

11215 /6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

LA UREA COMO UN POSIBLE FACTOR PROTECTOR CONTRA *HELICOBACTER PYLORI* EN INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

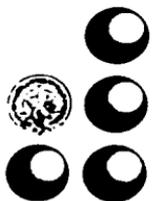
TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA

P R E S E N T A :
DR. LUIS ENRIQUE JEREZ GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. GUILLERMO ROBLES DÍAZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM

MÉXICO, D.F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

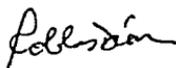
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Dr. Guillermo Robles Díaz



DIRECTOR DE TESIS Y PROFESOR TITULAR
CURSO DE ESPECIALIZACION EN GASTROENTEROLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"



~~Dr. Luis F. Urbániga Domínguez~~

~~DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"~~



INCMNSZ

INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"

DIRECCION DE ENSEÑANZA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" por haberme brindado la valiosa oportunidad de tener una formación de calidad en la gastroenterología.

Al Personal de base, mis maestros durante estos tres años de carrera.

A los Doctores José de Jesús Villalobos Pérez y Manuel Campuzano Fernández, por su ejemplo, su gran calidad profesional y mucho más como personas, que no dudaron nunca en brindar uno de sus sabios consejos

Al Doctor Guillermo Róbles Díaz, quien a lo largo de mi estancia en la institución, me incentivara constantemente en la obtención de la excelencia.

Al Doctor José Bandera Quijano, quien colaboró de forma importante en la realización de este trabajo de tesis.

"Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca otorgada por el Gobierno de México, a través del Instituto Mexicano de Cooperación Internacional (IMEXCI) de la Secretaría de Relaciones Exteriores."

INDICE

	Página
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	7
HIPÓTESIS	8
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	14
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17

Resumen

Antecedentes: La infección por *Helicobacter pylori* (Hp) se considera una de las causas predominantes de enfermedad ácida péptica, entidad que con frecuencia se presenta en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (IRC). Por otro lado, la urea se ha identificado como un sustrato del microambiente bacteriano, jugando un papel importante para su desarrollo, colonización y patogenicidad. En México, donde la exposición a esta bacteria es muy común, la susceptibilidad o resistencia de una población en particular puede incidir en forma significativa en su prevalencia. **Objetivo:** Determinar la asociación entre la infección por Hp y la IRC en pacientes con tratamiento sustitutivo y receptores de trasplante renal (RTR). **Metodología:** Se incluyeron 208 muestras de suero de sujetos adultos divididos en tres grupos: 1) sesenta y seis pacientes (31M:35F) con edad media de 37.4 años, con diagnóstico de IRC en tratamiento sustitutivo y en espera de trasplante renal; 2) sesenta y cinco pacientes (37M:28F) RTR con edad media de 30.7 años, con tiempo postrasplante entre un mes y 21 años; y 3) Donadores de Sangre Familiares (DSF), setenta y siete sujetos (63M:14F) con edad media de 30 años. En todas las muestras se determinó IgG anti-Hp por ELISA (BIO Whittaker pylon Stat Test Kit, Walkersville, USA). Se registró urea sérica en 50 pacientes con IRC y en 56 de los RTR. **Resultados:** Los pacientes con IRC presentaron una prevalencia de anti-Hp del 44% con una media de urea en sangre de 157 mgs/dL (DS 138-176), mientras que el 70% de los RTR presentaron anticuerpos positivos para Hp con un nivel medio de urea de 56 mgs/dL (DS 49-63) siendo significativa la diferencia ($p < 0.001$) tanto en prevalencia de Hp como en uremia. La seroprevalencia en los DSF fue del 74%. El tiempo de evolución postrasplante se relaciono directamente con la prevalencia de Hp. Antes de los 6 meses fue igual que en pacientes con IRC mientras que a los dos años fue significativamente mayor y similar (69%) a los controles. **Conclusión:** La menor seroprevalencia se observó en IRC que a pesar del tratamiento sustitutivo mantiene niveles altos de uremia. Posterior al trasplante de riñón, la frecuencia de IgG anti-Hp fue similar a la de controles sanos. Considerando que se trata de una población hospitalaria homogénea, las diferencias pueden deberse a que la uremia crea un

microambiente inadecuado para la supervivencia bacteriana que "protege" de la infección en un medio endémico pero después del trasplante renal y la consecuente recuperación de la función, son infectados o reinfectados hasta alcanzar a los seis meses la seroprevalencia esperada en la población mexicana en general.

