enfermo no ha debido sufrir cirugía gástrica previa.

2.7.3 Reinfeción tras erradicación correcta del *Helicobacter pylori*

En los países occidentales se ha observado una tasa de reinfeción en personas adultas del 1% al año. Estos datos han sido comunicados, entre otros, por autores como Forbes y cols. (47), con un seguimiento de pacientes durante siete años, y por Borody (48). Se ha comunicado que en matrimonios con uno de los cónyuges infectados, y en los que en el otro se había realizado terapia erradicadora, la tasa de reinfeción no aumentaba. Alfonso y cols (5) han comunicado que los pacientes con úlcera duodenal HP+ no transmiten de manera significativa la infección a sus familiares.

La edad pediátrica es un problema aparte, dándose tasas de reinfeción hasta del 18% en un año. El origen parece estar en las heces. Cuando en una familia el punto infección es un niño (principalmente de pequeña edad que aún no controla esfínteres) parece conveniente investigar la presencia de HP en toda la familia.

2.7.4 Regímenes específicos de tratamiento erradicador del HP

La terapia con un sólo medicamento ha demostrado tasas muy pequeñas de erradicación del HP (49), por lo que los tratamientos se basan en combinaciones de antibióticos con omeprazol, antibióticos con bismuto, antibióticos con ranitidina o antibióticos sólo.

2.7.4.1 Antibióticos en la erradicación del HP

amoxicilina: penicilina por vía oral -aunque puede darse también intravenosa- muy ampliamente utilizada para multitud de infecciones, especialmente del árbol respiratorio. Para el HP se utiliza a distintas dosis (500 mg/6 horas, 500 mg/4 horas, 1 g/12 horas, o 1 g/8 horas). El paciente se trata de 7 a 14 días según los distintos regímenes. Ocasionalmente puede producir colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.

tetraciclina: se da en la llamada "triple terapia" junto a metronidazol y bismuto. La dosis es de 500 mg/6 horas de 7 a 14 días.

metronidazol: usado inicialmente como antiparasitario, ha tenido una amplia difusión en la terapéutica infecciosa. Se utiliza en dosis de 750 mg a 1000 mg al día, durante 7 a 14 días. Interacciona con el alcohol, puede producir neuropatía reversible. Se han comunicado tasas muy altas de resistencia a este antibiótico en los países latinos (26).

claritromicina: macrólido utilizado en dosis de 500 a 1500 mg al día, durante 7 a 14 días. Suele producir trastornos del gusto. Aunque los últimos regímenes son de 1500 mg/día, muchas personas no toleran más de 500 mg/12 horas (50).

Como se comentó anteriormente, el metronidazol y la claritromicina producen resistencia antibiótica y no deben ser prescritos de manera rutinaria -sin antibiograma- de manera consecutiva en el mismo paciente. Se producen resistencias porque la mayoría de los pacientes tienen ciertas cepas de HP en pequeñas cantidades con resistencia a estos antibióticos, por lo tanto, la utilización de sólo uno de estos fármacos aislados tiene una eficacia casi nula (49).

2.7.4.2 Inhibidores de la secreción ácida en el estómago

El más utilizado ha sido el omeprazol, prototipo de inhibidor de la bomba de protones de la célula parietal gástrica. Otro nuevo fármaco de esta clase, el lansoprazol, está por estudiar. Existen algunos pocos trabajos con ranitidina.

Estos medicamentos tienen una gran eficacia en curar la úlcera péptica, pero las recidivas al suprimirlos son altas, ya que no tienen tasas importantes de erradicar el HP.

Se utilizan en combinación con antibióticos. Algunos regímenes, tras los 7 o 14 días de tratamiento erradicador del HP, continúan dándolos hasta 6 semanas, para asegurar la cicatrización de la úlcera.

El fundamento de prescribir antisecretores con antibióticos, es la potenciación del antimicrobiano en la mucosa gástrica cuando el pH del estómago aumenta.

Antes de la era HP, se hablaba mucho del tratamiento de mantenimiento en las úlceras pépticas. Actualmente, si la erradicación del HP ha sido correcta, parece que el mantenimiento no es preciso. Sin embargo, en pacientes que han sufrido una hemorragia digestiva por úlcera duodenal unidas al HP, es controvertido, en el momento actual, el no utilizar tratamiento de mantenimiento (52). Por otro lado, junto a multitud de artículos sobre el impacto de la erradicación del HP en las recidivas ulcerosas (22), aparecen en las mismas prestigiosas revistas otros artículos que hablan del cambio en la historia natural de la úlcera duodenal con tratamiento de mantenimiento con ranitidina (53), sin hacer ninguna mención del HP.

2.7.4.3 Bismuto

Es un fármaco utilizado hace muchos años para el tratamiento de la úlcera péptica, cuando no existían más que los antiácidos. Se dejó de utilizar por publicaciones que hablaban de una cierta encefalopatía bismútica. Se ha visto que es un fármaco eficaz, en combinación, para la erradicación del HP. Los preparados comerciales son distintos en Estados Unidos, Australia y España. En nuestro país, la dosis por comprimido es de 120 mg. El bismuto tiene una vida media muy corta en el moco gástrico, por lo que se prefieren frecuentes dosis (al menos cada 6 h), que se han de tomar con el estómago vacío.

2.7.4.4 Combinación de fármacos erradicadores del HP

Existen múltiples terapias (54), y continuamente se publican nuevas combinaciones en las que varían las dosis y el tiempo de tratamiento. Las principales, que se comentarán a continuación están en la tabla III.

Terapias con bismuto y antibióticos

En la denominada "triple terapia" se combinan el bismuto-tetraciclina-metronidazol (97). La terapia dual con bismuto-metronidazol tiene también altos índices de curación para HP sensibles al antibiótico. Como de manera habitual no se pueden obtener antibiogramas, al añadir la tetraciclina se pueden erradicar los HP resistentes al metronidazol, incluso hasta el 50% de las cepas resistentes pueden eliminarse al añadir la tetraciclina.

La triple terapia tiene una eficacia superior al 80% para erradicar el HP (150).

Las desventajas son el gran número de comprimidos que debe tomar el paciente y la aparición de diarrea, que suele aparecer hasta en el 35% de las personas, durante los 14 días que dura el tratamiento (57).

Si el paciente presenta efectos adversos, debe intentarse mantener la triple terapia, al menos durante 12 días. Sin embargo, el bismuto puede suspenderse después de la primera semana.

Bismuto-amoxicilina-metronidazol. Es un régimen descrito por Logan y cols (97). Dura 7 días, excepto el metronidazol, que sólo se da los tres últimos días. Tiene una eficacia erradicadora de aproximadamente el 70%.

Terapias con bismuto, omeprazol y antibióticos.

Si a la triple terapia con bismuto-metronidazol-tetraciclina, se le añade omeprazol (20 mg/12 h), el porcentaje de éxitos se acerca al 100% (58).

Bismuto-omeprazol-claritromicina, con 7 días de terapia, Forné y cols (59) han comunicado un 73% de erradicación del HP.

Terapias con omeprazol y antibióticos

Omeprazol-amoxicilina en combinación ha sido comparada con la triple terapia, presentando tasas de erradicación del HP similares. Aunque los efectos colaterales son mucho menores en el tratamiento con amoxicilina. La erradicación del HP se consigue entre el 80% y el 93% (60, 61). Si a esta terapia se añaden 250 mg de

metronidazol/6h se obtienen resultados ligeramente superiores. Resulta pues una combinación omeprazol-amoxicilina-metronidazol (62).

Adamek ha comunicado unas tasas de erradicación superiores al 90% cuando la dosis de amoxicilina se eleva hasta 500 mg/4h o bien se da 1 gr i.v./8h.(60)

Si el omeprazol a 20 mg/12 h se une a claritromicina 500 mg/12 u 8 horas, se obtienen tasas de erradicación del 80% (63). Estos regímenes con claritromicina fallan cuando el HP es resistente a los macrólidos.

Cuando en un paciente ha fallado la triple terapia y es alérgico a las penicilinas, el régimen de elección es el omeprazol y la claritromicina.

El omeprazol a dosis de 20 mg/12 h puede unirse también a la amoxicilina y a la claritromicina, dando unas tasas de erradicación del 90% (62).

Terapias con ranitidina y antibióticos

La combinación ranitidina-metronidazol-amoxicilina durante 14 días ha presentado una tasa de erradicación del HP superior al 70%. Adamek y cols han comunicado resultados preliminares de tasas de erradicación del HP cercanas al 90% con una combinación de ranitidina-claritromicina y metronidazol (63).

Terapias exóticas para el HP

Kimura ha desarrollado en el Japón una terapia tópica en la que se dan vía oral al enfermo 3 gramos de bismuto, 2 gramos de amoxicilina y 1 gramo de metronidazol. Se introduce una sonda nasogástrica hasta la segunda porción del

duodeno y se hincha un balón, impidiendo el vaciado gástrico.

Posteriormente, se hacen cambios posturales en el paciente durante 1 hora, cada quince minutos, para que toda la mucosa gástrica se impregne de estos productos. Los resultados son tan elevados (alrededor del 90% de erradicación), como sorprendente la terapia.

Piotrowski y cols (70) han utilizado un derivado del moco gástrico, el sulglicótido, para tratar el HP. Aunque los resultados son positivos, el número de pacientes tratado ha sido muy pequeño.

2.7.4.5 ¿Qué tratamiento elegir?

En gran parte depende de la experiencia del médico, de lo habituado que esté a una determinada terapia, de las posibles alergias del enfermo (por ejemplo a las penicilinas), y de la tolerancia del paciente (64).

En nuestro país no se toma muy en consideración el coste de cada tratamiento, al contrario, por ejemplo que en los Estados Unidos, y, en el polo opuesto, en países con pocos recursos económicos. Gutiérrez y cols (65) han comunicado un tratamiento erradicador del HP durante 4 semanas con 2 comprimidos de bismuto/6 horas y 100 mg de furazolidina/ 6h. Con este régimen terapéutico se ha conseguido una tasa de erradicación del 72% en zonas de Hispanoamérica. El coste es muy bajo. Además, en estas zonas hay una gran resistencia del microorganismo al metronidazol.

2.8 PRONOSTICO DE LAS ENFERMEDADES ASOCIADAS AL HELICOBACTER PYLORI

2.8.1 Gastritis asintomática asociada al HP

Cuando se sigue durante años a personas infectadas por el HP, detectadas de manera asintomática, se observa que el 1% desarrollan úlcera péptica en este período. Esto hace que de las personas infectadas, el 30-50% desarrollarán úlcera péptica en algún momento de su vida.

En los Estados Unidos, el 0.5% de los pacientes que están infectados por HP desarrollarán Cáncer gástrico.

De todas formas en el momento actual no se considera adecuado la búsqueda de pacientes asintomáticos infectados por HP para hacer tratamiento erradicador. Sólo puede estar indicado en poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico o en familiares.

2.8.2 Dispepsia no ulcerosa en pacientes HP+

En el momento actual no se recomienda de manera generalizada el tratamiento erradicador, fuera de ensayos clínicos controlados. La prevalencia del HP en esta enfermedad no es superior a la encontrada en la población general y no existen diferencias significativas en la sintomatología de los pacientes según estén o no infectados. Tampoco existen cambios significativos en la sintomatología tras la erradicación del microorganismo.

2.8.3 Úlcera duodenal

Todos los estudios de doble ciego realizados hasta el momento actual han señalado el éxito del tratamiento erradicador del HP en las úlceras duodenales asociadas al microorganismo (66). La curación de la úlcera se produce en un tiempo similar a cuando se utilizan sólo ranitidina u omeprazol, pero las recidivas han disminuido notablemente.

En los últimos años, algunos estudios han llegado a la conclusión de que la infección por HP producía un aumento de la secreción basal de ácido, mediado por una deficiencia en la somatostatina antral. Aparentemente, al erradicar el microorganismo, se produciría un descenso en la secreción ácida. Aunque estos datos han sido aportados por algunos autores como El Omar (72), otros como Chandrakumaran (67), no obtienen resultados que muestren una mayor secreción ácida en los pacientes infectados por el HP+.

2.8.4 Úlcera gástrica

La úlcera en el estómago se asocia en un 70% al HP. Otra etiología importante son los AINE, que parecen afectar más al estómago que al duodeno. Otras causas de úlcera gástrica son la neoplasia ulcerada y más raro el Síndrome de Zollinger-Ellison.

Aunque existen menos estudios que en la úlcera duodenal, parece que la mejoría en la curación y en evitar las recidivas pueden ser similares en la úlcera gástrica asociada al HP (23).

2.9 PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

Con respecto a una posible vacuna para el HP, los estudios se dirigen a crear un modelo animal (68). Por ejemplo, el ratón, infectado con *Helicobacter felis*, desarrolla una infección gástrica crónica que, por un lado no se puede transmitir a otro animal de su propia raza, y, por otro, sólo se puede erradicar con antibióticos. Cuando al ratón se le dan antígenos del HP (generalmente ureasa), combinados con hidroxapatita y toxina colérica, el animal queda protegido contra la infección por *Helicobacter felis*. Existen incluso estudios, en que el ratón puede eliminar por sí mismo al *Helicobacter*, sin tratamiento antibiótico cuando, incluso una vez infectado, se le da la combinación ureasa-hidroxapatita-toxina colérica.

La vacuna puede ser especialmente útil en los países menos desarrollados en los que la tasa de reinfección es alta. En los países industrializados, la erradicación del HP por medio de antibióticos, es generalmente definitiva.

TABLA I. ESPECIES PERTENECIENTES AL GENERO HELICOBACTER

nombre	localización	huesped
H. PYLORI	ESTOMAGO	HOMBRE
H. MUSTELAE	ESTOMAGO	HURON
H. HELMANII	ESTOMAGO	HOMBRE*
H. FELIS	ESTOMAGO	PERRO, GATO**
H. ACINOMYX	ESTOMAGO	LEOPARDO
H. NEMESTRINAE	ESTOMAGO	MONOS
H. RAPPINI	ESTOMAGO/INTES TINO	OVEJAS, PERROS
H. MURIDARUM	INTESTINO	ROEDORES
H. CINAEDI	RECTO	HOMBRE
H. FENNELIAE	RECTO	HOMBRE
H. HEPATICUS	HIGADO	RATONES
H. PAMMETENSIS	INTESTINO	PAJAROS
H. PULLORUM	INTESTINO	POLLO

* Menos del 1% de las gastritis por *Helicobacter* son producidas en el hombre por esta especie. La gran mayoría son por el *Helicobacter Pylori*.

** Se ha aislado del gato y se ha infectado al ratón del que se espera sacar un modelo de vacuna.

TABLA II. METODOS PARA DIAGNOSTICAR LA INFECCION POR EL HELICOBACTER PYLORI.*

método	sensibilidad	especificidad	necesidad de endoscopia
UREASA	90-95%	98%	SI
HISTOLOGIA	98%	98%	SI
CULTIVO	90-95%	100%	SI
SEROLOGIA	95%	95%	NO
ALIENTO **	95-98%	95-98%	NO

* Son útiles las referencias bibliográficas: 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 43, 44, 46, 98, 99.

** El test del aliento se puede llevar a cabo con urea marcada con carbono-13 ó con carbono-14. En este último caso, el enfermo recibe una mínima radiación.

TABLA III. ALGUNOS REGIMENES TERAPEUTICOS PARA ERRADICAR EL HELICOBACTER PYLORI *

FARMACOS	DOSIS	TIEMPO	EFICACIA
tetraciclina metronidazol bismuto	500 mg/ 6 h 250 mg/ 6 h 120 mg/ 6 h	14 días	80%
amoxicilina metronidazol omeprazol	500 mg/ 6 h 250 mg/ 6 h 20 mg/ 12 h	14 días	80%
claritromicina metronidazol omeprazol	500 mg/ 12 h 250 mg/ 6 h 20 mg/ 12 h	7 días	90%
amoxicilina metronidazol ranitidina	500 mg/ 6 h 250 mg/ 6 h 150 mg/ 12 h	14 días	70%
amoxicilina claritromicina	500 mg/ 6 h 500 mg/ 8 h	14 días	80%
claritromicina omeprazol	500 mg/ 8-12 h 40 mg/ 24 h	14 días	80%
tetraciclina metronidazol bismuto omeprazol	500 mg/ 6 h 250 mg/ 6 h 120 mg/ 6 h 20 mg/ 12 h	14 días	100%
amoxicilina omeprazol	500 mg/ 4-6 h 1 g/ 8 h (i.v.) 20 mg/ 12 h	14 días	80-90%
bismuto amoxicilina metronidazol	120 mg/6 h 500 mg/6 h 250 mg/6 h	7 días	70%

* Gran parte de los más de 2.000 artículos escritos sobre el HP tratan de los distintos regímenes terapéuticos. El descrito en primer lugar es el denominado triple terapia. Pueden ser útiles las referencias bibliográficas: 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 97, 100, 101.

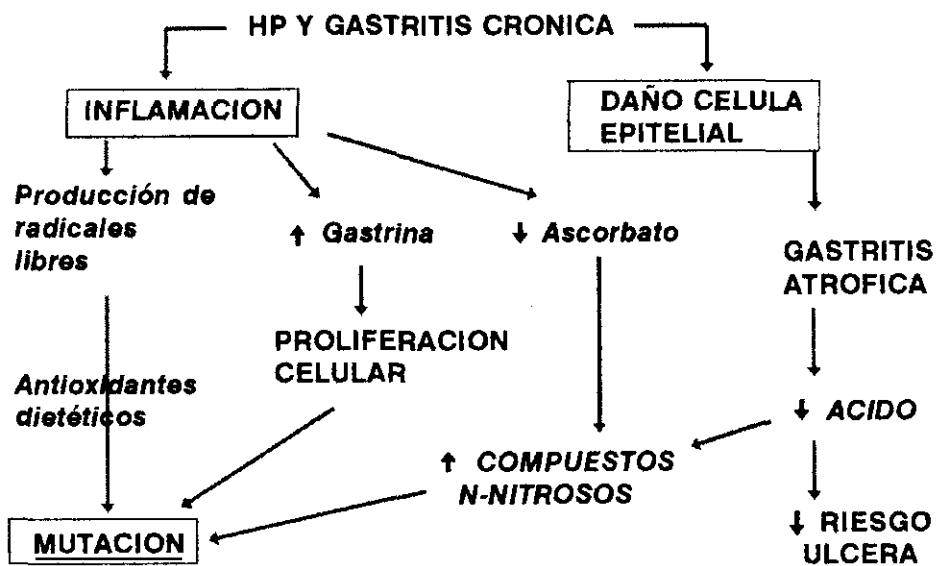


Figura 1. Posibles mecanismos por los que el *Helicobacter pylori* es capaz de producir cambios en la mucosa gástrica que conducen al desarrollo del adenocarcinoma gástrico.

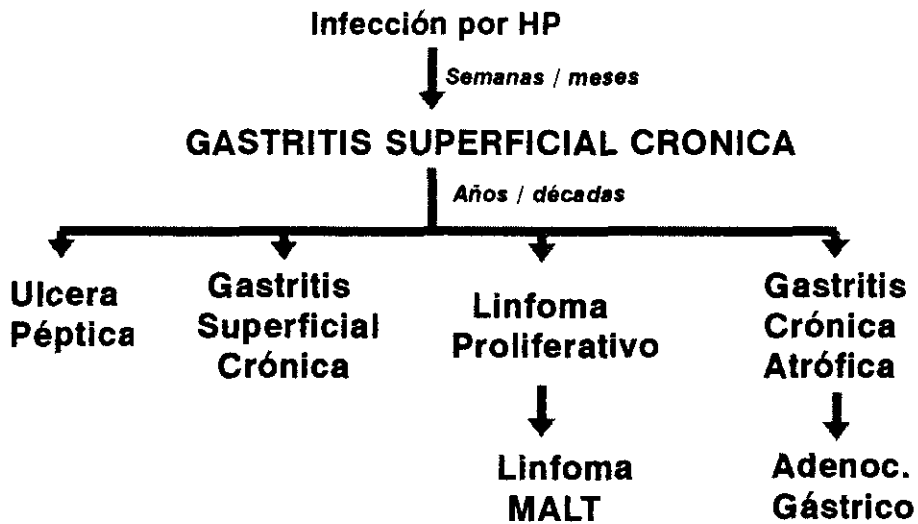


Figura 2. Patologías en las que actualmente está implicado de manera convincente, según la mayoría de los autores, el *Helicobacter pylori*.

