

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

ISSSTE

Hospital Regional "1º DE OCTUBRE"

**Detección del *Helicobacter Pylori* en Pacientes con Hemorragia
de Tubo Digestivo Alto.**

**Tesis de Postgrado para Obtener el
Diploma de Especialista en
CIRUGÍA GENERAL**

Presenta:

DR. JESÚS ALBERTO SANSÓN RÍOFRÍO

Asesor de Tesis:

DR. GERARDO DE JESUS OJEDA VALDÉS

Ciudad de México, Distrito Federal 30 de Junio 2006.

**Folio de Investigación:
201.2006**



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 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado



ISSSTE

Hospital Regional "1º DE OCTUBRE"



**Detección del *Helicobacter Pylori* en Pacientes con Hemorragia
de Tubo Digestivo Alto.**

**Tesis de Postgrado para Obtener el
Diploma de Especialista en
CIRUGÍA GENERAL**

Presenta:

DR. JESÚS ALBERTO SANSÓN RÍOFRÍO.

Asesor de Tesis:

DR. GERARDO DE JESUS OJEDA VALDÉS.

Ciudad de México, Distrito Federal 30 de Junio 2006.

**Folio de Investigación:
201.2006**

Dr. Alejandro Tort Martínez.

Profesor Titular del Curso de Cirugía General.
Hospital Regional "1º de Octubre" ISSSTE

Dr. Gerardo de Jesús Ojeda Valdés.

Asesor de Tesis
Profesor Adjunto del Curso de Cirugía General.
Coordinador de Capacitación Desarrollo e Investigación.
Hospital Regional "1º de Octubre" ISSSTE

M. En C. José Vicente Rosas Barrientos.

Jefe de Investigación.
Hospital Regional "1º de Octubre" ISSSTE

AGRADECIMIENTOS.

Primero que nada quiero agradecer a Dios por permitirme lograr todas y cada una de mis metas que me han permitido conservar la salud y la vida de mis semejantes en el ejercicio de mi profesión médica, y ahora quirúrgica.

A mi madre por darme la vida, y brindarme su cariño y apoyo incondicional en cada momento de mi vida aun sin siquiera pedírselo

A mi novia por su amor y comprensión en estos tres años de mi vida que me han permitido continuar adelante en mi formación profesional.

ÍNDICE

Páginas.

I.INTRODUCCIÓN.....	1 – 3.
II.RESUMEN.....	4.
III.SUMARY.....	5.
IV.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6.
V.MARCO TEÓRICO.....	7 – 22.
1. Microbiología.....	7 – 10
a. Genoma Bacteriano.....	8 – 9.
b. Tipificación Molecular del <i>H. pylori</i>	9.
c. Riobiotipificación.....	10.
d. RFLP.....	10.
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	11.
3. PATOGÉNESIS.....	12 – 17.
a. Gastrina y Somatostatina.....	14 – 15.
b. Secreción de Ácido y Pepsina.....	15.
c. Relación Causal de la Infección por <i>H. pylori</i> y la Enfermedad Ácido-Péptica.....	16.
d. Relación de la Infección por <i>H. pylori</i> y el consumo de AINE´s en la HTDA.....	16 – 17.
4. DIAGNÓSTICO.....	18 – 22.
a. Histología.....	18.
b. Cúltivo Bacteriano.....	19.
c. Prueba Rápida de la Ureasa.....	19 – 20.
d. Detección de Anticuerpos contra <i>H. pylori</i>	20 – 21.
e. Prueba de la Urea en el Aliento.....	21.
f. PCR-RFLP.....	22.
g. AP-PCR o RAPD.....	22.
h. Tipificación por Secuenciación de DNA.....	22.
i. Tipificación por PCR de Alelos Específicos.....	22.
IV. OBJETIVOS.....	23.
V. HIPÓTESIS.....	24.
VI. JUSTIFICACIÓN.....	25.

ÍNDICE

Páginas.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	26 – 27.
VIII. RESULTADOS.....	28 – 39.
IX. DISCUSIÓN.....	40 – 41.
X. CONCLUSIONES.....	42.
XI. RECOMENDACIONES.....	43.
XII. BIBLIOGRAFÍA.....	44 – 47.

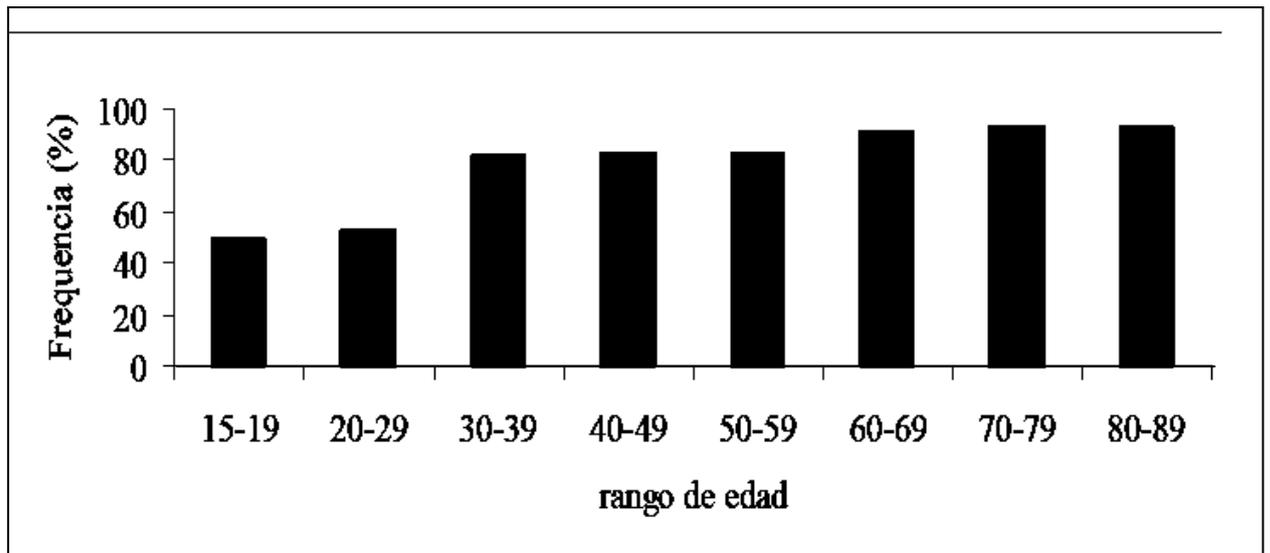
INTRODUCCIÓN.

El *Helicobacter pylori* fue descrito por primera vez en 1983 por Marshall y Warren como un bacilo Gram negativo, espiralado y multiflagelado, que coloniza la mucosa gástrica, y que está adaptado biológicamente para sobrevivir a la respuesta inmune local, así como a la exposición del ácido clorhídrico mediante la producción de ureasa ^{1, 2, 3}. Posteriormente fue implicado en la etiología de la enfermedad ácido-péptica ^{4, 5}, presentándose como el principal factor causal de la gastritis crónica inespecífica, de las úlceras duodenales y gástricas (en las cuales aparece en el 100 % y el 75 % de los casos respectivamente). Así mismo se ha descrito, su alta prevalencia en los pacientes con cáncer gástrico (adenocarcinoma y linfoma tipo MALT) ⁶.

Se estima que más del 50 % de la población mundial está infectada, y que hasta el 95 % de los pacientes con úlcera duodenal y el 70 % de aquellos con úlcera gástrica están colonizados por dicha bacteria ⁷.

El *Helicobacter pylori* es la bacteria patógena más común en el ser humano, su prevalencia varía notablemente de un país a otro, siendo del 30 al 50 % en los países desarrollados, y del 80 al 100 % en aquellos en vías de desarrollo, su índice de infección aumenta con la edad del portador ⁸ (su tasa de infección es del 10 % en los pacientes menores de 30 años y del 60 % en los mayores de 60 años) ⁹. La prevalencia más baja de infección por *Helicobacter pylori* se observa en poblaciones del norte de Europa, en japoneses y otras poblaciones asiáticas. Las tasas más altas se han encontrado en la India, países del África y América Latina ¹⁰ (Ver Gráfica No. 1.).

Gráfica 1. Prevalencia del *Helicobacter pylori* por edad.

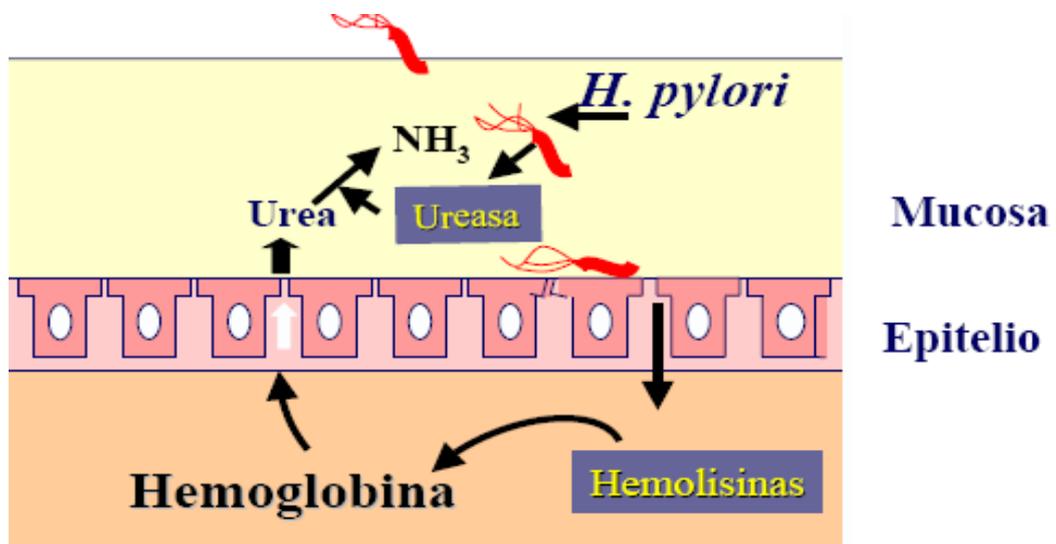


Arch Med Res. 34:60-63. 2003.

