

11215

4
249



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TRATAMIENTO PARA HELICOBACTER PYLORI

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD DE

GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA:

DRA. MARIA HORTENCIA ROMERO LEYVA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F.

1993



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTE PROTOCOLO FUE REGISTRADO POR LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA
CLINICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO CON CLAVE
DIC/92/107/01/27

DR. DANIEL MURGUÍA DOMÍNGUEZ

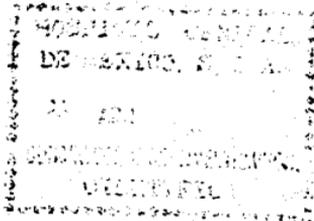
JEFE DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN GASTROENTEROLOGIA

TUTOR DE TESIS

DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN.

UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA.

Unidad de Epidemiología Clínica
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.



AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Daniel Murguía Domínguez

Con cariño y respeto por el Curso de Postgrado en
Gastroenterología

A los doctores Javier Pérez Pineda, Carlos Meza, Díaz
Orrellana, Fernando Bernal, Francisco Salas y Juan Miguel
Abdo.

Por su gran apoyo en la enseñanza durante la
especialidad.

A la Dra. Patricia Alonso por el apoyo que nos brindó en
el estudio Histopatológico.

A Silvia Silva, gran colaboradora para la realización de la
tesis.

D E D I C A T O R I A

A mis padres con amor y respeto.

Gracias por haberme dado la vida, por su apoyo incondicional, por estar conmigo en los buenos y malos momentos y por haber confiado en mi hasta el último momento de la Especialidad.

A mis hermanos.

Pastor Angel, José Antonio, Saúl, Ma. del Rocío, Edith, Yolanda, Armando, Ana Luisa, Ma. de la Luz y Pilar por su cariño.

Al Dr. Francisco Esquivel.

Con respeto, cariño por su amistad, apoyo y enseñanzas

A Marco Antonio Treviño.

Por su cariño, comprensión y tiempo compartido.

A mis amigas.

Mina, Mariel, Vicky, Issa, Tere Nieto, Tere Navarrete, por su amistad sincera, compañerismo y su apoyo en el camino de la Especialidad, a todas gracias.

11215⁴2e²

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SSA.
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

TRATAMIENTO DE HELICOBACTER PYLORI.



PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

GASTROENTEROLOGIA

P R E S E N T A

DR. MARIA HORTENCIA ROMERO LEYVA

JEFE DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA:

DR. DANIEL MURGUIA DOMINGUEZ

ASESOR DE TESIS

DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN



1993

INDICE

1. Resumen.....	9
2. Introducción.....	10
3. Material y metodos.....	19
4. Resultados.....	21
5. Discusion.....	25
6. Conclusiones.....	33
7. Anexos.....	34
8. Bibliografía.....	38

R E S U M E N.

La infección por *Helicobacter pylori* ha sido asociada con gastritis, úlcera duodenal, úlcera gástrica y recientemente a la forma epidémica de cáncer gástrico. La erradicación de *Helicobacter pylori* ha sido difícil. Recientemente la combinación de fármacos antibacterianos, han demostrado erradicar más del 50% de infecciones. Los resultados son variables y los factores que influyen sobre la terapéutica son desconocidos. En éste estudio es evaluada la efectividad de la terapia con triple esquema para la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori*. Los 2 triples esquemas consisten en: Grupo I; Bismuto 525 mg, Metronidazol 250 mg y Amoxicilina 500 mg y grupo II; Bismuto 525 mg, Metronidazol y Tetraciclina 250 mg en 24 y 23 pacientes con gastritis, úlcera gástrica y úlcera duodenal por *Helicobacter pylori*. La histología se utilizó para confirmar la presencia de infección por *Helicobacter pylori* y su erradicación al mes de tratamiento. La erradicación total fué de 68.4 %, en el grupo de Amoxicilina y de 87.5 % en el grupo de Tetraciclina. El índice total de erradicación fué de 80 %, por lo que se concluye que la terapia con triple esquema es efectiva para la erradicación de *Helicobacter pylori* y futuros estudios son necesarios para comparar entre varios regimenes terapéuticos.

I N T R O D U C C I O N

En 1982 un nuevo organismo, bacilo gram-negativo en forma de espiral, similar al del genero *Campylobacter*, fue aislado de la mucosa gástrica de pacientes con gastritis, aunque organismos similares fueron descritos desde 1938. Este nuevo organismo fue llamado originalmente parecido al *Campylobacter* (CLO), posteriormente se le llamó *Campylobacter pyloridis* y actualmente *Helicobacter pylori*, el cual se ha demostrado que invade el gel mucoso del estómago humano. *Helicobacter pylori* fue cultivado por primera vez en el año de 1983 y fue identificado en alrededor del 90% de pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal comparada con una minoría de sujetos control.

Actualmente se sugiere que *Helicobacter pylori* es la causa más común de infección gastrointestinal en el humano, causa frecuente de gastritis, dispepsia no ulcerosa, úlceras pépticas e incluso se ha asociado a cáncer gástrico (1-16). No todos los pacientes portadores del bacilo sufren de enfermedad ulcerosa (10), lo cual se debe quizá a otros factores importantes en la patogénesis de la enfermedad ulcerosa, como el tabaquismo, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, hipersecreción ácida, etc. en un estudio realizado en nuestro medio, se encontró que el *Helicobacter pylori* estuvo asociado a gastritis crónica en el 80% de los 58 casos estudiados en un periodo de 11 meses. También se asoció a la úlcera duodenal en el 100% de los casos. En este estudio el método diagnóstico más sensible para detectar el *Helicobacter* fue el estudio histológico (15). Así como para clasificar la gastritis, la cual se define como

inflamación superficial de la mucosa gástrica, siendo esta aguda, crónica y atrófica, existiendo además criterios histológicos:

A. Cuando la mucosa afectada se localiza en cuerpo. Se asocia generalmente a alteraciones inmunológicas y en algunos casos a anemia perniciosa (2).