Introducción

Se estima que la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) afecta aproximadamente al 50% de la población mundial, siendo el humano el principal reservorio. Presenta una alta prevalencia en países en vías del desarrollo y es en la infancia donde ocurre la mayoría de los casos de infección ¹. En México, se estima que entre 65 y 82% de la población general está infectada ^{2,3}. En países desarrollados, la incidencia se estima entre 0.5 y 1.0 % de personas susceptibles por año, a diferencia de los no desarrollados, en donde existen tasas hasta del 5% anual ⁴.

El Hp es un organismo espiral gram negativo de crecimiento lento, móvil, microaerofílico que produce grandes cantidades de ureasa ^{5,6,7}. Esta bacteria fue descubierta en 1983 por Warren y Marshall quienes la encontraron en asociación con enfermedades gastroduodenales, en particular gastritis crónica activa y úlcera duodenal en donde se ha encontrado hasta en el 90% de los casos, constituyendo la causa más frecuente de la enfermedad ^{8,9}. La habilidad del Hp para causar enfermedad depende de varios factores que incluyen al huésped, la bacteria y al microambiente que le rodea ⁶. Uno de los factores dependientes de la bacteria y de gran importancia en su supervivencia es la producción de ureasa, ya que al estabilizar el microambiente que le rodea permite un metabolismo adecuado a pesar de estar dentro de un medio ácido y así poder colonizar y persistir por décadas en la mucosa gástrica ¹⁰⁻¹⁴. Otras propiedades que le permiten ser un agente infeccioso altamente eficiente son los flagelos que le confieren movilidad permitiéndole una colonización exitosa aunado a la presencia de adhesinas que le permiten una adecuada adhesión a la mucosa gástrica, además tiene la capacidad de secretar péptidos denominados cecropinas que poseen actividad contra bacterias gram positivas y negativas, evitando la colonización de la mucosa infectada por otros gérmenes ¹³. También tiene la capacidad de desencadenar una respuesta inflamatoria intensa con daño a las células huésped mediante la activación de IL1, IL6, IL8 y TNF- α ^{5,6,13}.

En el año de 1997 se logró completar su secuencia genómica, la cual está compuesta por un cromosoma circular de 1,667,867 pares de bases con un tamaño de 1.7 megabases, lo cual es pequeño comparado con otras bacterias como la *Escherichia coli* y la *Pseudomona aeruginosa* que poseen genomas de 4.6 y 5.8 megabases respectivamente, por lo que se considera que el Hp no puede sobrevivir en otro ambiente que no sea la mucosa gástrica del humano ⁷. Desde entonces se ha identificado y diferenciado la existencia de diferentes genes siendo denominado el primero de ellos como *cagA*, el cual se considera altamente inmunogénico ya que produce una citotoxina vacuolizante con capacidad de inducir la expresión de IL8 ^{9,12}. El segundo gen identificado fue el *vacA*, que está presente prácticamente en todas las cepas de la bacteria pero que es expresado únicamente por la mitad de ellas, y se ha asociado a la vacuolización de células eucariotas alterando la fusión de la membrana celular. El tercer gen es inducido cuando el epitelio entra en contacto con estructuras similares a endonucleasas y se le denomina *iceA*; su importancia en la patogenia de la enfermedad es aún desconocida ¹³. También se ha descrito un gen que ha sido ligado a desarrollo de úlcera duodenal y cáncer gástrico, este es el llamado *babA2*, denominado así por las siglas en inglés de "blood group antigen-binding adhesin", y recientemente se ha identificado al gen *oipA* (outer inflammatory protein) como un factor de virulencia que codifica las proteínas de membrana externa y su presencia está relacionada al grado de inflamación en la mucosa gástrica ¹⁵.