El ser humano es su huésped natural, y su vía de transmisión no es totalmente conocida, los datos derivados de los modelos geográficos y sociales sugieren la transmisión interhumana por vía fecal-oral y oral-oral, (a partir de su detección en la placa dentó-bacteriana, saliva y las heces) ^{3, 11-13}. Sin embargo, hay controversias sobre si la cavidad oral es un reservorio permanente, o si es solo una fuente de reinfección debido a que su reservorio natural es aún desconocido ^{14, 15}.

El *H. pylori* no posee capacidad invasiva, ya que no se observa en forma intracelular. Sin embargo, es capaz de provocar daño epitelial debido fundamentalmente a su enzima ureasa, que es una de las enzimas necesarias para la colonización de la mucosa gástrica (Ver Figura No. 1.) ¹⁶.

Figura No. 1. Mecanismo de acción del *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica.



Para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se han empleado diversas pruebas diagnósticas como son: Cúltivos microbiológicos, estudios histopatológicos, pruebas del aliento, de la ureasa, y serológicas como la detección de sus antígenos en sangre y heces, y más recientemente pruebas moleculares basadas en la detección de su DNA y RNA ⁹. Sin embargo, el estándar de oro continua siendo el aislamiento de la bacteria en cúltivos microbiológicos o su detección en preparados histológicos, ambos métodos provenientes de muestras de mucosa gástrica obtenidas a través de endoscopia. En el presente estudio se reporta la prevalencia de este microorganismo en nuestra Institución mediante el uso de pruebas serológicas en sangre periférica hechas en pacientes con hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA), como una alternativa al uso de endoscopia con el objetivo de disminuir costos en el diagnóstico y seguimiento de la infección por *H. pylori*.

RESUMEN.

Introducción. El *Helicobacter pylori* es un bacilo Gram negativo que coloniza la mucosa gástrica. Sus mecanismos específicos de transmisión siguen sin determinarse. Es el principal factor causal de la enfermedad ácido-péptica, el 95% de los pacientes con úlcera duodenal, el 70% con úlcera gástrica y el 100 % con gastritis crónica están colonizados. Se desconoce su prevalencia en los pacientes con HTDA.

Objetivos. Reportar la prevalencia de la infección por *Helicobacter* en los pacientes con HTDA, y las características demográficas, clínicas y endoscópicas de los enfermos.

Metodología: Se incluyeron 52 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de HTDA secundaria a enfermedad ulcerosa confirmada por endoscopia. Se excluyeron pacientes con malformaciones vasculares, várices esofágicas o neoplasias del tubo digestivo superior y sobreanticoagulación. A todos los pacientes se les aplicó una prueba serológica para diagnóstico de *Helicobacter*. Los datos se analizaron con medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados: Se obtuvieron 33 hombres y 19 mujeres con una edad promedio de 61.1 años. El 77 % de ellos fueron positivos a *Helicobacter*, el 62 % tuvo enfermedad ulcerosa como causa de sangrado.

Conclusiones: La infección por *H. pylori* es un factor de riesgo para el desarrollo de la úlcera péptica. Los pacientes que presentan *H. pylori* y uso de AINE's tienen mayor riesgo de presentar HTDA por enfermedad ulcerosa ³⁷. Es necesaria la erradicación del *H. pylori* para disminuir la recurrencia de HTDA.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*, HTDA, enfermedad ácido-péptica.

SUMMARY.

Introduction.

The *Helicobacter pylori* is a negative Gram bacillus that colonizes the gastric mucosa. Their specific mechanisms of transmission follow without determining themselves. It is main causal factor of the peptic ulcer disease, 95% of the patients with duodenal ulcer, 70% with gastric ulcer and 100 % with chronic gastritis are colonized by this. Its prevalence in the patients with upper gastrointestinal bleeding is unknown.

Objectives. To report the prevalence of the infection by *Helicobacter* in patients with upper gastrointestinal bleeding, and their demographic, clinical and endoscopic characteristics.

Methodology: Fifty two patients all of them older than 18 years with diagnosis of upper gastrointestinal bleeding secondary to peptic ulcer disease confirmed by endoscopy. Patients with arteriovenous malformation, esophageal varices, cancer and chronic anticoagulation were excluded. To all the patients a serologic test for diagnosis of *Helicobacter* was applied to them. The data were analyzed with measures of central tendency and dispersion.

Results: Thirty three men and 19 women with an age obtained themselves average of 61.1 years. Seventy seven per cent of them were positive to *Helicobacter*, 62 % had peptic ulcer disease like bleed cause of.

Conclusions: The infection by *H. pylori* is a factor of risk for the development of the peptic ulcer. The patients who present/display *H. pylori* and use of NSAID have greater risk of presenting/displaying upper gastrointestinal bleeding by peptic ulcer disease³⁷. The eradication of *Helicobacter pylori* is necessary to diminish the upper gastrointestinal bleeding recurrence.

KEY WORDS: *Helicobacter pylori*, upper gastrointestinal bleeding, peptic-ulcer disease.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

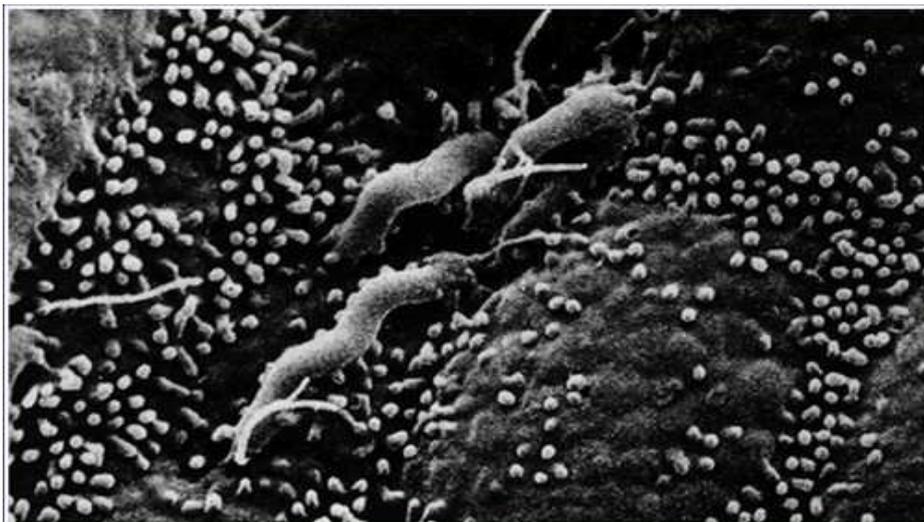
¿Cuál es la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en el servicio de cirugía general de los pacientes con Hemorragia de Tubo Digestivo Alto, y cuales son las características demográficas, clínicas, y endoscópicas de los mismos?

MARCO TEÓRICO.

Microbiología.

El *H. pylori* es un microorganismo Gram negativo, curvo, espiralado, y microaerófilo que mide aproximadamente 3.5 por 0.5 micrómetros, posee de cinco a seis flagelos en sus polos (Ver Figura No. 2.), que lo hacen altamente móvil, su velocidad de crecimiento es lenta requiriendo de cinco a siete días para poder apreciar sus colonias en medios de cultivo sólidos. Su cultivo en laboratorio es difícil ya que requiere de medios artificiales ricos en peptona, triptona, extracto de levadura, glucosa, y sales de cloruro y bisulfito de sodio suplementados con sangre de caballo, y en ocasiones con suero fetal bovino y concentraciones máximas de CO₂ del 10 %. Su característica bioquímica más sobresaliente es la abundante producción de la enzima ureasa, (que cataliza la hidrólisis de la urea en amonio y bióxido de carbono) necesaria para la colonización de la mucosa gástrica por este microorganismo ¹⁷.

Figura 2. Estructura del *H. pylori*.



Genoma Bacteriano.

En la actualidad se ha realizado la secuenciación del genoma completo de dos cepas de *H. pylori*: La cepa 26695 que fue aislada en el Reino Unido en 1987 de un paciente con gastritis y la cepa J99 aislada en Estados Unidos en 1994 de un paciente con úlcera duodenal. El cromosoma circular de la cepa 26695 contiene 1,667,867 pb y el de la J99 1,643,831 pb. Estos tamaños son similares al de *Haemophilus influenzae* y aproximadamente a una tercera parte del de *E. coli*. El promedio en el contenido de G + C es del 39 % en ambas cepas secuenciadas. Sin embargo 5 regiones en el genoma de la cepa 26695 y 9 en la J99 se han encontrado con diferente composición de G + C. La región 2 (con 35 % de G + C) de la cepa 26695 corresponde a la isla de patogenicidad *cag* asociada con la producción del antígeno CagA y la sobrerregulación de interleucina 8. Las otras 4 regiones no han sido bien caracterizadas experimentalmente. Sin embargo, la región 1 y 3 (con 33 % de G + C) contienen copias de la secuencia de inserción IS605, de los genes 5S RNAr y una secuencia repetida de 521 pb. Además, la región 1, contiene el gen *virB4*, el cuál codifica la proteína involucrada en la transferencia del DNA-T en *Agrobacterium tumefaciens* y en la secreción de la toxina de *Bordetella pertusis*. La región 4 (con 43 % de G + C) contiene fusionados los genes *rpoB* y *rpoC* que codifican para las subunidades β y β' de la RNA polimerasa. El gen *fusA*, el cuál codifica para el factor de elongación de la traducción EF-G está también asociado con esta región. Finalmente la región 5 (con 33 % de G + C) contiene dos sistemas de modificación/restricción. Ambos genomas contienen dos copias de los genes 16 S y dos juegos de los genes 5S-23S del RNA ribosomal, además la cepa 26695 contiene un gen extra del 5S RNAr. En contraste a otras bacterias los genes RNAr de *H. pylori* no están situados

continuamente en el cromosoma, sugiriendo que su regulación es más compleja que la de otros procariontes. Ambos genomas codifican para 36 especies de RNAs de transferencia, aparentemente localizados en las mismas regiones del mapa cromosomal en las dos cepas. Ninguna de las dos cepas contiene RNA de transferencia para asparagina y glutamina. Sin embargo, se han identificado genes homólogos a *gatABC* de *Bacillus subtilis* los cuales en *H. pylori* son los responsables de la amidación de glutamato a glutamina por la acción de la glutamil-RNA^t sintetasa y de aspartato a asparagina. Otras características que comparten ambas cepas, incluyendo la ausencia de un origen de replicación identificable, una longitud promedio de secuencias codificables, de donde se han detectado 1590 marcos de lectura abierta para la cepa 26695 y 1495 para la J99 representando el 90.8 y el 91 % del genoma respectivamente.

