

11215



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

200

FACULTAD DE MEDICINA

**FACULTAD DE MEDICINA**  
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
 SECRETARIA DE SALUD  
 HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

★ FEB. 24, 1995 ★

SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES  
 DEPARTAMENTO DE POSGRADO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**FRECUENCIA DE INFECCION POR Helicobacter Pylori EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA DUODENAL EN POBLACION MEXICANA, CORRELACION ENDOSCOPICA, BIOQUIMICA E HISTOPATOLOGICA: UN ESTUDIO CONTROLADO.**

**TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA  
P R E S E N T A :  
DR. JULIO CESAR CEBALLOS TRUJEQUE**

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ASESOR DE TESIS: DR. FERNANDO BERNAL SAHAGUN

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1995

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION CIENTIFICA

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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.

**TESIS SIN PAGINACION**

**COMPLETA LA INFORMACION**

**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

---

**DRA. MARIA ELENA ANZURES LOPEZ**  
Directora de Enseñanza e Investigación Científica

---

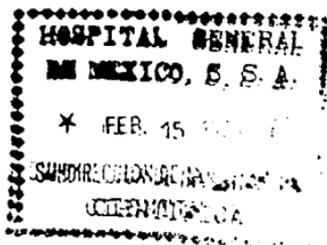
**DR. DANIEL MURGUÍA DOMINGUEZ**  
Jefe del Servicio de Gastroenterología

---

**FERNANDO BERNAL SAHAGÚN**  
Asesor de Tesis

---

**DR. JULIO CESAR CEBALLOS TRUJEQUE**  
Médico Residente de Gastroenterología y autor  
de la Tesis



México, D.F. Febrero de 1995

**A mi esposa, por su amor y comprensión.**

**A mi hijo, origen de mi entusiasmo.**

**A mis padres, cuyo ejemplo de confianza y fé en la vida, seguiré siempre.**

**A mis maestros y mis pacientes, por creer en mí.**

**FRECUENCIA DE INFECCION POR *HELICOBACTER PILORI* EN  
LA ENFERMEDAD ULCEROSA DUODENAL EN POBLACION  
MEXICANA, CORRELACION ENDOSCOPICA, BIOQUIMICA E  
HISTOPATOLOGICA: UN ESTUDIO CONTROLADO**

**Proyecto de Investigación con clave de registro Dic/94/107/01/181 aprobado por las comisiones de investigación y ética.**

## **INDICE**

**1.0.- RESUMEN**

**2.0.- INTRODUCCIÓN**

**3.0.- OBJETIVOS**

**4.0.- METODOLOGÍA**

**5.1.- DISEÑO**

**5.2.- DEFINICIÓN DE LA ENTIDAD NOSOLÓGICA**

**5.3.- DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO**

**5.4.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN**

**5.5.- PROCEDIMIENTOS**

**5.0.- RESULTADOS**

**6.0.- DISCUSIÓN**

**7.0.- CONCLUSIONES**

**8.0.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 1.- RESUMEN

El *Helicobacter Pylori* es una bacteria gramnegativa que ha modificado sustancialmente el conocimiento y la historia natural de la enfermedad ulcerosa duodenal. Se ha demostrado que su erradicación disminuye las recaídas y la frecuencia de complicaciones en los enfermos con úlcera duodenal.

Múltiples estudios han demostrado una alta prevalencia de infección por *H. Pylori* en los pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal. Todos ellos han sido llevados a cabo en población anglosajona predominantemente; es necesario entonces conocer la frecuencia de este padecimiento en nuestra población y establecer así, la verdadera historia natural de la enfermedad ácido péptica y su relación con la presencia de *H. Pylori*.

El presente estudio se llevó a cabo en una muestra de 25 pacientes que acudieron por primera vez a la Unidad de Endoscopia del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México. A todos ellos se les efectuó una endoscopia gastrointestinal alta con técnica convencional y bajo anestesia local. Se incluyeron en tres diferentes grupos de acuerdo a la apariencia endoscópica de las dos primeras porciones del duodeno : normal, duodenitis y úlcera duodenal. A cada uno de ellos se les realizó toma de biopsias, tres duodenales y tres del antro. Se les practicó una prueba de ureasa rápida (Clo-Test) en una muestra intestinal y gástrica, y las otras biopsias fueron enviadas a estudio histopatológico para búsqueda de *Helicobacter Pylori*.

De la población estudiada 8 % presentaron úlcera duodenal, 32 % duodenitis y el grupo control normal fue del 60 %. En todos los casos la búsqueda histológica de *H. Pylori* fue negativa. Sin embargo, la prueba rápida

de ureasa fue positiva en el 100 % de las biopsias de las úlceras duodenales y el 50 % de las muestras de los pacientes con duodenitis endoscópica.

La frecuencia de gastritis crónica antral en general fue de 75 % en los tres grupos de pacientes estudiados y con apariencia endoscópica normal el restante 25 %. Hubo una buena correlación con el estudio histológico. Sin embargo en los enfermos con gastritis crónica sólo se identificó el *H. Pylori* en el 70 % de los casos, tanto con la prueba rápida de ureasa como por identificación histopatológica. En el análisis por grupos, la prevalencia de *H. Pylori* en el antro fue más alta en los enfermos con úlcera duodenal y duodenitis endoscópica que en aquellos con duodeno normal; 100, 71 y 53 % respectivamente.

Se concluyó que a pesar de que las cifras de prevalencia de *H. Pylori* en el antro gástrico son similares a las reportadas en estudios extranjeros, se observó una discrepancia entre los resultados de las biopsias duodenales cuando se compararon las pruebas de ureasa rápida y el estudio histopatológico de las biopsias. Esta discrepancia puede ser resuelta si se disminuye el error beta del estudio al incrementar el tamaño de la muestra de pacientes estudiados.

## 2.- INTRODUCCION

La enfermedad ácido-péptica es un padecimiento crónico, con períodos de exacerbaciones y remisiones y complicaciones tardías. Su etiopatogenia es multifactorial y se han involucrado causas anatómicas, bioquímicas, inmunológicas, psicológicas y bacteriológicas, entre otras (1).

No obstante que algunas características de la enfermedad ulcerosa péptica han sido determinadas en los últimos años, algunas de las preguntas contestadas han sido reemplazadas por otras. Muchos de los factores que pueden predisponer el desarrollo de una úlcera péptica han sido identificados, pero el como la producen y cuál es la terapéutica específica permanece aún sin definir.

El *Helicobacter pylori* (HP) es una bacteria gramnegativa microaerofílica, de forma helicoidal que se ha asociado a inflamación gástrica, principalmente en el antro, y a la presencia de úlcera duodenal (2).