**3. CLASIFICACION ENDOSCOPICA
DE LAS GASTRITIS
SEGUN EL SISTEMA DE SYDNEY.**

3. CLASIFICACION ENDOSCOPICA DE LAS GASTRITIS

El término gastritis es fundamentalmente histológico (73). Con la generalización de la endoscopia digestiva flexible, los gastroenterólogos fueron aplicando esta denominación a fenómenos mucosos, distintos de la úlcera, que parecían corresponder a ciertos cambios inflamatorios.

En el congreso mundial de gastroenterología de Sidney se formuló una clasificación con dos vertientes: una histológica y otra endoscópica (74) -figura 3-. Desafortunadamente, no existe correlación entre ambas. Para el diagnóstico endoscópico ha supuesto una gran contribución el llamado "Sistema Sidney".

3.1 CLASIFICACION ENDOSCOPICA DE LAS GASTRITIS SEGUN EL SISTEMA SIDNEY

En la descripción se debe indicar si la gastritis afecta sólo al antro del estómago, sólo al cuerpo, o es universal (pangastritis).

3.1.1 Terminos descriptivos individuales aislados

Posteriormente se deben enumerar los datos patológicos (términos descriptivos) que se hallan en la mucosa. Las anomalías que pueden encontrarse son:

1. Edema: es una "hinchazón" de la pared o pliegues gástricos, fácil de ver cuando es importante. Si macroscópicamente el edema es claro, la mucosa se encuentra más pálida. El edema puede hacer más prominente el patrón hexagonal

de las "arae gastricae".

2. Eritema: es el enrojecimiento de la mucosa. El diagnóstico es más sencillo si se puede comparar con otras zonas mucosas adyacentes normales. En general, cuando el eritema aparece difusamente, sin otros signos patológicos, es muy difícil definirlo como dato de enfermedad, ya que la simple luz de endoscopio puede hacer más intenso el color rojo habitual del estómago.

3. Fragilidad mucosa o friabilidad: este término se diagnostica cuando un trauma mínimo, como el simple paso del endoscopio, causa hemorragias intramucosas o una franca hemorragia con sangre fresca.

4. Exudado: es la presencia de un material blanquecino adherido a la mucosa. Es preciso distinguirlo de restos alimentarios o saliva. El exudado puede adherirse firmemente a la mucosa y ser difícil de eliminar con el simple lavado. Puede distribuirse de manera puntiforme, en placas o estrías.

5. Erosiones planas: una erosión es la rotura de la integridad mucosa, pero que no profundiza más allá, quedando al nivel de la misma mucosa. En general, aparecen con un fondo blanquecino, compuesto por fibrina. Pueden presentar un halo inflamatorio rojizo. su tamaño puede ser hasta de 1 centímetro. En la clasificación endoscópica de Maracka (103), que supuso un primer acuerdo endoscópico en el tema de las gastritis, se denominan aftas.

6. Erosión nodular o elevada: se denominaban anteriormente varioliformes. Son elevaciones localizadas y pequeñas de la mucosa que pueden presentar una umbilicación en su cúspide. Pueden encontrarse en el antro distribuidas de manera radial a partir del píloro, o en el cuerpo gástrico, sobre los pliegues. En la clasificación endoscópica de Maracka (103) se denominan pápulas.

7. Pliegues gástricos aumentados de tamaño: estimar el tamaño de los pliegues del cuerpo gástrico suele ser difícil, y depende del grado de insuflación al que se halla sometido al estómago. Los pliegues gástricos engrosados de forma patológica no se vuelven planos con la insuflación. Lo ideal sería medir su grosor: si tienen 5 mm se denomina engrosamiento leve, moderado si presentan entre 5-10 mm y severo si presentan más de 10 mm.

8. Pliegues gástricos disminuidos de tamaño: endoscópicamente se puede describir este término cuando la insuflación gástrica hace que desaparezcan casi totalmente los pliegues, o bien estos se hallan ya de por sí ausentes. Se puede encontrar de manera ocasional pequeñas irregularidades mucosas en los lugares donde han desaparecido los pliegues.

9. Patrón vascular muy prominente: El adelgazamiento de la mucosa va acompañado por una mayor visibilidad de las ramificaciones vasculares en la pared gástrica. En general, este signo acompaña a la gastritis atrófica. En ocasiones la disminución de la mucosa es tal que los vasos son muy protruberantes.

10. Equimosis intramural: Cuando se pierde la integridad vascular, se produce una extravasación de sangre. La hemorragia intramural puede presentarse como petequias (hemorragia puntiforme), generalmente con una mucosa edematosa y eritematosa o como zonas más amplias de coloración morada, en forma de estrías. A veces, la hemorragia intramural puede romper la mucosa y observarse sangrado franco. En general, esto ocurre si hay, al menos, más de 10 petequias, o la equimosis es amplia.

11. Nodularidad: este término no debe confundirse con las erosiones nodulares o varioliformes. Indica un estado generalizado de la mucosa en el que se unen finas elevaciones dando un aspecto irregular difuso que contrasta con la delicada lisura

habitual de la mucosa gástrica.

3.1.2 Los siete tipos de gastritis endoscópicas según Sidney

Cuando se combinan los terminos descriptivos individuales descritos anteriormente, aparecen, según sean más o menos prominentes, las diferentes gastritis endoscópicas. En la descripción es preciso señalar si la anomalía es leve, moderada o severa.

1. Gastritis ERITEMATOSO-EXUDATIVA: es la más frecuente. El signo que destaca es el eritema, difuso o parcheado, combinado a menudo con una fina nodularidad y exudado fibrinoso. Puede haber también fragilidad mucosa (friabilidad) (figura 4).

2. Gastritis EROSIVA PLANA: se observan erosiones no sobreelevadas, generalmente con fondo fibrinoso. Pueden ser solitarias o múltiples. Se localizan en el antro o en todo el estómago. Ocasionalmente se puede ver exudado. Las erosiones planas son también frecuentes en pliegues prepilóricos edematosos (figura 5).

3. Gastritis EROSIVA NODULAR: antiguamente llamada gastritis varioliforme o erosiones maduras. Los nódulos o pápulas son el dato más significativo, pueden encontrarse erosionadas en su cúpide. Se las puede ver, a veces, alineadas sobre los pliegues del cuerpo gástrico (figura 6).

4. Gastritis ATROFICA: se diagnostica cuando es muy visible el patrón vascular en la pared del estómago. Existe también un color blanquecino perlado en la mucosa. Puede haber disminución importante de los pliegues gástricos. Las áreas de metaplasia intestinal que suelen acontecer en este tipo de gastritis suelen verse como zonas

parcheadas blanco-grisáceas con una ligera apariencia opalescente o de aspecto vellosa, especialmente si se observan de cerca (figura 7).

5. Gastritis HEMORRAGICA: existe eritema con punteado equimótico. Algunas de estas petequias rompe la mucosa y entonces se observa sangre, generalmente digerida y dando lugar a una imagen de "posos de café" adheridos a la mucosa (figura 8).

6. Gastritis de PLIEGUES GASTRICOS AUMENTADOS DE TAMAÑO: Los grados leve y moderado de este tipo de gastritis son difíciles de diagnosticar. Se ha de procurar una buena insuflación del estómago antes de considerar que los pliegues no se aplanan. Cuando el aumento es considerable, pueden existir en la cúspide irregularidades polipoides. También pueden aparecer erosiones planas en los vértices de los pliegues. En la Enfermedad de Ménétrier hay abundante moco en la superficie gástrica. En el gastrinoma, las "arae gastricae" están muy acentuadas con una producción copiosa de líquido. En la gastritis hipersecretora, los pliegues están deslustrados y pueden tener exudado en su superficie (figura 9).

7. Gastritis por REFLUJO BILIAR: se observa habitualmente en las gastroduodenostomías (reconstrucción tipo Bilroth I de la gastrectomía) o en las gastroyeyunostomías (reconstrucción Bilroth II de las gastrectomías). Cuando se hacen cirugías antireflujo biliar (como la Y de Roux), se encuentra menos este tipo de gastritis. La bilis refluye libre y abundantemente al remanente gástrico, produciendo un intenso eritema con o sin exudados. Muy frecuentemente se ven también xantomias.

El Sistema Sydney de clasificación de las gastritis endoscópicas ha reclasificado a la antiguamente denominada gastritis congestiva de los pacientes con cirrosis, el nombre por el que se la conoce actualmente es el de gastropatía congestiva de la

hipertensión portal. Las anomalías mucosas observadas en la endoscopia forman un amplio abanico (76, 78), desde eritema-exudado antral, o un patrón reticular en forma de "piel de serpiente", con la retícula de color blanquecino y la mucosa intra reticular de aspecto rosado, petequias o equimosis más amplias, hasta llegar al "estómago en sandía" o ectasia vascular antral (78).

3.2 CORRELACION HISTOLOGICA-ENDOSCOPICA DE LAS GASTRITIS

Desafortunadamente no existe relación entre la histología de las gastritis y la endoscopia de las mismas. Del mismo modo, en las diversas entidades endoscópicas enumeradas por el Sistema Sydney, se puede hallar una cierta prevalencia de HP, pero la gastritis crónica superficial generalmente activa, típica de este microorganismo, no corresponde a ninguna categoría endoscópica concreta, y en muchos estómagos endoscópicamente normales, existe la gastritis por HP.

De todos, la gastritis endoscópica erosivo nodular es, según algunos autores, la que más se asocia a la infección por el *Helicobacter Pylori* (83).

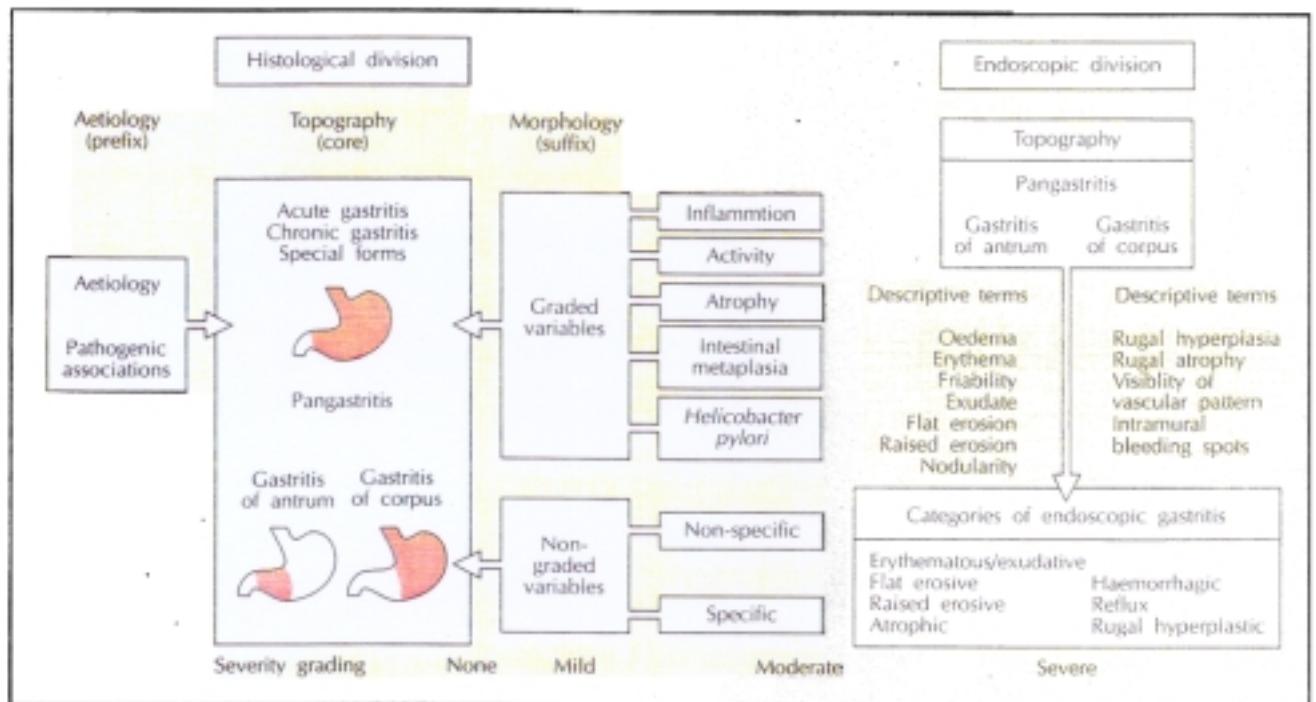


Figura 3. Clasificación de las gastritis endoscópicas según el sistema Sidney (referencia n. 74).

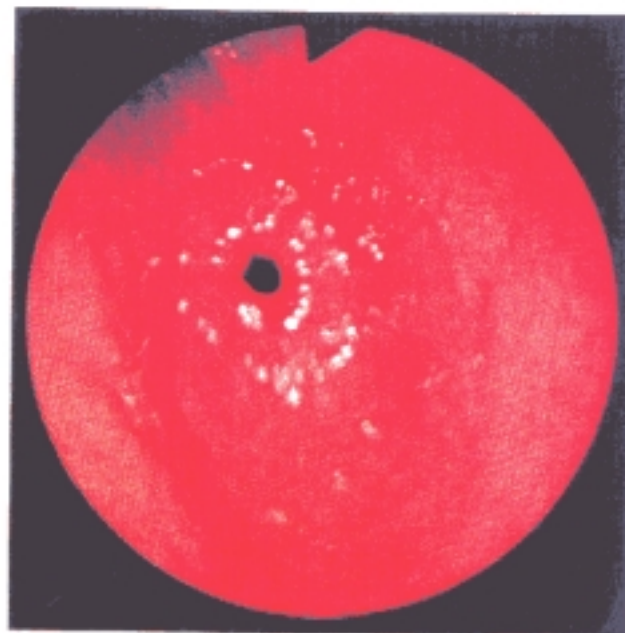


Figura 4. Imagen de una gastritis endoscópica eritematoso-exudativa.

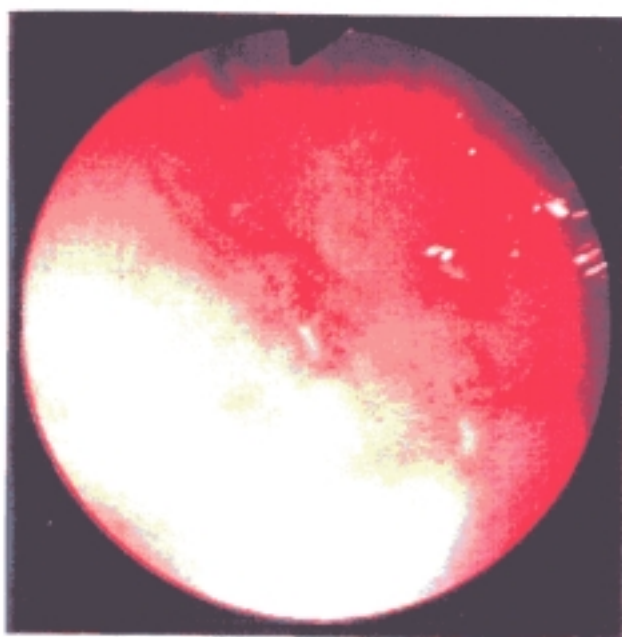


Figura 5. Imagen de una gastritis endoscópica erosiva plana

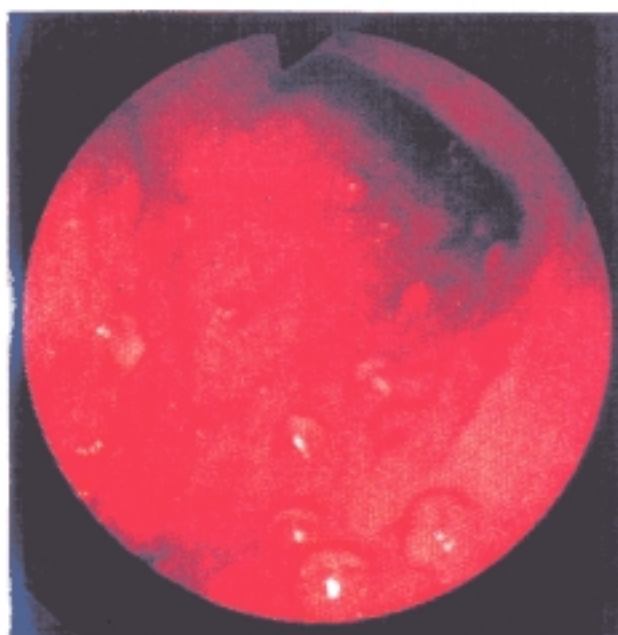


Figura 6. Imagen de una gastritis endoscópica erosiva nodular.

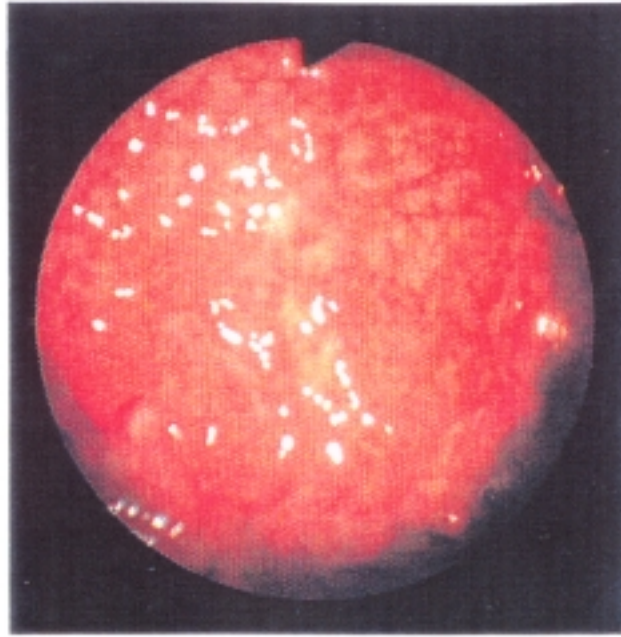


Figura 7. Imagen de una gastritis endoscópica atrófica.

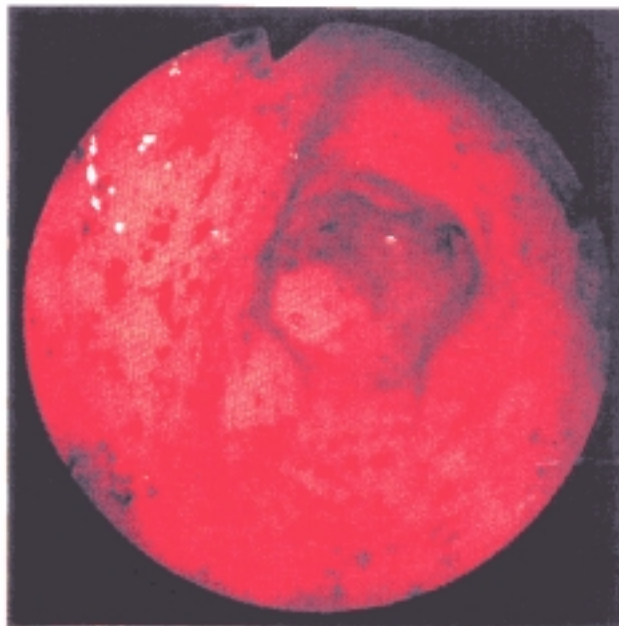


Figura 8. Imagen de una gastritis endoscópica hemorrágica.