Tipificación Molecular del *H. pylori*.

El diagnóstico molecular y la tipificación de *H. pylori* pueden darnos información invaluable para estudios epidemiológicos y clínicos, así como para determinar la estructura genética de las poblaciones y entender la evolución del microorganismo. Técnicas sensibles y eficientes que nos permitan diferenciar los aislamientos clínicos son necesarias, para tales objetivos se han desarrollado técnicas moleculares basadas en el alto grado de variabilidad genómica entre las cepas de *H. pylori*.

Ribiotipificación.

El principio de este método está basado en la digestión del DNA cromosomal de diferentes cepas de *H. pylori* por endonucleasas de restricción seleccionadas tales como: *HindIII*, *HaeIII* y *DraI*. Subsecuentemente, tales patrones de digestión de los genes RNAr son visualizados por hibridación con sondas específicas de DNA o RNA marcadas radioactiva o no radiactivamente. Este método ha sido aplicado exitosamente para tipificar aislamientos de *H. pylori*.

Polimorfismo en la Longitud de Fragmentos de Restricción (RFLP).

El DNA cromosomal intacto es digerido por endonucleasas de restricción y separado por corrimiento en electroforesis en gel por campos pulsados (PFGE). Los mapas genéticos pueden ser construidos por hibridación con los fragmentos de restricción con sondas de DNA preparadas de genes conocidos.

EPIDEMIOLOGÍA.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la infección por *H. pylori* es cosmopolita, con una prevalencia mayor en los países en vías de desarrollo en donde hasta el 80 % de la población es endémica con una edad promedio de primoinfección de 10 años de edad ^{18, 19}. Sus mecanismos específicos de transmisión siguen sin determinarse, sin embargo, se postula que su infección ocurre de persona a persona por las vías oral-oral, fecal-oral e incluso a través de la saliva por la placa dentó-bacteriana ¹⁸. Además se han identificado factores de riesgo para su infección todos ellos relacionados con las carencias socioeconómicas del portador (malas prácticas de higiene, uso de agua contaminada, vivienda insalubre, hacinamiento, alto consumo de sal en la dieta, tabaquismo, y alcoholismo etc.), por lo que su infección se ha considerado como un indicador de pobreza ¹⁸, también se han implicado factores del huésped como la predisposición genética, el tipo de complejo mayor de histocompatibilidad y el tipo de antígeno Lewis. Se ha observado que la prevalencia del *H. pylori* es mayor en sitios donde el hacinamiento y las condiciones de higiene no son apropiadas como son: casas hogar, reclusorios, asilos y otros.

En un estudio seroepidemiológico realizado en 1997 en México, en donde se trabajó con 11,605 sueros procedentes de todos los estados de la República, los resultados mostraron que el 20 % de los niños de un año de edad ya presentaban anticuerpos contra *H. pylori* y que la seropositividad aumentó hasta un 50 % en los niños a los 10 años de edad, alcanzando el 80 % a los

20 y demostrando con ello que la infección por este microorganismo se adquiere en edades muy tempranas en nuestro país ¹⁹.

PATOGÉNESIS.

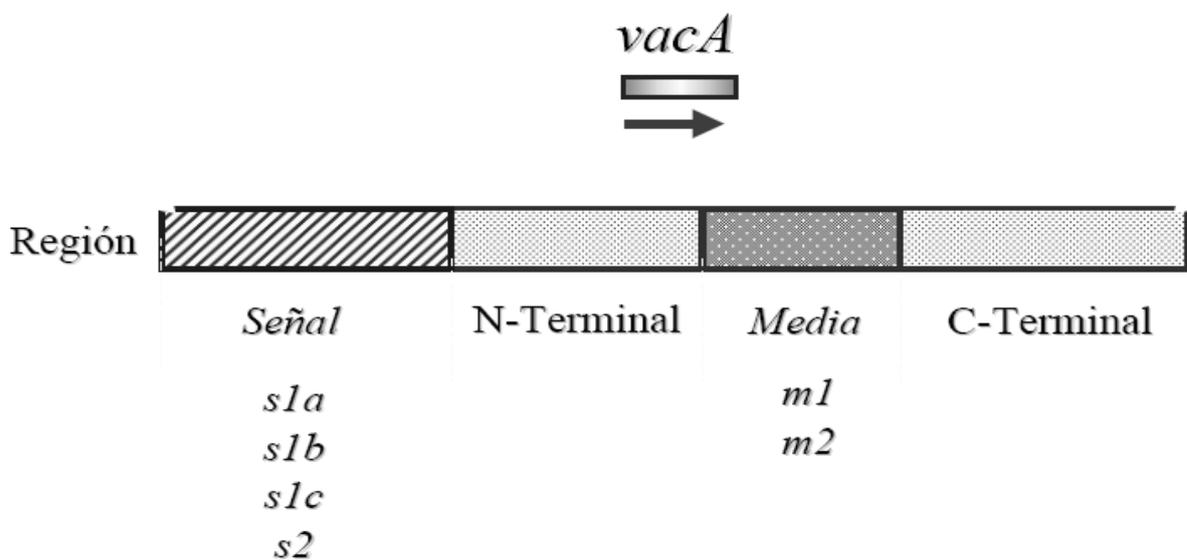
A pesar de la alta incidencia de la infección por *H. pylori* a nivel mundial, no todas las personas infectadas por esta bacteria desarrollan una enfermedad, al parecer el tipo de cepa bacteriana que se encuentra colonizando la mucosa gástrica tiene una función determinante en el desarrollo de la enfermedad ^{20 - 23}.

Se han propuesto varios mecanismos de virulencia para el *H. pylori* en la génesis de la enfermedad ácido-péptica, uno de ellos es la producción de la enzima ureasa ²³⁻²⁵, que constituye el 5 % del total de las proteínas que origina el microorganismo, esta tiene un peso molecular de 550 kDa y esta formada por dos subunidades (UreA y UreB), su función es alcalinizar el microambiente de la mucosa gástrica mediante la síntesis de amonio y bióxido de carbono a partir de la urea, permitiendo la migración del *H. pylori* a través de la capa de mucina para colonizar la superficie de la mucosa gástrica ²⁶⁻²⁷, produciendo con ello una respuesta inflamatoria e inmune localizada que finalmente va a lesionar el epitelio gástrico ^{20, 26, 28}.

Otro factor de virulencia importante es una proteína localizada en la cara externa de la membrana celular denominada Proteína Asociada a la Citotoxina (CagA, que es codificada por el gen *CagA* localizado en el extremo 3' de PAI - *Cag*), esta proteína tiene un peso molecular que varía de 120 a 140 kDa, y es altamente inmunogénica, su función se desconoce pero se ha demostrado su sobreexpresión en los pacientes con úlcera gástrica y duodenal (76 % y 87.5 %

respectivamente contra un 56.4 % de la dispepsia no ulcerosa) por lo que la expresión del gen *cagA* se ha considerado como un marcador de virulencia ^{27, 29, 30}. Además los pacientes infectados con cepas de *H. pylori* que sobréexpresan esta proteína, tienen una asociación mayor con el desarrollo de gastritis activa crónica, gastritis atrófica, úlcera péptica y un riesgo mayor de desarrollar adenocarcinoma o linfoma gástrico, por el contrario los pacientes infectados con cepas que no expresan esta proteína presentan patologías menos graves ^{26, 31}. Por ultimo la producción de la citotoxina vacuolizante (VacA) es otro factor de virulencia, responsable de la formación *in vivo* de vacuolas en células del epitelio gástrico que promueven la degeneración de la mucosa gástrica, se ha identificado a su subunidad B como la responsable del reconocimiento del receptor en la superficie de células de la mucosa gástrica ³²⁻³⁴ (Ver Figura No. 3.).

Figura 3. Representación esquemática de la estructura del gen *vacA* del *H. pylori*.



J. Biol. Chem. 1995; 270:17771-7.

Además de lo anterior la distribución topográfica del *H pylori* dentro de la mucosa gástrica es otro factor importante en la génesis de la enfermedad ácido-péptica que puede determinar el resultado patológico de la gastritis por ejemplo, los sujetos con gastritis predominantemente antral tienden a presentar una secreción normal o elevada de ácido clorhídrico que al parecer incrementa el riesgo de desarrollar una úlcera duodenal, mientras que los pacientes colonizados en la mucosa del cuerpo gástrico tienden a desarrollar inflamación que puede derivar en gastritis atrófica, que a su vez. La infección por *H. pylori* puede causar hipergastrinemia prolongada con un incremento secundario en el número y masa de células parietales.