La infección por Hp se produce principalmente durante la infancia, siendo necesaria la exposición y la susceptibilidad del huésped. Un nivel socioeconómico bajo, edad avanzada y medidas higiénicas inadecuadas se han asociado en poblaciones con una prevalencia elevada ^{16,17}. Las rutas de infección que se han considerado son la oral-oral y la fecal-oral, siendo esta última la de mayor importancia ^{4,7}.

Existen múltiples métodos diagnósticos como el cultivo de la bacteria, el cual se considera el patrón de oro para su detección pero carece de una buena

sensibilidad debido a problemas en la técnica de cultivo ⁹, por lo que algunos autores sugieren que la identificación histológica del Hp con el uso de tinciones como hematoxilina-eosina, Whartin Starry o Giemsa puede considerarse como el patrón de oro ¹⁸ debido a que presenta tasas por arriba del 95% en su sensibilidad y especificidad ²⁵. Con este método se debe tener en mente que la prevalencia de la infección puede variar dependiendo del lugar de biopsia ya que se sabe que la mayor densidad de la bacteria está presente en el cardias, seguido del antro y de la curvatura menor a nivel del ángulo gástrico ¹⁸. No obstante, estudios recientes realizando biopsia de antro y cuerpo no demostraron diferencia alguna ²⁵. Una prueba rápida donde se mide la actividad de la ureasa en el tejido gástrico (CLO- test) puede ser una herramienta diagnóstica importante debido a la facilidad de uso y rapidez en interpretación con una sensibilidad y especificidad arriba del 95%, pero tiene el inconveniente que requiere de la realización de endoscopia superior ¹⁹. Además se ha informado que en pacientes mayores de 60 años su sensibilidad puede disminuir a un 57% ²⁰ y otros autores han encontrado una sensibilidad de tan sólo el 70% cuando la muestra de tejido fue obtenida del antro ²⁵. Las pruebas de aliento marcadas con isótopos de carbono 13 ó 14 son métodos no invasivos que se basan en la detección del CO₂ que se libera de la urea por acción de la ureasa producida por la bacteria. Ambas cuentan con una sensibilidad y especificidad mayor al 95% pero la especificidad para esta prueba puede presentar un rango muy amplio (66-100%) Al ser el C¹⁴ un isótopo radioactivo, esta prueba no se recomienda en niños, mujeres embarazadas y durante el periodo de lactancia ^{21, 22, 25}. La utilización de PCR para la detección del Hp ha cobrado importancia diagnóstica debido a que puede detectar su presencia con un mínimo de 10 bacterias ofreciendo una sensibilidad del 93% y especificidad del 100%, sin embargo en la actualidad este método está disponible únicamente como herramienta de investigación y no comercialmente ²³. El análisis serológico es el método no invasivo utilizado con mayor frecuencia en estudios de epidemiología ya que se consideran de gran utilidad en regiones con altas tasas de prevalencia, permitiendo la detección de anticuerpos de tipo IgG contra Hp a

partir de la tercera semana de infección, además de contar con una elevada sensibilidad y especificidad, ambas por arriba del 90% ^{24,25}.

Los pacientes con falla renal crónica terminal frecuentemente presentan síntomas dispépticos. Existe controversia a cerca de la prevalencia de Hp en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) ya que algunos autores encuentran poca infección en estos pacientes, ²⁶⁻²⁹ mientras que otros la observan con elevada frecuencia ³⁰⁻³⁴. También es controversial la prevalencia de Hp en receptores de trasplante renal ^{31,33,35} y no se ha investigado si estos pacientes modifican su condición con respecto a la infección bacteriana, incluso la presencia del Hp podría ser un blanco para el tratamiento de las complicaciones ácido pépticas que con mayor frecuencia se presentan en los receptores de trasplante renal. Con el objeto de conocer si en una población adulta con elevada tasa de infección por Hp puede variar la prevalencia de la bacteria en casos de IRC, se investigó la presencia de anticuerpos séricos en estos enfermos y se comparó con la de receptores de trasplante renal y con sujetos sanos provenientes del mismo medio hospitalario.