Múltiples mecanismos patogénicos se le han atribuido para producir lesión y pueden clasificarse en tres grandes grupos: disminución de la integridad de la mucosa, inflamación e incremento de los niveles de gastrina (2). Probablemente su asociación, y no un mecanismo independiente, contribuyan al efecto final de daño a la mucosa gástrica y duodenal.

El éxito del *H. Pylori* como patógeno gástrico es dependiente de los factores de virulencia y de mecanismos patogénicos. La virulencia son aquellas cualidades que permiten a la bacteria sobrevivir en un medio hostil como lo es la luz gástrica, tales factores incluyen su morfología en espiral y motilidad, las proteínas y enzimas adaptativas y habilidad para adherirse a las células de la mucosa gástrica y el moco. Los mecanismos patogénicos que provocan ruptura de la barrera mucosa gástrica incluyen toxinas y mediadores de la inflamación o estimuladores de la actividad ácida y péptica gástrica (3).

El HP exhibe significativa motilidad en soluciones muy viscosas de metilcelulosa, debido, presumiblemente a la morfología en espiral de microorganismo y a la presencia de flagelos (4). Esta motilidad promueve un rápido paso a través del medio ácido de la luz gástrica y también la penetración de la capa de moco antes de alcanzar el medio ambiente neutro localizado por debajo del epitelio gástrico.

Los flagelos son organelos de motilidad para la bacteria. El HP posee de cuatro a seis flagelos unipolares, cada uno mide aproximadamente 2.5 micras de longitud y 30 nm de diámetro (5,6). Cada flagelo posee una cubierta que parece ser una extensión de la membrana externa de la bacteria. Los flagelos del HP están compuestos de dos tipos de flagelina. La flagelina mayor tiene un peso molecular de 56 kd y constituye la mayor parte del filamento flagelar (6). Esta proteína posee una actividad inmunológica cruzada con el *Campilobacter jejuni* pero no con flagelinas de otras bacterias (7). La flagelina menor de 57 kd se encuentra localizada proximalmente a el "gancho" flagelar, una estructura indispensable para la actividad del flagelo (7).

Existen cuando menos 3 enzimas y proteínas adaptativas producidas por el HP que contribuyen a la sobrevivencia de la bacteria en la luz gástrica (8,9). Estos son: la ureasa, la catalasa y una proteína inhibidora de la secreción de ácido gástrico (9).

La ureasa hidroliza la urea en amoníaco y agua. Las cepas de HP aisladas han demostrado altos niveles de actividad de ureasa. La molécula de ureasa de el HP ha sido purificada y homogenizada, y la estructura de los genes han sido completamente identificados. La ureasa del HP es una molécula hexamérica con un peso molecular de 550 kd (9,14).

La ureasa juega un papel esencial en la infección y desarrollo de gastritis inducidas por HP (15). En animales de experimentación las cepas que exhibían

una actividad de ureasa muy débil la infección no fue observada, sin embargo con cepas productoras de ureasa fuertemente activas la gastritis estuvo presente.

La catalasa es una enzima que protege a la bacteria contra los efectos tóxicos de metabolitos de oxígeno que se forman en los neutrófilos a partir de el peróxido de hidrógeno como resultado de un metabolismo oxidativo bien conocido (16,18). La catalasa hidroliza el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno y así inhibe la formación de metabolitos de oxígeno que matan a la bacteria a través de la peroxidación de lípidos y desnaturalización de proteínas. *In vitro*, la catalasa exógena protege al HP previniendo la formación de productos tóxicos de peroxidación de ácidos grasos de cadena larga : ac. araquidónico.

La catalasa del HP es una enzima citoplasmática que comparte una variedad de propiedades con otras catalasas de bacterias típicas (27). La enzima es un tetrámero ( PM de 200 kd ) , la enzima posee un grupo prostético de hierro y porfirina.

Muchas cepas de HP inhiben la secreción de ácido en células parietales de animales de experimentación. La actividad inhibitoria del HP es parcialmente termolábil. Una proteína inhibidora de la secreción de ácido gástrico, con una masa molecular de 12 a 14 kd, ha sido identificado (29). El inhibidor no es directamente tóxico a las células gástricas parietales. Esta inhibición específica puede facilitar la infección con HP, especialmente de células parietales, y puede ayudar a explicar la hipocloridia transitoria, observada en personas recientemente infectadas con HP.

*In vivo*, el HP se encuentra asociado primariamente con células secretoras de moco, que incluyen focos de metaplasia gástrica. Por microscopia electrónica, la adherencia del HP a las células de la mucosa

gástrica humana involucra la yuxtaposición de bacterias y membranas de células mucosas que forman pedestales. En estos sitios hay destrucción de microvellosidades y de elementos del citoesqueleto. En animales experimentalmente infectados, se ha observado al HP solamente en el estómago y no en otros sitios del tracto gastrointestinal. Juntos, estos datos sugieren que el HP se asocia específicamente con células gástricas secretoras de moco.

Específicamente la adherencia bacteriana implica una interacción entre adhesinas y receptores celulares de la mucosa (30). Una variedad de presumibles adhesinas del HP has sido identificadas, incluyendo hemoaglutininas fibrilares, una adhesina de 31 kd, una proteína pilus-like de 19.6 kd, y una molécula antigénicamente similar a la exoenzima S de la *P. aeruginosa* (31,32).

Receptores celulares putativos han sido identificados primariamente por la medición de la adherencia del HP a lípidos inmovilizados. Los receptores de alta afinidad incluyen fosfatidiletanolamina, el asialoganglósido GM1 y GM2. Los receptores con afinidad intermedia incluyen el gangliósido GM3 y el paraglobósido. El HP también se adhiere al colágeno tipo IV, laminina y moco humano (33).

Existen dos mecanismos principales que conducen a la disminución de la integridad de la mucosa y son: la elaboración de toxinas y la inducción de inflamación de la mucosa (29,30).

Las toxinas y enzimas tóxicas potenciales identificadas e involucradas en la patogenia del HP son : citotoxinas, ureasa, mucinasa, lipopolisacáridos, lipasa y fosfolipasa A2, y hemolisina entre otras (29).

Los supernadantes de cultivos de HP producen una toxina que induce vacuolización en una variedad de líneas celulares. Proteínas antigénicas de 128

y 82 kd están presentes en el cultivo del sobrenadante con actividad vacuolizante que pueden representar a las citotoxinas. La actividad citotóxica es más prevalente en individuos con enfermedad ulcerosa péptica que en aquellos con gastritis solamente. Por análisis de inmunoblot, la respuesta serológica a la proteína de 128 kd es más prevalente entre los individuos con úlcera duodenal que entre los que no la tienen.

Independientemente de su papel como un factor de mantenimiento, la actividad de la ureasa puede tener efectos tóxicos directos sobre las células gástricas y el moco *in vivo*. *In vitro*, el amonio producido por la ureasa es tóxico para el carcinoma gástrico y otros tipos de células (33). La acumulación de amonio producida por hidrólisis de la urea rompe la integridad iónica del moco gástrico y puede desencadenar una retrodifusión de iones hidrógeno hacia la mucosa gástrica ocasionando daño tisular, finalmente.