B. Cuando la mucosa afectada es antral, y puede asociarse a hipersecreción y úlcera péptica, esta a su vez es:

1. Crónica superficial, en la cual existe infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario en tercio superficial de la mucosa, glándulas con polimorfonucleares, pérdida de células parietales y principales.

2. Crónica atrófica, en la cual la mucosa gástrica disminuye de espesor, con infiltrado inflamatorio crónico, atrofia glandular y cambios degenerativos en el epitelio superficial con pérdida de células parietales y principales, las cuales se encuentran sustituidas por células mucosas simples. También se considera una biopsia positiva a *Helicobacter pylori* cuando se encuentra éste entre las células del epitelio gástrico, lo que además de demostrar lesiones, contiene bacterias unidas a la membrana celular por pedestales de unión semejantes a las de *E. coli*.

La erradicación del bacilo se asocia a mejoría de la sintomatología ácido-peptica en una proporción no determinada de pacientes, pero se espera que esta proporción sea mayor en los sujetos en quienes no se ha erradicado el bacilo (3). Hasta la fecha no se ha podido identificar un tratamiento eficaz para

la erradicación del bacilo. Se han publicado múltiples esquemas terapéuticos, pero la eficacia de los mismos en la erradicación del bacilo al término del tratamiento varía del 25 al 30 % (3).

Por lo tanto, la erradicación del *Helicobacter pylori* no es materia fácil, las dosis de los antimicrobianos, la duración de la terapia, la definición de erradicación varían ampliamente. Algunos consideran la erradicación como la ausencia del bacilo inmediatamente después de finalizar el tratamiento (4), mientras que otros insisten en esperar un mes para verificar la ausencia de *Helicobacter pylori* (14). Se han probado diferentes fármacos para el tratamiento de esta infección, el Bismuto que por sí solo suprime el bacilo, pero con resultados a largo plazo sólo lo erradica en menos del 10% de los casos (4). Se han probado numerosos antibióticos en monoterapia, incluyendo Eritromicina, Amoxicilina, Fluoroquinolonas, Tinidazol, Metronidazol, pero ninguno ha probado ser completamente eficaz (3, 14). El uso de Tinidazol o Metronidazol como monoterapia ha llevado a la resistencia del Bacilo (14). Cuando se combinan los Nitroimidazoles con Bismuto u otros antibióticos como la Amoxicilina, se disminuye la incidencia de resistencia (14). Por otra parte, se ha visto que especialmente los Nitrofuranos producen muchos efectos colaterales que pueden oscurecer el beneficio de la erradicación del bacilo (4). Otros estudios informan que la incidencia de recurrencia a 12 meses en pacientes cuya úlcera duodenal ha sido exitosamente tratada con

Bismuto fué del 55% comparado con 85% en pacientes tratados además con bloqueadores de los receptores H_2 (3). En un estudio realizado con Bismuto y Metronidazol, la curación fué del 88% las 4 semanas, con recurrencia del 62% también a las 4 semanas (3). Se supone que el efecto del Bismuto es la disminución del pH y la citoprotección, además del efecto antibiótico directo contra el bacilo. En vista de lo anterior, quedan varias preguntas por resolver, ¿ el combinar como 3er. agente la Amoxicilina o Tetraciclina con el Bismuto y Metronidazol añaden efectividad al régimen ?. ¿ Con cual esquema se logra la erradicación total ?. Por lo tanto, se necesita más información para resolver estas preguntas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente, se ha demostrado que la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con gastritis, úlcera gástrica y úlcera duodenal es difícil, aun utilizando fármacos a los cuales es sensible la bacteria, como el Bismuto, Metronidazol, Tinidazol, Amoxicilina y otros. Debido a la alta frecuencia de la relación entre este bacilo y enfermedad ácido péptica en todo el mundo, se han utilizado fármacos antimicrobianos combinados, generalmente no menos de 3 para lograr así una erradicación verdadera del *Helicobacter*, definiéndose esta como la desaparición del bacilo posterior a tratamiento generalmente de 4 semanas de duración, corroborado mediante estudio histológico de tejidos de mucosa gástrica. Es por ello, que en este estudio se trata de demostrar la utilidad de la terapia con triple esquema utilizando el Bismuto, Metronidazol y/o Amoxicilina-Tetraciclina para la erradicación de la infección con tratamiento de 4 semanas de duración y probar la eficacia de ambos esquemas comparándolo con estudios ya existentes.

JUSTIFICACION.

La infección por *Helicobacter pylori* es frecuente en nuestro medio y se asocia a úlcera péptica en la mayoría de los casos. Los tratamientos postulados hasta la fecha con monoterapia han sido ineficaces en la curación. Los esquemas combinados con Metronidazol y Amoxicilina aunados al Bismuto coloidal han proporcionado una mejor tasa de curación con menores recidivas pero con persistencia de las recurrencias. Es necesario buscar esquemas terapéuticos que ofrezcan mayor tasa de curación con menos recidivas a corto plazo y si es posible a mediano (4 semanas a 3 meses). El esquema combinado con Tetraciclina podría ser de utilidad por seguridad y eficacia.

HIPOTESIS.

El esquema de 4 semanas con Bismuto a dosis de 525 mg cuatro veces al día más metronidazol 250 mg tres veces al día, y Amoxicilina 500 mg tres veces al día erradica el bacilo en el 80% de los casos en comparación del 100% de erradicación con el triple esquema de Bismuto y Metronidazol a las dosis mencionadas combinados con Tetraciclina 250 mg tres veces al día por el mismo periodo de tiempo.

OBJETIVOS.