Objetivo

Objetivo General

Conocer la seroprevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal.

Objetivos Específicos

Establecer la seroprevalencia de infección por Hp en una población con insuficiencia renal crónica terminal en tratamiento sustitutivo.

Establecer la seroprevalencia de la infección por Hp en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal posterior a trasplante de riñón.

Investigar si existe relación entre los niveles de urea sérica y la seroprevalencia de Hp.

Hipótesis

Hipótesis Nula

La seroprevalencia por infección de la bacteria *Helicobacter pylori* en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal es diferente a la presentada en la población general mexicana.

Hipótesis Alterna

La seroprevalencia por infección de la bacteria *Helicobacter pylori* en los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal es igual a la presentada en la población general mexicana.

Material y Métodos

Se incluyeron en el estudio 208 muestras de suero obtenidas de individuos vistos en un instituto de salud del tercer nivel de atención de la Ciudad de México. Las muestras fueron divididas de acuerdo a su origen en tres grupos.

Grupo IRC. Constituido por 66 pacientes (31M:35F) con una media de edad de 37 años (16-60) con diagnóstico establecido de IRC, realizado mediante estudios bioquímicos y de imagen, en tratamiento sustitutivo (58 en diálisis peritoneal y 8 en hemodiálisis) atendidos en la Consulta Externa de Nefrología y en espera de un trasplante de riñón.

Grupo RTR. Formado por 65 pacientes (37M:28F) con una media de edad de 31 años (16-49) receptores de trasplante renal, con un tiempo medio postrasplante al momento de la toma de la muestra de 50.7 meses (1-252) atendidos en la Consulta Externa de Trasplantes. Para fines del estudio, este grupo fue dividido de acuerdo al tiempo postrasplante con puntos de corte a los 6, 12 y 24 meses.

Grupo DSF. Constituido por 77 sujetos sanos donadores de sangre (63M:14F) con una media de edad de 30 años (18-59) familiares de pacientes atendidos en el mismo instituto.

En todas las muestras de suero se determinó la presencia de anticuerpos IgG anti-Hp por método de ELISA (BIO Whittaker pylori Stat Test Kit Walkersville, USA), el cual se basa en la lectura por espectrofotometría de la conjugación enzimática de complejos de anticuerpos específicos para *H. pylori* IgG con sensibilidad y especificidad del 100 y 96%, respectivamente. Los resultados se interpretaron en base a un Índice de Valor Predictivo (IVP), el cual se considera positivo para la presencia de anticuerpos anti-Hp cuando da valores por arriba de 1. Se anotaron los niveles de urea sérica en 50 pacientes de la población de enfermos con IRC y se registraron los niveles de urea en sangre periférica en 56 enfermos del grupo

de RTR al mismo tiempo de la toma de muestra para los anticuerpos anti-Hp. No se realizaron mediciones de urea sérica en los sujetos del grupo de DSF. El análisis estadístico fue realizado mediante el método de Chi cuadrada y *t* de Student considerándose con significancia estadística una probabilidad < 0.05 .