La infección crónica por HP está asociada con depleción de la capa de moco que cubre las células gástricas. Esta depleción de moco puede ser debida tanto a la inhibición de la secreción de moco como a la degradación de moco después de que es secretado. *In vitro*, el HP secreta una proteinasa capaz de degradar el moco gástrico porcino (35). La degradación asociada a mucinasa de el moco gástrico podría romper la función de barrera normal, facilitando la retrodifusión de iones hidrógeno y conduciendo a lesión de las células epiteliales gástricas. La reducción de la viscosidad del moco podría también facilitar la penetración de HP a través de la mucosa gástrica y liberar nutrientes esenciales para la supervivencia y crecimiento del HP.

La laminina es una proteína de la matriz extracelular requerida para el mantenimiento de la integridad epitelial. El lipopolisacárido del HP inhibe la unión del receptor de la laminina incorporada al liposoma a las superficies cubiertas con laminina de una manera dosisdependiente. Esta inhibición puede

contribuirá la pérdida de la integridad de la mucosa gástrica en la infección por HP (37).

El filtrado de HP exhibe actividad de lipasa y de fosfolipasa. Estas enzimas exhiben una actividad óptima a un pH de 7.0 y una temperatura de 37.0 grados centígrados. Ambas enzimas parecen contribuir a la degradación de la mucosa gástrica en las ratas de experimentación. Los lípidos y fosfolípidos juegan un papel muy importante en el mantenimiento de la viscosidad del moco gástrico, la prevención de la retrodifusión de iones hidrógeno y el mantenimiento de la capa hidrofóbica del estómago. Estas enzimas pueden disminuir notablemente estos factores protectores de la mucosa gástrica.

Algunas cepas de HP secretan un factor que induce hemólisis en una variedad de eritrocitos incluyendo los humanos. La actividad hemolítica parece ser independiente de la actividad de la ureasa.

La inflamación disminuye la integridad de la barrera de la mucosa gástrica. Una variedad de mediadores de la inflamación han sido identificados en el HP (34,35).

Hay algunos reportes en la literatura de invasión de la lámina propia por el HP. Dos consecuencias potenciales relevantes pueden mencionarse: primero, la invasión puede ser un mecanismo de presentación antigénica del HP hacia el sistema inmune y, segundo, el HP invasivo puede ser resistente a los efectos de los agentes quimioterapéuticos, dificultando su erradicación.

Los supernadantes libres de células de cultivos de HP estimulan la oxidación en los neutrófilos. El HP también secreta un factor soluble que en presencia de anticuerpos específicos prolonga el mecanismo oxidativo estimulado.

Las proteínas solubles de la superficie del HP pueden inducir la expresión del antígeno de superficie de los monocitos HLA- DR y el receptor

de interleucina 2, la síntesis de las citocinas inflamatorias interleucina 1 y factor de necrosis tumoral, y la secreción de metabolitos de oxígeno reactivos superóxidos. Esta activación es independiente de la presencia de lipopolisacáridos (38).

Los leucotrienos, los cuales son productos del metabolismo del ácido araquidónico sintetizados en una variedad de tipo celulares, incluyendo neutrófilos, son quimiotácticos y citotóxicos en la mucosa gástrica. Los niveles de leucotrienos B4 son significativamente más altos en la mucosa infectada con HP que mucosa no infectada. Además, los niveles de leucotrieno B4 son significativamente más altos en la mucosa gástrica con inflamación aguda que en mucosa no inflamada (38). De esta manera, los leucotrienos endógenos pueden ser importantes en la patogénesis de la gastritis asociada a HP; sin embargo, parece que la elevación observada de los niveles de leucotrieno B4 ocurre secundariamente a la inflamación neutrofílica frecuentemente asociada con infección por HP.

La migración de leucocitos de individuos positivos para HP es significativamente inhibida en presencia de antígeno de HP cuando son comparados con la migración en ausencia del antígeno. Esta disminución de la quimiotáxis puede contribuir a la inflamación asociada a HP al prevenir la emigración de leucocitos desde el tejido gástrico.

El HP expresa actividad de fosfolipasa A. La degradación inducida por fosfolipasa A de los fosfolípidos de membrana resulta en formación de ácido araquidónico, la cual puede ser convertida en leucotrienos, prostaglandinas, ó tromboxanos. Estos compuestos se sabe que son quimiotácticos y que pueden alterar la permeabilidad de la membrana celular.

El factor activador de plaquetas, es un potente mediador inflamatorio producido por células procarióticas y eucarióticas. Este mediador puede

producir severos cambios patológicos incluyendo úlcera gástrica. El factor activador de plaquetas ha sido detectado en cultivos de HP y en biopsias gástricas de individuos infectados y con úlcera duodenal.

Las proteínas de choque térmico son un grupo de proteínas altamente conservadas encontradas en células procarióticas y eucarióticas. La síntesis de proteínas de choque térmico está incrementada selectivamente cuando las células son expuestas a un estrés tal como calor, inflamación, y anoxia. Las proteínas de choque térmico son también potentes inmunógenos. La infección por HP estimula la formación de anticuerpos que reaccionan en forma cruzada con antígenos gástricos antrales humanos. Por otro lado un anticuerpo monoclonal en contra de la proteína de choque térmico de 65kd reacciona en forma cruzada con células epiteliales gástricas en biopsias IHP positivas, pero no en HP negativas, y con antígenos de HP directamente. Al menos una proteína de choque térmico homóloga ha sido purificada y caracterizada del HP. Este antígeno es inmunogénico en humanos y es reconocido por anticuerpos dirigidos hacia la proteína de choque térmico de 65kd.

Mc Govern *et al*, reportaron una infiltración significativamente mayor de eosinófilos en gastritis antral asociada a IHP que en controles normales, enfermedad de Menetrier, ó gastritis crónica HP negativa. La severidad de gastritis crónica fue significativamente correlacionada con el número de eosinófilos presentes. Los eosinófilos pueden acumularse en la lámina propia debido a un factor quimiotáctico asociado a la bacteria. La Ig A secretada localmente por células plasmáticas puede estimular la degranulación de eosinófilos, liberando así proteínas catiónicas, incluyendo proteínas básicas mayores, las cuales dañan la barrera mucosa, sin embargo, la degranulación de los eosinófilos no pareció ser mayor en sitios cercanos a la infección por HP, ni

tampoco depósitos significativos de proteína básica mayor fueron notados en los márgenes de las úlceras.