1. Determinar el mejor esquema de tratamiento contra la infección por *Helicobacter pylori* en función de:

A. Remisión de la sintomatología al terminar el tratamiento.

B. Erradicación del bacilo, en la biopsia gástrica al terminar el tratamiento.

C. Recidiva de la sintomatología a las 4 y 12 semanas posteriores a finalizar el tratamiento.

D. Menores efectos adversos.

MATERIAL Y METODO.

Los pacientes que se incluyeron en el estudio presentaban síndrome ulceroso gástrico, síndrome ulceroso duodenal, hernia hiatal de más de 1 mes de evolución, mayores de 18 años y aceptaron participar, firmaron carta de consentimiento informado. Excluyéndose aquellos pacientes en los que se diagnosticó Cáncer gástrico, cirugía gástrica previa, sangrado activo, alteraciones mentales y alergia a fármacos. Fueron aleatorizados en base a una lista de computadora con números aleatorios, números que se incluyeron en un sobre opaco y cerrado que se abrió después de que el paciente entró al estudio, de esta forma se decidió que esquema siguió. A cada paciente se le realizó Historia Clínica completa. Se realizó endoscopia siempre por la misma persona, se llenó un formato con el resultado del estudio así como los anexos de resultados de Citología e Histopatología. Se tomaron dos biopsias duodenales, tres antrales y tres de cuerpo gástrico, más cepillado antral para citología con la técnica habitual. Las biopsias se incluyeron en formol al 10% para estudio histológico con técnica habitual. Cada paciente asistió a consulta y se realizó nueva endoscopia con estudio señalados para la evaluación basal y se llenó un cuestionario a las 4 semanas. Los esquemas de tratamiento fueron:

I. Bismuto 500 mg 4 veces al día, Metronidazol 250 mg 3 veces al día y Amoxicilina 500 mg 3 veces al día.

II. Bismuto 525 mg 4 veces al día, Metronidazol 250 mg 3 veces al día y Tetraciclina 250 mg 3 veces al día.

El esquema de tratamiento se considera efectivo al lograr la erradicación del bacilo al término del tratamiento y la remisión de los síntomas digestivos.

Se calculó la eficacia en base a los siguientes parámetros:

Eficacia esperada en grupo I 88%

Eficacia esperada en grupo II 100%

El tamaño de la muestra fué de 47 pacientes.

Para el análisis de los resultados se utilizaron porcentajes, desviación estándar y prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS.

Cuarenta y siete pacientes fueron incluidos en este estudio, 24 constituyeron el grupo I, el cual recibió Amoxicilina y 23 pacientes el grupo II, que recibieron Tetraciclina. En el grupo I, 15 (62.5%) pacientes, fueron del sexo femenino y 9 (37.5%) del sexo masculino, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa, respecto al grupo II, en que 18 (78.2%) fueron mujeres y 5 (21.3%) pertenecieron al sexo masculino. El rango de edad, fué de 18 a 81 años en el grupo I, el promedio (+ - DS) fué de 47.4 + - 17.9 años, sin diferencia importante en el grupo II, donde fué de 53 + - 14.4 años (tabla I). Ambos grupos también fueron similares respecto a hábitos de tabaquismo, alcoholismo e ingesta de medicamentos (fig. 1). Los 14 pacientes ingerían alcohol en forma social sin llegar a constituir un factor importante ya que ninguno era consetudinario. Así mismo, el tabaquismo no fué importante ya que sólo 29.14% del grupo I y 21.7% tenían el hábito tabáquico activo, no más de 5 cigarrillos al día. Un escaso número de pacientes ingerían medicamentos para enfermedades concomitantes. Cinco (21.7%) pacientes del grupo I ingerían ácido acetil salicílico, tolbutamida y captopril, enalapril y ac. acetil salicílico, ampicilina en forma prolongada y finalmente otro ingería estelazine y salbutamol. En el grupo II 6 (26%), 3 ingerían ac. acetil salicílico, digoxina, antidepresivo tricíclico y propranolol 1 paciente. El cuadro

clínico fue variable, siendo el dolor uno de los síntomas más relevantes. En el grupo I los 24 pacientes lo presentaron predominantemente en epigastrio en el 95.8% de los pacientes, solamente el 4.1% lo localizó en hipocondrio izquierdo, mientras que sólo 15 de los 19 refirieron dolor. Del grupo II este tenía una localización epigástrica y 1 (5.2%) se localizó en hipocondrio izquierdo. En ambos grupos el tipo de dolor urente fue el más frecuente, 20 (83.3%) pacientes, en el grupo con Amoxicilina y 3 (12.5%) fue referido como cólico y 1 (4.1%) como sensación de hambre dolorosa. Mientras que en el grupo de Tetraciclina 15 (78.9%) pacientes lo refirieron como urente, 3 (15.7%) como cólico y como sensación de vacío epigástrico 1 (5.2%) de los casos. En 15 (62.5%) pacientes del grupo I el dolor tenía un ritmo preprandial, 5 (20.3%) postprandial y en 3 (12.5%) era nocturno, sólo 1 (4.1%) no tenía relación, así en el grupo II no hubo diferencia importante, 10 (52.6%) preprandial, postprandial en 3 (15.7%) y nocturno en 6 (31.5%). La periodicidad del dolor fue menos frecuente ya que sólo 9 (37.5%) y 13 (68.4%) de los grupos I y II respectivamente, refirieron este dato. El dolor generalmente se relacionó en la mayoría de los pacientes con la ingesta de alimentos irritantes y en una minoría con situaciones estresantes, así 15 (62.5%) de los casos del grupo I lo relacionaron con irritantes, 5 (25%) con angustia y medicamentos y el resto, 3 (12.5%) pacientes con ayunos prolongados. En el grupo II, 14 (72.6%) con irritantes y 5