Gastrina y Somatostatina.

El ver, oler y degustar los alimentos es estímulo suficiente para la secreción de ácido clorhídrico por parte de las células parietales. La primera fase de la secreción gástrica o fase cefálica es mediada a través del nervio vago y su neurotransmisor la acetilcolina. Sin embargo, el principal estímulo para la secreción de ácido gástrico ocurre cuando la comida entra al estómago y sus proteínas estimulan a las células G productoras de gastrina. Una vez liberada esta hormona pasa a la circulación sistémica y estimula a las células parietales en el cuerpo gástrico para secretar ácido clorhídrico, cuando la concentración de ácido aumenta en el antro, éste ejerce un mecanismo de autorregulación negativa para inhibir la secreción del mismo y evitar lesiones en la mucosa gástrica o duodenal a través de la liberación de somatostatina, además de lo anterior cuando las proteínas y la grasa contenida en los alimentos junto con el

ácido gástrico entran al duodeno estimulan la liberación de colecistoquinina, la cuál inhibe la liberación de gastrina por estimulación de la somatostatina.

La infección por *H. pylori* produce anomalías importantes en la secreción de estas hormonas por el antro gástrico, estas anomalías tienen consecuencias importantes en la fisiología gástrica y por ende en la génesis de la enfermedad ulcerosa. Se ha observado que los sujetos infectados por *H. pylori* cursan con hipergastrinemia prolongada con un incremento secundario en el número y masa de células parietales favoreciendo con ello la enfermedad ulcerosa. Este incremento en gastrina circulante se debe sobre todo a un incremento en la G - 17, que se origina principalmente en la mucosa en el antro, en donde predomina la infección por *H. pylori*. La erradicación de la infección produce una remisión completa de la hipergastrinemia.

Secresión de Ácido y Pepsina.

La producción pico de ácido basal, estimulada por el PLG y la pentagastrina, es significativamente más elevada en pacientes con *H. pylori* y úlcera duodenal que en los sujetos sanos, *H. pylori* negativos. La producción basal de ácido en pacientes con *H. pylori* y úlcera duodenal disminuye significativamente tras la erradicación de *H. pylori*. La producción de ácido estimulada por el PLG se incrementa seis veces en los pacientes infectados por *H. pylori* con úlcera duodenal, pero cae 66 % al mes y vuelve a lo normal al año de la erradicación de *H. pylori*. Estos cambios en la secreción de ácido se acompañan con cambios similares en la producción de pepsina. Estas observaciones respaldan la hipótesis de que la infección por *H. pylori* daña el control inhibitorio de la secreción de ácido gástrico, que es mediada en gran parte por la

somatostatina. El incremento en la secreción de ácido gástrico puede dar como resultado un incremento en la carga de ácido duodenal y la aparición de una duodenitis subsiguiente a la colonización por ulceración debida a *H. pylori*.

Relación Causal de la Infección por *H. pylori* y la Enfermedad Ácido-Péptica.

Se basa en tres argumentos principales: Los estudios epidemiológicos que demuestran la alta prevalencia de la infección en enfermos ulcerosos, estudios clínicos que evidencian la disminución drástica de las recidivas y complicaciones propias de la enfermedad tras la erradicación del microorganismo y los estudios experimentales que reproducen las características de la enfermedad *in vitro* y en modelos animales por los mecanismos antes mencionados.^{2, 4-5, 8, 10}

La complicación más común de la enfermedad ácido-péptica es la hemorragia de tubo digestivo alto que suele presentarse hasta en el 25% de los casos³⁶, en donde se reporta una prevalencia del *H. pylori* que varía del 39.3 % al 85 % dependiendo de la población en estudio³⁶⁻³⁸.

Relación de la Infección por *H. pylori* y el consumo de AINE`s en la HTDA.

La prevalencia de la infección por *Helicobacter* varía de país a país dependiendo de las condiciones socioeconómicas del mismo. A pesar de esto, es bien conocido que su tasa de infección se incrementa con la edad de los pacientes por lo que es difícil tener estudios que expresen directamente la relación entre este microorganismo y el uso de AINE`s en los pacientes con HTDA^{8, 9, 20, 30}.

Los estudios realizados sobre *H. pylori* y la ingesta de AINE`s en la HTDA eran controversiales hasta hace 5 años no demostrando una relación clara entre estos dos factores y la presencia de sangrado. Hoy en día se sabe que la

presentación simultanea de los mismos dan pie a un efecto sinérgico que potencia el riesgo de hemorragia de tubo digestivo alto en comparación a cuando presentan de forma aislada en este grupo de pacientes ^{4, 36-38}.

DIAGNÓSTICO.

Al igual que en cualquier otra condición, el diagnóstico es esencial antes de iniciar el tratamiento. Hay varias técnicas de diagnóstico disponibles. Los métodos empleados para el diagnóstico involucran pruebas invasivas y no invasivas, cualquiera de estas pruebas son de alta especificidad y sensibilidad.

Los métodos invasivos son pruebas realizadas en el hospital que emplean biopsias gástricas tomadas en endoscopia para realizar; pruebas histológicas, de cultivo bacteriano y la prueba rápida de ureasa (CLO Test).

Histología.

Las pruebas endoscópicas gástricas de antro o de cuerpo se fijan en formalina, y se tiñen con hematoxilina y eosina, Warthin-Starry o tinción modificada de Giemsa para su estudio histopatológico. Estos métodos cuentan con una alta sensibilidad y especificidad para la identificación de *H. pylori* (> 90 %), pero se requiere de un histopatólogo experimentado. Para el endoscopista es un procedimiento de rutina obtener biopsias de la mucosa durante el procedimiento endoscópico. La biopsia proporciona información relacionada con la severidad de la gastritis (grado de infiltración de células polimorfonucleares y degeneración celular) y la posible presencia de alteraciones premalignas, tales como la metaplasia intestinal o displasia de la mucosa gástrica^{20, 21}.

Cúltivo Bacteriano.

Las biopsias gástricas se colocan en un medio de transporte de Stewart, en un caldo *Brucella* o solución salina isotónica estéril. Dentro de las horas siguientes se inoculan en medios selectivos suplementados con sangre de caballo o polienriquecidos (medio que tiene factores y cofactores para el desarrollo de microorganismos fastidiosos) y antibióticos. Las placas se incuban con 5 % de O₂, 10 % de CO₂ y 85 % de N₂ (condiciones de microaerofilia) a 37 ° C durante 5 a 7 días.

La identificación del microorganismo se hace a través de su morfología colonial tinción de Gram y características bioquímicas (catalasa, oxidasa y ureasa positivas). La especificidad y sensibilidad de esta prueba es del 90 % y 95 % respectivamente, pero tiene el inconveniente de que el *H. pylori* es una bacteria difícil de cultivar, además de ser un método es prolongado y costoso. Incluso en laboratorios competentes hay una considerable incidencia de fallas en la recuperación del microorganismo. Sin embargo, este método es indispensable para determinar la susceptibilidad antimicrobiana de la bacteria, y para la extracción de DNA para el uso de técnicas moleculares.

Prueba Rápida de la Ureasa.

Esta prueba depende de la potente enzima ureasa producida por *H. pylori*, que hidroliza la urea en amonio y CO₂. Se coloca una biopsia gástrica en el centro de la prueba CLO test (disponible comercialmente). Un resultado positivo se indica por un cambio en el color indicador de pH, de amarillo a rosa mexicano, en el término de minutos a 1 hora como máximo. Pueden presentarse

resultados positivos falsos por la presencia de otros microorganismos productores de ureasa (*estreptococos*, *Proteus sp.*).

Todos estos métodos basados en biopsias pueden proporcionar resultados falsos negativos si se toman biopsias sólo de antro durante la semana siguiente de haber tomado inhibidores de bomba de protones, antibióticos o sales de bismuto. En estos casos deberá tomarse también biopsias de cuerpo del estómago. Las pruebas diagnósticas no invasivas para *H. pylori* son métodos disponibles en la primera atención y estas comprenden; la detección de anticuerpos contra *H. pylori* en el suero del paciente y la prueba de urea en el aliento.

Detección de Anticuerpos contra *H. pylori*.

La detección de anticuerpos IgG contra *H. pylori*, en una muestra de suero es realizada por el método de ELISA, es especialmente útil para detectar la infección por esta bacteria en los pacientes. Pueden presentarse resultados falsos negativos sobre todo en niños, ancianos y sujetos inmunocomprometidos que no han desarrollado una respuesta inmunológica adecuada a la infección. La serología juega un papel limitado en la confirmación de la erradicación de *H. pylori*, ya que en la mayoría de los pacientes, lleva de 6 a 12 meses para que el título de inmunoglobulina G descienda al 50 % (porcentaje tomado generalmente como indicador de erradicación) o menos del valor de pretratamiento. Todas las pruebas serológicas (sobre todo si son comerciales) deberán de evaluarse en forma independiente en la población a estudiar, mediante pruebas contra un panel de sueros de pacientes *H. pylori* negativos (control) de la misma población para establecer el valor de corte, ya que los

valores de corte proporcionados por el fabricante con frecuencia no son válidos. La prueba con saliva para *H. pylori* no es tan sensible ni tan específica como las basadas en suero y la prueba con jugo gástrico esta en espera de validación adicional.

Prueba de la Urea en el Aliento.