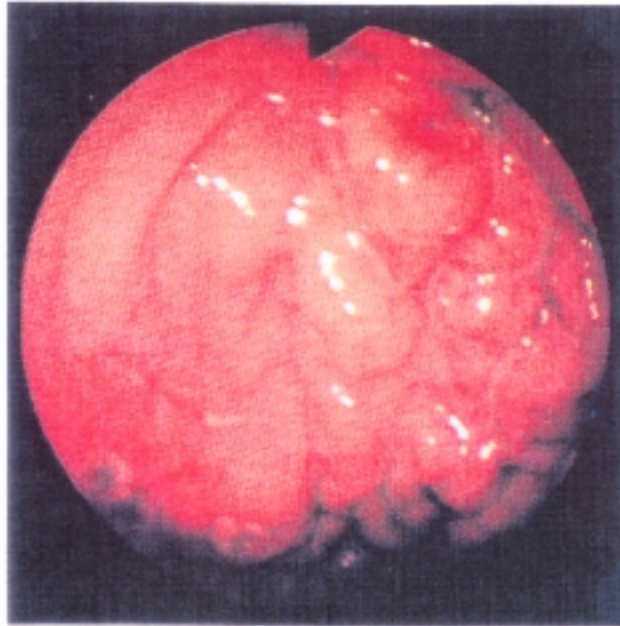


Figura 9. Imagen de una gastritis endoscópica de pliegues aumentados

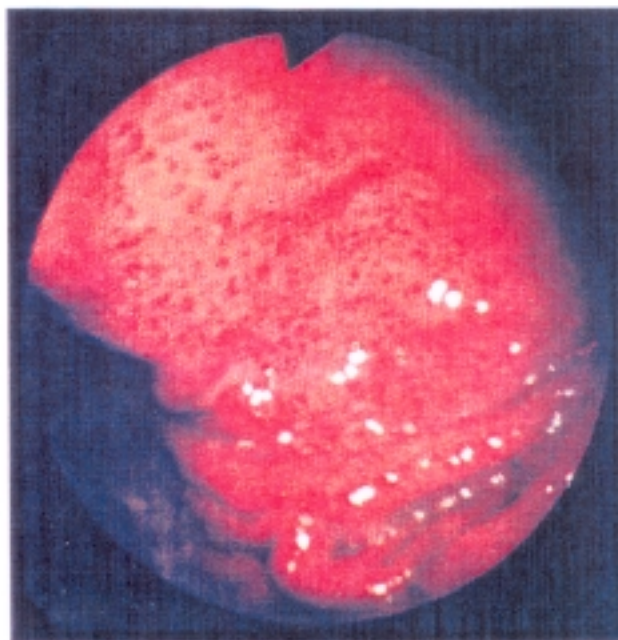


Figura 10. Imagen de una gastropatía congestiva de la hipertensión portal.

4. OBJETIVOS.

4. OBJETIVOS

Existen numerosos estudios epidemiológicos para conocer la prevalencia del HP.

Estos estudios se realizan en grandes poblaciones sintomáticas o asintomáticas, generalmente mediante serología (104, 105). Cuando los estudios se llevan a cabo mediante técnicas que necesitan endoscopia, los sujetos suelen tener síntomas del tracto digestivo superior (106, 107, 108), aunque no faltan estudios que comunican resultados en voluntarios sanos (109, 110, 111, 112, 113, 114).

La ventaja de realizar estudios de prevalencia del HP mediante técnicas que necesitan endoscopia, es que pueden sacarse conclusiones sobre la relación del germen con las diferentes patologías gastroduodenales.

Nos propusimos realizar un estudio de prevalencia de la infección por HP entre un grupo de enfermos con supuesta patología gastroduodenal en la provincia de Cuenca.

Los pacientes eran referidos para la realización de una endoscopia digestiva alta por la presencia de determinados síntomas del tramo gastrointestinal superior.

El estudio se ha realizado en la Unidad de Endoscopia de la Sección de Aparato Digestivo del Hospital "Virgen de la Luz" del Insalud. Este es prácticamente el único lugar en la provincia de Cuenca en el que se realiza de manera habitual endoscopia digestiva. Por lo tanto, se obtiene una muestra homogénea desde el punto de vista epidemiológico.

Los objetivos del trabajo son:

1. Hallar la prevalencia del HP en pacientes sintomáticos en la provincia de Cuenca, haciendo referencia a las características demográficas de edad, sexo y procedencia rural o urbana de los sujetos.
2. Conocer la vinculación entre las diversas patologías del tramo digestivo superior y la presencia del HP.
3. Conocer si existe mayor patogenicidad en los sujetos con toma de AINES e infección por el HP.

5. MATERIAL Y METODOS.

5. MATERIAL Y METODOS

5.1 CRITERIOS DE INCLUSION DE LOS PACIENTES

Se ha llevado a cabo un estudio prospectivo sobre 207 pacientes (139 varones y 68 mujeres), no seleccionados, remitidos a la Unidad de Endoscopia Digestiva del Hospital "Virgen de la Luz" del Insalud en Cuenca.

Los pacientes fueron remitidos para la realización de una Endoscopia Digestiva Alta, por presentar datos clínicos sugestivos de enfermedad esófago-gastro-duodenal.

Los criterios de inclusión en el estudio eran:

1. Cumplir los requisitos generales para la realización de la exploración endoscópica del tramo digestivo superior, es decir: colaboración del paciente y ausencia de trastornos importantes de la conciencia.

2. Ausencia de trastornos acusados de la coagulación que hicieran peligrosa la toma de biopsia.

3. En los enfermos con hemorragia digestiva, sólo se incluyeron aquellos en que la exploración permitía la toma de biopsia para detectar HP. Se excluyeron los enfermos en mal estado general en los que era mandatoria la premura en la exploración.

4. No haber recibido tratamiento con omeprazol, antibióticos o derivados del bismuto en los 30 días previos a la exploración.

5. Ser residentes en la provincia de Cuenca desde, al menos, diez años antes.

5.2 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA Y PRUEBA DE LA UREASA

En todos los pacientes, antes de ser sometidos a la exploración se cumplimentó un protocolo clínico en el que se incluía:

1. Datos de identificación.
2. Sexo, edad.
3. Medicación previa recibida durante el mes anterior a la exploración.
4. Domiciliación en Cuenca capital o en los pueblos de la provincia.
5. Motivo por el que se realizaba la exploración endoscópica.
6. toma de AINES.

A todos los pacientes se le practicó una Endoscopia digestiva alta con endoscopio frontal flexible. Se utilizaron indistintamente un VideogastroscoPIO Pentax y un fibrogastroscoPIO pediátrico Olympus. Todas las exploraciones fueron realizadas por el mismo explorador.

En ningún enfermo se utilizó anestesia tópica faríngea con el fin de evitar falsos positivos en el test de la ureasa. Se utilizó sedación con diazepam (Valium) o midazolam (Dormicum) en los enfermos que lo requirieron para poder llevar a cabo

una exploración satisfactoria. Previamente a la exploración, tanto los endoscopios como las pinzas de biopsia habían sido desinfectados con una solución de glutaraldehído al 2% durante al menos 10 minutos.

En todos los pacientes, tras haberse establecido el diagnóstico endoscópico, se tomo una biopsia de la curvatura mayor del antro gástrico a 2 cm del píloro (figura 11). En los pacientes gastrectomizados se tomaba esta muestra del remanente (muñón) gástrico. Esta muestra era introducida inmediatamente en una solución acuosa de urea para la práctica de la prueba de la ureasa.

Si el diagnóstico endoscópico necesitaba apoyo histológico (úlceras gástricas, neoplasias, pólipos, deformidades postcicatriciales y bocas anastomóticas postcirugía oncológica) se tomaba un número variable de muestras que se enviaban al Servicio de Anatomía Patológica.

Para la prueba de la ureasa en tejido gástrico para la detección del HP se utilizó el Jatrox-HP-test (Röhm Pharma, GMBH Weiterstadt). Esta prueba se fundamenta en que la urea presente en el medio reactivo es desdoblada por la ureasa producida por el HP. Conforme aumenta el amoníaco producido en la reacción, aumenta el pH, lo que conduce al cambio de coloración del medio, de amarillo a rojo/rosa, producido por el indicador (rojo de fenol) presente en el reactivo (figura 12).

La preparación de la prueba de la ureasa se hace de la siguiente manera. Con una jeringuilla se introducen 0.5 cm de agua destilada en un tubo de ensayo - disponible en el preparado de la casa comercial-. Con una pinza se añade un comprimido de reactivo, se cierra el tubo y se disuelve por agitación. El tubo de ensayo así preparado, permanece cerrado (figuras 13, 14, 15).

Mediante la endoscopia se toma una muestra del antro prepilórico y se

introduce en el tubo de ensayo anteriormente preparado. El tubo se abre inmediatamente antes de recibir la muestra, cerrándolo a continuación. En una etiqueta autoadhesiva se escriben las iniciales del nombre y apellidos del paciente, la fecha y la hora. Esta etiqueta se adhiere al tubo correspondiente.

Según la marca comercial utilizada en nuestro estudio, la lectura de la prueba se hacía a los 30 minutos, a las 3 y 24 horas. Comprobándose si se había producido el viraje de color de amarillo al rosa/rojo. El cambio de coloración parece estar en relación con el número de microorganismos HP presentes en la toma histológica. Después de las 24 horas, los tubos se desechaban, ya que los posibles cambios de coloración corresponden a contaminación y no a presencia real de HP.

Los comprimidos reactivos eran manipulados de manera cuidadosa para evitar la contaminación, por ejemplo, con la propia piel de los dedos. Aunque la tableta una vez disuelta, podía conservarse en frigorífico (de 2 a 8°) durante dos semanas, en nuestro caso se prefirió realizar la disolución unos sesenta minutos antes de que el paciente fuera sometido a la exploración, desechándose las soluciones sobrantes después de cada sesión de endoscopia.

La prueba de la ureasa tiene una especificidad del 98% y una sensibilidad superior al 90% (41). Resultados similares se obtuvieron en nuestro centro cuando comenzamos a utilizar la prueba del Jatrox-test, comparándola con la tinción histológica (sensibilidad y especificidad del 98%).

5.3 INTERPRETACION DE LA EXPLORACION Y TRATAMIENTO DE LOS RESULTADOS

Las lesiones endoscópicas del tracto digestivo superior están, en general, muy

definidas, después de las varias décadas en que se practica de manera rutinaria endoscopia flexible (por ejemplo, referencias 84, 85, 86, 87).

Una excepción lo constituye la clasificación endoscópica de las gastritis. En este trabajo se ha utilizado la de Sidney (74), última en que se alcanzó un consenso mundial, aunque no está exenta de críticas.

Se consideró que existía duodenitis, cuando se observó un bulbo duodenal con edema y/o eritema, con o sin erosiones superficiales, pero sin que se pudiera demostrar la existencia de una úlcera.

Los resultados recogidos se introdujeron en una base de datos creada en el programa RSIGMA. El estudio estadístico fue realizado por medio del mismo programa. Se utilizaron la comparación de proporciones (71), la prueba de la chi cuadrado y la exacta de Fisher, considerándose resultados significativos todos aquellos que presentaban una $p < 0.05$.

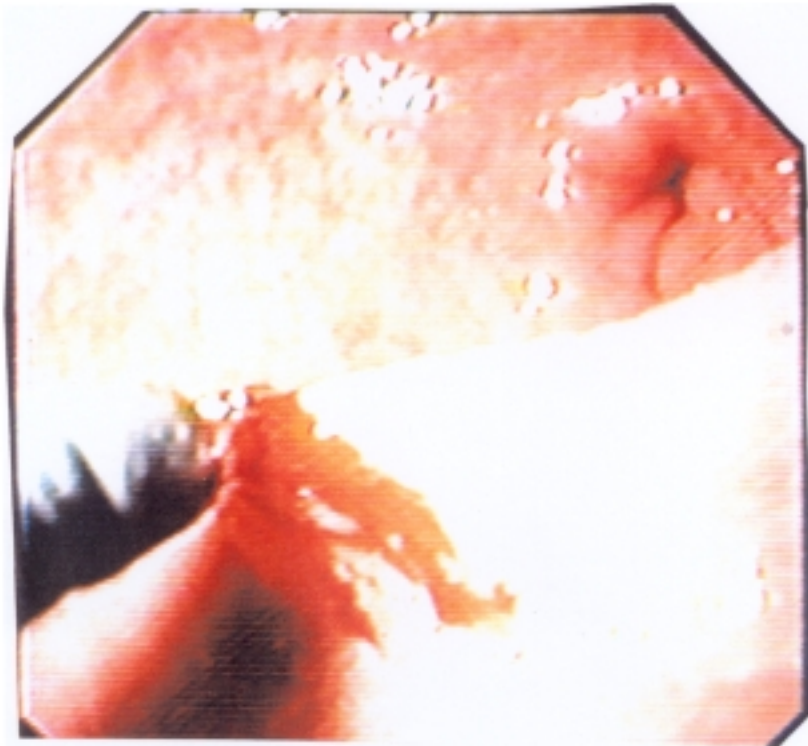


Figura 11. Toma de una biopsia antral, a unos 2 cm del píloro, en el antro gástrico. Esta muestra era incluida a continuación en el tubo de ensayo para la prueba de la ureasa en tejido.

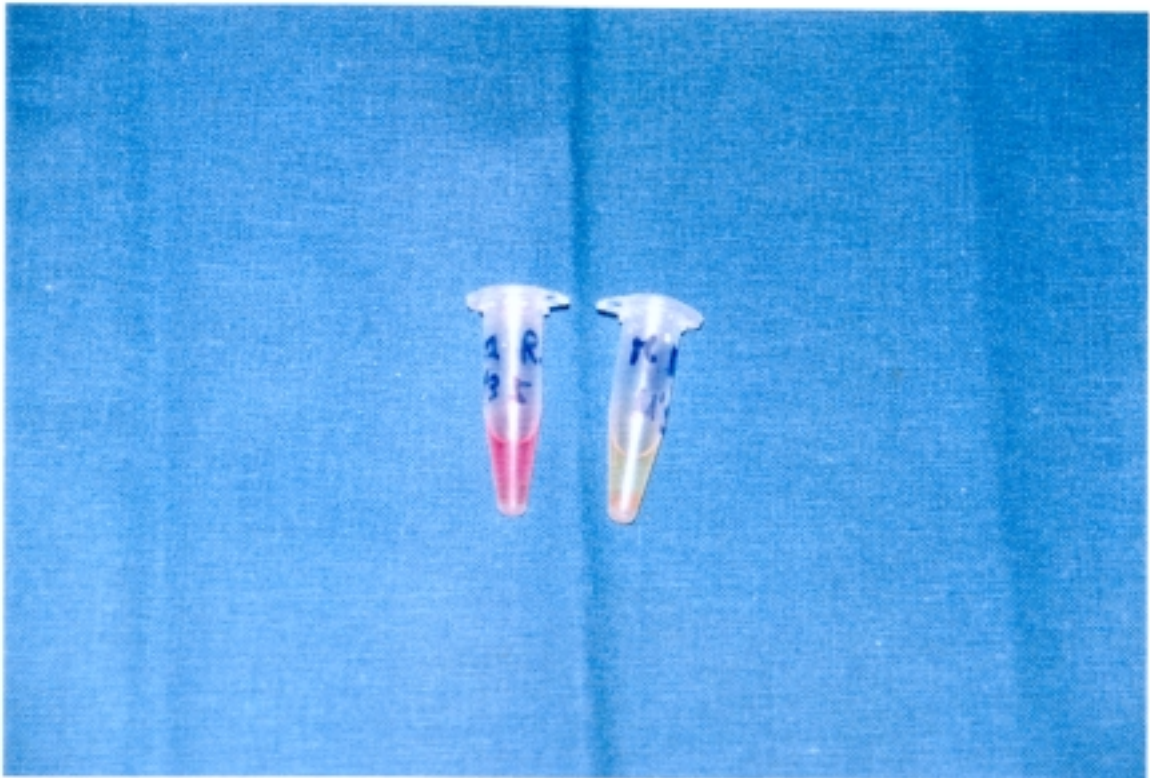
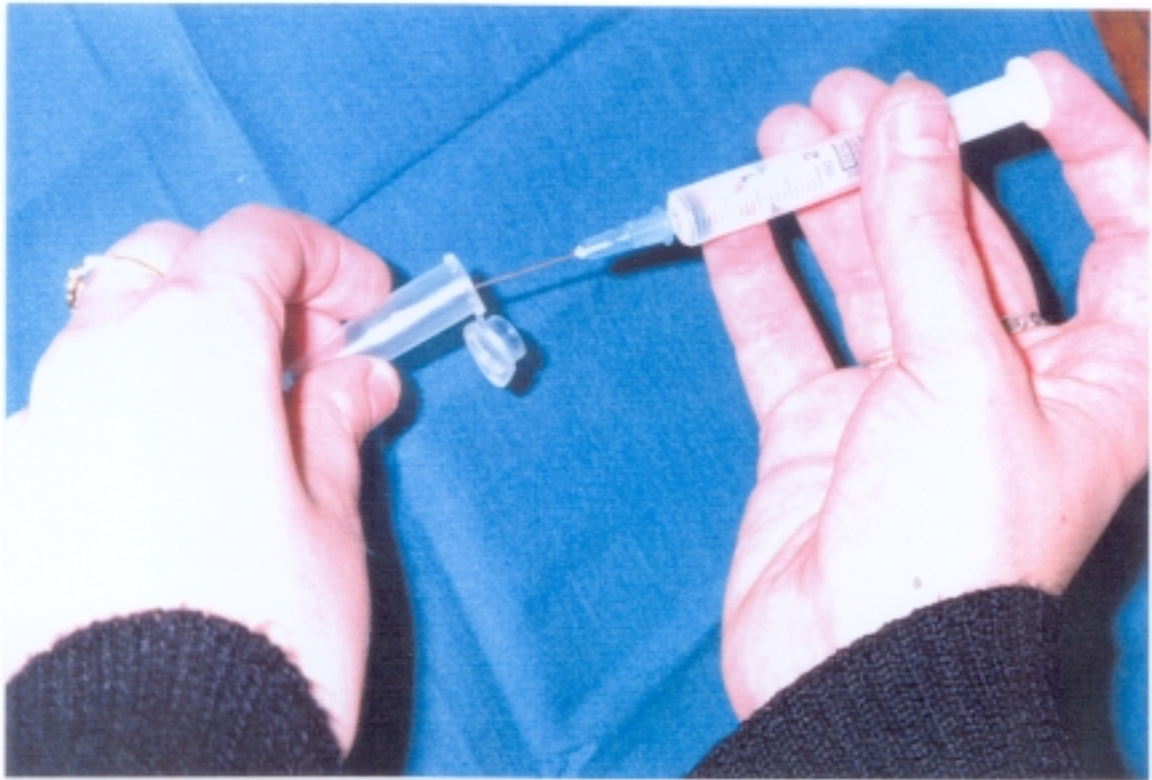


Figura 12. Se muestra la diferencia entre un paciente *Helicobacter Pylori* positivo (el de la izquierda) y otro negativo (el de la derecha), según la prueba de la ureasa. Como se puede observar, el positivo presenta un color rosa. El color amarillo de la muestra negativa para HP es el color original que tiene la preparación, aunque, en esta ocasión, ya contenía una biopsia gástrica que no fue positiva para HP.