(26.4%) con situaciones emotivas, ayunos e ingesta de medicamentos. Como síntomas acompañantes 17 (70.8%) casos de Amoxicilina y 17 (73.9%) del grupo de Tetraciclina presentaron pirosis. Agruras en 17 (70.8%) y 11 (60.8%) de los pacientes del grupo I y II respectivamente, finalmente la presencia de regurgitaciones en 12 (50%) del grupo I, con menor frecuencia en el grupo II, donde sólo 9 (39.1%) de los casos lo refirieron (fig. 2). La evolución de los síntomas fué variable desde 4 semanas hasta 8 años en el grupo de Amoxicilina y hasta 10 años en el grupo Tetraciclina. Endoscópicamente 19 (79.1%) pacientes tuvieron datos macroscópicos compatibles con gastritis crónica en el grupo I, 5 (20.8%) esofagitis y en 3 (12.5%) se visualizaron úlceras gástricas concomitantemente con gastritis crónica. En el grupo II, los hallazgos fueron similares, en 18 (76.2%) se reportó gastritis, en 4 (17.3%) úlcera gástrica y duodenitis en 1 (4.3%) (tabla 2). Histológicamente se reportó gastritis crónica en 23 (95.8%) pacientes del grupo I, 2 (8.3%) úlcera gástrica, sin diferencia significativa para el grupo II donde se reportó gastritis en 22 (95.6%) de los casos, úlcera gástrica en 2 (8.7%), úlcera duodenal en 1 (4.3%). En el 100% de los pacientes se reportó la presencia de microorganismos compatibles con *Helicobacter pylori* en ambos grupos. Mediante la citología, en el grupo I se reportó *Helicobacter pylori* en 15 (71.4%), siendo negativa en 6 (28.5%), no realizándose en 3 pacientes, mientras que en el grupo II, en 11 (55%) de los casos fue positiva al bacilo, negativo en 9 (45%) y en 3 casos

no se realizó, tabla 3. De los 47 pacientes que ingresaron al estudio, 5 (20.8%) del grupo de Amoxicilina y 7 (30.4%) del grupo de Tetraciclina suspendieron el tratamiento por presentar efectos adversos a alguno de los medicamentos, estos fueron vómito, náuseas, cefalea, somnolencia y rash cutáneo, tabla 4. Por lo tanto el análisis final se efectuó con 19 en el grupo I y 16 del grupo II los cuales completaron el esquema y constituyeron el grupo estudio. Al término del tratamiento de 4 semanas, se reportó histopatológicamente en el grupo I negatividad al *Helicobacter pylori* en 13 (68.4%), siendo positiva al bacilo en 6 (31.6%) de los casos. En el grupo II, 14 (87.5%) pacientes fueron negativos al *Helicobacter* y sólo en 2 (12.5%) no se erradicó la bacteria, no encontrando diferencia significativa en la efectividad de ambos esquemas, analizándolos con la prueba exacta de Fisher (fig. 3). Respecto a la citología, esta fue negativa en 12 (70.5%) pacientes que recibieron Amoxicilina, con citología positiva en 5 (29.5%), no realizada en 2 casos, mientras que en el grupo II fue negativa en 12 (87.5%) de los casos, positiva en los 4 (14.3%) casos restantes.

DISCUSION.

Se ha propuesto al *Helicobacter pylori* (*Campylobacter*), como agente etiológico importante de gastritis crónica superficial (tipo B), jugando un papel importante en la patogénesis de la úlcera duodenal, sugiriendo que aun en personas asintomáticas es extremadamente común en todo el mundo y que la mayoría de personas infectadas nunca desarrollan úlcera a pesar de llevar la infección por años, probablemente por décadas (29), esto es importante ya que no difirió con nuestros resultados, donde ingresaron pacientes con síntomas por más de 10 años, mitigando sus molestias con medicamentos antagonistas de los bloqueadores H_2 de la Histamina pero que nunca desaparecieron por completo. Esto actualmente se explica por los mecanismos patogénicos del *Helicobacter* sobre la mucosa gástrica y mientras no se erradica no hay curación. Es bien demostrado que el *Helicobacter pylori* produce daño en la estructura y función de las glándulas mucosas e incrementa el número de células inflamatorias en la mucosa gástrica (18). En la mayoría de las personas infectadas se han demostrado neutrófilos en la lamina propia y en las glándulas epiteliales, así como un incremento de las células inflamatorias crónicas en la lamina propia incluyendo linfocitos, monocitos, macrófagos, eosinófilos y células plasmáticas, estas últimas secretantes de inmunoglobulinas específicas IgG e IgA, encontrándose tanto linfocitos T como E, predominando los CD4. La infección activa,

es asociada con depleción de moco de las células epiteliales posterior a una producción de moco elevada al inicio de la infección. *Helicobacter pylori* no actúa invadiendo el tejido pero vive en la capa mucosa que invade el epitelio y una fracción de la célula bacteriana se adhiere al epitelio, pero a pesar de ello la infección puede resultar en inflamación debido al transporte de productos del *Helicobacter* a la mucosa gástrica. La actividad de la ureasa de la bacteria genera amonio, el cual es tóxico para las células eucarióticas. La misma bacteria tiene una actividad citotóxica que produce vacuclación de una amplia variedad de líneas celulares que induce una respuesta inflamatoria, unidos estos mecanismos tienen efecto aditivo sobre la célula. Otro producto bacteriano proinflamatorio es la ureasa que es secretada por el bacilo. Los lipopolisacáridos de membranas de cepas de *Helicobacter* son estructuralmente heterogéneas y pueden tener grado variable de endotoxicidad. Otro constituyente importante del *Helicobacter* es una proteína de 54 kilodaltons, antigénica en el humano clase de las chaperoninas, tales como groEL y hsp65 que estimulan las células T α y delta y el reconocimiento de tales proteínas por las células T, juega un papel importante en la patogénesis de enfermedades infecciosas y autoinmunes. También produce factor activador de plaquetas, con una variedad de actividades proinflamatorias (18). En este estudio hubo diferencia significativa respecto al sexo femenino, lo que nos muestra que la gastritis a diferencia de la úlcera gástrica o