Estas pruebas utilizan isótopos C13 (no radioactivo) y C 14 (radioactivo), son fáciles de realizar, seguras, de alta sensibilidad (95 %) y especificidad (100 %). La prueba de aliento en urea implica la recolección de una muestra de aliento antes y otra 30 minutos después de beber una solución con isótopos C13 o C14. Si *H. pylori* está presente, su enzima ureasa hidrolizará la urea en CO₂ 13 o 14 que finalmente será excretada en el aliento. Pueden presentarse resultados falsos negativos si la prueba se hace dentro de la semana siguiente de haber tomado inhibidores de la bomba de protones, antibióticos y sales de bismuto, o después de una cirugía gástrica. Hasta ahora, la prueba de urea con C13 está disponible para pacientes seleccionados, pero pronto saldrá al mercado. La prueba de urea en el aliento es la opción para confirmar la erradicación de *H. pylori* y ésta debe hacerse como mínimo un mes después de contraindicaciones para su uso, ni límites al número de pruebas que pueden aplicarse a cualquier individuo.

PCR-RFLP.

Los fragmentos de DNA son primero amplificados usando PCR con iniciadores generados a partir de genes conocidos, seguido por digestiones con enzimas 9 de restricción. Las cepas de *H. pylori* se pueden diferenciar con esta técnica utilizando los genes de las ureasas incluyendo a *ureA*, *ureB*, *ureC* y *ureD*.

AP-PCR o RAPD.

Esta técnica involucra amplificaciones al azar de fragmentos de DNA con iniciadores de secuencias de nucleótidos diseñados arbitrariamente. Los perfiles de fragmentos de DNA amplificados azarosamente pueden discriminarse entre las cepas probadas.

Tipificación por Secuenciación de DNA.

Este método esta basado en la amplificación por PCR de genes conocidos, que son polimórficos y comunes para todas las cepas de *H. pylori*. Subsecuentemente, las secuencias de nucleótidos de los fragmentos amplificados de diferentes aislamientos son determinadas y comparadas por la secuenciación directa del DNA.

Tipificación por PCR de Alelos Específicos.

Este método ha sido recientemente desarrollado para detectar cepas "ulcerogénicas" basado en regiones representativas de los genes *vacA* y *cagA* de las cepas de *H. pylori*. Se utilizan iniciadores específicos que son generados de regiones individuales para caracterizar de alelos específicos del gen a

estudiar (por ejemplo para *vacA* el tipo de alelo de secuencia señal s1a, s1b, s2 y región media m1 y m2).

OBJETIVOS.

Objetivo primario.

- a) Reportar la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en los derechohabientes del " H. R. 1º de octubre " que fueron ingresados al servicio de cirugía general (Hospitalización) con el diagnóstico HTDA.

Objetivos secundarios.

- a) Reportar las características demográficas, clínicas, y endoscópicas de cada grupo de pacientes y relacionarlas con la infección por *H. pylori*.
- b) Reportar la vinculación entre las diferentes causas de HTDA y la presencia de *H. pylori*.
- c) Reportar el número de pacientes infectados con *H. pylori* que reciben tratamiento de erradicación durante su internamiento.

HIPÓTESIS.

Hipótesis.

La frecuencia de hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA) secundaria a enfermedad ulcerosa es mayor en los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* en un 60 %, que en aquellos que no se encuentran colonizados por dicha bacteria.

Hipótesis nula.

La frecuencia de hemorragia de tubo digestivo alto (HTDA) secundaria a enfermedad ulcerosa **NO** es mayor en los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* en un 60 % que en aquellos que no se encuentran colonizados por dicha bacteria.

JUSTIFICACIÓN.

El descubrimiento de que el *H. pylori* está implicado en diferentes patologías gastrointestinales, representó un cambio conceptual en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa y sus complicaciones siendo necesario reportar la prevalencia de este microorganismo como agente causal de HTDA.

El poder contar con un perfil clínico para esta enfermedad, así como probar la utilidad de métodos diagnósticos no invasivos, permitirá normar conductas en procesos de diagnóstico y terapéuticos lo que mejorará de manera directa la atención de estos pacientes así como el uso racional de los recursos del hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente estudio fue transversal, observacional y descriptivo con duración de un año (julio de 2005 a julio de 2006). Los criterios de inclusión, exclusión y eliminación fueron los siguientes:

Criterios de Inclusión.

- Ser derechohabientes del ISSSTE.
- Internados en el Servicio de Cirugía General por más de 24 hrs.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Con diagnóstico endoscópico de HTDA a su ingreso.
- Con prueba serológica para *H. pylori* en sangre capilar.

Criterios de Exclusión.

- HTDA secundaria a malformaciones vasculares, várices esofágicas o neoplasias gastrointestinales.
- Sobreanticoagulación.

Criterios de Eliminación.

- Ausencia del reporte escrito de endoscopia o serología.
- Pacientes que fallecieron a su ingreso.

Todos los estudios endoscópicos fueron realizados por médicos adscritos del servicio de endoscopia de nuestro hospital con un gastroscopio Olympus serie XQ-20, o un gastrovideoendoscopio Olympus Evis 100. Todas las pruebas serológicas para diagnóstico de *H. pylori* fueron realizadas e interpretadas por el investigador principal.

El análisis estadístico se realizó con medidas de frecuencia, tendencia central y de dispersión, y para comparación chi cuadrada en caso de variables cualitativas. Los diagnósticos endoscópicos fueron agrupados por grupo de pacientes (infectados y no infectados), así como por causa de sangrado (enfermedad ulcerosa y no ulcerosa). También se tomo en consideración el

número de pacientes que consumían AINE´s al momento de su ingreso como factor de riesgo para la HTDA. Sin embargo, no fue posible reportar el tipo de AINE´s y el tiempo de ingesta de los mismos por no referir los pacientes dichos datos, por esto no fue posible relacionar el consumo de estos medicamentos con la frecuencia de infección. Este protocolo fue autorizado por el comité de ética e investigación del hospital.

RESULTADOS.

En el periodo de realización de este estudio se incluyeron un total de total de pacientes 52, de los cuales 33 fueron hombres y 19 mujeres con una edad de 61.1 años (Desviación estándar 10.1), el 77 % de ellos fueron positivos a *H. pylori* mientras que el 23 % fueron negativos a esta prueba. La prevalencia de *Helicobacter* en el total de nuestros pacientes fue del 77 %, siendo casi del doble en el grupo de hombres en comparación con los pacientes del sexo femenino (Ver Cuadro No. 1, y No. 2.).

Cuadro No. 1. Presencia de infección por *H. pylori* de acuerdo a resultados de la y estratificados por género.

Género	Infectados	No Infectados	Total
Hombres	26 (50 %)	7 (13 %)	33 (63 %)
Mujeres	14 (27 %)	5 (10 %)	19 (37 %)
Total	40 (77 %)	12 (23 %)	52 (100 %)
N	40 (77 %)	12 (23 %)	52 (100 %)

El 85 % del total de nuestros pacientes se encontraban tomando algún tipo de AINE de forma crónica al momento de su ingreso al servicio urgencias de este hospital, ya fuera por prescripción médica o bien por automedicación. Las causas más frecuentes fueron radiculopatias nerviosas, osteoartrosis, cefaleas y lumbalgias entre otras de menor frecuencia. Al ingreso a piso de cirugía general todos los pacientes ya habían sido evaluados endoscópicamente para determinar el sitio y la causa de la HTDA, utilizando las clasificaciones endoscópicas de Forrest, Sakita y Johnson en los casos de enfermedad ulcerosa (para determinar la probabilidad de sangrado, la fase de cicatrización de la úlcera y su localización anatómica en el tubo digestivo), en aquellos casos en los que la hemorragia fue consecuencia de esofagitis se utilizó la clasificación de Savary-Miller, mientras que las gastritis fueron clasificadas en base a los diagnósticos endoscópicos en: Gastritis erosivas, reflujo duodenogástrico, gastritis crónica y bulboduodenitis.

Además de los diagnósticos anteriores se reportaron seis pacientes con úlcera gástrica perforada a cavidad abdominal que requirieron tratamiento quirúrgico de urgencia, en cuyo caso se les aplicó la prueba diagnóstica en su postoperatorio mediato. También se reportaron tres casos con úlceras tipo II de la clasificación de Johnson (cuerpo gástrico y región prepilórica), y un caso de metaplasia intestinal completa asociada a *Helicobacter pylori* (Ver Cuadro No. 3 y No. 4).

Cuadro No. 2. Diagnóstico endoscópico del total de pacientes.

Género	GE, RD, y BD*	Pangastritis	GC, ERGE y HH*	Metaplasia Intestinal	Total		
Mujeres	4	3	1	1	9		
Hombres	9	1	1	0	11		
N	13	4	2	1	20		
	Úlcera Duodenal		Úlcera Gástrica				
	Con sangrado	En Cicatrización	Con sangrado	En Cicatrización	Perforada Gástrica	Johnson Tipo II	
Mujeres	5 (Ia*), 2 (IIb*)	0	0	2 (A1)	1	0	10
Hombres	1 (Ia), 2 (IIb)	5 (A1*)	3 (IIb)	3 (A1)	5	3	22
N	10	5	3	5	6	3	32
Total	52						

* Gastritis erosiva, reflujo duodenogástrico, bulboduodenitis.

* Gastritis Crónica, enfermedad por reflujo gastroesofágico y hernia hiatal.

* Ia. Grado de la clasificación de Forrest para la hemorragia de tubo digestivo alto.

* IIb. Grado de la clasificación de Forrest para la hemorragia de tubo digestivo alto.

* A1. Grado de la clasificación de Sakita para la hemorragia de tubo digestivo alto.

Cuadro No. 3. Diagnóstico endoscópico del total de pacientes.