Resultados

La seroprevalencia de la infección por Hp fue menor en los pacientes con IRC comparada con los otros dos grupos de estudio ($p < 0.001$), en los que se encontraron anticuerpos anti-Hp con frecuencias similares ^{tabla 1}. Los pacientes con IRC en tratamiento sustitutivo presentaron una concentración media de urea en suero de 157.5 ± 68.2 mg/dL (IC 95% 138.1-176.9), mientras que en el grupo de RTR la media fue de 56.2 ± 26.8 mg/dL (IC 95% 49.1-63.3) $p < 0.001$. Sin embargo, no hubo diferencia relacionada con el tiempo postrasplante ($p = 0.83$).

tabla 1, figura 1

En el grupo de RTR siete pacientes tuvieron una evolución postrasplante menor a los 6 meses. La positividad del Hp (57%) en estos pacientes fue comparable con los del grupo IRC (44%) mientras que en aquellos con más de seis meses de evolución postrasplante, la prevalencia de infección por Hp fue mayor (72%) y similar a la encontrada en sujetos sanos (74%). Al analizar los casos con menos de 12 y de 24 meses postrasplante renal la seroprevalencia de Hp fue de 64 y 69%, respectivamente. El número de sujetos infectados con 2 años de evolución postrasplante llegó a ser significativamente mayor que los encontrados en IRC ($p=0.05$) y casi igual que los DSF (74%).

Tabla 1. Seroprevalencia de *Helicobacter pylori* y urea sérica.

GRUPO	IRC* (n= 66)	RTR* (n=65)	DSF* (n=77)
Serología IgG anti-Hp (+)	29(44%)**	46(70%)	57(74%)
Uremia (mg/dL) Media \pm DS	157.5 \pm 68.2**	56.2 \pm 26.8**	Sin Datos

* IRC: Insuficiencia Renal Crónica, RTR: Receptores de Trasplante Renal, DSF: Donadores de Sangre Familiares. ** $p < 0.001$

Discusión

La infección por Hp está asociada con el desarrollo de gastritis y úlcera péptica^{1,36}, afecciones gastrointestinales que con frecuencia complican la evolución clínica de pacientes con IRC y RTR^{30,35}. Los informes de prevalencias de Hp en estos grupos de enfermos no han permitido establecer un patrón definitivo de asociación^{26,29,31-33}. Los datos controversiales que se han encontrado pueden ser un resultado de la variabilidad en la prevalencia de la infección entre las diferentes poblaciones de origen de los estudios, ya que en algunos no se incluyen grupos controles dentro de su diseño y por lo tanto está limitada su interpretación respecto a la prevalencia en casos con nefropatía. Por otro lado, la selección de los pacientes puede ser diferente e influir en la posibilidad de estar infectado, por ejemplo presencia o ausencia de síntomas digestivos, diferencias en tratamiento sustitutivo (hemodiálisis o diálisis peritoneal), nivel de uremia, o tiempo de evolución postrasplante. Finalmente, el método de investigación del Hp varía entre los estudios informados.

En este estudio se incluyeron tres grupos homogéneos en cuanto a la población de origen y se encontró que la prevalencia de anticuerpos IgG anti-Hp en candidatos a ser RTR con IRC, bajo tratamiento predominantemente de diálisis peritoneal, fue significativamente menor que en los RTR y en los DSF. Estos dos últimos grupos tuvieron resultados similares a los informados con anterioridad por otros autores para seroprevalencia de población mexicana en general². Los valores encontrados en RTR no apoyan las conclusiones de estudios previos que sugieren menor respuesta humoral en estos casos por el tratamiento inmunosupresor³³. Por otro lado, en relación con la baja seroprevalencia en IRC, existen dos trabajos hechos en México recientemente publicados en forma de resumen y que dan resultados opuestos de prevalencia de Hp por histopatología en pacientes con IRC. Rivera y colaboradores encontraron 70% de infección en casos en su gran mayoría asintomáticos digestivos³²; Mientras que Cruz y colaboradores informaron una asociación de tan sólo el 29% en una población

similar, excepto que la mayoría (76%) tenían síntomas ácido pépticos ²⁹. De acuerdo a estos datos y a nuestros resultados de baja prevalencia en IRC, es difícil atribuir solamente a la infección por Hp la mayor susceptibilidad para enfermedad ácido péptica en estos pacientes por lo que en las manifestaciones de dispepsia pudieran contribuir otros factores como los niveles elevados de pepsinógeno I encontrados en pacientes con pérdida de la función renal ³⁴ y los niveles incrementados de gastrina ³⁷, sin descartar que la urea pudiera tener un papel tóxico directo sobre la mucosa gastroduodenal.