duodenal, que son mas frecuentes en el hombre, esta es mas frecuente en mujeres. El rango de edad, no varia de lo reportado, pues la enfermedad péptica (19) se presenta en adultos mayores de la edad media. Factores importantes son los hábitos del paciente, aunque nuestro estudio no hubo tabaquismo importante, hay evidencia por pruebas controladas, que el tabaquismo retarda la curación y promueve la recurrencia de úlceras. Numerosos mecanismos se han propuesto para explicar el efecto del cigarro sobre la enfermedad péptica, estos incluyen: Estimulación de la secreción de ácido, alteración del flujo sanguíneo o de la motilidad gastrointestinal e inducción del reflujo de bilis (27-30-31). Otros factores que se sugieren sin ser demostrados efectivamente son la dieta, cafeína, angustia, sin embargo es difícil apoyar esta evidencia (32), esto apoyado por nuestra muestra, ya que estos factores, excepto la dieta alta en irritantes no fueron significativos en nuestros pacientes. Casos reporte sugieren una asociación entre angustia y enfermedad péptica y estudios controlados apoyan tal asociación (27, 32 y 33). El efecto del alcohol es controversial, el consumo de esta fármaco es reportado por retardar y deteriorar la curación en estos pacientes (27, 34 y 35), pero sobre todo cuando se ha producido una lesión hepática irreversible. La cirrosis por consumo de alcohol o debida a otras causas es ligada a una incidencia incrementada de úlcera péptica (27 y 32). La ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), no fué importante en este estudio, ya que

solo 4 pacientes ingerian ac. acetil salicilico en forma cronica. Todos los grupos de AINES es bien sabido que producen un amplio espectro de lesiones en la mucosa gastrointestinal, que varia desde hemorragias y petequias a erosiones y úlceras localmente, pero también tienen efecto sistémico, ya que se ha demostrado que el ac. acetil salicilico parenteral produce úlceras superficiales con escaso daño superficial a la mucosa. Similarmente prodrogas como el Sulindac rectalmente o en cápsulas con capa enterica no produce mucho daño agudo gástrico superficial (27 y 36), pero pueden producir úlceras gástricas crónicas y/o algunas de sus complicaciones. El efecto ulcerogenico, se atribuye a la inhibición sistémica de producción de prostaglandinas, ya que estudios donde se utilizan anticuerpos contra prostaglandinas producen enfermedad ulcerosa dramática (27 y 28). El cuadro clinico se caracterizó por síndrome ulceroso típico, siendo relevante y no diferenciado de lo ya reportado. La periodicidad fue poco frecuente en este estudio ya que como se sabe este dato es más importante en pacientes con úlceras tanto gástrica como duodenal (23). La mayoría de nuestros pacientes tuvieron histológicamente gastritis, la presencia del bacilo se ha demostrado que guarda una estrecha relación con la gastritis y que el numero de bacterias es relacionado a la severidad de la gastritis (23, 25, 37 y 38). Sin embargo, una verdadera relación causa efecto resta por ser probada, ya que no se ha reportado un modelo animal. La única evidencia directa de esta

relación causal, ha sido la ingestión experimental de *Helicobacter pylori* en 2 voluntarios con gastritis severa resultante (23,39 y 40). En todos los pacientes la biopsia reportó la presencia de *Helicobacter*, aunque se utilizan métodos diagnósticos simples de realizar, como la prueba de la ureasa que es suficientemente sensible, la sensibilidad aumenta cuando los especímenes de tejido de la biopsia se examinan histológicamente para buscar *Helicobacter pylori*, el cual se compara favorablemente con el cultivo, técnicamente demostrable (26), ya que éste último método la única ventaja mayor es indicar la sensibilidad antibiótica de cepas a antimicrobianos. Lo más reciente, en el diagnóstico, son las pruebas serológicas, las cuales son satisfactorias pero pueden tomar hasta 6 meses para la titulación de anticuerpos, una vez que el *Helicobacter* ha sido erradicado (26). La citología fue menos específica para demostrar la bacteria sin encontrar diferencias con lo ya reportado en otras series. En este estudio un número importante de pacientes abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos que presentaron, 25% de los casos en total, siendo la náusea al igual que en otros estudios el síntoma más frecuentemente presentado (19 y 22). Los resultados finales a ambos tratamientos fueron igualmente efectivos, aunque porcentualmente parece que hubo diferencia importante entre ambos esquemas, con desventaja en el grupo que recibió Amoxicilina, pero estadísticamente analizándose no hubo diferencia estadísticamente significativa siendo este resultado

con curación del 80% similar a lo reportado en la literatura. La variedad de regimenes terapéuticos para la erradicación del *Helicobacter* refleja aun la inefectividad clinica completa. La mejor erradicación actualmente se reporta alrededor del 80% de pacientes y uno de los regimenes de tratamientos usados es la combinación de Subcitrato de Bismuto, Metronidazol y Tetraciclina o Amoxicilina (26), y la utilidad del tratamiento depende más de la resistencia y tolerancia a Metronidazol, ya que se ha demostrado que si no se administra con Bismuto se desarrolla una resistencia rapida al Metronidazol, esto es importante, ya que hay grandes series que hacen énfasis en que este nitroimidazol hacen sinergia con otros antibióticos y sólo así logra erradicarse este bacilo, el cual in vitro es sensible a un gran número de antibióticos como Penicilina, Ampicilina, Cefalosporinas, Aminoglucósidos, Quinolonas, Tetraciclinas, excepto para Vancomicina y Trimetoprim y Sulfometoxazol. La experiencia con monoterapia ha dado malos resultados por lo que en el momento ha sido substituida por terapia con triple esquema. La falla al tratamiento con triple esquema se ha atribuido en la actualidad, al Metronidazol, el cual se ha demostrado que es moderadamente sensible y que entre 15 a 50% de cepas han hecho resistencia a este y a su congénere Tinidazol. Se demuestra que cuando se usa solo el indice de erradicación es del 3 al 20% (21, 25, 41 y 42), cuando se asocia a un bloqueador como la cimetidina hay resistencia hasta del 70%, en contraste cuando se utiliza en combinación con el