Figura 13. Preparado comercial completo del Jatrox-Test para la detección del Helicobacter Pylori por medio de la prueba de la ureasa en muestras de biopsias.



Figuras 14 y 15. Preparación del reactivo para la prueba de la ureasa en muestras biópsicas. Se colocan 0.5 ml de agua destilada en un pequeño tubo, y, posteriormente, se añade un comprimido del reactivo. Así se produce una solución donde se introducirá después la biopsia.



6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

Se han estudiado 207 pacientes (139 varones y 68 mujeres).

De los pacientes estudiados 131 (63.29%) fueron HP+ para la prueba de la ureasa. El 29.8% fueron positivos en los primeros 30 minutos, el 36.29% lo fueron en las primeras 3 horas y el 33.87% en las 24 horas.

6.1 Sexo de los pacientes

Del grupo total de pacientes positivos, 89 (67%) fueron varones y 42 (33%) fueron mujeres. De los 139 pacientes varones estudiados, 89 (64.03%) fueron positivos para la prueba de la ureasa. De las 68 mujeres estudiadas, 42 (61.76%) fueron positivas para la prueba de la ureasa. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (figura 16).

6.2 Procedencia geográfica

De cuenca Capital procedían 50 pacientes. De estos, 34 (68%) eran HP+. De las zonas rurales procedían 157 pacientes, de los que 97 (61.79%) eran HP+. Esta diferencia no es estadísticamente significativa (figura 17).

6.3 Estudio de la edad de los pacientes

La edad media de la muestra es de 58.34 (DS ± 17.38 , rango 14-90). La edad

media de los varones fue de 56.38 (DS \pm 17.22). La edad media de las mujeres fue 62.47 (DS \pm 17.11). La diferencia era estadísticamente significativa. Es decir, los pacientes varones eran más jóvenes que las mujeres estudiadas. Los pacientes con HP+ presentaron una edad media de 57.74 (DS \pm 16.58). A su vez, la edad media de los pacientes con HP- fue de 59.33 (DS \pm 18.71). Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

La distribución por edades en los pacientes HP+ se muestra en la tabla IV.

Se observa un porcentaje más alto de positividad entre los 30 y los 80 años. Los enfermos más jóvenes (entre 10 y 30 años) y los más ancianos (más de 80 años) presentan el porcentaje menor de HP+ (50% y 46.67% respectivamente).

Existen dos picos de positividad máxima para el HP, entre los 30 y 40 años (68.18% de HP+) y entre los 60 y 70 años (68.89% de HP+).

Si se agrupan las edades en cuatro grandes sectores: antes de los 30 años, entre los 30 y 50 años, entre los 50 y 70 años y después de los 70, tal como aparecen en la figura 18, se observa que el grupo más numeroso de pacientes se encuentra entre los 50 y 70 años. Entre esas edades se hallan también la edad media de los hallagos endoscópicos (tabla V) que se describirán más adelante (tabla VI, figura 19).

No se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes menores de HP+, que se obtuvieron antes de los 30 años y después de los 80 (P=0.26). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con mayor y menor prevalencia de HP+, aunque el mayor porcentaje de positivities se da en las edades medias de la vida.

6.4 Estudio de la prevalencia de HP según los hallazgos endoscópicos

La distribución de la infección por HP según el diagnóstico endoscópico se recoge en la tabla VI.

En las 207 endoscopias realizadas, se obtuvieron un total de 274 diagnósticos de las distintas patologías esófago-gastro-duodenales. Esto representa 1.32 diagnósticos por paciente.

En 49 pacientes se obtuvieron 2 diagnósticos en la endoscopia, y en 9 pacientes 3 diagnósticos. La relación más frecuentemente encontrada fue entre hernia de hiato y esofagitis (15 pacientes), gastritis antral y bulbitis (10 pacientes) y gastrectomía Billroth II y gastritis por reflujo biliar (7 pacientes).

La úlcera sobre hernia de hiato, los pólipos gástricos, la úlcera pilórica, la gastrectomía con reconstrucción Billroth I y la neoplasia desarrollada sobre una gastrectomía con reconstrucción Billroth II presentan tamaños muestrales muy pequeños, que impiden sacar consecuencias de significación estadística.

De hecho, el porcentaje más alto para HP+ (100%) se obtuvo en los 3 pacientes que presentaban una úlcera gástrica en el saco herniario de una hernia del hiato diafragmático por deslizamiento. El exiguo número de pacientes, hace que el resultado no tenga datos absolutos de validez estadística.

En la tabla VII se observan las correlaciones estadísticas entre los porcentajes de HP+ según las principales patologías.

Las úlceras bulbares resultaron con un HP+ significativamente más alto que el resto de las patologías gastroduodenales (92.85%), excepto la gastritis antral, el

cáncer gástrico y la úlcera gástrica, en que la diferencia fue no significativa. Aunque con respecto a la úlcera gástrica, el porcentaje de HP+ presentaba una tendencia a la significación ($P = 0.07$) más alto en la úlcera bulbar que en la úlcera en el estómago.

Los pacientes con hernia de hiato por deslizamiento, sin ninguna otra patología resultaron HP+ en el 70.37% de los casos (19 pacientes de 27). Pero sólo 6 enfermos presentaban hernia hiatal como diagnóstico único. De ellos, 5 eran HP+. El resto se encontraban unidos a úlcera bulbar, gastritis antral y esofagitis, diagnósticos que presentan también una alta positividad para el HP.

Cinco de los 7 pacientes (71.42%) con el diagnóstico endoscópico de deformidad postcicatricial resultaron HP+. Este hallazgo endoscópico correspondía a una desestructuración de la región pílorobulbar por procesos ulcerosos antiguos cicatrizados. Ninguno de los 5 pacientes HP+ en este grupo había recibido tratamiento erradicador para el HP.

Entre los 7 grupos de gastritis endoscópicas definidos en la clasificación de Sidney, los porcentajes mayores de HP+ se encontraron en el tipo gastritis erosiva plana (85%), gastritis hemorrágica (80%) y en la gastritis nódulo erosiva, antiguamente llamada varioliforme, en un 71.42% (tabla IX). En la tabla X se observa el porcentaje de HP+ según la zona gástrica donde se encontraba situada la gastritis endoscópica.

En las tablas X, XI y XII, pueden observarse la distribución de los distintos tipos de gastritis en las diferentes zonas del estómago, según afecten sólo al antro, al cuerpo, o sean universales.

Sólo la gastritis localizada en el antro tuvo un porcentaje de HP+

significativamente superior a la media global de 63.29%. Este hecho se debe a que en el antro se hallaron principalmente las gastritis erosiva plana y nódulo erosiva, que son las que proporcionalmente presentaron más HP+. Aunque la gastritis hemorrágica (HP+ de 80%) se presentó principalmente en el cuerpo gástrico, el porcentaje global de gastritis en esta zona (41.66%) es muy inferior a la proporción global. La gastritis crónica atrófica fue el tipo de gastritis endoscópica más frecuente en la pangastritis, su bajo porcentaje de HP+ (50%), hace que en el grupo la proporción total de HP+ en la gastritis universal sea también muy inferior a la muestra global (55.55% sobre 63.29% del global). La gastritis antral obtuvo un porcentaje de HP+ sin diferencias estadísticamente significativas con el resto de patologías gastroduodenales (tabla VII), excepto con el Billroth II, en el que el hallazgo de HP+ fue significativamente inferior en la gastrectomía que en la gastritis ($P=0.01$).

Los pacientes con úlcera gástrica fueron HP+ en el 71.42% (10 pacientes HP+ de 14). Se excluye la úlcera gástrica dentro de un saco herniario que fue comentado anteriormente. Se encontraron 7 úlceras en el cuerpo gástrico, 7 en el antro gástrico y ninguna en el cardias. La proporción de HP+ es igual en el cuerpo que en el antro (5 HP+ de 7). El hallazgo de HP+ fue inferior casi significativamente con respecto a la úlcera bulbar. Significativamente superior al de la gastrectomía Billroth II, y no significativo con respecto a las otras patologías.

En la duodenitis (bulbitis edematoso/eritematosa con o sin erosiones superficiales), se encontró HP+ en el 68.96% de los casos (20 de 29). Debemos reseñar que, cuando en la endoscopia se encontró una úlcera bulbar y una bulbitis acompañante, sólo se ha hecho mención para este estudio de la úlcera, ya que la inflamación que acompaña a la úlcera en el bulbo duodenal es un proceso frecuentemente concomitante, que refleja un estado patológico global del bulbo y que en numerosos tratados de endoscopia y en informes endoscópicos se suele denominar como bulbo ulceroso. El hallazgo de HP+ fue significativamente inferior al de la úlcera bulbar, significativamente superior al de la gastrectomía Billroth II, y no significativo con el resto de los hallazgos endoscópicos principales.

En el cáncer gástrico el porcentaje de HP+ fue 66.6% (6 HP+ de 9). Todos ellos fueron histológicamente adenocarcinomas. De las 9 neoplasias, 2 correspondieron al cardias, y de estos 1 fue HP+. Seis correspondieron al cuerpo gástrico, de los que 4 fueron HP+ (66.66%). El único adenocarcinoma antral encontrado fue HP+. El porcentaje de HP+ en el adenocarcinoma gástrico fue significativamente superior al de la gastrectomía Billroth II, y no significativo con respecto a las demás patologías.

En la esofagitis erosiva se obtuvo también un 66.6% de HP+. Todos los casos presentaron exclusivamente erosiones longitudinales ascendentes por encima de la unión mucosa gastroesofágica con o sin fibrina. No se observó ninguna úlcera

cardial, ninguna estenosis péptica ni ningún esófago de Barrett. Sólo tuvo diferencia significativa con la úlcera bulbar en la que el HP+ fue aislado mayor número de veces ($P=0.02$).

Un dato especialmente relevante es que en pacientes sin hallazgos endoscópicos patológicos, se encontró HP+ en el 65.85% de los casos. Sólo fue significativamente inferior en el hallazgo de HP+ con respecto a la úlcera bulbar ($P=0.02$), y significativamente superior a la gastrectomía Billroth II.

A continuación se mencionan los diagnósticos endoscópicos que obtuvieron un porcentaje de HP+ significativamente inferior al global 63.29% del global de la serie: varices esofágicas (HP+ 28.57%), pólipos gástricos -todos ellos de tipo inflamatorio- (40%), úlcera pilórica (50%) y gastrectomías Billroth II (41.17%). El apartado de otros diagnósticos incluye 3 divertículos esofágicos, 1 angiodisplasia gástrica, 1 esofagitis candidiásica y 1 esofagoyeyunostomía por resección a causa de neoplasia gástrica, el porcentaje global de HP+ es de 16.66%.

En el apartado en que se trató de las gastritis según su situación topográfica en el estómago, se comentaron la pangastritis (HP+ = 55.55% diferencia no significativa con el global) y la gastritis del cuerpo (HP+ = 41.66%, $P=0.02$ con respecto al global), que también se encuentran por debajo de la media de HP+.

La gastrectomía Billroth II, como se ha comentado al correlacionarla con otras patologías, resultó significativamente inferior en HP+ a todos los otros hallazgos endoscópicos, excepto a la úlcera gástrica, en que sólo resultó casi significativamente inferior ($P=0.07$ con tendencia a la significación), y no significativo con respecto a la esofagitis. El Billroth II, aunque ya desde un principio conocíamos su porcentaje de HP+ significativamente inferior al global, se ha relacionado de manera repetida con los otros hallazgos endoscópicos, por ser el prototipo de estómago resecado con reconstrucción gastroyeyunal.

En los enfermos con gastrectomía Billroth I (1 sólo paciente) y en los 3 pacientes con neoplasia gástrica sobre una gastrectomía Billroth II no se obtuvo ningún HP+ (porcentaje 0%).

6.5 Motivo de la realización de la endoscopia

La indicación que motivó la endoscopia y el número de pacientes HP+ dentro de cada una de las indicaciones se muestran en la tabla XIII.

De los 16 enfermos que se sometieron a endoscopia para revisar un úlcus gastroduodenal tuvieron un porcentaje de HP+ (14 de 16, 87.5%)

significativamente superior a la media global (HP+ =63.29, P=0.03). El resto de las indicaciones de endoscopia fueron HP+ no significativos con respecto a la media global. El grupo de anemia macrocítica representa un tamaño muestral muy pequeño para hacer comparaciones estadísticas.

El mayor número de enfermos consultó por epigastralgia (61 enfermos sobre 207, 29.46%). De ellos, el 65.57% fueron HP+. Este alto índice de positividad (aunque no significativo con respecto a la media global) se debe lógicamente a que las lesiones individuales que se hallaron en los enfermos con este síntoma (tabla XIV) fueron en una alta proporción HP+. Las lesiones más frecuentemente encontradas en los pacientes que consultaron por epigastralgia fueron la gastritis antral, la úlcera bulbar, el cáncer gástrico y endoscopia normal.

En 43 enfermos la exploración se llevó a cabo para filiar el punto de origen de una hemorragia digestiva alta. Se encontró una positividad global del 62.79% HP+ en este grupo. En la tabla (XV) se pueden observar los diagnósticos individualizados de los pacientes con hemorragia digestiva. Las patologías con menor HP+ en la muestra global son las varices esofágicas, el cáncer sobre Billroth II, el Billroth II, el Billroth I, las úlceras pilóricas y el pólipo gástrico.

Como se comentó anteriormente, en 16 pacientes se realizó la endoscopia para revisar úlceras gástricas previamente diagnosticadas o úlceras bulbares en pacientes

muy sintomáticos. Ninguno de ellos había tomado omeprazol en los 30 días previos a la endoscopia, aunque la mayoría tomaban antiH2 (ranitidina ó famotidina) y uno de ellos sucralfato. Los hallazgos se enumeran en la tabla XVI. Se encontraron 6 úlceras bulbares. Ninguna de ellas había recibido ningún tratamiento erradicador para HP. Aparecieron también 4 bulbitis, 4 endoscopias normales en los que la úlcera previa había cicatrizado sin dejar deformidad endoscópica y 2 pacientes en los que no se halló úlcera pero sí deformidad postcicatricial. La proporción global en este grupo del 87.5% de HP+. También se comentó antes que es estadísticamente significativa ($P=0.03$) con respecto a la positividad global de la muestra.

Ocho pacientes fueron explorados endoscópicamente por pirosis (tabla XVII), encontrándose 5 esofagitis, 1 hernia de hiato y 2 endoscopias normales. Se halló HP+ en el 62.5%.

Otros 8 pacientes fueron explorados por disfagia. El porcentaje de HP+ fue también de 62.5%. Y las lesiones individuales se describen en la tabla XVIII.

Los pacientes con dispepsia (tabla XIX) presentan un porcentaje de HP+ de 71.42%. De los 21 pacientes que consultaron por este síntoma, 6 presentaban una endoscopia normal, pudiéndose incluir sin ninguna duda en el concepto de dispepsia no ulcerosa. Quizás también podrían incluirse los pacientes con gastritis endoscópica

y el que presentaba hernia de hiato simple.

Los motivos de consulta con porcentaje HP+ inferior al global de toda la muestra (63.29%), aunque no estadísticamente significativos, son la anemia microcítica (HP+ 52%), la revisión de la gastrectomía Billroth II (HP+ 50%), la anemia macrocítica (HP+ 33.33%), el deterioro del estado general, en el que la endoscopia se realizó buscando una neoplasia (HP+ 50%) y en la realización de otras revisiones (gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal, varices esofágicas esclerosadas y esofagoyeyunostomía postquirúrgica), en este grupo de otras revisiones el porcentaje de HP+ fue del 50%.

Como se comentó previamente, la muestra de anemia macrocítica es muy pequeña para establecer significados estadísticos.

6.6 Toma de antiinflamatorios no esteroideos.

De los 207 pacientes, 36 tomaban de manera habitual algún tipo de antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En 24 de ellos (66.67%) se encontró HP+. De los restantes 171 pacientes, 107 (62.57%) eran HP+. Esta diferencia tampoco es estadísticamente significativa (figura 20).

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con endoscopia normal, fueran HP+ o HP- y que tomaban AINE.

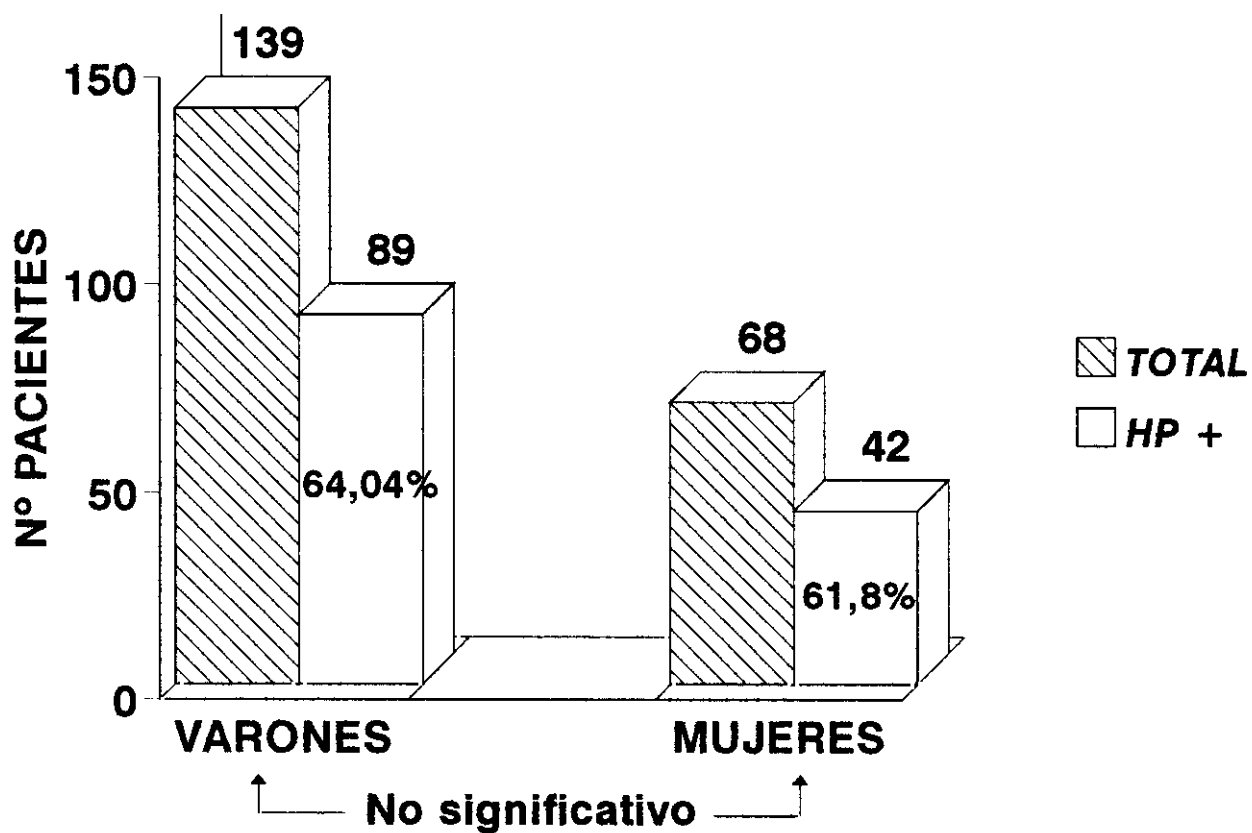


Figura 16. Histograma que muestra como no existen diferencias estadísticamente significativas en la infección por *Helicobacter pylori* según el sexo de los pacientes.