La uremia se ha considerado como un factor "protector" contra la infección por Hp ²⁷. Esta bacteria es ácido tolerante ya que produce la enzima ureasa que le permite crear un microambiente en donde puede desarrollarse con normalidad (pH de 3.5 a 8.6) aún en presencia del pH intragástrico más ácido. Así pues, al elevarse los niveles de urea, el microambiente bacteriano se torna adverso, lo cual no le permite un normal desarrollo y sobrevivencia ¹⁰. Éstos cambios pueden ser el fundamento para explicar la menor seroprevalencia que se encontró en pacientes con IRC y niveles elevados de uremia. Posterior al trasplante de riñón y consecuente recuperación de la función renal, los pacientes analizados volvieron a recuperar la misma susceptibilidad de la población sana para ser infectados en un medio endémico y por lo tanto, la seroprevalencia se fue incrementando en el tiempo posterior al trasplante hasta ser significativamente diferente a la encontrada en IRC después de dos años. Este aumento en la prevalencia podría reflejar las elevadas tasas de infección que existen en nuestro país ^{2,3,38}.

Conclusiones

Los pacientes con insuficiencia renal crónica, presentaron una prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* menor a la esperada en la población general mexicana.

Posterior al trasplante de riñón, la frecuencia de IgG anti-Hp es similar a la presentada por sujetos sanos.

La urea parece desempeñar un papel "protector" contra Hp en el paciente con insuficiencia renal crónica terminal.

Bibliografía

1. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000;22(2):283-97
2. Dehesa M. Robles-Díaz G. García M. et-al Seroepidemiología de *Helicobacter pylori* (Hp) en la República Mexicana. *Rev Gastroenterol Mex* 1996;57(supl 3):319
3. López L. Fernández C. Robles-Díaz G et-al. Infección por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico en México. Un reto para la prevención y el control poblacional. *Rev Gastroenterol Mex* 1997;62(1):22-28
4. Bardhan P. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25:973-8
5. Peterson W. Graham D. *Helicobacter pylori*. En: Feldman M. Scharschmidt B. Sleisenger M editores. *Gastrointestinal and liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 6ta ed USA: W.B. Saunders Company;1998 p. 605-19
6. McGee D. Mobley H. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2000;16:24-31
7. Windsor H and O'Rouke J. Bacteriology and Taxonomy of *Helicobacter Pylori*. *Gastroenterol Clin of North Am* 2000;29(3):633-647
8. Villalobos JJ. Gastritis Crónica. En: Villalobos JJ. Valdovinos MA. Olivera MA editores. *Principios de Gastroenterología*. 1era ed. México: Mendez Editores;2000 p 325-32
9. Cohen H. Peptic ulcer and *helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin of north Am* 2000;29(4):775-87
10. Rektorschek M. Weeks D. Sachs G et-al. Influence of pH on Metabolism and Urease Activity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998;114:628-641
11. Scott D. Weeks D. Hong Ch et-al. The Role of Internal Urease in Acid Resistance of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998;114:58-70
12. Figueroa G. Acuña R. Troncoso M et-al. *Helicobacter pylori* infection in Chile. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25:983-9
13. Go M. Crowe Sh. Virulence and Pathogenicity of *helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin of North Am* 2000;29(3):649-69