Subcittrato de Bismuto: adquiriéndose resistencia asociada a insuficiencia de erradicación de la bacteria en sólo 9% de los pacientes (21), sugiriéndose sinergismo entre el Bismuto y otros antimicrobianos principalmente con alguno de los Nitroimidazoles (20 y 21), el hecho que el Metronidazol es secretado por el estomago, a altos niveles en el jugo gástrico posterior a la administración parenteral es un argumento para usar este componente para erradicar el *Helicobacter pylori*, sobre todo asociado con Bismuto u otro antibiótico, ya que se ha demostrado que disminuye el riesgo de desarrollar resistencia y es clínicamente efectivo. Así, en otros estudios se concluye que este esquema es suficiente y que la adición de un 3er. medicamento a la combinación Metronidazol, Bismuto ni reduce la resistencia al Metronidazol, ni mejora la erradicación del bacilo, asumiéndose que el factor predictivo más importante en el tratamiento, es la sensibilidad del bacilo al Nitroimidazol (21). Se ha documentado en Holanda una resistencia del 14.4%, atribuyéndose esta resistencia al frecuente uso del Metronidazol para tratar otras enfermedades infecciosas. En Bruselas, se demostró una resistencia al Metronidazol del 25% deduciendo una relación entre el origen étnico e intolerancia a Metronidazol, ya que un estudio reporta en Zaire la existencia de cepas resistentes hasta en el 80% de pacientes infectados con *Helicobacter*, así mismo, se sugiere otra teoría para explicar esta resistencia, la cual sugiere que existe una subpoblación de mutantes resistentes a

Nitroimidazoles (21 y 26), sin embargo esto aun no es concluyente. Las penicilinas tienen excelente actividad contra *Helicobacter* siendo la Amoxicilina, la más efectiva y más estudiada ya que se ha demostrado que otros medicamentos como la Eritromicina o Espiramicina y Clindamicina no son de utilidad. La Amoxicilina erradica al *Helicobacter pylori* en 70 a 90% de pacientes, pero con recaídas muy altas a corto plazo, sin embargo, una de las ventajas más importantes, es que la bacteria no ha creado resistencia a este antibiótico así como tampoco a la Tetraciclina, medicamentos que parecen ser los más prometedores. Definitivamente, el medicamento que hasta el momento se cree que es clave en el Tratamiento de la Infección producida por *Helicobacter* es el Subcitrate de Bismuto Coloidal (23) siendo clasificado como agente citoprotector, pero realmente su modo de acción no es bien conocido, aunque también se sugiere una acción antibacteriana y su eficacia solo se explica por la erradicación efectiva del bacilo (15 y 26) y la falta de resistencia de la bacteria. Tiene un efecto sinérgico con otros antimicrobianos, en un estudio se reporta erradicación del 90%, combinando Bismuto y Amoxicilina, utilizando sólo el Bismuto del 45%, sólo Amoxicilina de 68% (23 y 42). Sin embargo, se necesitan grandes investigaciones con triple esquema para determinar el tratamiento efectivo con menor número de recaídas y menores efectos adversos e índices más efectivos de erradicación.

CONCLUSIONES.

Se concluye que tanto el esquema de Bismuto, Metronidazol, Amoxicilina o Tetraciclina como tercer antimicrobiano, fueron igualmente efectivos para la infección producida por *Helicobacter pylori* en enfermedad ácido-peptica. La remisión de la sintomatología, incluso hasta la desaparición de la misma se logró por igual con ambos esquemas de tratamiento, incluso antes del término del mismo. La erradicación del *Helicobacter* mediante la biopsia gástrica al término del tratamiento porcentualmente fué menor en el grupo tratado con Amoxicilina, pero sin diferencia estadísticamente significativa respecto al grupo tratado con Tetraciclina. Y finalmente los efectos adversos, fueron importantes ya que un gran número de pacientes abandonaron el tratamiento sin diferencia significativa entre ambos esquemas de antimicrobianos utilizados en este estudio.

A N E X O S

TABLA I
 EDAD DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD ACIDO-PEPTICA
 Y HELICOBACTER PYLORI

EDAD (años)	GRUPO I		GRUPO II	
	No.	%	No.	%
18 - 30	5	20.6	2	8.6
31 - 40	3	12.5	3	13.0
41 - 50	7	29.1	4	17.3
51 - 60	2	8.3	8	34.7
61 - 70	4	16.6	3	13.0
71 - 80	3	12.5	2	8.6
+ 81				

TABLA II
 DIAGNOSTICO ENDOSCOPICO DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD
 ACIDO-PEPTICA Y HELICOBACTER PYLORI

HALLAZGOS ENDOSCOPICOS	GRUPO I		GRUPO II	
	No.	%	No.	%
Gastritis crónica	19	79.1	18	78.2
Esofagitis	5	20.9		
Úlcera gástrica y gastritis	3	12.5	4	17.3
Duodenitis			1	4.3

TABLA III
 DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO ANTES DEL
 TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

BIOPSIA	GRUPO I		GRUPO II	
	No.	%	No.	%
Helicobacter pylori	24	100	23	100
Citología +	15	71.4	11	55
Citología -	6	28.6	9	45
No realizada	3	-	3	-

TABLA IV
EFECTOS ADVERSOS IDENTIFICADOS DURANTE
EL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

EFECTOS ADVERSOS	GRUPO I		GRUPO II	
	No.	%	No.	%
Vómito	4	16.6	5	20.8
Náusea	4	16.6	4	17.3
Cefalea			1	4.3
Rash	1	4.8	1	4.3
Somnolencia	1	4.8	1	4.3

FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI

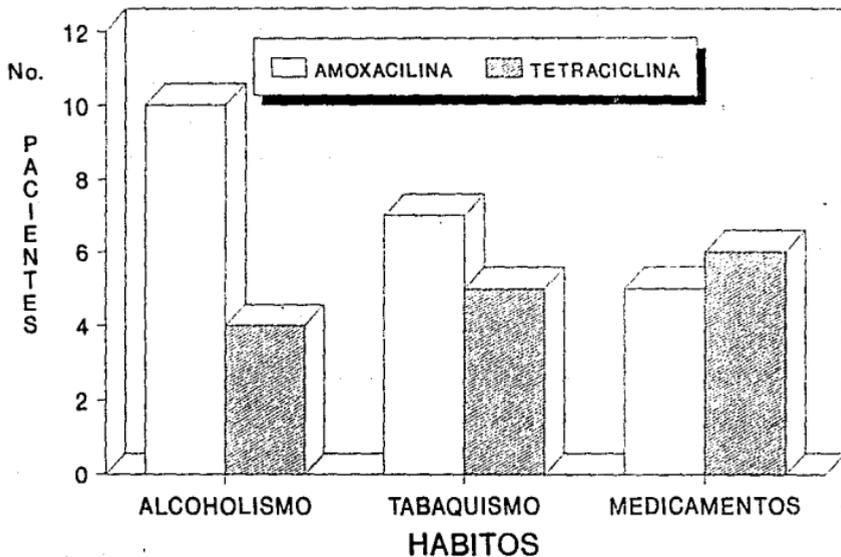


FIGURA 1.

CUADRO CLINICO EN PACIENTES CON INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI

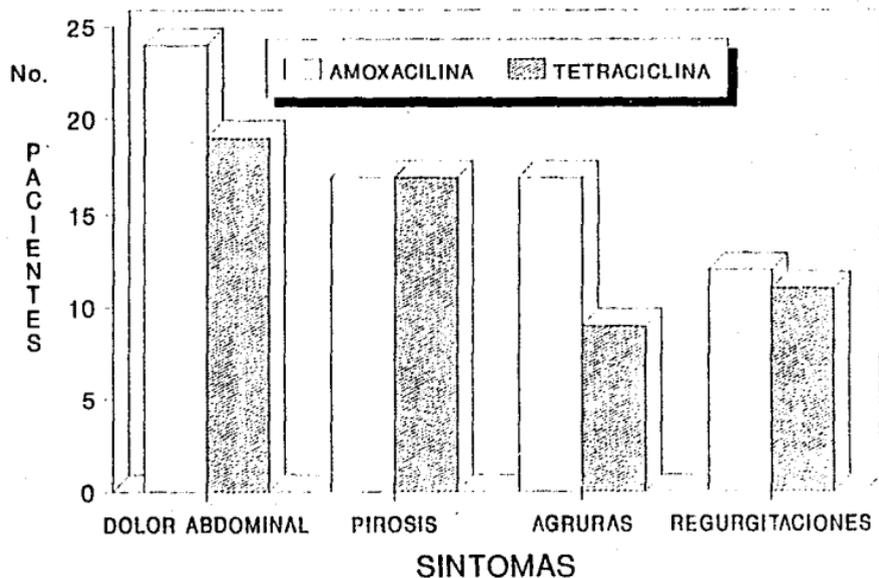


FIGURA 2.

ERRADICACION DE HELICOBACTER PYLORI POR BIOPSIA EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS

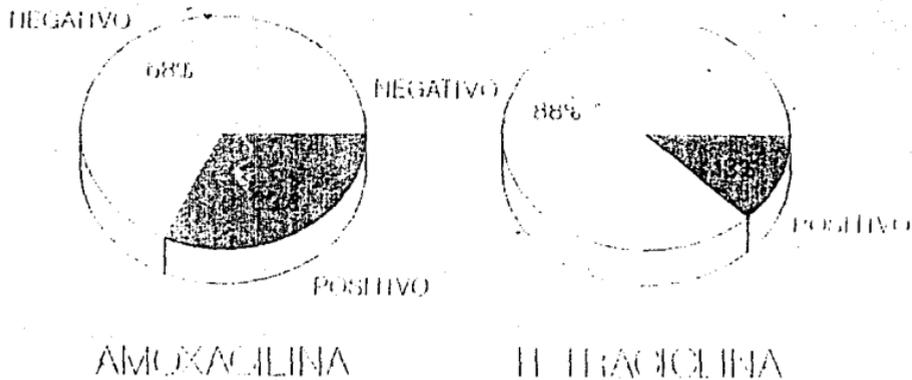


FIGURA 3.

ANÁLISIS CON
FALTA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA.

1. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen D, Chang Y, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. NEJM 1991;325(16):1127-31
2. Nomura A, Stemmermann G, Cyyou P, et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among japanese americans in Hawaii. NEJM 1991;325(16):1132-41
3. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. NEJM 1991;324(15):1043-8
4. Ormand JE, Talley NJ. Helicobacter pylori: Controversies and an Approach to Management. Mayo Clin Proc 1990;65:414-26
5. Waghorn DJ. Campylobacter pyloridis: a new organism to explain an old problem? Post Med J 1987;63:533-7
6. Graham D. Campylobacter pylori and Peptic Ulcer Disease. Gastroenterol 1989;96:615-23
7. Taylor D, Hargreaves J, King L, et al. Isolation and characterization of Campylobacter pyloridis from Gastric Biopsies. AJCP 1987;87(1):49-54
8. Rathbone BJ, Wyatt JI and Worsley BW. Immune response to Campylobacter pyloridis. Lancet 1985;5:1217-8
9. Cohen R, Gramisu M, Fitzgibbons P, et al. Campylobacter pylori: Associations with antral and fundic mucosal histology and diagnosis by serology in patients with upper gastrointestinal symptoms. AJG 1989;84:367-71