Diagnóstico	Femenino	Masculino	
GE, RD,BD	4	9	13
Pangastritis	3	1	4
GC, ERGE Y HH	1	1	2
Metaplasia Intestinal	1	0	1
Úlcera Duodenal con Sangrado	7	3	10
Úlcera Duodenal en Cicatrización	0	5	5
Úlcera Gástrica con Sangrado	0	3	3
Úlcera Gástrica en Cicatrización	2	3	5
Perforada Gástrica	1	5	6
Johnson Tipo II	0	3	3
TOTAL	19	33	52

* Gastritis erosiva, reflujo duodenogástrico, bulboduodenitis.

* Gastritis Crónica, enfermedad por reflujo gastroesofágico y hernia hiatal.

Los diagnósticos endoscópicos de los pacientes infectados por *H. pylori* fueron agrupados y distribuidos de la misma forma que aquellos del grupo total de pacientes, observándose una frecuencia similar de cada uno de los diagnósticos hechos por endoscopia entre ambos grupos (Ver Cuadro No. 5.), de la misma forma se agruparon los diagnósticos endoscópicos de los pacientes con HTDA que fueron negativos a la prueba diagnóstica de Acceava^{MR} (Ver Cuadro No. 6.).

Cuadro No. 4. Diagnóstico endoscópico de los de pacientes infectados por *H. pylori*.

Género	GE, RD, y BD*	Pangastritis	GC, ERGE y HH*	Metaplasia Intestinal	Total		
Mujeres	2	3	1	1	7		
Hombres	4	1	1	0	6		
N	6	4	2	1	13		
	Úlcera Duodenal		Úlcera Gástrica				
	Con sangrado	En Cicatrización	Con sangrado	En Cicatrización	Perforada Gástrica	Johnson Tipo II	
Mujeres	4 (Ia *)	0	0	2 (A1)	1	0	7
Hombres	1 (Ia), 2 (IIb)	5 (A1)	3 (IIb)	3 (A1)	4	2	20
N	7	5	3	5	5	2	27
Total							40

* Gastritis erosiva, reflujo duodenogástrico, bulboduodenitis.

* Gastritis Crónica, ERGE y HH.

* Ia. Grado de la clasificación de Forrest para la hemorragia de tubo digestivo alto.

* IIb. Grado de la clasificación de Forrest para la hemorragia de tubo digestivo alto.

* A1. Grado de la clasificación de Sakita para la hemorragia de tubo digestivo alto.

Cuadro No. 5. Diagnóstico endoscópico de los de pacientes infectados por *H. pylori*.

Diagnóstico	Femenino	Masculino	Total
GE, RD,BD	2	4	6
Pangastritis	3	1	4
GC, ERGE Y HH	1	1	2
Metaplasia Intestinal	1	0	1
Úlcera Duodenal con Sangrado	4	3	7
Úlcera Duodenal en Cizatrización	0	5	5
Úlcera Gástrica con Sangrado	0	3	3
Úlcera Gástrica en Cicatrización	2	3	5
Perforada Gástrica	1	4	5
Johnson Tipo II	0	2	2
TOTAL	14	26	40

* Gastritis erosiva, reflujo duodenogástrico, bulboduodenitis.

* Gastritis Crónica, ERGE y HH.

Sin embargo, llama la atención que aunque el grupo infectado por esta bacteria presentó una proporción similar de casos con respecto al total de pacientes se encontraron diagnósticos más complejos como fueron mayor número de úlceras Forrest Ia en duodeno tanto en el grupo de hombres como el de mujeres, mayor número de úlceras Forrest IIb en estómago y menor número de úlceras Sakita A1 en el grupo de mujeres, así mismo todos los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por úlcera gástrica perforada estaban infectados por *Helicobacter pylori*, además de presentarse dos casos de úlceras tipo II de Johnson en los pacientes del sexo masculino infectados por este báculo y un caso sugerente de metaplasia intestinal asociada a esta bacteria en el grupo de mujeres (Ver Cuadro No.6.).

Cuadro No. 6. Diagnóstico endoscópico de los de pacientes sin infección por *H. pylori*.

Género	GE, RD, y BD*	Pangastritis	GC, ERGE y HH*	Metaplasia Intestinal	Total		
Mujeres	2	0	0	0	2		
Hombres	5	0	0	0	5		
N	7	0	0	0	7		
	Úlcera Duodenal		Úlcera Gástrica				
	Con sangrado	En Cicatrización	Con sangrado	En Cicatrización	Perforada Gástrica	Johnson Tipo II	
Mujeres	1 (Ia *) 1 (IIb*)	0	0	0	1	0	3
Hombres	0	0	0	0	1	1	2
N	3	0	0	0	1	1	5
Total							12

* Gastritis erosiva, reflujo duodenogástrico, bulboduodenitis.

* Gastritis Crónica, ERGE y HH.

* Ia. Grado de la clasificación de Forrest para la hemorragia de tubo digestivo alto.

* IIb. Grado de la clasificación de Forrest para la hemorragia de tubo digestivo alto.

* A1. Grado de la clasificación de Sakita para la hemorragia de tubo digestivo alto.

Cuadro No. 7. Diagnóstico endoscópico de los de pacientes sin infección por *H. pylori*.

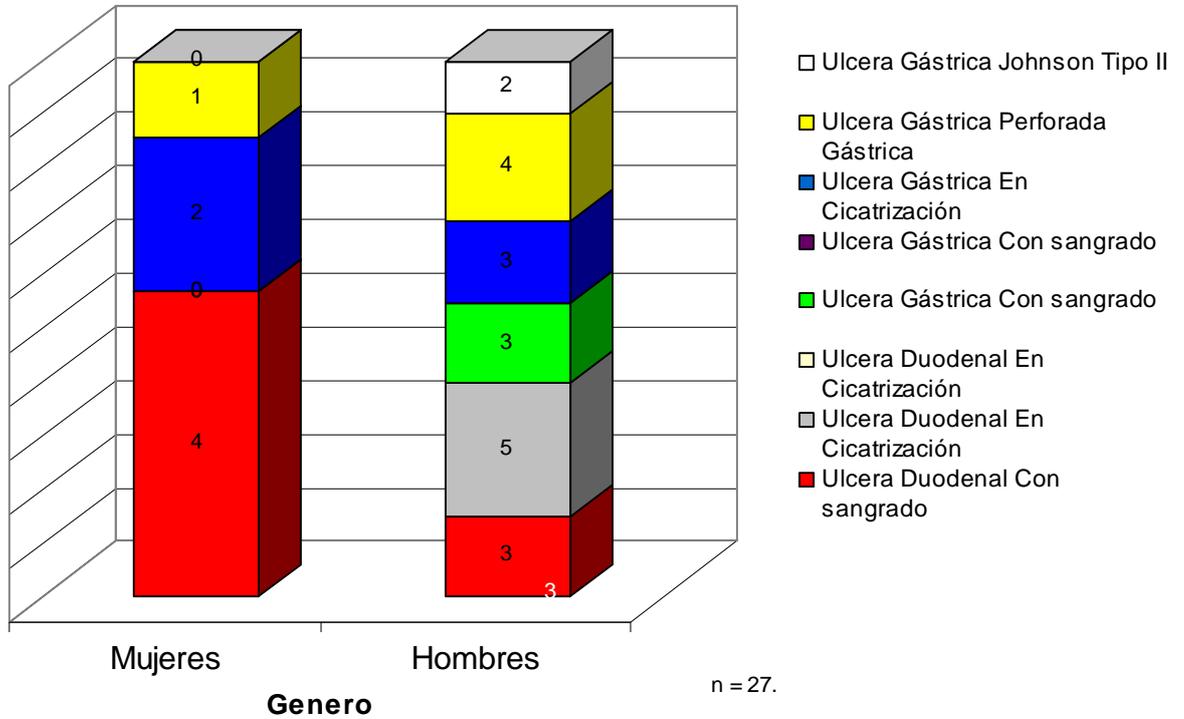
Diagnóstico	Femenino	Masculino	Total
GE, RD,BD	2	5	7
Pangastritis	0	0	
GC, ERGE Y HH	0	0	
Metaplasia Intestinal	0	0	
Úlcera Duodenal con Sangrado	2	0	2
Úlcera Duodenal en Cicatrización	0	0	
Úlcera Gástrica con Sangrado	0	0	
Úlcera Gástrica en Cicatrización	0	0	
Perforada Gástrica Johnson Tipo II	1	1	2
	0	1	1
TOTAL	5	7	12

* Gastritis erosiva, reflujo duodenogástrico, bulboduodenitis.

* Gastritis Crónica, ERGE y HH.