14. Hessey SJ. Spencer J. Wyatt JI et-al. Bacterial adhesion and disease activity in Helicobacter associated chronic gastritis. Gut 1990;31:134-138
15. Yamaoka Y. Kikuchi S. El-Zimaity H et-al. Importance of Helicobacter pylori *oipA* in Clinical Presentation, Gastric Inflammation, and Mucosal Interleukin 8 Production. Gastroenterology 2002;123:414-424
16. Taylor D. The epidemiology of H. pylori infection. Epidemiol Rev 1991;13:42
17. Drumm B. Pérez-Pérez G. Blazer M et-al. Intrafamilial clustering of helicobacter pylori infection. N Engl J Med 1990;322:359-63
18. El-Zimaity H. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori with biopsy. Gastroenterol Clin of north Am 2000;29(4): 863-69
19. Midolo P. Marshall B. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: Urease Test. Gastroenterol Clin of north Am 2000;29(4):871-77
20. Abdalla A. Sordillo E. Hanzely Z. Insensitivity of the CLOtest for H. pylori, Especially in the Elderly.(carta) Gastroenterology 1998;115:243-44
21. Graham D. Klein P. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: ¹³C-Urea Breath Test. Gastroenterol Clin of north Am 2000;29(4) 885-93
22. Chey W. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: ¹⁴C Urea Breath Test. Gastroenterol Clin of North Am 2000;29(4): 895-901
23. Ho G. Windsor H. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: Polymerase Chain Reaction Tests. Gastroenterol Clin of North Am 2000;29(4) 903-915
24. Ho B. Marshall B. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori: Serologic Testing. Gastroenterol Clin of North Am 2000;29(4) 853-861
25. Bermejo F. Efficacy of four widely used techniques of the diagnosis of helicobacter pylori infection in gastric ulcer disease. Rev Clin Esp 2000;9 475-9
26. Misra V. Misra SP. Dwivedi M. Decreased sensitivity of the ultrarapid urease test for diagnosing Helicobacter pylori in patients with chronic renal failure. Pathology 1999;31(1) 44-6
27. Jaspersen D. Fassbinder W. Heinkele P. Significantly lower prevalence of Helicobacter pylori in uremic patients than in patients with normal renal function. J Gastroenterol 1995;30(5):585-8

28. Kang JY, Ho KY, Yeoh KG et-al. Peptic ulcer and gastritis in uraemia, with particular reference to the effect of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(8):771-8
29. Cruz MA, Jiménez G, Santiago M et- al. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Rev Gastroenterol Mex* 2001; 66(supl 2):200
30. Moustafa FE, Khalil A, Wahab A et-al. *Helicobacter pylori* and uremic gastritis: a histopathologic study and a correlation with endoscopic and bacteriologic findings. *Am J Nephrol* 1997;17(2):165-71
31. Ozgur O, Boyacioglu S, Ozdogan M et-al. *Helicobacter pylori* infection in haemodialysis patients and renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(2):289-91
32. Rivera M, Téllez A, Sánchez J et-al. Prevalencia del *Helicobacter pylori* en pacientes con insuficiencia renal crónica. *Rev Gastroenterol Mex* 2001; 66(supl 2):200-1
33. Yildiz A, Besisik F, Akkaya V et-al. *Helicobacter pylori* antibodies in hemodialysis patients and renal transplant recipients. *Clin Transplantation* 1999;13:13-16
34. Murakawa M. Influence of impaired renal function and *Helicobacter pylori* infection on serum pepsinogen concentrations. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1999;41(4):399-405
35. Abu NA, Rababaa M, Farsakh H. Symptomatic, endoscopic and histological assessment of gastrointestinal tract in renal transplant recipients. *Indian J Gastroenterol* 2001;20(1) 9-12
36. Borch K, Jonson KA, Petersson F et-al. Prevalence of Gastroduodenitis and *Helicobacter Pylori* Infection in a General Population Sample: Relations to Symptomatology and Life-style. *Dig Dis Sci* 2000;45(7):1322-9
37. Ciccotosto GD, Dawborn JK, Hardy KJ et- al. Gastrin processing and secretion in patients with end stage renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;8(9) 3231-8
38. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G et-al. A Community-Based Seroepidemiologic Study of *Helicobacter Pylon* Infection in Mexico. *JID* 1998;178: 1089-94