Una respuesta inmunológica involucrando la Ig E ha sido asociado con la infección por HP. La inmunoglobulina E sérica y la unida a los basófilos fueron observadas en la mayoría de los individuos infectados por HP pero fueron raros en gente no infectada. El HP, indujo liberación de histamina de los basófilos de individuos infectados. Los antígenos del HP y la Ig E unida a los mastocitos en combinación podrían promover la liberación de mediadores vasoactivos de los mastocitos y facilitar el reclutamiento de células inflamatorias adicionales debido a la liberación de factores quimiotácticos.

La gastrina es un péptido secretado por células G antrales que estimula a las células parietales para secretar ácido y, en menor extensión a las células principales para secretar pepsina. La secreción de gastrina es tan importante como la estimulación vagal en el control de la secreción gástrica. Levin y asociados inicialmente reportaron que los individuos con úlcera duodenal e infección antral por HP tenían significativamente concentraciones de gastrina plasmática más alta basal y estimulada por comida y el pico más alto de gástrico ácido que los individuos con úlcera duodenal que no estaban infectados con HP. La erradicación del HP disminuyó los niveles de gastrina estimulados por comida pero no la gastrina basal, el gástrico ácido basal, ó los niveles de gástrico ácido en pico. Estos investigadores han propuesto que el HP en el antro gástrico incrementa la liberación de gastrina antral (29). En su modelo, la amonía producida por hidrólisis de la ureasa del HP incrementa el pH de la capa de moco que cubre el epitelio gástrico, interfiriendo así con la inhibición normal de la liberación de gastrina por el ácido intraluminal. Los niveles de gastrina elevados inducen un incremento en la secreción de ácido gástrico ya sea directamente por estimulación de las células parietales ó indirectamente al

promover efectos tróficos sobre la masa de estas células. El incremento resultante en la secreción de ácido promueve la formación de úlcera duodenal. Las observaciones de que en adultos jóvenes sanos con inyección por HP tienen niveles de gastrina anormalmente altas cuando se compararon con individuos no infectados, y que la erradicación del HP evita la hipergastrinemia, sugiere que esta se encuentra relacionada a la infección por HP per se y no es una consecuencia directa de la úlcera duodenal.

Muchos estudios han demostrado que los niveles de gastrina basales y estimulados por alimento están elevados en los individuos infectados por HP con úlcera duodenal; sin embargo, diferencias significantes en el gasto ácido pico y basal no han sido demostrados consistentemente en individuos con infección por HP (29). La erradicación del HP característicamente disminuye la secreción de gastrina basal y estimulada por comida sin afectar el gasto ácido basal ó pico. Además, el aumento de la producción de amonía por el HP al infundir urea en el estómago de individuos infectados con úlcera duodenal, significativamente incrementó los niveles de amonía intragástrico sin afectar la concentración de gastrina plasmática de esta manera, el acceso del ión hidrógeno a los sitios sensibles al pH que gobiernan la liberación de gastrina por la amonía de la mucosa producida por la ureasa del HP no parece ser un factor importante involucrado en la regulación aguda de los niveles de gastrina. La hipergastrinemia prolongada asociada con infección por HP puede contribuir al incremento de la masa de células parietales característicamente presentes en los pacientes con úlcera duodenal. La concentración de histamina en la mucosa gástrica de niños infectados con HP es significativamente más baja que en niños no infectados. La disminución de la histamina en la mucosa puede reflejar una incrementada movilización de las reservas de histamina que resultan de la secreción de ácido gástrico crónicamente elevadas.

Las preparaciones de HP estimulan la secreción de pepsinógeno en glándulas gástricas de conejo (27). Este efecto es debido a la liberación de pepsinógeno preformado más que a una estimulación de síntesis de pepsinógeno. Los niveles de pepsinógeno están incrementados significativamente en individuos con enfermedad ulcerosa péptica. La pepsina es una enzima proteolítica activa formada de pepsinógeno en presencia de ácido gástrico. La actividad incrementada de la pepsina luminal resultante de las concentraciones elevadas de gastrina podría degradar la capa de moco gástrico, la cual a su vez podría permitir que otros factores agresivos, incluyendo el ácido gástrico agredieran al epitelio subyacente conduciendo a la formación de úlcera.

El diagnóstico de infección por HP puede llevarse a cabo por diversos métodos. El ensayo ideal debería reunir los siguientes requisitos: poseer una alta sensibilidad y especificidad, barato y fácil de realizar usando equipo y tecnología no sofisticados, mínimamente invasivo y tener buena aceptación por parte del paciente, desafortunadamente tal prueba no ha sido diseñada todavía.

Los métodos para detectar infección por HP pueden clasificarse en directos e indirectos y son los siguientes: histología, cultivo, prueba de ureasa (CLO-test), prueba de aliento con Carbono 13, prueba de aliento con Carbono 14 y la medición de anticuerpos en suero.

Los que poseen más sensibilidad y especificidad y son más factibles de realizar en forma rutinaria son el estudio histológico y la prueba de ureasa rápida a través de una biopsia de tejido gástrico obtenido por estudio endoscópico. Las demás pruebas se utilizan sobre todo en estudios epidemiológicos (serológicos) y en protocolos experimentales.

Estudios longitudinales controlados han sugerido que la vía de adquisición y transmisión sea la fecal-oral, ya que se encontró una

asociación con el nivel sociocultural y económico bajo en los diversos países estudiados.

La prevalencia en países desarrollados , en la enfermedad ácido péptica es de aproximadamente del 95- 100 % en general. Un grupo europeo demostró en un estudio retrospectivo parcial la presencia de HP en el 73% de las biopsias duodenales con diagnóstico de duodenitis ó ulcera por endoscopia. Por otro lado, se ha observado que la prevalencia disminuye paulatina y significativamente de acuerdo al grupo de edad ,así en los nacidos antes de 1950 la prevalencia encontrada fue del 80-90% , 45 % para los que nacieron entre 1950 y 1960 , 25% entre 1960- 1970 y de 20% entre 1970 y 1980.

En México se desconoce actualmente el comportamiento del HP en la enfermedad ulcerosa duodenal, es necesario, entonces, determinar la prevalencia real mediante un estudio controlado para identificar la verdadera asociación y el papel que ocupa en su fisiopatología y definir así la necesidad de un tratamiento específico y que modifique la historia natural de la enfermedad.

### 3.- OBJETIVOS

- Conocer la prevalencia de infección por *H. Pylori* en la enfermedad ulcerosa duodenal en nuestra población.
- Establecer una correlación endoscópica, bioquímica e histopatológica en este grupo de enfermos.

### 4.- METODOLOGIA

4.1 .- DISEÑO. La investigación se llevó a cabo de manera prospectiva, transversal, observacional y comparativa, lo que constituye una encuesta descriptiva. Se empleó la prueba de *chi* cuadrada para medir diferencias. El acuerdo se midió con prueba de *Kappa* y se utilizó el índice de correlación de Pearson para comparar variables.