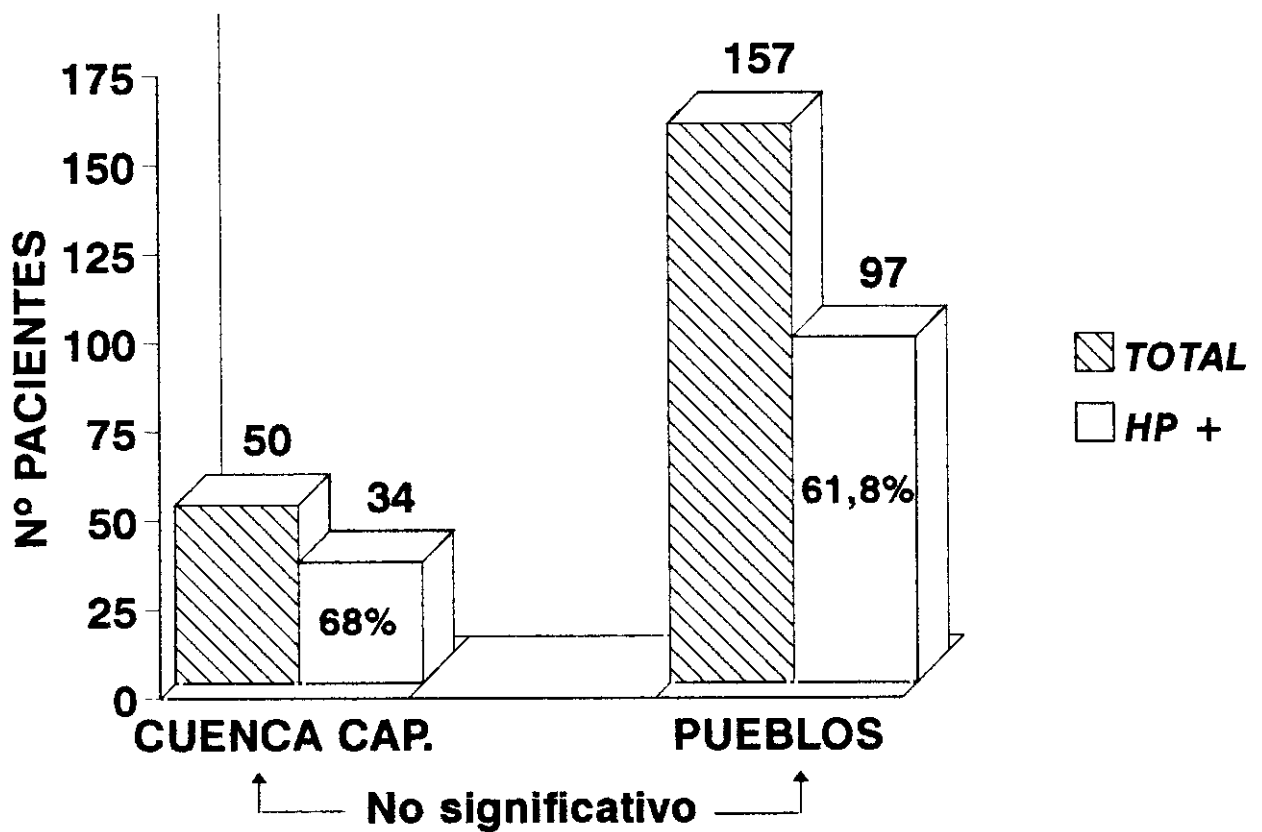


Figura 17. No existían diferencias estadísticamente significativas en la infección por *Helicobacter pylori* entre los pacientes que procedían de Cuenca capital y de las zonas rurales.

Tabla IV. Porcentaje de HP+ según la edad de los pacientes.

Década de edad	número total	número HP+	% HP+
10-20 años	6	3	50%
20-30 años	11	6	54.55%
30-40 años	22	15	68.18%
40-50 años	17	11	64.71%
50-60 años	43	28	65.12%
60-70 años	45	31	68.89%
70-80 años	48	30	62.50%
80-90 años	15	7	46.67%
TOTAL	207	131	63.29%

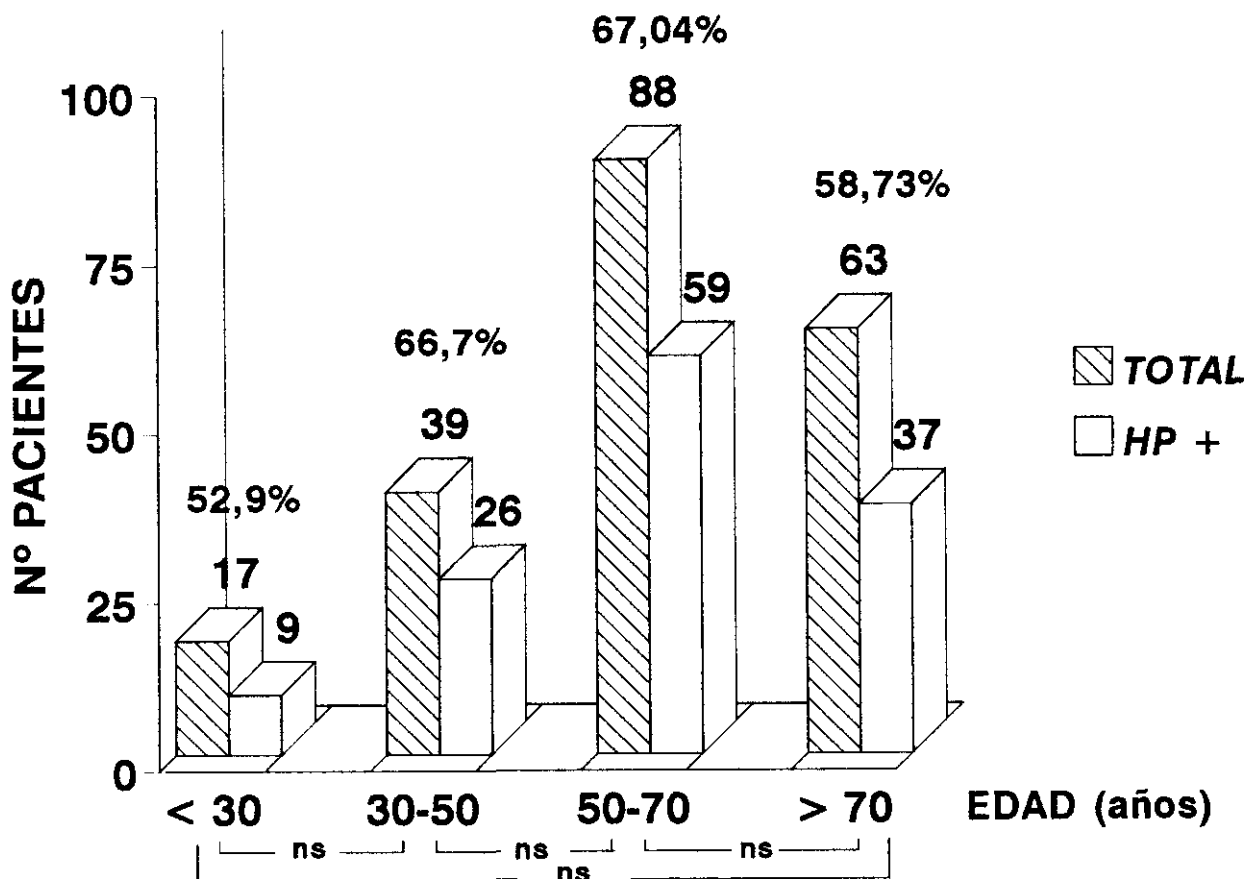


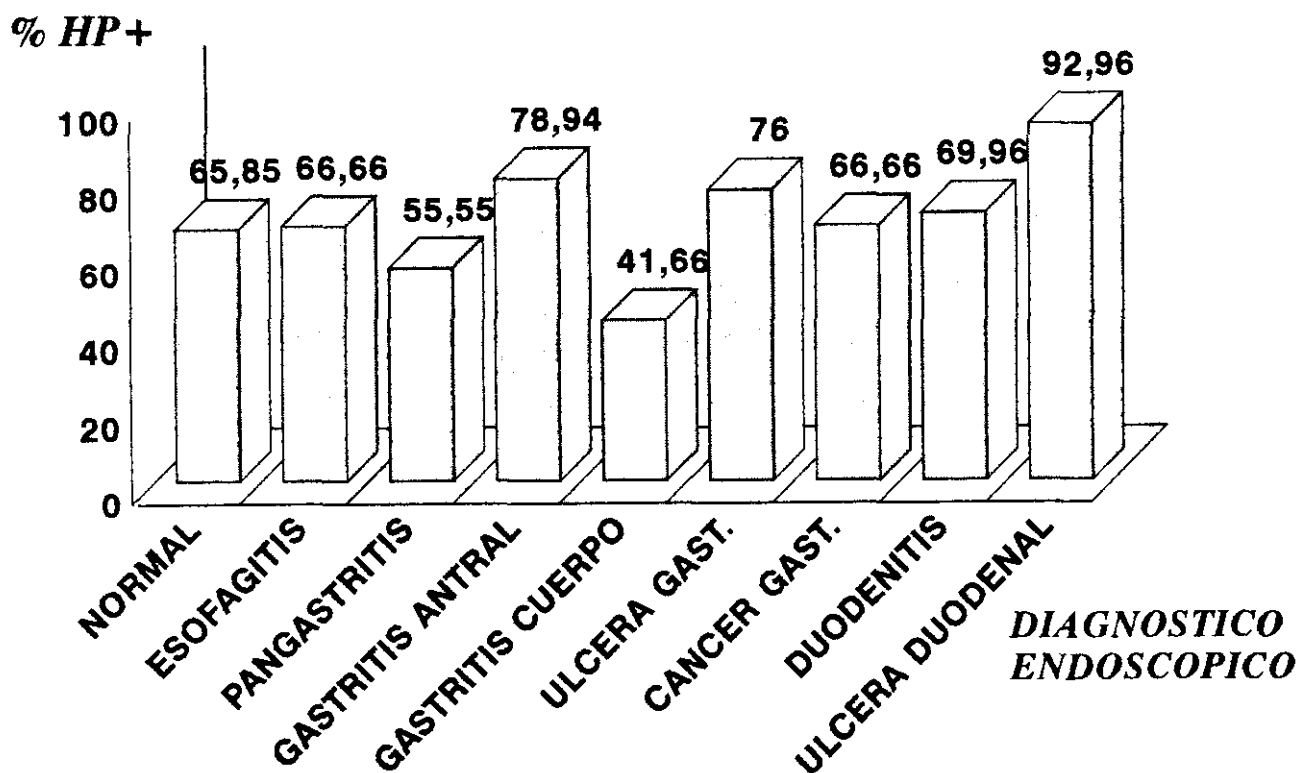
Figura 18. La mayor positividad para la infección por el *Helicobacter pylori* se obtuvo en el grupo de pacientes entre los 50 y los 70 años. Sin embargo, en toda la población adulta estudiada, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la infección por el HP en los distintos grupos de edades.

Tabla V. Edad media de los hallazgos endoscópicos principales

Serie global de pacientes	58.34 \pm 17.38
Endoscopia normal	51.82 \pm 21.46
Esofagitis péptica	54.22 \pm 20.19
Úlcera bulbar	57.60 \pm 17.36
Úlcera gástrica	57.88 \pm 11.76
Gastritis antral	66.81 \pm 17.22
Duodenitis	56.05 \pm 18.24
Gastrectomía Billroth II	62.17 \pm 11.77
Adenocarcinoma gástrico	66 \pm 13.06

Tabla VI . Prevalencia del HP en los diagnósticos endoscópicos
La prevalencia global en la serie es del 63.29%

DIAGNOSTICO	n pacientes	n HP+	% HP+
normal	41	27	65.85 %
varices esofágicas	7	2	28.57 %
esofagitis	21	14	66.66 %
hernia de hiato	27	19	70.37 %
úlceras sobre hernia de hiato	3	3	100 %
pangastritis	9	5	55.55 %
gastritis antral	19	15	78.94 %
gastritis cuerpo	24	10	41.66 %
úlceras gástricas	14	10	71.42 %
pólipos gástricos	5	2	40 %
cáncer gástrico	9	6	66.66 %
úlceras pilóricas	4	2	50 %
duodenitis	29	20	68.96 %
úlceras bulbar	28	26	92.85 %
deformidad postcicatricial	7	5	71.42 %
gastrectomía Billroth II	17	7	41.17 %
gastrectomía Billroth I	1	0	0 %
cáncer en Billroth II	3	0	0 %
otros diagnósticos: 3 divertículos esofágicos 1 angiodisplasia 1 esofagitis candidiásica 1 esofagoyeyunostomía	6	1	16.66 %



$n : 131 / 207 = 63,29 \% HP +$

Figura 19. Positividad para la infección por Helicobacter pylori en las principales patologías gastroduodenales.

Tabla VII. Significación estadística de los porcentajes de HP+ en los distintos hallazgos endoscópicos.

	Glob	Nor	GA	UG	UB#	Ca	B II*	Esof	duod	HH
Glob										
Nor	NS									
GA	NS	NS								
UG	NS	NS	NS							
UB#	signif	signif	NS	NS						
Ca	NS	NS	NS	NS	NS					
B II*	signif	signif	signif	NS	signif	NS				
Esof	NS	NS	NS	NS	signif	NS	NS			
duod	NS	NS	NS	NS	signif	NS	signif	NS		
HH	NS	NS	NS	NS	signif	NS	signif	NS	NS	

Diagnósticos endoscópicos: Glob= serie global/ Nor= endoscopia normal/ GA= gastritis antral/ UG= úlcera gástrica/ UB= úlcera bulbar/ Ca= adenocarcinoma gástrico/ B II= gastrectomía Billroth II/ Esof= esofagitis péptica/ duod= duodenitis/ HH= hernia de hiato.

el hallazgo de HP+ es superior de manera estadísticamente significativa en la úlcera bulbar que en los otros diagnósticos.

* el hallazgo de HP+ es inferior de manera estadísticamente significativa en el Billroth II que en los otros diagnósticos.

Tabla VIII. Porcentaje de HP+ en las gastritis, según su topografía

zona gástrica afectada	n total de gastritis	%HP+
antro	19	78.94%
cuerpo	24	41.66%
pangastritis	9	55.55%

Tabla IX. HP+ según el tipo de gastritis endoscópica

Tipo de gastritis	n pacientes	n HP+	% HP+
erosiva plana	7	6	85%
nódulo erosiva	7	5	71.42%
hemorrágica	10	8	80%
atrófica	10	5	50%
grandes pliegues	5	2	40%
por reflujo biliar	7	1	14.28%
exudativa	6	3	50%

Tabla X. Distribución de las gastritis endoscópicas en el antro

TIPO DE GASTRITIS	n en el antro	n global
erosiva plana	6	7
nódulo erosiva	6	7
hemorrágica	1	10
atrófica	2	10
grandes pliegues	0	5
por reflujo biliar	0	5
exudativa	4	6

Tabla XI. Distribución de las gastritis endoscópicas en el cuerpo gástrico

TIPO DE GASTRITIS	n en el cuerpo gástrico	n global
erosiva plana	1	7
nódulo erosiva	0	7
hemorrágica	8	10
atrófica	2	10
grandes pliegues	5	5
por reflujo biliar	7	7
exudativa	1	6

Tabla XII. Gastritis endoscópicas que afectan a todo el estómago

TIPO DE GASTRITIS	n de pangastritis	n global
erosiva plana	0	7
nódulo erosiva	1	7
hemorrágica	1	10
atrófica	6	10
grandes pliegues	0	0
por reflujo biliar	0	0
exudativa	1	6

Tabla XIII. Porcentaje del HP según el motivo de la endoscopia

MOTIVO DE LA ENDOSCOPIA	n total	n HP+	%HP+
Hemorragia digestiva alta	43	27	62.79%
Epigastralgia	61	40	65.57%
Anemia microcítica	25	13	52%
Revisión de cirugía previa	12	6	50%
Revisión de úlceras	16	14	87.5%
Anemia macrocítica	3	1	33.33%
Pirosis	8	5	62.5%
Disfagia	8	5	62.5%
Deterioro del estado general	6	3	50%
Dispepsia	21	15	71.42%
Otras revisiones	4	2	50%

Tabla XIV. Causas de epigastralgia (n=61, HP+ =40, %HP+ =65.57%)

HALLAZGO ENDOSCOPICO	n epigastralgia	n global del hallazgo endoscópico
Gastritis antral	8	19
Úlcera bulbar	7	28
Cáncer gástrico	4	9
Hernia de Hiato	2	27
Endoscopia normal	15	41
Bulbitis	2	29
Esofagitis péptica	1	21
Pangastritis	2	9
Otras: 3 gastritis del cuerpo, 1 úlcera pilórica, 1 divertículos esofágicos, 3 deformidades cicatriciales, 5 Billroth II, 3 pólipos gástricos.	16	59
Úlcera gástrica	4	14

**Tabla XV. Porcentaje de HP+ en Hemorragia digestiva
(n=43,HP+=27,%HP+=62.79)**

CAUSA DE LA HEMORRAGIA	n en la hemorragia	n en el global
Varices esofágicas	4	7
Esofagitis	1	21
Úlcera sobre Hernia Hiato	3	3
Úlcera gástrica	4	14
Bulbitis	2	29
Endoscopia normal	6	41
Úlcera bulbar	13	28
Gastritis erosiva antral	1	19
Hernia de Hiato	1	27
Gastritis del cuerpo	2	24
Billroth II	1	17
Úlcera pilórica	2	4
Otros: 1 cáncer sobre Billroth II, 1 Billroth I, 1 pólipo gástrico.	3	9

Tabla XVI. Porcentaje de HP+ en revisiones por úlceras (n=16, HP+=14, %HP+=87.5%)

HALLAZGO ENDOSCOPICO	n en la revisión	n en serie global
Úlcera bulbar	6	28
Bulbitis	4	29
Endoscopia normal	4	41
Deformidad cicatricial	2	7

Tabla XVII. Porcentaje de HP en pirosis. (n=8. HP+=5, %HP+=62.5%)

HALLAZGO ENDOSCOPICO	n en pirosis	n en serie global
Esofagitis	5	21
Hernia de Hiato	1	27
Endoscopia normal	2	41

Tabla XVIII. Porcentaje de HP+ en pacientes con disfagia (n=8,HP+=5%,HP=62.5%)

HALLAZGO ENDOSCOPICO	n con disfagia	n en serie global
Hernia de Hiato	4	27
Cáncer gástrico	1	9
Billroth II	2	17
Endoscopia normal	1	41

Tabla XIX. Porcentaje de HP en la dispepsia (n=21, HP+ =15, %HP+ =71.42%)

HALLAZGO ENDOSCOPICO	n en dispepsia	n en serie global
Esofagitis	3	14
Hernia de Hiato	1	27
Gastritis antral	1	19
Gastritis del cuerpo	1	24
Ulcera bulbar	3	28
Deformidad cicatricial	2	7
Bulbitis	2	29
Endoscopia normal	6	41
Pangastritis	2	9

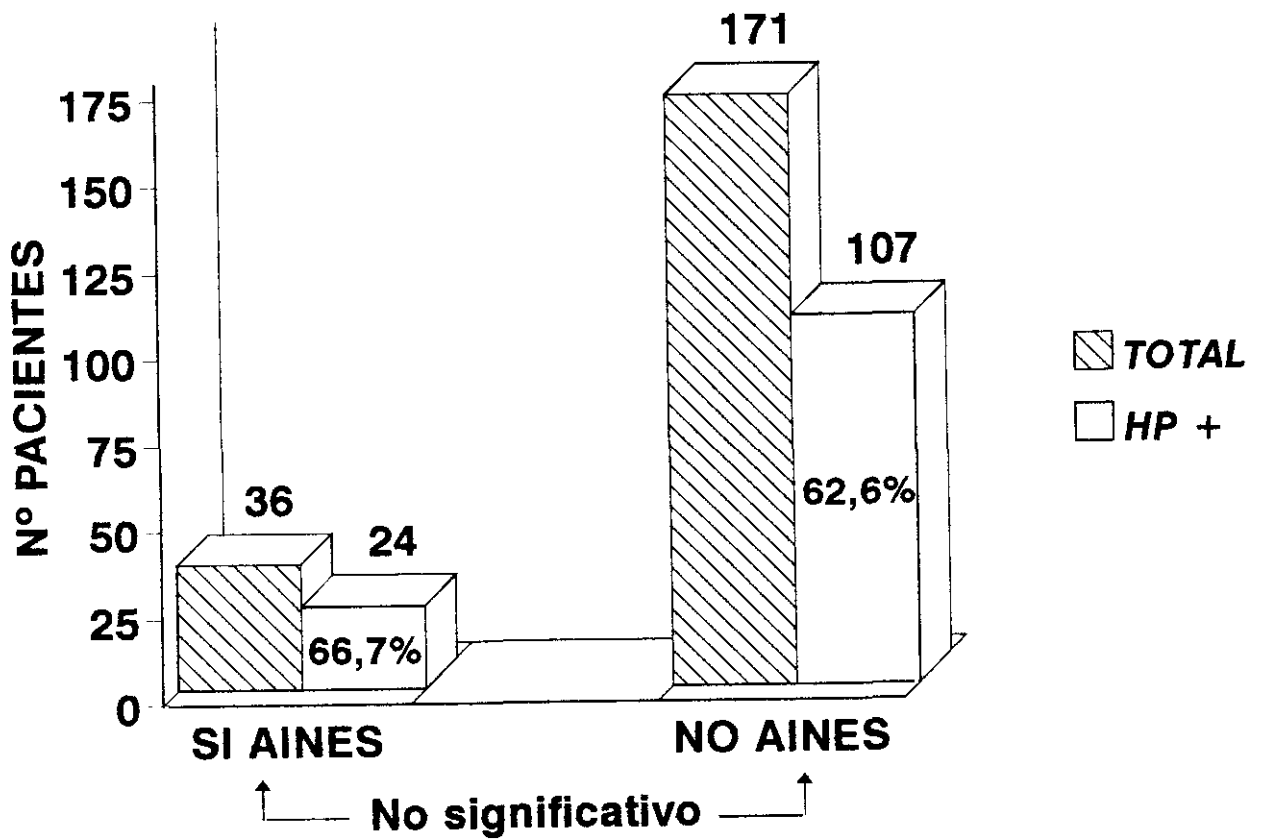


Figura 20. La positividad para la infección por *Helicobacter pylori* no era estadísticamente significativa entre los pacientes que tomaban o no antiinflamatorios no esteroideos.