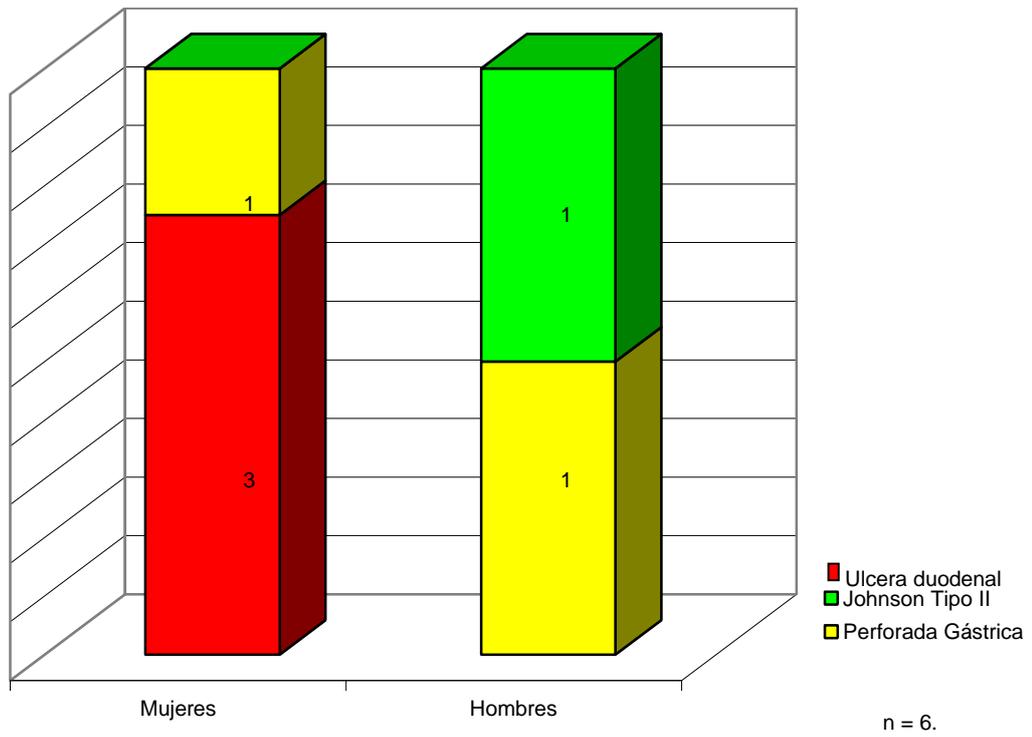
Por último cabe mencionar que fue mayor la frecuencia de todos los diagnósticos en los pacientes del sexo masculino que en los del sexo femenino tanto en el grupo de pacientes infectados como el de no infectados probablemente por que la mayoría de nuestros pacientes fueron hombres (Ver Gráficas No. 2 y No. 3), y que ningún paciente diagnosticado con *Helicobacter* recibió tratamiento de erradicación durante su internamiento.

Gráfica No. 2. Diagnósticos endoscópicos en pacientes infectados por *H. pylori*.
Gráfica 3. Diagnósticos endoscópicos en pacientes infectados por *H. pylori*.

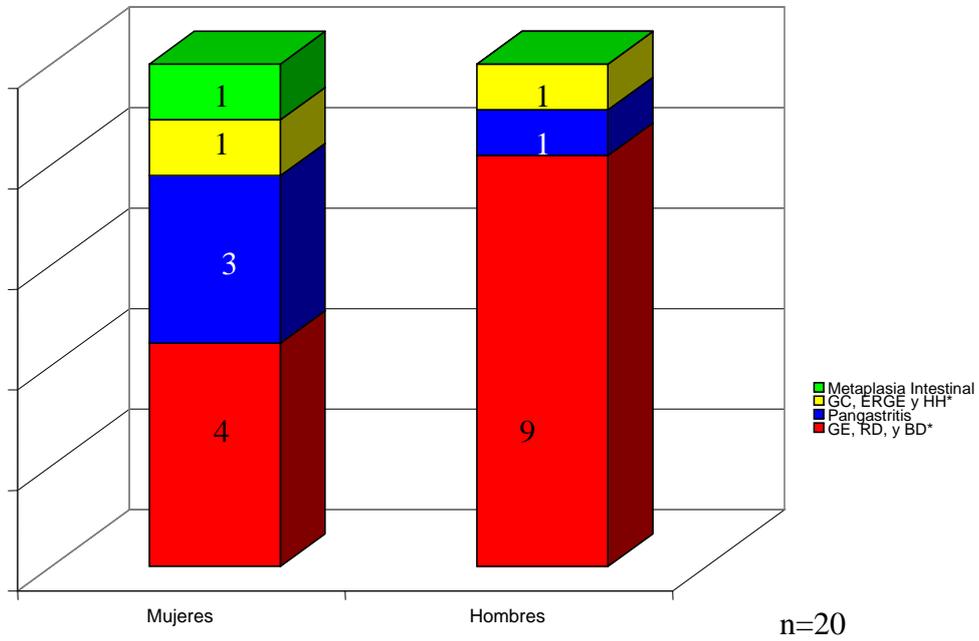


Gráfica No. 3. Diagnósticos endoscópicos en los pacientes sin infección por *H.*

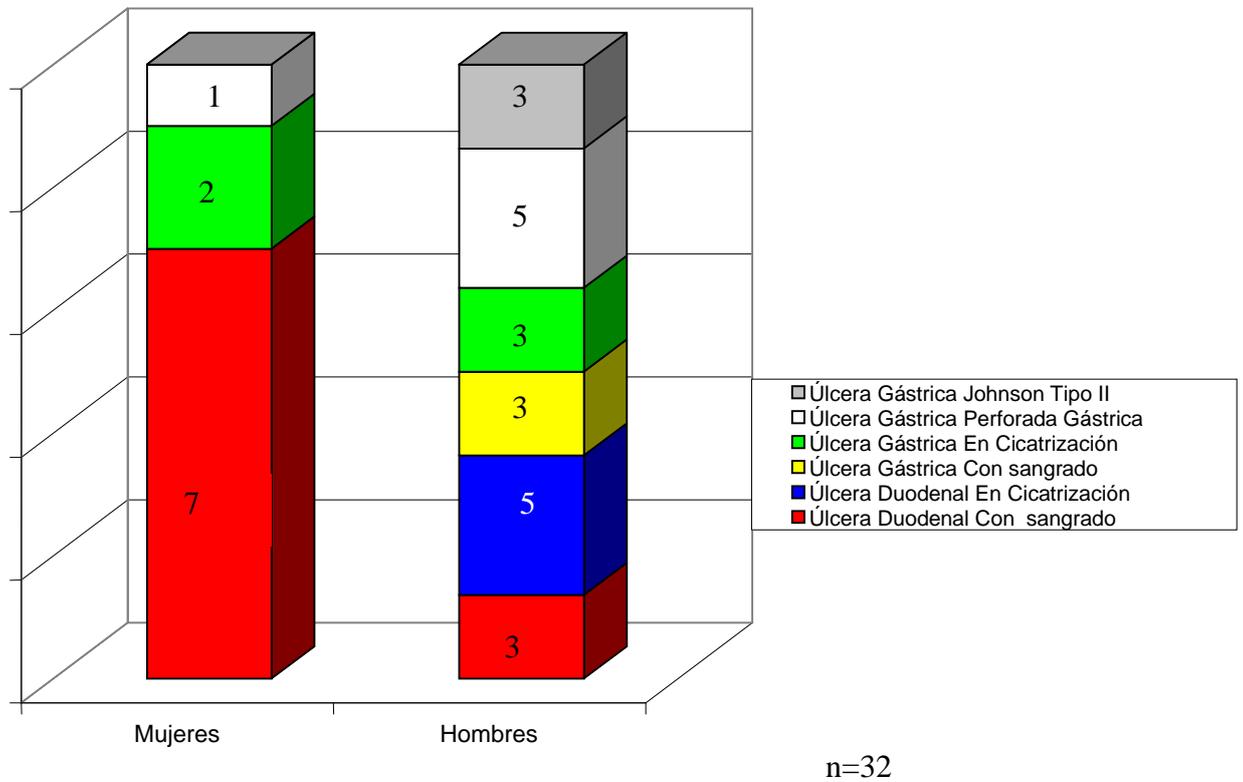
pylori.



Gráfica No. 4. Diagnósticos endoscópicos del total de pacientes enfermedad no ulcerosa.



Gráfica No. 5. Diagnósticos endoscópicos del total de pacientes enfermedad ulcerosa.



Cuadro No. 8. Factores de riesgo para HTDA.

Factor de Riesgo	RM (IC_{95%})	
Edad < 60 años.	0.3	(0.99 – 1.15)
Ingesta de AINE´s	4.5	(4.1 – 15.3)
Género Masculino	1.85	(0.59 – 2.1)

DISCUSIÓN.

La enfermedad ácido-péptica es un padecimiento crónico de larga evolución caracterizado por episodios agudos y recurrentes de dolor epigástrico. Su mortalidad es relativamente baja, pero su morbilidad es importante representando con ello un elevado costo económico y social para la nación. Su complicación más frecuente es la hemorragia de tubo digestivo alto que se presenta hasta en el 25 % de los pacientes, de los cuales recurren más del 50 % dentro del primer año posterior a la suspensión del tratamiento antiácido ³⁶, sus principales factores de riesgo son: Pacientes mayores de 65 años de edad, que consumen AINE's, y con colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* ³⁷. Lo cual es compatible con nuestros resultados donde el 85 % de los pacientes consumían AINE's, y el 77 % estaban infectados por *Helicobacter* con una edad promedio de 61.8 años.

La asociación estadística entre el consumo de AINE's y *Helicobacter* con la frecuencia de HTDA en la población geriátrica ha sido controversial en muchos estudios. Sin embargo, en un metanálisis publicado en la revista *Lancet* en el 2002 se demuestra que la presencia de ambos factores aumentan el riesgo de presentar enfermedad ulcerosa ³⁸, lo cual podría explicar el porqué 67.5 % de los pacientes infectados en nuestro estudio presentaron enfermedad ulcerosa en comparación con sólo un 33.3 % de los pacientes no infectados. Sin embargo, no se pudo relacionar el consumo de AINE's y *Helicobacter* con la frecuencia de HTDA en nuestro estudio por no tener información suficiente de la ingesta de estos medicamentos en nuestros pacientes, aunque nuestros resultados no difirieron a los publicados en la literatura ^{37,38}.

Además de lo anterior el 83 % de los pacientes con úlcera gástrica perforada, así como el 100 % de los pacientes con úlceras tipo II de Johnson y de metaplasia intestinal se presentaron en dicho grupo.