#### 4.2.- DEFINICION DE LA ENTIDAD NOSOLOGICA.

La infección por *Helicobacter Pylori* se definió como la identificación de la bacteria en el análisis histológico con tinción con hematoxilina y eosina e infiltrado inflamatorio asociado y/o una prueba de ureasa rápida positiva.

La presencia de duodenitis, úlcera, gastritis o apariencia normal del estómago o duodeno se realizó a través de una panendoscopia y con criterios convencionales.

#### 4.3.- DEFINICION DE POBLACION OBJETIVO

Todos aquellos pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal y evidencia de infección por *H. Pylori* histopatológica y/o bioquímicamente de nacionalidad mexicana.

#### **4.4.- CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION**

Criterios de inclusión: ambos sexos, mayores de 18 años y que aceptaron la realización del estudio.

Criterios de exclusión: hemorragia digestiva grave y/o inestabilidad hemodinámica, estenosis pilórica, tumor gástrico e intolerancia al estudio endoscópico.

Criterios de eliminación: estudio inconcluso.

#### **4.5.- PROCEDIMIENTOS**

El estudio se llevó a cabo en las instalaciones de la Unidad de Endoscopia del Servicio de Gastroenterología (U 107) del Hospital General de México, en pacientes consecutivos de primera vez.

Se les realizó una endoscopia gastrointestinal alta utilizando un Videoendoscopio marca Pentax y de acuerdo a la apariencia endoscópica del duodeno se incluyeron en 3 grupos: duodeno normal, duodenitis o úlcera duodenal. Se tomaron 3 biopsias duodenales, la primera fue sometida a la prueba de ureasa empleando el ensayo comercial Clo-Test y las otras dos biopsias se enviaron a estudio histopatológico con hematoxilina y eosina para búsqueda de H. Pylori e inflamación asociada. Posteriormente se tomaron 3 biopsias del antro gástrico a menos de 5 cm del píloro. La primera se sometió nuevamente a prueba de ureasa rápida y los otros dos fragmentos se utilizaron para estudio histopatológico. El estudio endoscópico se completó de manera convencional (fig. 1 y 2).

# DISEÑO

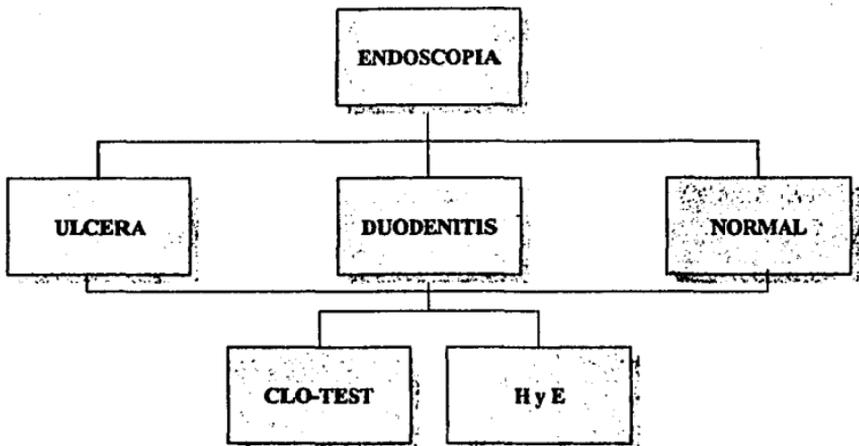


Figura 1

# METODOLOGIA

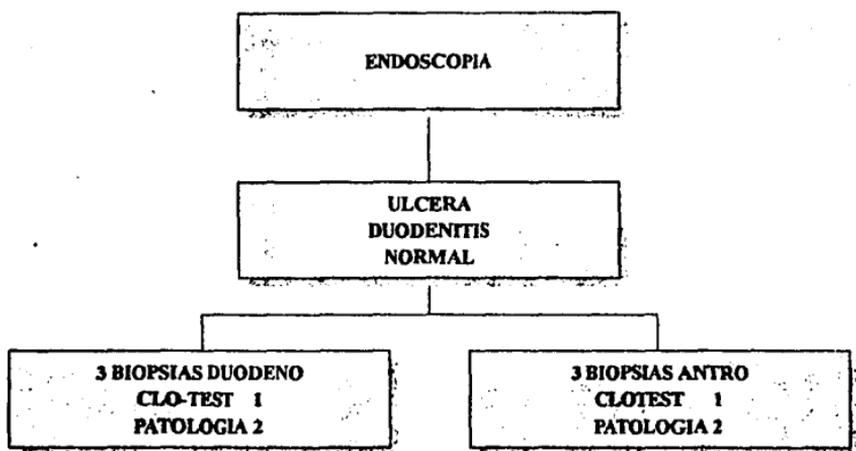


Figura 2

## 5.0.- RESULTADOS

50 pacientes fueron estudiados en forma consecutiva y prospectiva. El 60 % fueron incluidos en el grupo con duodeno endoscópicamente normal, 32% en el grupo con duodenitis y el 8 % con evidencia de úlcera duodenal. El 32% fueron hombres y el 68 % mujeres (fig. 3).

No fue posible identificar el *H. Pylori* en las biopsias duodenales mediante el estudio histopatológico, sin embargo, fueron positivas para la prueba rápida de ureasa el 100% de las biopsias del grupo con úlcera y el 50% en el grupo de duodenitis (fig. 4 y 5).

En las muestras gástricas tomadas el 87 % fueron positivas para *H. Pylori* en general. La frecuencia de gastritis crónica fue del 75% y se encontró un estómago normal en el restante 25 %. En los pacientes con gastritis crónica se identificó al *H. Pylori* en el 70 % de los casos solamente. En los pacientes con evidencia endoscópica de úlcera duodenal el 100 % poseían infección por HP demostrada por histopatología y prueba rápida de ureasa. En los enfermos con duodenitis se demostró infección en el 85 % de los casos y en los pacientes con duodeno normal se encontró evidencia de HP en el 75 % (Fig 6 y 7).

Se observó una discrepancia entre la positividad del clo-test en las biopsias duodenales y la ausencia de HP en el análisis histopatológico. También en las muestras gástricas hubo mayor positividad del clo-test que el estudio histológico. Sin embargo el análisis estadístico no demostró diferencia significativa ( $p > 0.05$ ) en tales observaciones.