10. Schubert T and Schenll G. Prevalence of *Campylobacter pylori* in patients undergoing upper endoscopy. *AJG* 1989;84(6):637-71
11. Fitzgibbons P, Dooley C, Cohen H, et al. Prevalence of Gastric metaplasia, inflammation and *Campylobacter pylori* in the duodenum of members of a normal population. *AJGP* 1988 Dec:711-4
12. Dooley C, McKenna D, Humphreys H, et al. Histological gastritis in duodenal ulcer: relationship to *Campylobacter pylori* and effect of ulcer therapy. *AJG* 1988;83(3):278-81
13. McNulty C. The treatment of *Campylobacter*-Associated Gastritis. *AJG* 1987;82(3):245-7
14. Johns Hopkins University. Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with *Campylobacter pylori*. *Gastroenterol* 1988;95:1178-84
15. Garcia V. Frecuencia de la asociación entre *Helicobacter pylori* y gastritis tipo B y/o úlcera péptica gástrica o duodenal. Tesis por la especialidad de Gastroenterología. Hospital General de México SSA. UNAM 1991.
16. Humphreys H, et al. Effect of treatment on *Campylobacter pylori* in peptic disease: A randomized prospective trial. *Gut* 1988;29:279-83
17. Rokkas T, et al. Non-ulcer dyspepsia and short term De-hol therapy: A placebo controlled trial with particular reference to the role of *Campylobacter pylori*. *Gut* 1988;29:1386-91

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

18. Wotherspoon AC, et al. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991;338:1175-6
19. Blaser JM. Hypothesis on the pathogenesis and natural history of Helicobacter pylori-Induced inflammation. Gastroenterol 1992;102:720-7
20. Graham YD, et al. Factors influencing the eradication of Helicobacter pylori with triple therapy. Gastroenterol 1992 ;102(2):493-6
21. Menulty AM, et al. Detection of Campylobacter pylori by the biopsy urease test: an assessment in 1445 patients. Gut 1989;30:1058-62
22. Glupenzinski Y and Burette A. Drug therapy for Helicobacter pylori infection: Problems and pitfalls. Am J Gastroent 1990;85(12):1545-51
23. Rauws EA and Tytgat GN. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter pylori. Lancet 1990;335:1233-5
24. Rauws EA, et al. Campylobacter pyloridis-associated chronic active antral Gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. Gastroenterol 1988;94:33-40
25. Marshall BJ, et al. Prospective double-blind trial of duodenal relapse after eradication of Campylobacter pylori. Lancet 1988;2:1437-41

26. Dooley CP, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Eng J Med 1989;321:1562-6
27. Moss S and Calam J. Helicobacter pylori and peptic ulcers: The present position. Gut 1992;33:289-92
28. Soll AH. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. N Eng J Med 199;322(13):909-16
29. Redfern JS and Feldman M. Role of endogenous prostaglandins in preventing gastrointestinal ulceration: Induction of ulcers by antibodies to prostaglandins. Gastroenterol 1989;96(Suppl):596-605
30. Taylor DN and Blaser MJ. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Epidemiol Rev 1991;13:42-59
31. Quimby GF, Bonnice CA, Burstein SH and Eastwood GL. Active smoking depresses prostaglandin synthesis in human gastric mucosa. Ann Intern Med 1986;104:616-9
32. McCready DR, Clark L and Cohem MM. Cigarette smoking reduce human gastric luminal prostaglandin E2. Gut 1985;26:1192-6
33. Soll AH. Duodenal ulcer and drug therapy. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal disease: Pathophysiology, diagnosis, management. 4th ed. Philadelphia:WB. Saunders, 1989:814-79

34. Feldman M, Walker P, Green J: and Wingarden K. Life events stress and psychosocial factors in men with peptic ulcer disease: A multidimensional case-controlled study. *Gastroenterol* 1986;91:1370-9
35. Reynolds JC. Famotidine therapy for active duodenal ulcers: a multivariate analysis of factors affecting early healing. *Ann Intern Med* 1989;111:7-14
36. Sonnenberg A, et al. Predictors of duodenal ulcer healing and relapse. *Gastroenterol* 1981;81:1061-7
37. Graham DM, Smith JL, Holmes GI and Davies RO. Nonsteroidal anti-inflammatory effect of sulindac sulfoxide and sulfide on gastric mucosa. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:65-70
38. Warren JP and Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;5:1273-5
39. Langenberg HL, Tytgat GK, Schipper M, Rietra PS and Zanen HC. *Campylobacter*-like organism in the stomach of patients and healthy individuals. *Lancet* 1984;i:1348
40. Marshall BJ, Armstrone JA, McGeachie DB and Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *campylobacter*. *Med J Aus* 1985;142:436-9
41. Morris A and Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* cause gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987;82:192-9

42. Hirsch AM, et al. The efficacy of antimicrobial treatment in *Campylobacter pylori*-associated gastritis and duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1988;23(Suppl 142):76-81
43. McNulty Cam, et al. Inhibitory antimicrobial concentrations against *Campylobacter pylori* in gastric mucosa. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:729-38
44. Cañedo L y Cols. Principios de Investigación Médica DIF. México, 1977.
45. Malacara H.J. Bases para la investigación Biomédica Dist. y Edit. Mexicana. México, 1987
46. Méndez, R.I.I. El protocolo de investigación 2a. ed. Ed. Trillas. México, 1986
47. UNAM La investigación Científica y la Estadística. publicaciones técnicas de Medicina Preventiva y Social. No. 8 México, 1980
48. John C. Bailar. Classification for biomedical research reports. *N Eng J Med* 1984;311(23):1482-7
49. Cañedo L. Investigación clínica. Edit. Interamericana, Mexico, 1987