7. DISCUSSION

7. DISCUSION

La infección por HP es la más ampliamente extendida en el mundo. Sin embargo, muchas personas permanecen asintomáticas y no desarrollan complicaciones fuera de la gastritis crónica activa, que acompaña a la práctica totalidad de los estómagos con HP (88).

La patología con la que se ha relacionado convincentemente al HP se encuentra resumida en la tabla XX. La hemos dividido en complicaciones menores (sólo la gastritis crónica) y mayores (la úlcera gastroduodenal, el adenocarcinoma gástrico y el linfoma gástrico tipo MALT). Esta división se basa en el impacto patológico que tienen estas afecciones una vez diagnosticadas. Así, por ejemplo, no hay acuerdo en tratar una gastritis crónica unida al HP si no se presentan otras complicaciones.

La gastritis crónica activa es la única patología que se denomina "menor" porque puede ser totalmente asintomática y no conducir a las complicaciones "mayores", aunque es la precursora de todas las demás.

El HP parece implicado de manera muy importante en la patogenia de la úlcera gastroduodenal denominada clásicamente "péptica" (16).

La Organización mundial de la Salud ha incluido como carcinógeno al HP (89) y se le ha implicado en la patogenia del adenocarcinoma gástrico (90) y del linfoma gástrico MALT (generalmente no Hodgkiniano, de células B y bajo grado) (91).

Uno de los aspectos más interesantes en el poder patógeno del HP y/o de las defensas del organismo, es el porqué unos pacientes infectados desarrollan complicaciones mayores y otros no. Existen múltiples hipótesis sin haber llegado a un acuerdo convincente.

Entre los objetivos más prioritarios hacia los que se dirigen los estudios actuales, es conocer, dentro de la especie HP, las diferencias existentes entre las distintas cepas. Quizás la diversidad presente entre ellas puede aclarar el porqué unos pacientes son sintomáticos y otros no (143).

Los estudios epidemiológicos sobre la infección por HP en población general son cada vez más numerosos. Estos estudios se suelen llevar a cabo mediante pruebas serológicas (generalmente ELISA cuantitativo). La determinación serológica es sencilla de realizar, y tiene una alta sensibilidad y especificidad (ambas alrededor del 95%) (41).

Los estudios epidemiológicos amplios están aportando una información muy importante sobre la transmisibilidad del germen: alta prevalencia entre clases socioeconómicas y condiciones sanitarias más bajas (92), posibilidad de mayor o menor infectabilidad en profesionales dedicados a la endoscopia (7, 93), posibles vías de transmisión del germen (5), etc.

Sin embargo, los estudios epidemiológicos serológicos suelen adolecer del conocimiento de la patología gastroduodenal concreta.

Los dos puntos claves en el estudio del HP son demostrar si un paciente está infectado o no, y comprobar si ese paciente tiene una enfermedad gastroduodenal que se pueda o no relacionar con la infección por el HP. La manera más sencilla de conocer ambos aspectos es mediante la endoscopia flexible del tracto digestivo superior.

Los resultados obtenidos en estudios epidemiológicos mediante endoscopia, como el que hemos realizado nosotros, pueden estar sesgados con respecto a los

serológicos. Ya que estos últimos se realizan en población no necesariamente sintomática (94). En cambio, habitualmente, sólo se suele someter a endoscopia a pacientes sintomáticos.

Las lesiones endoscópicas del tracto digestivo superior están ampliamente consensuadas y definidas (por ejemplo referencias 84, 85, 86, 87). Una excepción lo constituye la clasificación endoscópica de las gastritis. Como se ha comentado anteriormente, hemos decidido utilizar el denominado Sistema Sidney (74).

7.1 PRUEBA DE LA UREASA

En nuestro estudio, hemos empleado para detectar la presencia del HP la prueba de la ureasa. La sensibilidad oscila entre el 90-95 %, y la especificidad se encuentra alrededor del 98 % (34, 39, 41, 95).

Cuando se desea tratar alguna enfermedad digestiva asociada al HP -como la úlcera gástrica o duodenal-, quizás es no es suficiente sólo la prueba de la ureasa, sino que es muy conveniente utilizar también la tinción histológica (generalmente Giemsa). Nosotros también lo hacemos así en los enfermos con úlceras.

No obstante, dada la gran especificidad de la prueba de la ureasa (ausencia de falsos positivos), comenta Marshall (41) que cuando en un paciente la prueba de la ureasa es positiva, él personalmente deshecha las muestras para histología. La tinción histológica sirve, sobre todo, para suplir los falsos negativos de la ureasa (entre el 5-10 %).

Para comprobar si un tratamiento erradicador del HP ha sido eficaz, se recomienda no utilizar técnicas diagnósticas que necesiten de endoscopia, para impedir la reinfección del paciente (41), prefiriéndose en estos casos la serología o el test del aliento. Ya se comentó anteriormente, que para la serología es preciso que transcurra un año si se quiere asegurar la erradicación del HP, para la prueba del aliento sólo son precisas cuatro semanas tras la finalización del tratamiento erradicador.

El cultivo es especialmente necesario cuando se desea conocer la sensibilidad del germen a algún antibiótico concreto.

No existen diferencias sustanciales entre los diversos preparados comerciales existentes en el mercado para llevar a cabo la prueba de la ureasa.

Para concluir, queremos citar el comentario de Boixeda (96): "Dada la alta especificidad de la prueba de la ureasa -100%- y su sensibilidad del 90%. Con un valor predictivo positivo del 100%. Unido a la alta concordancia demostrada por otros investigadores entre los resultados obtenidos con esta prueba cuando la comparan con los observados por otros métodos, el bajo coste de la misma y su sencillez de realización, permiten concluir que es una prueba muy útil para el diagnóstico rápido de la infección en una unidad de endoscopias".

Pensamos, por lo tanto, que la prueba de la ureasa es válida para realizar un estudio epidemiológico de la prevalencia de HP en pacientes sometidos a endoscopia.

7.2 PORCENTAJE GLOBAL DE HP+

El porcentaje global de positividades para el HP obtenidos en nuestro estudio es del 63.29%.

En la tabla XXI se comparan nuestros resultados con el de otros investigadores españoles. Sus estudios están también realizados en pacientes no seleccionados, sometidos a endoscopia digestiva alta por presentar sintomatología y referidos a zonas geográficas concretas de nuestro país.

Los resultados oscilan entre el 60% y el 73 %. Pero sólo son estadísticamente significativos más elevados con respecto a nuestro estudio el 71% de HP+ obtenido por Boixeda en Madrid (96).

Como se observa en la tabla XXI los resultados obtenidos por García Rodríguez (115), Mur Villacampa (116) y Ortuño (116), no tienen diferencias estadísticamente significativas con respecto al nuestro.

Estas positividades globales son superiores a las que se obtienen en poblaciones generales por medio de serología. Así, Pristautz y cols (93) comunican un 48% de HP+ en endoscopistas austriacos, comparados con un 47% de HP+ en sujetos control, con sueros obtenidos de exámenes bioquímicos rutinarios. Chong y cols (7) obtienen también un 48% de HP+ en endoscopistas de origen estadounidense, mientras que refieren un 75% de HP+ en endoscopistas de Centro y Sudamérica. En países con condiciones socioeconómicas deficientes, la prevalencia global del HP supera el 80%.

Los resultados obtenidos en nuestro país en enfermos sintomáticos y mediante técnicas para la detección del HP que necesitan la endoscopia, parecen acercarse a los obtenidos en población general asintomática en países en vías de desarrollo.

Sin embargo, algunos estudios serológicos en población general llevados a cabo en nuestro país obtienen unos porcentajes de positividad similares a los de los países occidentales. Así, Sainz (144) obtiene un 44% de HP+ en población adulta.

Otros estudios serológicos en población general en España, obtienen unos resultados que se asemejan a los obtenidos en enfermos sintomáticos en nuestro país. Así, López Brea y cols. (142) obtiene un 55,75% de HP+ y Monés y cols (141) obtienen un 60% de HP+ en una muestra de sujetos asintomáticos de Barcelona.

Para complicar más la prevalencia del HP, podemos citar estudios en voluntarios sanos, asintomáticos, llevados a cabo mediante técnicas per endoscópicas. Dooley et al. (114) encuentran un 32% de HP+ en un grupo de 113 voluntarios sanos, sin lesiones macroscópicas importantes. Fallinborg et al.(112), encuentran un 20% de HP+ en 30 voluntarios asintomáticos sometidos a endoscopia. Los hallazgos macroscópicos son también irrelevantes en esta muestra de pacientes. Por supuesto, todos los pacientes HP+ presentaban gastritis crónica superficial activa en la histología. Quizás las prevalencias de HP sean inferiores en asintomáticos estudiados mediante técnicas perendoscópicas que en asintomáticos mediante serología, porque el reclutamiento de los voluntarios sanos que se van a someter a endoscopia se hace con más cuidado que aquellos a los que se les va a extraer sangre para serología.

Por último, Greenberg et al. (147) encuentra un 42,5% de HP+ en una serie de 120 pacientes sintomáticos en Long-Island (EEUU). Los pacientes fueron sometidos a endoscopia y el diagnóstico del germen se llevó a cabo mediante la

prueba de la ureasa. Schnell et al. (40) hallan un 42% de HP+ en otra serie de 126 pacientes sintomáticos en Misuri (EEUU), sometidos también a endoscopia.

Pensamos, por lo tanto, que para hablar de prevalencias globales de infección por HP hay que hacer referencia a si los pacientes son sintomáticos o asintomáticos y al método de detección del HP. Dentro de éstos, es especialmente importante la validación de la técnica serológica utilizada.

Aunque es una mera hipótesis, pensamos que existe una franja de países occidentales (a la cabeza de ellos los Estados Unidos), con unas prevalencias medias globales de infección por HP cercanas al 50% en población adulta. Otros países en vías de desarrollo con prevalencias globales superiores al 80% de HP+, halladas no sólo en población adulta sino también pediátrica. Por último existe una franja intermedia, en la que situaríamos a nuestro país y quizás a otros países mediterráneos latinos como Italia (130), con prevalencias globales de HP entre el 60 y el 80%. Es muy distinto hablar de patologías concretas que se piensa están relacionadas con la infección por el HP que con prevalencias globales del microorganismo. De hecho, como se ha comentado anteriormente y se tratará después, en casi todo el mundo, las úlceras bulbares y las gástricas tienen una prevalencia de HP+ de manera similar. Lo que se debe estudiar es si la prevalencia de estas enfermedades es mayor o menor según las zonas geográficas.

7.3 EDAD DE LOS PACIENTES

Con respecto a la edad de los pacientes, nuestra serie presenta las positivities más bajas de HP+ antes de los 30 años y después de los 70. La mayor positividad

se encontró, lógicamente, entre los 30-70 años de edad. Sin embargo, estas diferencias no han encontrado significación estadística (ver figura 18).

Nuestro estudio no se parece pues al patrón de infección por HP hallado por serología en los estados Unidos (8), y aceptado como patrón en los países occidentales. En estos, el HP es positivo en el 20% de sujetos por debajo de los 40 años, y asciende progresivamente hasta hacerse positivo en el 50% de las personas por encima de los 60 (9). Tampoco se puede equiparar, con respecto a la edad, nuestro índice de HP+, al de los países en vías de desarrollo, donde a los 20 años, la colonización de HP es, en general superior al 80%.

Nuestros resultados son similares a los de Boixeda (96) que comunica un 60% de HP+ por debajo de los 30 años aproximadamente, un 45% de HP+ por encima de los 70 años, y encuentra las décadas entre los 30-50 años como la de mayor positividad para el HP. Su estudio está realizado también mediante endoscopia y en un ambiente epidemiológico parecido al nuestro.

Se piensa que el descenso de colonización por el HP en los sujetos de mayor edad, se debe a que estas personas presentan una mayor atrofia gástrica y generando peores condiciones para la supervivencia del organismo.

En nuestra serie, sólo existía un paciente en edad pediátrica (fue HP-), por lo que es totalmente anecdótico. Los autores señalan, en países europeos, una prevalencia alrededor del 30 % (18). Sin embargo, en los países no industrializados, se puede llegar hasta unas cifras del 70% a los 6 meses de edad (6). En el apartado **2.1** se comentó como en estos mismos niños, seguidos hasta los 2,5 años, se ha observado un aclaramiento espontáneo del HP, lo que da pie a importantes estudios inmunológicos (3).

En nuestra serie no hemos obtenido diferencias significativas en la infección por HP según el sexo de los pacientes. Esta observación ha sido también comunicada por algunos autores (92), aunque otros (118) han encontrado un mayor número de varones. Esta diferencia se trata de explicar por la mayor asiduidad de los hombres a las consultas de Gastroenterología o por un mayor contacto medio ambiental.

7.4 HELICOBACTER PYLORI Y DIAGNOSTICO ENDOSCOPICO

El grupo de pacientes con una endoscopia normal presentaba un porcentaje de HP+ del 65.85%. Si se observa la histología de todos los antros gástricos infectados por HP, menos del 7% son normales. Por lo que la infección del HP unida a una mucosa antral normal es una rareza (15).

Sin embargo, la ausencia en estos pacientes endoscópicamente normales de complicaciones "mayores", es uno de los factores que más dudas plantean sobre la patogenicidad del HP o su mera colonización de la mucosa gástrica.

Los pacientes con endoscopia normal y HP+, consultaron principalmente por epigastralgia y dispepsia.

Hasta ahora, el término de dispepsia venía definido, de manera general, como síntomas concernientes al tracto digestivo superior, con una endoscopia normal.

Sabemos que gran número de los pacientes con endoscopia normal son HP+, y que, por lo tanto, presentan en su gran mayoría una gastritis antral. Caballero (146) encuentra un 77% de gastritis microscópica en pacientes con dispepsia no ulcerosa, en Guadalajara (España). El 90% de esas gastritis eran HP+. ¿Es preciso tomar biopsias en todos los pacientes sintomáticos con una endoscopia normal?. Si se acepta este hecho, el número de biopsias en endoscopias normales se vería incrementado muy sustancialmente.

Los síntomas dispépticos suelen producirse por un vaciamiento gástrico retardado. La sintomatología que dan se puede parecer a la de la úlcera péptica (dispepsia no ulcerosa), al reflujo gastroesofágico, o bien presentar un estado de malestar caracterizado por distensión abdominal y plenitud postprandial.

Diversos estudios han demostrado que no existen diferencias en la rapidez del vaciado gástrico en pacientes dispépticos HP+ ó HP- (120, 121). Otros autores comunican que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los síntomas dispépticos según si el paciente está o no infectado por el HP (122). Finalmente, Talley y cols (25), en un extenso metaanálisis sobre posible mejoría de la dispepsia en pacientes HP+ a los que se aplicó tratamiento erradicador del germen, concluye que esta terapéutica no es claramente beneficiosa. Todo lo anterior está de acuerdo con el consenso alcanzado en la conferencia del Instituto de la Salud de los Estados Unidos (14) en el que no se recomienda el tratamiento erradicador del HP en pacientes con dispepsia colonizados por este germen. En resumen, la dispepsia no se relaciona convincentemente, según nuestros conocimientos actuales, con la infección por el HP.

La gastritis crónica activa producida por el HP es habitualmente microscópica y no tiene, por lo general, repercusiones macroscópicas detectables en la endoscopia.

No existe una buena correlación endoscópico-histológica de las gastritis. Por lo demás, está ampliamente asentado que el término "gastritis" es microscópico y no macroscópico (73).

Sin embargo, en la práctica clínica es muy útil poder disponer de una clasificación endoscópica -macroscópica- de las gastritis. Son determinadas alteraciones que reflejan, en general, cierto grado de inflamación-disrupción de la mucosa gástrica. Tal y como se comentó anteriormente, nosotros hemos adoptado la clasificación de Sidney (74).

En nuestro estudio, la gastritis erosiva plana es la que presenta un mayor índice de positividad para el HP (85%), seguida de la gastritis hemorrágica (80%), en tercer lugar se encuentra la gastritis nódulo erosiva (71.42%). En la literatura (83, 108) se suele comunicar éste último tipo de gastritis como el más relacionado con la infección por HP. De todos modos, aunque, por ejemplo Khakoo y cols. (79) encuentran también en la gastritis nódulo erosiva el mayor porcentaje de HP+, señalan un 76.9% en doce pacientes, lo que no es estadísticamente significativo con respecto a nuestro 71.42% en siete pacientes.

Según la clasificación de Sidney (73), se debe reseñar si la gastritis afecta al antro, al cuerpo o es universal (pangastritis). Nosotros hemos encontrado la mayor positividad de HP+ en las gastritis antrales (78.94%). Son pocos los trabajos que manejan conjuntamente la infección por HP y la clasificación endoscópica macroscópica de las gastritis. Sin embargo, desde el punto de vista clínico es muy útil.

En nuestro estudio no hemos encontrado ninguna gastropatía de la hipertensión portal, aunque se han sometido a endoscopia pacientes cirróticos con varices

esofágicas. Diversos autores (75, 80, 81) señalan que el HP juega un papel muy poco importante en la patogenia de este tipo de alteración mucosa. Gubbins y cols. (77) han comunicado la posible implicación del HP en la encefalopatía portosistémica en pacientes con hepatitis alcohólica aguda. Sin embargo, estas observaciones, por el momento, no dejan de ser anecdóticas en el espectro cada vez más amplio de patogenicidad asignada al HP.