## 6.0.- DISCUSION

La infección por HP se ha asociado con la presencia de úlcera duodenal y su erradicación con una curación más rápida, menos complicaciones

# RESULTADOS GENERALIDADES

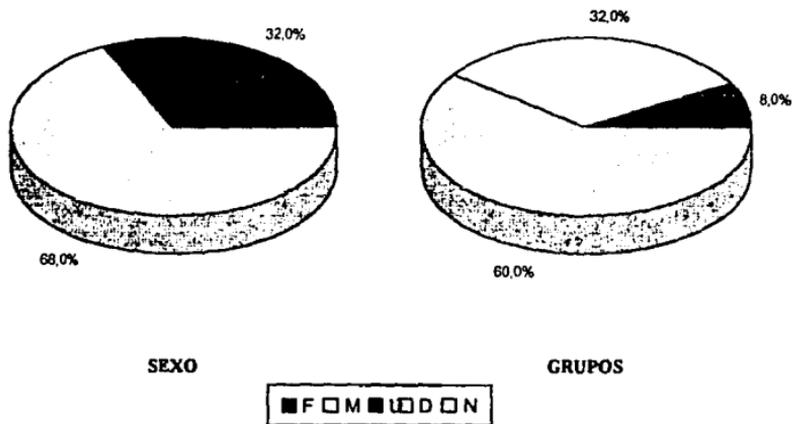


Figura 3

# RESULTADOS

## BIOPSIAS DUODENALES

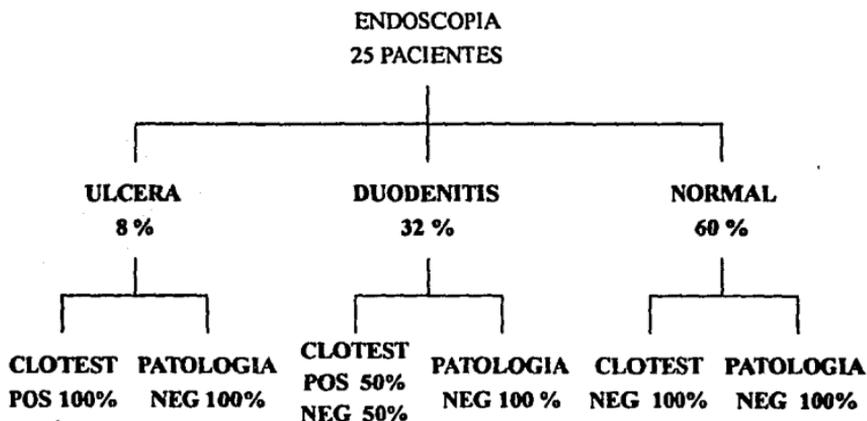
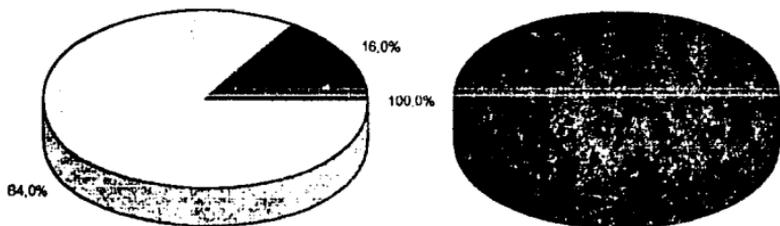


Figura 4

# RESULTADOS GENERALIDADES



CLO DUOD

HP DUOD

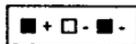


Figura 5

FAI A DE ODICRI

# RESULTADOS

## BIOPSIAS ANTRALES

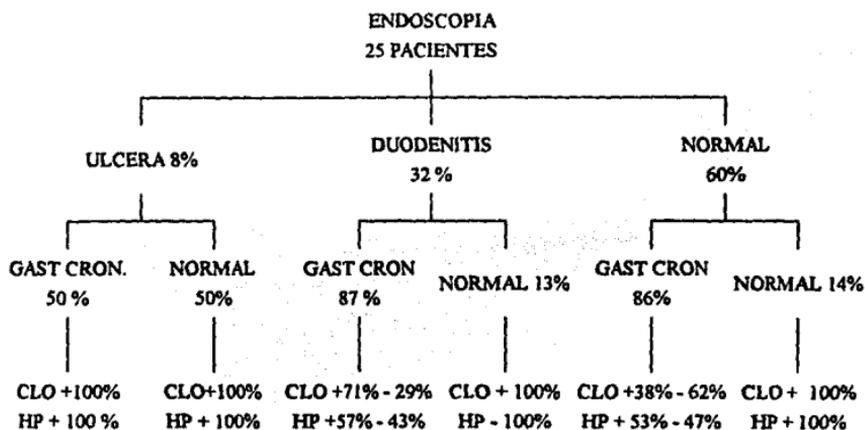


Figura 6

# RESULTADOS GENERALIDADES

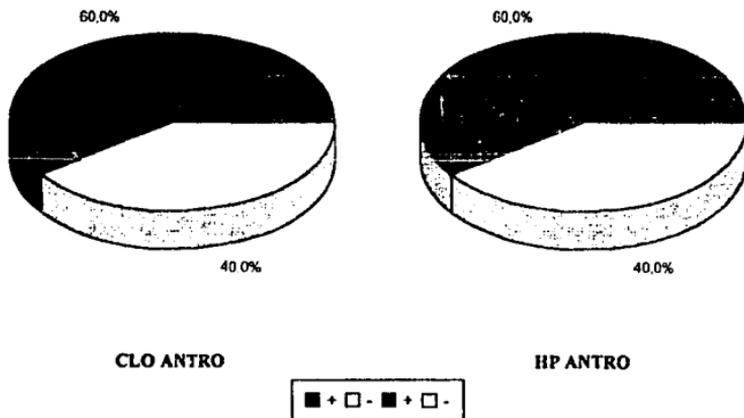


Figura 7

y recaídas y menor mortalidad. Los estudios epidemiológicos que avalan los anteriores han sido llevados a cabo en países desarrollados y pocos en países latinoamericanos. Ante la evidente diferencia cultural, social y económica es necesario conocer el comportamiento de el HP en los paciente con enfermedad ulcerosa duodenal. El presente estudio posee el beneficio de ser controlado para así obtener resultados y conclusiones realmente válidos y extrapolables a nuestra población.

La úlcera duodenal es una enfermedad crónica y recurrente. Aproximadamente el 95% se localizan en la primera porción del duodeno. Las complicaciones más frecuentes son: hemorragia, perforación, estenosis y penetración a un órgano sólido. La prevalencia estimada en la población general se estima entre el 6 y 15%. La recurrencia es del 60% en el primer año después de su curación y del 80-90 % en el segundo año (1).

En estudios europeos y americanos se ha observado una relación entre la presencia de infección por HP y úlcera duodenal. La erradicación de éste disminuye el índice de recurrencia y de complicaciones.

Hay poca información y estudios controlados que determinen la magnitud de infección y su asociación con enfermedad ulcerosa duodenal en la población mexicana.

El presente estudio se realizó con la finalidad fundamental de establecer la prevalencia en la población mexicana abierta que acude a la unidad de Endoscopia del Servicio de Gastroenterología y que poseen úlcera duodenal y/ o duodenitis comparándola con un grupo control endoscópicamente normal.