Es importante mencionar que la prevalencia del *H. pylori* en los pacientes con HTDA fue del 77 % lo cual se encuentra dentro de los rangos establecidos en la literatura médica a nivel internacional ^{8, 9}. Sin embargo cabe mencionar que la población que estudiamos no es representativa de la enfermedad en México por el proceso de selección, el origen geográfico y socioeconómico de los sujetos por lo que es necesario realizar estudios similares en el resto nuestro país para conocer el comportamiento de este problema de salud en México.

CONCLUSIONES.

- Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la úlcera péptica son: La ingesta de AINE's, edad mayor de 65 años y la infección por *H. pylori*^{3, 5, 6}.
- La población en riesgo de HTDA son los pacientes mayores de 60 años con enfermedades crónico-degenerativas y con ingesta crónica de AINE's¹⁰.
- Los pacientes que presentan infección por *H. pylori* y uso de AINE's tienen mayor riesgo de presentar HTDA por úlceras gástricas o duodenales activas en comparación con aquellos que presentan solo uno de estos factores.
- Es necesario erradicar la infección por *H. pylori* en los pacientes con HTDA para disminuir la frecuencia de un nuevo evento.
- En los pacientes de alto riesgo para HTDA que requieren tratamiento analgésico, es conveniente sustituir el uso de AINE's por inhibidores de la COX-2 y combinarlos con un inhibidor de la bomba de protones dependiendo del paciente.

RECOMENDACIONES.

- Realizar una evaluación endoscópica de la HTDA, y aplicar la prueba diagnóstica de Acceava^{MR} para *H. pylori* en todos los pacientes con hemorragia de tubo digestivo alto como parte de su tratamiento.
- Dar tratamiento de erradicación a todos los pacientes colonizados con *Helicobacter pylori*.
- Realizar seguimiento de la infección con la prueba de Acceva^{MR} para evitar la saturación del servicio de endoscopia de nuestro hospital.
- Suspender el uso de AINE's en los pacientes con HTDA que se encuentran infectados por *Helicobacter* o sustituirlos por inhibidores de la Cox-2.
- Realizar una valoración endoscópica en los pacientes con dispepsia que se encuentren consumiendo AINE's.
- Administrar a los pacientes que consumen AINE's un inhibidor de la bomba de protones para promover la citoprotección gástrica³⁷.

BIBLIOGRAFIA.

1. Warren JC, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983 Jun 4;1(8336):1273-5.
2. Calam J, Baron JH. ABC of the upper gastrointestinal tract: Pathophysiology of duodenal and gastric ulcer and gastric cancer. *BMJ*. 2001 Oct 27;323(7319):980-2.
3. Hatzifoti C, Roussel Y, Harris AG, Wren BW, Morrow JW, Bajaj-Elliott M. Mucosal immunization with a urease B DNA vaccine induces innate and cellular immune responses against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2006 Apr;11(2):113-22.
4. Elizalde JI, Mendez A, Gomez J, del Rivero M, Gironella M, Closa D, Quintero E, Pique JM Gastric mucosal blood flow changes in *Helicobacter pylori* infection and NSAID-induced gastric injury. *Helicobacter*. 2003 Apr;8(2):124-31.
5. Walsh J H, Peterson W L. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 984-91.
6. Shin A, Shin HR, Kang D, Park SK, Kim CS, Yoo KY. A nested case-control study of the association of *Helicobacter pylori* infection with gastric adenocarcinoma in Korea.
Br J Cancer. 2005 Apr 11;92(7):1273-5.
7. Blaser MJ, Parsonnet J. Parasitism by the "slow" bacterium *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. *J Clin Invest*. 1994 Jul;94(1):4-8.
8. Feldman RA, Eccersley AJ, Hardie JM. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio. *Br Med Bull*. 1998;54 (1) :39-53.
9. Weaver LT. Aspects of *Helicobacter pylori* infection in the developing and developed world. *Helicobacter pylori* infection, nutrition and growth of West African infants. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995 Jul-Aug;89 (4):347-50.
10. Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000 Sep;29(3):649-70.
11. Benitez ,Luis 2004 .Las estrategias del *Helicobacter pylori* . Acta Medica Grupo Angeles pp 49-51.

12. Vaira D, Holton J, Menegatti M, Gatta L, Ricci C, Ali A, Landi F, Moretti C, Miglioli M. Routes of transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Oct;30 Suppl 3:S279-85.
13. Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA, Axon AT, Tompkins DS, Dixon MF, Quirke P. PCR identification of *Helicobacter pylori* in faeces from gastritis patients. *Lancet*. 1993 Feb 13;341 (8842):447.
14. Li C, Ha T, Ferguson DA Jr, Chi DS, Zhao R, Patel NR, Krishnaswamy G, Thomas E. A newly developed PCR assay of *H. pylori* in gastric biopsy, saliva, and feces. Evidence of high prevalence of *H. pylori* in saliva supports oral transmission. *Dig Dis Sci*. 1996 Nov;41(11):2142-9.
15. Pytko-Polonczyk J, Konturek SJ, Karczewska E, Bielanski W, Kaczmarczyk-Stachowska A. Oral cavity as permanent reservoir of *Helicobacter pylori* and potential source of reinfection. *J Physiol Pharmacol*. 1996 Mar;47(1):121-9.
16. Madinier IM, Fosse TM, Monteil RA. Oral carriage of *Helicobacter pylori*: a review. *J Periodontol*. 1997 Jan;68(1):2-6.
17. Tsuda M, Karita M, Mizote T, Morshed MG, Okita K, Nakazawa T. Essential role of *Helicobacter pylori* urease in gastric colonization: definite proof using a urease-negative mutant constructed by gene replacement. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1994 Dec;6 Suppl 1:S49-52.
18. Thompson SA, Latch RL, Blaser JM. Molecular characterization of the *Helicobacter pylori* *uvr B* gene. *Gene*. 1998 Mar 16;209(1-2):113-22.
19. Cave DR. How is *Helicobacter pylori* transmitted? *Gastroenterology*. 1997 Dec;113(6 Suppl):S9-14.
20. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, Gomez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, Tapia-Conyer R, Munoz O. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis*. 1998 Oct;178(4):1089-94.
21. Atherton JC, Tham KT, Peek RM Jr, Cover TL, Blaser MJ. Density of *Helicobacter pylori* infection in vivo as assessed by quantitative culture and histology. *J Infect Dis*. 1996 Sep;174(3):552-6. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1997 Jan;112(1):92-9.

22. Atherton JC, Peek RM Jr, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 1997 Jan;112(1):92-9.
23. Atherton JC. The clinical relevance of strain types of *Helicobacter pylori*. *Gut*. 1997 Jun;40(6):701-3.
24. Fox JG, Correa P, Taylor NS, Thompson N, Fontham E, Janney F, Sobhan M, Ruiz B, Hunter F. High prevalence and persistence of cytotoxin-positive *Helicobacter pylori* strains in a population with high prevalence of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol*. 1992 Nov;87(11):1554-60.
25. Ge Z, Taylor DE. Contributions of genome sequencing to understanding the biology of *Helicobacter pylori*. *Annu Rev Microbiol*. 1999;53:353-87.
26. Jiang Q, Hiratsuka K, Taylor DE. Variability of gene order in different *Helicobacter pylori* strains contributes to genome diversity. *Mol Microbiol*. 1996 May;20(4):833-42.
27. Mai UE, Perez-Perez GI, Allen JB, Wahl SM, Blaser MJ, Smith PD. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. *J Exp Med*. 1992 Feb 1;175(2):517-25.
28. Marshall DG, Dundon WG, Beesley SM, Smyth CJ. *Helicobacter pylori* a conundrum of genetic diversity. *Microbiology*. 1998 Nov;144 (Pt 11):2925-39.
29. Berg DE, Hoffman PS, Appelmek BJ, Kusters JG. The *Helicobacter pylori* genome sequence: genetic factors for long life in the gastric mucosa. *Trends Microbiol*. 1997 Dec;5(12):468-74.
30. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, McQuillan G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis*. 2000 Apr;181(4):1359-63.
31. Kaklikkaya N, Cubukcu K, Aydin F, Bakir T, Erkul S, Tosun I, Topbas M, Yazici Y, Buruk CK, Erturk M. Significance of *cagA* status and *vacA* subtypes of *Helicobacter pylori* in determining gastric histopathology: Virulence markers of *H. pylori* and histopathology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jun;21(6):1042-7.

32. Maeda S, Ogura K, Yoshida H, Kanai F, Ikenoue T, Kato N, Shiratori Y, Omata M. Major virulence factors, VacA and CagA, are commonly positive in *Helicobacter pylori* isolates in Japan. *Gut*. 1998 Mar;42(3):338-43.
33. Catrenich CE, Chestnut MH. Character and origin of vacuoles induced in mammalian cells by the cytotoxin of *Helicobacter pylori*. *J Med Microbiol*. 1992 Dec;37(6):389-95.
34. Phadnis SH, Ilver D, Janzon L, Normark S, Westblom TU. Pathological significance and molecular characterization of the vacuolating toxin gene of *Helicobacter pylori*. *Infect Immun*. 1994 May;62(5):1557-65.
35. Massari P, Manetti R, Burrioni D, Nuti S, Norais N, Rappuoli R, Telford JL. Binding of the *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin to target cells. *Infect Immun*. 1998 Aug;66(8):3981-4.
36. Rodríguez-Hernández H, Janett S, Jacobo-Karam, Guerrero-Romero F. Factores de riesgo para la recurrencia de úlcera péptica. *Gac Méd Méx*. 2001;137 (4):303-9.
37. Papatheodoridis G, Papadelli D, Cholongitas E, Vassilopoulos D, Mentis A, Hadziyannis S. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of nonsteroidal anti-inflammatory Drugs. *Am J Med*. 2004;116:601-5.
38. Huang J, Sridhar S, Hun RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359:1-22.