Excluyendo la exigua muestra de pacientes con úlcera gástrica sobre hernia de hiato, en que todos resultaron HP+, la mayor tasa de infección por HP se encontró en los pacientes con úlcera bulbar. Se acepta generalmente que estos pacientes tienen unas tasas de colonización superiores al 90% (16).

La alta prevalencia del HP en esta enfermedad, y, sobre todo, los resultados beneficiosos obtenidos hasta el momento con el tratamiento erradicador del germen, han convertido a la úlcera bulbar en la "punta de flecha" de la era HP. En la tabla XXII se encuentra la comparación estadística del porcentaje de HP+ obtenidos en la úlcera bulbar por los autores españoles cuyas tasas globales de incidencia de HP se compararon anteriormente (tabla XXI).

Nosotros hemos obtenido un 92.85% de HP+ (26 de 28 pacientes) en la úlcera del bulbo duodenal.

Entre los autores citados en la tabla XXII no hay ninguna diferencia estadísticamente significativa, aunque hay una tendencia a la significación (menor porcentaje de HP+) en García Rodríguez (115) y Ortuño (117).

La úlcera gástrica es otra de las patologías dónde se ha implicado de forma importante al HP. En nuestra serie hemos encontrado una positividad del 71.42%,

en consonancia con lo descrito en la literatura (16). Se intenta explicar la diferencia porcentual de infección por HP entre la úlcera bulbar y la gástrica, a causa de la mayor sensibilidad del antro a los AINES, de tal modo, que estos producen mayor número de úlceras en el estómago que en el duodeno.

En la tabla XXIII se observan los datos comunicados por algunos autores españoles en la prevalencia del HP en la úlcera gástrica y cómo no presentan diferencia estadísticamente significativa con respecto a nuestra muestra.

En la tabla XXIV se observan los porcentajes de HP en úlcera bulbar y gástrica comunicados al inicio de la "era" HP, y que no se diferencian sustancialmente de lo expuesto hasta el momento.

El Adenocarcinoma gástrico es otra de las complicaciones mayores de la infección por HP. El germen ha sido reconocido como carcinógeno por la Organización Mundial de la Salud (89), y cada vez existen más estudios que corroboran su patogenicidad en la neoplasia (27, 29, 90). En nuestra serie, el porcentaje de HP+ en el adenocarcinoma fue del 66.66%. Superior al 31.9% comunicado por Boixeda (96), al 20% de García Rodríguez (115) y al 37.5% de Mur Villacampa (116). Desconocemos el significado exacto de esta diferencia. Sabemos que el HP no se encuentra en el tejido tumoral, sino en el antro gástrico. Quizás si los tumores observados por estos autores eran muy extensos y afectaban gran parte del antro, se puede explicar su escaso número de positividad para el HP. Algo similar nos ocurre a nosotros con la neoplasia gástrica que aparece en el remanente de estómago tras una gastrectomía. Está descrito en la literatura una mayor incidencia de tumores en estas intervenciones (145). Por otro lado, aunque la reconstrucción tipo Billroth crea unas condiciones muy poco favorables para el hábitat del HP (véase más adelante), los pacientes con gastrectomías e infectados por HP tienen más

posibilidades de desarrollar una neoplasia en el muñón gástrico (148). Sin embargo, nosotros no hemos hallado ningún HP+ en los pacientes con Billroth y cáncer, quizás por la gran necrosis que producía el tumor y que hacía inviable la supervivencia del HP.

En nuestra serie no tenemos ningún linfoma gástrico MALT.

En los pacientes con gastrectomía tipo Billroth II se encontró un porcentaje muy bajo de HP+ (41.17%). En estos pacientes es donde se produce de manera preponderante la gastritis endoscópica por reflujo biliar. El porcentaje de HP+ en este tipo de gastritis macroscópica ha sido también muy bajo en nuestra serie (14.28%). O'Connor (124) piensa que el reflujo alcalino produce un ambiente poco propicio para el hábitat del HP, de ahí su escasa incidencia.

La esofagitis péptica (secundaria a la enfermedad por reflujo gastro esofágico) no se relaciona con la infección por el HP (125, 126). Sin embargo, Boixeda encuentra un 70% de HP+ en pacientes con esofagitis, y nosotros un 66.66%.

Este dato sobre el porcentaje de colonización del HP en pacientes con una enfermedad cuya patogenia no se correlaciona convincentemente, según la mayoría de los autores, con la infección por el microorganismo, nos lleva a la consideración realizada por Labenz (22): "La mayor evidencia de que una entidad concreta se asocia al HP, no es el porcentaje estadístico de positividades hallado, sino que esa enfermedad mejora al erradicar la bacteria".

Aunque en nuestros resultados el porcentaje de HP+ en el úlcus bulbar es el más alto de la serie, los resultados no son estadísticamente significativos con relación a la úlcera gástrica, al adenocarcinoma gástrico ni a las gastritis antrales. Las dos

primeras patologías se asocian al HP, y, entre las gastritis endoscópicas, la nódulo erosiva también parece estar relacionada con la infección por el germen. La incidencia del HP hallada en nuestra serie en la úlcera bulbar es superior de forma estadísticamente significativa a las incidencias halladas en el resto de patologías gastroduodenales, así como con respecto a la serie global y a las endoscopias normales.

Sin embargo, el porcentaje de colonización de HP en la úlcera gástrica (con patogenia asociada en gran parte al germen) no es estadísticamente significativo con el porcentaje hallado, por ejemplo, en las endoscopias normales o con la esofagitis péptica, circunstancias en las que no está indicado el tratamiento erradicador de la bacteria. Tampoco hay diferencia con el Billroth II, cuyo porcentaje de HP+ es muy bajo. Este hecho probablemente se debe a pequeño tamaño muestral, a pesar de que ambas muestras se han comparado con la exacta de Fisher.

7.5 PATOLOGIA GASTRODUODENAL, HELICOBACTER PYLORI Y AINES

En nuestros resultados, el porcentaje de pacientes HP+ que habían tomado AINES y el del grupo que no lo habían tomado eran similares (66.67% versus 62.57%), resultando los datos estadísticamente no significativos.

Tampoco había diferencia entre los pacientes con endoscopia normal y HP+ según tomaran o no AINES, por lo que el HP no parece ser un factor gastrotóxico que potencie a los antiinflamatorios.

Aunque Taha et al.(149) piensan que los pacientes con HP+ y toma de AINES tienen más riesgo de desarrollar lesiones ulcerosas, nuestros datos están de acuerdo con algunos estudios, como el de Lanza y cols. (135). Este autor dió una dosis fija de aspirina y/o naproxeno a voluntarios sanos, unos HP+ y otros HP-. Los fármacos se tomaron durante 7 días y posteriormente se realizó a todos ellos una gastroscopia. No existía diferencia significativa entre las gastritis hemorrágicas o erosivas producidas en ambos grupos. La conclusión es que la infección por HP no aumenta el riesgo de lesión mucosa causada por los AINES.

Kim y cols. (136) han comunicado datos similares, en pacientes con enfermedades reumatológicas que precisaban la toma continua de AINES.

7.6 MOTIVO DE LA ENDOSCOPIA

Con respecto al motivo de la realización de la endoscopia, ya se comentó la dispepsia, al hablar de los pacientes con una endoscopia normal. Sólo presentaba un porcentaje superior de HP+ estadísticamente significativo con respecto al global de la serie el grupo de revisión de úlceras (87.5% de HP+ con respecto al global de la serie del 63.29%). Una explicación sencilla es que la mayoría de estos pacientes habían presentado una úlcera HP+ pero no habían recibido tratamiento erradicador, por lo que la infección por el germen continuaba.

Los pacientes a los que se realizó la prueba para filiar el punto de origen de una hemorragia digestiva alta presentaban un porcentaje de HP+ similar al del grupo de epigastralgia, dispepsia, anemia microcítica o pirosis.

Laine y Peterson (52) comentan que la prevalencia del HP en pacientes con úlceras sangrantes es ligeramente inferior (alrededor de un 15-20%) al de los pacientes con úlceras gastroduodenales no sangrantes. Este mismo dato está corroborado por Hosking y cols. (100), por lo que la infección por HP no parece ser un factor de riesgo para producir hemorragias digestivas.

7.7 PROCEDENCIA RURAL O URBANA E INFECCION POR HP

No hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa en la infección por HP según los pacientes procedieran de la capital o de los pueblos de la provincia (68% versus 61.79%). Dado que la infección por HP se encuentra unido a las condiciones higiénicas y socioeconómicas de la población (9), por los datos obtenidos, parece que estas son similares en ambos grupos.

Tabla XX. Patologías asociadas a la infección por HP

TIPO DE PATOLOGIA	GRAVEDAD DE LA COMPLICACION
GASTRITIS CRONICA TIPO "B"	MENOR
ULCERA GASTRICA	MAYOR
ULCERA DUODENAL	MAYOR
ADENOCARCINOMA GASTRICO	MAYOR
LINFOMA GASTRICO MALT	MAYOR

Tabla XXI. Prevalencia de HP en series de pacientes no seleccionados sometidos a endoscopia y su significación con respecto a nuestra serie (131 HP+/207=63.29%)

BOIXEDA	MADRID	796 pacientes	71% HP+	p < 0.05
GARCIA ROD	SALAMANCA	359 pacientes	60% HP+	no signif.
MUR VILLAC	ARAGON	400 pacientes	70% HP+	no signif.
ORTUÑO	ELDA- ALICANTE	107 pacientes	73 % HP+	no signif.

Tabla XXII. Porcentaje de HP+ en úlcera bulbar en algunos autores españoles y su significación con respecto a nuestra serie (26 HP+/28= 92.85%)

Autor	lugar	n total	n HP+	% HP+	signific
Boixeda	Madrid	109	107	98.2%	NS
Mur V.	Aragón	85	73	86%	NS
García	Salamanca	68	55	80%	NS
Ortuño	Elda	?	?	82%	NS?

Tabla XXIII. Porcentaje de HP+ en úlcera gástrica en algunos autores españoles y su significación con respecto a nuestra serie (10 HP+/14=71.42%)

Autor	lugar	n total	n HP+	% HP+	signific
Boixeda	Madrid	112	85	76%	NS
Mur	Aragón	63	49	78%	NS
García	Salamanca	41	29	70%	NS

Tabla XXIV. Porcentaje de HP+ en la úlcera bulbar y en la úlcera gástrica en diversos autores.

Autor	n UG	% HP+ UG	n UD	% HP+ UD	Refer.
McNulty	8	63	20	95	127
Marshall	18	77	13	100	1
Burnett	19	53	7	57	113
Lambert	23	65	61	95	135
Booth	12	57	25	78	44
Wullffen	18	72	54	83	128
Petross	28	54	25	60	129
Lamouliatte	21	44	21	90	107
Fiocca	27	90	30	80	130
Niemelä	33	57	-	-	131
Humphries	20	84	64	93	132
Graham	20	80	85	91	133
Rauws	61	100	165	100	134

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

- 1. La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*, medida mediante la prueba de la ureasa, en pacientes sintomáticos en la provincia de Cuenca, es del 63.29%.**
- 2. La úlcera del bulbo duodenal es la patología esófago-gastro-duodenal que presenta un mayor porcentaje de positividad para la infección por *Helicobacter pylori* (92.85% de los pacientes). Esta prevalencia es estadísticamente significativa con respecto al global de la muestra, a las endoscopias normales y a todas las patologías, excepto la úlcera gástrica, las gastritis endoscópicas localizadas en el antro y el adenocarcinoma gástrico.**
- 3. La gastritis endoscópica de tipo erosiva plana (según la clasificación de Sidney) es la que presenta mayor positividad para la infección por *Helicobacter pylori* (85%), y se ha encontrado principalmente en el antro gástrico.**
- 4. Los pacientes con una endoscopia normal tienen una prevalencia del 65.85% para la infección por el *Helicobacter pylori*.**
- 5. Aunque la mayor prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* se da en los 30 y los 70 años, no hemos podido demostrar diferencias estadísticamente significativas de prevalencia en la población de pacientes adultos estudiada.**

6. No existen diferencias estadísticamente significativas en la infección por *Helicobacter pylori* con respecto al sexo de los pacientes, ni según la procedencia rural o urbana.

7. No hay diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con endoscopia normal y toma de AINES, estuvieran o no infectados por el *Helicobacter pylori*.

9. BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. MARSHALL BJ, WARREN JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
2. MARSHALL BJ, ARMSTRONG JA, MCGECHIE DB, et al. Attempt to fulfill Koch's postulates for *Campylobacter pylori*. *Med J Aust* 1985; 142: 436-9.
3. KLEIN PD, GILMAN RH, LEON-BARUA R, DIAZ F, SMITH EOB, GRAHAM DY. The epidemiology of *Helicobacter pylori* in peruvian children between 6 and 30 months of age. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2196-200.
4. BRYSON YJ, PANG S, WEI LS, DICKOVER R, DIAGNE A, CHENG ISY. Clearance of HIV infection in a perinatally infected infant. *N Engl J Med* 1995; 332: 833-8.
5. ALFONSO V, GONZALEZ-GRANDA D, ALONSO C, et al. ¿Los pacientes con úlcera duodenal transmiten el *Helicobacter pylori* a sus familiares?. *Rev Esp Enf Digest* 1995; 87: 109-13.
6. KLEIN PD, GRAHAM DY, GAILLOUR A et al. Water as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337: 1503-6.
7. CHONG J, MARSHALL B, BARKIN J et al. Occupational exposure to *Helicobacter pylori* for the endoscopy professional: A sera epidemiological Study. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1987-92.

8. PARSONNET J, BLASER MJ, PEREZ-PEREZ GI, et al. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992; 102: 41-6.
9. GRAHAM DY, ADAM E, REDDY GT, et al. Seroepidemiology of *Helicobacter Pylori* infection in India. Comparison of developing and developed countries. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1084-8.
10. NERI M, SUSI D, BOVANI I, LATERZA F, MEZZETTI A, CUCCURULLO F. Bacterial mucosal infiltration in *Helicobacter pylori*-associated gastritis: histological and clinical consequences. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1801-5.
11. YOSHIDA N, GRANGER DN, EVANS JR DJ, et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1993; 105: 1431-40.
12. BRENES F, RUIZ B, CORREA P, et al. *Helicobacter pylori* causes hyperproliferation of the gastric epithelium: pre and post eradication indices of proliferating cell nuclear antigens. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1870-5.
13. PARSONETT J, FRIEDMAN GD, VANDESSTEEN DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
14. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Consensus development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA (ed española)* 1994; 272: 65-9.

15. MAURIÑO MLG, RAMOS P, GARCIA-MOLINERO MJ, HERRERO C, CIFUENTES J, TEJEDOR MA. Helicobacter pylori: estudio de lesiones histológicas asociadas en 133 pacientes y su evolución con el tratamiento. Revista de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo 1994; 10: 91-95.
16. TYTGAT GNJ, RAUWS EAJ. Campylobacter pylori and its role in peptic ulcer disease. Gastroenterol Clin North Am 1990; 19: 183.
17. GRAHAM DY, GO MF. Helicobacter pylori: current status. Gastroenterology 1993; 105: 279-82.
18. GEORGIEVA-SHAKOLA MD, STAMBOLIJSKA MS, ATANASOVA MV. Pediatric, Helicobacter pylori status. Endoscopy 1994; 26: 392(abstract).
19. SCHWARTZ K. Uber penetrierende magen und jejunal geshwure. Beitr Klin Chir 1910; 67: 96-99.
20. KHULUSI S, MENDALL MA, BADVE S, PATEL P, FINLAYSON C, NORTHFIELD TC. Effect of Helicobacter pylori eradication on gastric metaplasia of the duodenum. Gut 1995; 36: 193-7.
21. GISBERT JP, BOIXEDA D, VILA T, et al. Descenso de los niveles basales de gastrina tras la erradicación del H. pylori. Rev Esp Enf Digest 1995; 87: 99-107.
22. LABENZ J, BORSCH G. Highly significant change of the clinical course of relapsing and complicated peptic ulcer disease after cure of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 1994; 89: 1785-88.

23. LABENZ J, BÖRSCH G. Evidence for the essential role of *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Gut* 1994; 35: 19-22.
24. SUNG JJY, CHUNG SCS, LING TKW, et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers associated with *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* 1995; 332: 139-42.
25. TALLEY NJ. A Critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori*-positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994; 106: 1174-83.
26. BOIXEDA D. Tratamiento de la úlcera péptica con antibióticos. *Gastroenterología y Hepatología* 1993; 16: 613-6.
27. CORREA P. Is gastric carcinoma an infectious disease?. *N Engl J Med* 1991; 325: 1170.
28. EUROGAST STUDY GROUP. An international association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-62.
29. CRAANEN ME, BLOK P, DEKKER W, TYTGAT GNJ. *Helicobacter pylori* and early gastric cancer. *Gut* 1994; 35: 1372-4.
30. ISAACSON PG. Extranodal lymphomas: the MALT concept. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1992; 76: 14-23.
31. WOTHERSPOON AC, ORTIZ HIDALGO C, FALZON MR, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-6.

32. WOTHERSPOON AC, DOGLINNI C, DISS TC, et al. Regression of primary-low grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-7.
33. PARSONETT J, HANSEN S, RODRIGUEZ L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1267-71.
34. DYE KD, MARSHALL BJ, FRIERSON HF, BARRETT LJ, GUERRANT RL, MCALLUM RW. Is CLOtest alone adequate to diagnose *Campylobacter pylori*?. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1032 (abstract).
35. MARSHALL BJ, WARREN JR, FRANCIS GJ, LANGTON SR, GOODWIN CS, BLINCOW ED. Rapid urease test in the managment of *Campylobacter pyloridis*-associated gastritis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 200-10.
36. MCNULTY CAM, WISE R. Rapid diagnosis of *Campylobacter* associated gastritis. *Lancet* 1985; i: 1443-4.
37. MORRIS A, MCINTYRE D, ROSE T, NICHOLSON G. Rapid diagnosis of *Campylobacter pyloridis* infection. *Lancet* 1986; i: 149-52.
38. THILLAINAGAM AV, ARVIND AS, COKK RS, HARRISON IG, TABAQCHALI S, FARTHING MJG. Diagnostic efficiency of an ultrarapid endoscopy room test for *Helicobacter pylori*. *Gut* 1991; 32:467-9.
39. SCHNELL GA, SCHUBERT TT, BARNES WG, RUPANI MK. Comparison of urease, H&E, and culture tests for *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1988; 94: A410 (abstract).

40. SCHNELL GA, SCHUBERT TT. Relation of CLOtest to clinical diagnosis. *Gastroenterology* 1988; 94: A410 (abstract).
41. MARSHALL BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (suppl): 116-28.
42. XIA HX, KEANE CT, CHEN J. Transportation of *Helicobacter pylori* cultures by optimal systems. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 3075-7.
43. PEREZ-PEREZ GI, DWORKIN BM, CHODOS JE, et al. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Int Med* 1988; 109: 11-7.
44. BOOTH L, HOLDSTOCK G, MacBRIDGE H, et al. Clinical importance of *Campylobacter pyloridis* and associated serum IgG and IgA antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Pathol* 1986; 39: 215-9.
45. WANG WM, CHEN CY, JAN CM, et al. Long-term follow-up and serological study after triple therapy of *Helicobacter pylori*-associated duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1793-6.
46. KLEIN P, GRAHAM DY. Minimum analysis requirements for the detection of *Helicobacter pylori* infection by the ¹³C-Urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1865-9.
47. FORBES GM, GLASER ME, CULLEN DJE, et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 258-60.