Los resultados nos demuestran una prevalencia de infección por *H. Pylori* en el antro gástrico similar a la reportada en la literatura. Sin embargo no se pudo identificar el germen en ninguna muestra duodenal. Ésto nos da una prevalencia del 0 %, si tomamos en cuenta el resultado histopatológico, sin

embargo obtuvimos una positividad significativa en las pruebas de ureasa rápida practicadas durante el estudio endoscópico, 100 % en los enfermos con úlcera y 50 % en los que poseían duodenitis (Fig 8 y 9). Esta discrepancia podría ser el resultado de dos cosas fundamentalmente: el error beta del tamaño de la muestra y los falsos positivos del clo-test. El primero podría corregirse incrementando el número de pacientes estudiados y el segundo puede atribuirse a una reacción con el bicarbonato duodenal, sin embargo, ninguna de las biopsias tomadas en duodenos endoscópicamente normales fueron positivas (fig. 10).

La falta de sensibilidad de el examen histopatológico puede atribuirse al empleo de la tinción con hematoxilina y eosina. Dicha tinción se eligió ante el alto costo de ensayos que utilizan plata en su elaboración. Sin embargo además de la ausencia de la bacteria tampoco pudo observarse cambios inflamatorios asociados a su presencia así como metaplasia gástrica en el duodeno.

La prevalencia observada tanto en duodenitis como en enfermos con úlcera duodenal de infección por HP oscila entre el 70 hasta el 95 %. Dichos estudios no incluyeron grupos control ni fueron realizado prospectivamente.

Este estudio demostró que en nuestra población la prevalencia de infección por HP es prácticamente de cero, si tomamos en cuenta el análisis histopatológico como estándar de oro. Por otro lado, el análisis bioquímico de mostró una frecuencia de HP del 75% en los pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal.

# RESULTADOS ULCERA DUODENAL

FALLA DE ORIGEN

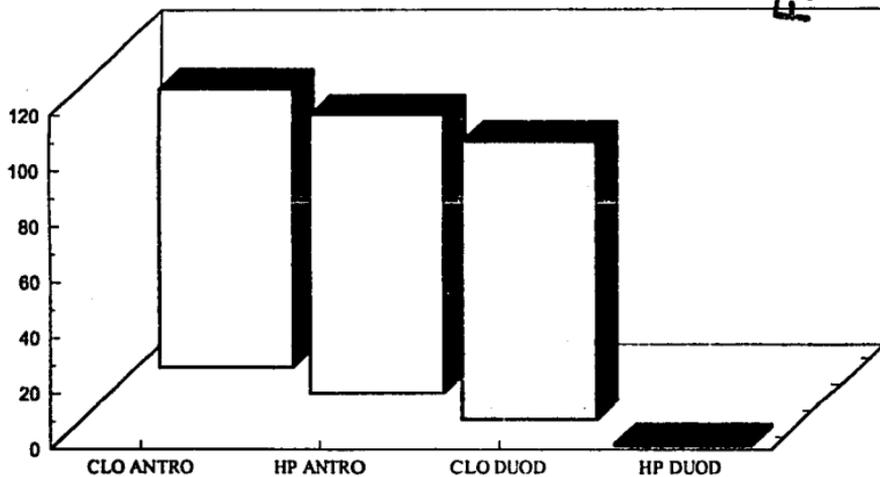
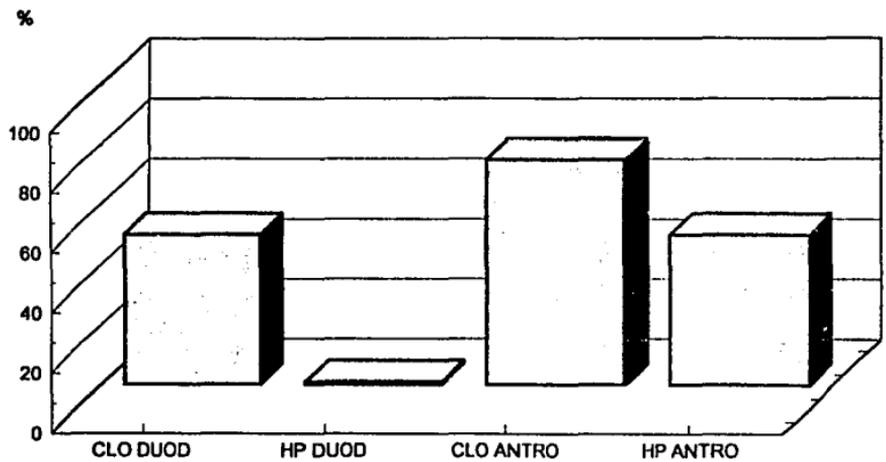


Figura 8

FALTA DE ORIGEN

# RESULTADOS DUODENITIS



HGM 1994

Figura 9

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

# RESULTADOS NORMAL

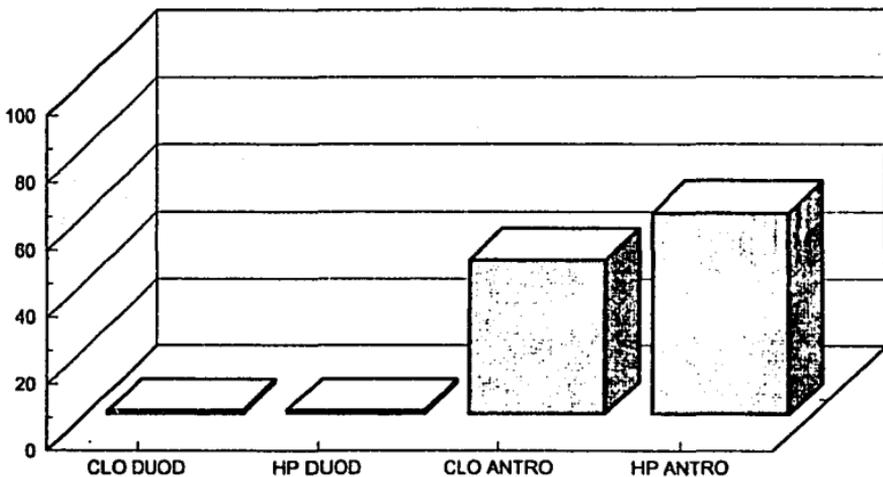


Figura 10

## 7.0.- CONCLUSIONES

1.-La prevalencia de infección gástrica por *Helicobacter Pylori* en pacientes con enfermedad ulcerosa duodenal es similar a la reportada en la literatura mundial.

2.- En los pacientes con duodeno endoscópicamente normal se observó una alta frecuencia de infección por *H. Pylori*, 70 %.

3.- Existe una discrepancia entre la prevalencia de infección por *H. Pylori* en los enfermos con duodenitis o úlcera duodenal. Si el examen histopatológico es tomado en cuenta la frecuencia será del 0 % mientras que las pruebas bioquímicas indican una prevalencia del 75 %.

Esta discrepancia deberá ser resuelta con la continuidad del estudio y la inclusión de pacientes.

## 8.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.-C Stewart Goodwin MD, et al. Microbiology of *Helicobacter pylori* Gastroent Clin North Am 22: 5,1993.

2.-Aceti A, Celestino D, Caf ero M, et al: Basophil-bound and serum immunoglobulin E directed against *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis. Gastroenterology 101: 131, 1991.

3.-Bom W, Happ MP, Dallas A, et al: Recognition of heat shock proteins and gamma-delta cell function. Immunol Today 11:40, 1990.

4.-Brady CE, Hadfield TL, Hyatt JR, et al: Acid secretion and serum gastrin levels in individuals with *Campylobacter pylori*. Gastroenterology 94:923, 1988.

5.-Cave TR, Cave TR: *Helicobacter pylori* stimulates pepsin secretion from isolated rabbit gastric glands. Scand J Gastroenterol Suppl 18:9, 1991.

6.-Chittajallu RS, Neithercut WD, Macdonald AMI, et al: Effect of increasing *Helicobacter pylori* ammonia production by urea infusion on plasma gastrin concentrations. Gut 32:21, 1991.

7.-Clayton CL, Pallen MJ, Kleanthous H, et al: Nucleotide sequence of two genes from *Helicobacter pylori* encoding for urease subunits. Nucleic Acids Res 18:372, 1990.

8.-Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ: Characterization of human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatans with vacuolizing cytotoxin activity. Infect Immun 58:603, 1990.

9.-Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JJ, et al: Mucosal Ig A recognition of *Helicobacter pylori* 120kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. Lancet 338:332, 1991.

10.-Denizot Y, Sobhani I, Rambaud J-C, et al: Paf-acether synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 31:1242, 1990.

11.-Doig P, Austin JW, Trust TJ: Identification and characterization of a conserved *Helicobacter pylori* pilus. *Microbial Ecology in Health and Disease* 4:S124, 1991.

12.-Dunn Be, Campbell GP, Perez-Perez GI, et al: Purification and characterization of urease from *Helicobacter pylori*. *J Biol Chem* 265:9464, 1990.

13.-Dunn BE, Roop RM II, Sung C-C, et al: Identification and purification of a cpn60 heat shock protein homolog from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 60:1946, 1992.

14.-Eaton KA, Morgan DR, Krakowka S: *Campylobacter pylori* virulence factors in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 57:1119, 1989.

15.-Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, et al: Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 59:2470, 1991.

16.-Engstrand L, Scheynius A, Pahlson C: An increased number of gamma/delta T-cells and gastric epithelial cell expression of the groEl stress-protein homologue in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis of the antrum. *Am J Gastroenterol* 86:976, 1991.

17.-Evans DG, Evans DG Jr, Moulds JJ, et al: N-acetylneuraminyl-lactose-binding fibrillar hemagglutinin of *Campylobacter pylori*: A putative colonization factor. *Infect Immun* 56:2896, 1988.

18.-Evans DG, Karjalainen T, Evans D Jr, et al: Molecular cloning of the *Helicobacter pylori* major adhesin gene. (abstract B-125). In *Programs and Abstracts of the 91st Annual Meeting of the American Society for Microbiology*, 1991, p 45.

19.-Fauchere JL, Blaser MJ: Adherence of *Helicobacter pylori* cells and their surface components to HeLa membranes. *Microb Pathog* 9:427, 1990.

20.-Figura N, Gugliemetti P, Rossolini A, et al: Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol* 27:225, 1989.

21.-Fixa B, Komarkova O, Krejsek J, et al: Specific cellular immune response in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Hepatogastroenterology* 37:606, 1990.

22.-Fukuda T, Kimura S, Arakawa T, et al: Possible role of leukotrienes in gastritis associated with *Campylobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 12(suppl 1): S131, 1990.

23.-Goggin PM, Northfield TC, Spychal RT: Factors affecting gastric mucosal hydrophobicity in man. *Scand J Gastroenterol Suppl* 181:65, 1991.

24.-Goodwin CS: Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the "leaking roof" concept. *Lancet* 2:1467, 1988.

25.-Graham DY, Opekun A, Lew GM, et al: Ablation of exaggerated meal-stimulated gastrin release in duodenal ulcer patients after clearance of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*) infection. *Am J Gastroenterol* 85:394, 1990.

26.Graham DY, Opekun A, Lew GM, et al: *Helicobacter pylori*-associated exaggerated gastrin release in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 100:1571, 1991.

27.-Hazell SL, Evans DJ Jr, Graham DY: *Helicobacter pylori* catalase. *J Gen Microbiol* 137:57, 1991.

28.-Hu L-T, Mobley HTL: Purification and N-terminal analysis of urease from *Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 58:992, 1990.

29.-Hupertz V, Czinn S: Demonstration of a cytotoxin from *Campylobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 7:756, 1988.

30.-Kostrzynska M, Betts JD, Austin JW, et al: Identification, characterization, and spatial localization of two flagellin species in *Helicobacter pylori* flagella. *J Bacteriol* 173:937, 1991.

31.-Labigne A, Cussac V, Courcoux P: Shuttle cloning and nucleotide sequences of *Helicobacter pylori* genes responsible for urease activity. *J Bacteriol* 173:1920, 1991.

32.-Leunk RD, Ferguson MA, Morgan DR, et al: Antibody to cytotoxin in infection by *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 28:1181, 1990.

33.-Leunk RD, Johnson PT, David BC, et al: Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol* 26:93, 1988.

34.-Levi S, Bearshall K, Swift I, et al: Antral *Helicobacter pylori*, hypergastrinaemia, and duodenal ulcers: effect of eradicating the organism. *Br Med J* 1 299:1504, 1989.

35.-Levi S, Beardshall K, Haddad G, et al: *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers: the gastrin link. *Lancet* 1:1 167, 1989.

36.-Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ: Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. *N Engl J Med* 323:645, 1990.

37.-Lingwood CA, Law H, Pellizzari A, et al: Gastric Glycerolipid as a receptor for *Campylobacter pylori*. *Lancet* 2:238, 1989.

38.-Lingwood Ca, Woods DE, Krivan HC: *Helicobacter pylori*: Its lipid receptors and adhesin. *Microbiol Ecology in Health and Disease* 4:S123, 1991.

39.-Mai UEH, Perez-Perez GI, Wahl LM, et al: Soluble surface proteins from *Helicobacter pylori* activate monocytes/macrophages by lipopolysaccharide-independent mechanism. *J Clin Invest* 87:894, 1991.

40.-Marshall BJ, Barret LJ, Prakash C, et al: Urea protects *Helicobacter pylori* (Campylobacter) *pylori* from the bacterial effect of acid. *Gastroenterology* 99:697, 1990.