48. BORODY TJ, COLE P, NONAN S, et al. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med J Aust* 1989; 151: 431-5.
49. PETERSON WL, GRAHAM DY, MARSHALL B, et al. Claritromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1860-4.
50. ALMIRANTE B. Macrólidos: viejos antibióticos para nuevas indicaciones terapéuticas. *Medicina Clínica* 1995; 104: 139-41.
51. RAUWS EAJ, TYTGAT GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233-5.
52. LAINE L, PETERSON WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331: 717-27.
53. SUSI D, NERI M, BALLONE E, MEZZETTI A, CUCURRULLO F. Five-years maintenance treatment with ranitidine: effects on the natural history of duodenal ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 26-32.
54. CHIBA N, RAO BV, RADEMAKER JW, et al. Meta-analysis of the efficacy of antibiotic therapy in eradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716-27.
55. DE BOER WA, DRIESSEN WMM, POTTERS VPJ, TYTGAT GNJ. Randomized study comparing 1 with 2 weeks of quadruple therapy for erradicating *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1993-7.

56. SUNG JJY, CHUNG SCS, LING TKW, et al. One-year follow-up of duodenal ulcer after 1-Wk triple therapy for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 199-202.
57. CUTLER AF, SCHUBERT TT. Patient factors affecting *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 505-9.
58. BORODY TJ, ANDREWS P, SHORTIS NP, et al. Optimal *H. pylori* therapy: A combination of omeprazole and triple therapy. *Gastroenterology* 1994; 106 (suppl2): 55 (abstract).
59. FORNE M, VIVER JM, ESPINOS JC, et al. Tratamiento corto con claritromicina, subcitrate de bismuto coloidal y omeprazol en la úlcera duodenal con *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología y Hepatología* 1993; 16: 581-3.
60. ADAMEK AJ, WEGENER M, LABENZ J, FREITAG M, OPFERKUCH W, RÜHL GH. Medium-term results of oral and intravenous omeprazole/amoxicillin *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 39-42.
61. LABENZ J, GYENES E, RÜHL GH, BÖRSCH G. Omeprazol plus amoxicillin: efficacy of various treatment regimens to eradicate *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 491-5.
62. LAMMOULIATTE H, CAYLA R, ZERBIB F, MEGRAUD F. Dual therapy (DT) vs triple therapy (TT) for *Helicobacter pylori* eradication. Preliminary results of a randomized double-blind trial. *Gastroenterology* 1994; 106 (Suppl2): 120 (abstract).

63. LOGAN RPH, GUMMETT PA, SCHAUFELBERGER HD, et al. Helicobacter pylori eradication with clarithromycin and omeprazole. Gut 1994; 35: 323-6
64. BOIXEDA D, GISBERT JP, MARTIN DE ARGILA C, CANTON R, BERMEJO F, GARCIA-PLAZA A. ¿Existe alguna relación entre la sintomatología digestiva y la infección por H. pylori?. Rev Esp Enf Digest 1995; 87: 8-14.
65. GUTIERREZ O, RICAURTE O, CORREA P, et al. Bismuth plus furazolidone vs ranitidine in non ulcer dyspepsia associated to Helicobacter pylori. Gastroenterology 1994; 106 (suppl2): 86 (abstract).
66. PAJARES JM. Helicobacter pylori y patología gastroduodenal en 1994. Un cambio de actitud médica en la úlcera péptica. Rev Esp Enf Digest 1994; 86: 751-6.
67. CHANDRAKUMARAN K, VAIRA D, HOBSEY M. Duodenal ulcer, Helicobacter pylori and gastric secretion. Gut 1994; 35: 1033-6.
68. KARITA M, LI Q, CANTERO D, OKITA K. Establishment of a small animal model for human Helicobacter pylori infection using germ-free mouse. Am J Gastroenterol 1994; 89: 208-13.
69. KIMURA K, IDO K, SAIFUKU K, et al. A 1-h topical therapy for the treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 1995; 90: 60-63.
70. PIOTROWSKI J, CZAJKOWSKI A, YOTSUMOTO F, SLOMIANY A, SLOMIANY BL. Sulglycotide effect on the proteolytic and lipolytic activities of Helicobacter pylori toward gastric mucus. Am J Gastroenterol 1994; 89: 232-6.

71. FLEISS JL. The comparison of proportions from many samples. In: Statistical methods for rates and proportions. Chichester: Wiley, 1973: 92-108.
72. EL OMAR, PENMAN I, DORRIAN CA, et al. Eradicating *H. pylori* lowers gastrin mediated acid secretion by 70% in DU patients and 50% in healthy volunteers. *Gastroenterology* 1993; 104 (suppl4): 75 (abstract).
73. WHITEHEAD R, TRUELORE SC, GEAR MWL. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscopie biopsy specimens. *J Clin Pathol* 1972; 25: 1-11.
74. MISIEWICZ JJ, TYTGAT GNJ, GOODWIN CS, et al. The Sydney System: a new classification of gastritis. In: Proceedings of the working party report for the Sydney World Congress of Gastroenterology, Sydney, Australia, August 26-31, 1990. Melbourne, Australia: Blackwell Scientific Publications 1990: 1-10.
75. BALZANO A, MOSCA S, AMITRANO I, DI BLASI A, PICCIRILLO MM, GIGLIOTTI T. Gastric antral erosions and *Helicobacter pylori* infection in cirrotic patients: A pilot controlled study of oral bismuth vs ranitidine therapy. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 132-5.
76. IBER FL. Portal hypertensive gastropathy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1812-3.
77. GUBBINS GP, MORITZ TE, MARSANO LS, TALWALKAR R, McCLAIN CJ, MENDENHALL CL. *Helicobacter pylori* is a risk factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: the ammonia hypothesis revisited. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1906-10.

78. VIGHERI S, TERMINI R, PIRAINO A, et al. The stomach in liver cirrhosis. Endoscopic, morphological and clinical correlations. *Gastroenterology* 1990; 101: 472-8.
79. KHAKOO SI, LOBO AJ, SHEPHERD NA, WILKINSON SP. Histological assessment of the Sydney classification of endoscopic gastritis. *Gut* 1994; 35: 1172-1175.
80. MCCORMICK PA, SANKEY EA, CARDIN F, DHILLON AP, MCYTYRE N, BURROUGHS AK. Congestive gastropaty and *Helicobacter pylori*. An endoscopic and morphometric study. *Gut* 1991, 32: 351-4.
81. PARIKH SS, DESAI SB, PRABHU SR, et al. Congestive gastropathy: factors influencing development, endoscopic features, *Helicobacter pylori* infection, and microvessel changes. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1036-42.
82. PAPAZIAN A, BRAILLON A, DUPAS JL, et al. Portal hypertensive gastric mucosa. An endoscopic study. *Gut* 1981; 27: 1199-1203.
83. GRELLIER L, TANNER P, GRAINGER SL. Antral nodularity: macroscopic marker for *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 1993; 34 (suppl 1): S35 (abstract).
84. BLACKSTONE MO. Endoscopic interpretation. Normal and pathological appearances of the gastrointestinal tract. Raven Press. New York, 1984.
85. SILVERSTEIN FE, TYTGAT GNJ. Atlas of gastrointestinal endoscopy, 2nd edition. Gower Medical Publishing. New York, 1991.

86. SIVAK MV (Editor). Gastroenterologic endoscopy. Saunders. Philadelphia, 1987.
87. VAZQUEZ IGLESIAS JL. Endoscopia Digestiva Alta. GAESA. La Coruña, 1992.
88. BLASER MJ. Hypothesis on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori* induced inflammation. *Gastroenterology* 1992; 102: 720-7.
89. SHARP D. Worms, spirals, flukes as carcinogens. *Lancet* 1995; 345: 403-4.
90. CORREA P, FOX J, FONTHAM E, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. *Cancer* 1990; 66: 2569-74.
91. STOLTE M. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric MALT-lymphoma. *Lancet* 1992; 339: 745-6.
92. SITAS F, FORMAN D, YARNELL JWG, et al. *Helicobacter pylori* infection rates in relation to age and social class in a population of Welshmen. *Gut* 1991; 32: 25-8.
93. PRISTAUTZ H, EHERER A, BREZINSCHKE R, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in the serum of gastroenterologists in Austria. *Endoscopy* 1994; 26: 690-6.
94. GRAJA DY, MALARY HM, EVANS DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1989; 96: 1495-1501.

95. HAZELL SL, BORODY TJ, GAL A, LEE A. *Campylobacter pyloridis* gastritis. I. Detection of urease as a marker of bacterial colonisation and gastritis. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 292-6.
96. BOIXEDA D, MARTIN DE ARGILA C, CANTON R, et al. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos sintomáticos. *Rev Esp Enf Digest* 1994; 86: 569-76.
97. LOGAN RPH, GUMMETT PA, MISIEWICZ JJ, KARIM QN, WALKER MM, BARON JH. One week's anti-*Helicobacter pylori* treatment for duodenal ulcer. *Gut* 1994; 35: 15-8.
98. EVANS DJ, EVANS DG, GRAHAM DY, et al. A sensitive and specific serologic test for detection of *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1989; 98: 1004-8.
99. JONES DM, ELDRIDGE J, FOX J, et al. Antibody to the gastric campylobacter-like-organism ("*Campylobacter pyloridis*"): Clinical correlations and distribution in the normal population. *J Med Microbiol* 1986; 22: 57-62.
100. HOSKING SW, LING TKW, YUNG MY, et al. Randomised controlled trial of short term treatment to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *BMJ* 1992; 305: 502-9.
101. KARITA M, MORSHED MG, OUCHI K, OKITA K. Bismuth-free therapy for eradicating *Helicobacter pylori* and reducing the gastric ulcer recurrence rate. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1032-5.

102. GOH KL, PEH SC, PARASAKTIN, WONG NW, TAN KK, LO YL. Omeprazole 40 mg o.m. combined with amoxycillin alone or with amoxycillin and metronidazole in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1789-92.
103. MARATKA Z, con la colaboración de los Miembros del Comité de Terminología de la Organización Mundial de Endoscopia Digestiva (OMED). Terminología, definiciones y criterios diagnósticos en endoscopia digestiva. Bad Homburg: Normed Verlag, 1986.
104. OLIVEIRA AMR, QUEIROZ DMM, ROCHA GA, MENDES EN. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2201-4.
105. LI YY, HU PJ, DU GG, et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Peoples Republic of China. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 446-9.
106. SCHUBERT TT, SCHUBERT AB, MA CK. Symptoms, gastritis and *Helicobacter pylori* in patients referred for endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 357-60.
107. LAMOULIATTTE H, MEGRAUD F, DE MASCAREL A, et al. *Campylobacter pyloridis* and epigastric pain: Endoscopic, histological and bacterial correlations. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 212-6.
108. CZINN SJ, DAHMS BB, JACOBS GH, KALLEN B, ROTHSTEIN FC. *Campylobacter*-like organisms in association with symptomatic gastritis in children. *J Pediatr* 1986; 109: 80-3.

109. KREUNING J, BOSMAN FT, KUIPER G, et al. Gastric and duodenal mucosa in "healthy" individuals: An endoscopical and histopathological study of 50 individuals. *J Clin Pathol* 1978; 31: 69-77.
110. LANGERBERG ML, TYGATT GN, SCHIPPER MEI, RIETRA PJGM, ZANEN HC. *Campylobacter*-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet* 1984; i: 1348-50.
111. PODOLSKY I, LEE E, COHEN R, PETERSON L. Prevalence of *C. pylori* (CP) in healthy subjects and patients with peptic disease. *Gastroenterology* 1989; 94: A39 (abstract).
112. FALLINGBORG J, POULSEN LO, GROVE A, TEGLBJAERG H. Frequency of *Helicobacter pylori* and gastritis in healthy subjects without gastrointestinal symptoms. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 388-90.
113. BURNETT RA, FORREST JAH, GIRDWOOD RWA, et al. *Campylobacter*-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet* 1984; 1:1349-52.
114. DOOLEY CP, COHEN H, FITZGIBBONS PL, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-6.
115. GARCIA-RODRIGUEZ JA, GARCIA SANCHEZ JE, GARCIA GARCIA MI, MUÑOZ BELLIDO JL, RODRIGUEZ RINCON M, CORDERO SANCHEZ M. Características de la infección por *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori* en nuestro medio. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 648-52.

116. MUR VILLACAMPAM, GIMENO ESTERASE, GUERRERONAVARRO L, CABEZA LAMBAN F, SAINZ SAMITIER R. Prevalencia del *Helicobacter pylori* en patología gástrica en Aragón. *Rev Esp Enf Digest* 1992; 82: 311-316.
117. ORTUÑO JA, GARCIA GARCIA A, GARCIA AGUAYO JM, CASCALES P, DE SUS J, RIBON F. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en sujetos sometidos a gastroscopia en el Hospital General de Elda (Alicante). IV Reunión de la Sociedad Valenciana de Patología Digestiva. Libro de Resúmenes, 1990.
118. ROKKAS T, PURSEY C, UZOECHINA E, DORRINGTON L, SIMMONS LA, FILLIPE MI. *Campylobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1987; 11: 1149-52.
119. ADAMEK RJ, OPFERKUCH W, WEGENER M. Modified short-term triple therapy -ranitidine, clarithromycin, and metronidazole- for the cure of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 168-9.
120. MONES XIOL J, SAINZ SAENZ-TORRE S, CARRIO GASSET I, BERNARQUETA LI, SANCHO POCH FJ, VILARDELL VIÑAS F. Dispepsia funcional, vaciado gástrico de sólidos e infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enf Digest* 1994; 85: 325-30.
121. MINOCHA A, MOKSHAGUNDAM S, GALLO S, RAHAL PS. Alterations in upper gastrointestinal motility in *Helicobacter pylori*-positive nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1797-800.

122. BOIXEDA D, GISPert JP, MARTIN-DE-ARGILA C, DE RAFAEL L, ALVAREZ BALERIOLA L. Is there an association between clinical symptoms and *Helicobacter pylori* infection?. *Endoscopy* 1994; 26: 389 (abstract).
123. HU PJ, MITCHELL HM, LI YY, ZHOU MH, HAZELL SL. Association or *Helicobacter pylori* with gastric cancer and observations on the detection of this bacterium in gastric cancer cases. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1806-10.
124. O'CONNOR HJ, DIXON MF, WYATT JI, et al. Effect of duodenal ulcer surgery and enterogastric reflux on *Campylobacter pyloridis*. *Lancet* 1986; 2: 1176-81.
125. ROSIOURU C, GLASSMAN MS, HALATA MS, SHWARTZ S. Esophagitis and *Helicobacter pylori* in children: incidence and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 510-3.
126. NICOLET M, ARMSTRONG D, MONNIER P, BLUM AL, SAVARY M. Nouvelles perspectives de l'oesophagite peptique. *Médecin et Hygiène* 1991; 49: 210-21.
127. McNULTY CAM, GEARTY JC, CRUMP B, et al. *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis. Investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate, and erythromycin ethyl succinate. *Br J Med* 1986; 293: 645-9.
128. VON WULFFEN H, HEESEMANN J, BÜTZOW GH, et al. Detection of *Campylobacter pyloridis* in patients with antrum gastritis and peptic ulcers by culture, complement fixation test and immunoblot. *J Clin Pathol* 1986; 24: 716-20.

129. PETTROSS CV, COHEN H, APPLEMAN MD, et al. *Campylobacter pyloridis*: Relationship to peptic disease, gastric inflammation and other conditions. *Gastroenterology* 1986; 90: A1585 (abstract).
130. FIOCCA R, VILLANI L, TURPINI F, et al. High incidence of campulobacter-like organisms in endoscopic biopsies from patients with gastritis, with or without peptic ulcer. *Digestion* 1987; 38: 234-244.
131. NIEMELÄ S, KARTTUMEN T, LEHTOLA J. *Campylobacter*-like organisms in patients with gastric ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 487-90.
132. HUMPHRIES H, DOOLEY D, O'LEARY D, et al. Effect of therapy on *Campylobacter pyloridis*: A randomised trial. *Gut* 1986; 27: A611 (abstract).
133. GRAHAM DY, KLEIN PD, OPEKUN QR, et al. Effect of age on the frequency of active *Campylobacter pylori* infection diagnosed by the [13C] urea breath test in normal subjects and patients with peptic ulcer disease. *J Infect Dis* 1988; 157: 777-80.
134. RAUWS EAJ, TYTGAT GNJ. *Campylobacter pylori*. Thesis. Amsterdam, 1989.
135. LANZA FL, EVANS DG, GRAHAM DY. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the severity of gastroduodenal mucosal injury after the acute administration of naproxen or aspirin to normal volunteers. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 735-7.

136. KIM JG, GRAHAM DY, THE MISOPROSTOL STUDY GROUP. Helicobacter pylori infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID therapy. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 203-7.
137. LAMBERT JR, DUM KL, EAVES ER, et al. Pyloric CLO in the human stomach. *Med J Aust* 1985; 143: 174-9.
138. NORGAARD A, ANDERSEN LP, NIELSEN H. Neutrophil degranulation by Helicobacter pylori proteins. *GUT* 1995; 36: 354-7.
139. PEREZ-PEREZ GI, TAYLOR DN, BODHIDATTAL, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori infections in Thailand. *J Inf Dis* 1990; 161: 1237-41.
140. BAMFORD KBC, BICKLEY J, COLLINS JSA, et al. Helicobacter pylori: comparison of DNA finger prints provides evidence of intrafamilial infection. *GUT* 1993; 34: 1348-50.
141. MONES J, NAVARRO J, SAINZ S, et al. Helicobacter pylori infection in a asymptomatic population in Barcelona. A study of seroprevalence using Elisa-test. *Ital J Gastroenterol* 1991; (Suppl2): 14 (abstract).
142. LOPEZ BREA M, SANZ JC, SAMANIEGO J, LOPEZ LAVID C. Seroepidemiological study in spanish adult population of Helicobacter pylori using a rapid latex test. *Rev Esp Enf Digest* 1990; 78 (Suppl1): 31-32.

143. DESAI M, LINTON D, OWEN RJ, STANLEY J. Molecular typing of *Helicobacter pylori* isolates from asymptomatic, ulcer and gastritis patients by urease gene polymorphism. *Epidemiol Infect* 1994; 112: 151-60.
144. SAINZ S. Diagnóstico clínico de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1994; 12: 14-7.
145. LOSCOS JM, GUTIERREZ DEL OLMO A, NISA E, et al. Cancer of the gastric stump. *Gastroint Endosc* 1986; 32: 75-7.
146. CABALLERO HERRAEZ P. Síndrome dispéptico en atención primaria. Estudio clínico epidemiológico. Tesis Doctoral. Universidad de Alcalá de Henares, 1992. pág. 107.
147. GREENBERG RE, BANK S, MILLER F. *Campylobacter pylori*: incidence in a suburban Teaching Hospital. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1033 (abstract).
148. LYNCH DA, MAPSTONE NP, CLARKE AMT, et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *GUT* 1995; 36: 346-50.
149. TAHA AS, STURROCK RD, RUSSELL RI. Mucosal inflammation in longterm non-steroidal anti-inflammatory drug users: predisposition to ulceration and relation to *Helicobacter pylori*. *GUT* 1995; 36: 334-6.

150. GISPERT JP, BOIXEDA D, RAFAEL L, MARTIN DE ARGILA C, BERMEJO F, GARCIA PLAZA A. Efecto de la "triple terapia" sobre la erradicación de H. pylori y la cicatrización de la úlcera duodenal. Estudio inicial y a los 6 meses. Rev Esp Enf Digest 1995; 87: 193-8.