

Erradicación del *Helicobacter pylori* en úlcera péptica y gastritis crónica. Ensayo clínico aleatorio

Dr. Heriberto Rodríguez Hernández,* Dr. Luis F Sánchez Anguiano, ** Enf. Enriqueta Quiñones, ***

* Servicio de Gastroenterología y Endoscopia,** Departamento de Patología,*** Servicio de Enfermería.

Correspondencia: Departamento de Patología: Hospital General de Zona con MF No. 1 IMSS. Av. Normal S/N CP. 34075, Durango, Dgo. Tel. 11 98 20 ext. 252

E-mail: unigase@gauss.logicnet.com.mx Apdo. Postal 392.

Recibido: 18/II/97; Aceptado 3/XI/97

RESUMEN Antecedentes: El *Helicobacter pylori* (Hp) se presenta en más del 80% de los casos con enfermedad ácido péptica. Su erradicación requiere antimicrobianos cuya efectividad puede alcanzar 90% o más, según el esquema utilizado.

Objetivo: Comparar la eficacia de erradicación del Hp en úlcera péptica y gastritis crónica con dos esquemas de tratamiento. **Material y métodos:** Se incluyeron pacientes mayores de 20 años, con enfermedad ácido péptica y biopsia positiva con Hp. Se investigaron antecedentes de úlcera y hemorragia, ingestión de AINE's, tabaco y alcohol. Fueron sometidos a endoscopia superior con biopsia de antro inicial y postratamiento para documentar erradicación. Se administraron dos esquemas de tratamiento: GI: subsalicilato de bismuto-tetraciclina-metronidazol-ranitidina, GII subsalicilato de bismutoamoxicilina-metronidazol-ranitidina. **Análisis estadístico:** Chi² y análisis multivariado. **Resultados:** Se incluyeron 118 pacientes, 52% del sexo femenino, 48% del masculino con edad promedio de 47 ± 16 años. El 79% de los casos tuvieron historia previa de úlcera y hemorragia, 62%, ingestión de AINE's 49% y tabaquismo 30% al momento de su diagnóstico. El 90% presentó dolor, melena 47% y 24% hematemesis. La erradicación de Hp fue de 70% para ambos esquemas (p NS), persistió la úlcera gástrica y duodenal en 23% y la ingestión de AINE's se asoció a pobre cicatrización ulcerosa y falla de erradicación (p < 0.05).

Conclusiones: Se obtuvo erradicación del Hp en 70% sin diferencia entre ambos grupos. Falla en cicatrización ulcerosa en 23% de los casos y los AINE's se asociaron a pobre cicatrización y erradicación de Hp (p < 0.05).

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, gastritis crónica activa, AINE's, úlcera gástrica, úlcera duodenal.

SUMMARY Background: The *Helicobacter pylori* (Hp) is found in patients with gastritis and peptic ulcer approximately in up to 80 percent. The eradication rates of 80 to 90 percent are achievable with some regimens. **Aims:** Evaluate two regimens for H pylori eradication in gastritis and peptic ulcer.

Methods: Patients more than 20 years old with gastritis, gastric and duodenal ulcer disease and H pylori positive entered the study. We investigated prior history of peptic ulcer and hemorrhage, NSAID's use, smoking, alcoholism and epigastric pain. Endoscopy was performed before and at the end of the 8-12 weeks treatment, biopsies were taken from the antrum for Hp histological detection. Patients were randomly assigned to receive bismuth-metronidazole-tetracycline-ranitidine or bismuth-metronidazole-amoxicillin-ranitidine during two weeks. **Statistical analysis:** chi square and multivariate analysis. **Results:** One hundred and eighteen patients were included in this study, 52% male and 48% female with mean age of 47 ± 16 years. History of peptic ulcer and bleeding was present in 79% and 62% respectively. NSAID's, and tobacco use among all patients was 49%, and 30%. Epigastric pain, melena and hematemesis was present in 90%, 47% and 24% respectively. H pylori eradication treatment was successful in 70% in both regimens (p NS). Was no related to age, tobacco and alcohol for Hp eradication (p NS), and NSAID's use was inversely related to Hp eradication (p < 0.05). Persistent peptic ulcer was seen in 23%. **Conclusions:** Eradication treatment was successful in 70% (p NS). Peptic ulcer refractory in 23% of patients and NSAID's use was inversely related to Hp eradication (p 0.05).

Key words: *Helicobacter pylori*, chronic active gastritis, NSAID's, gastric ulcer, duodenal ulcer.

INTRODUCCIÓN

Desde que Warren y Marshall describieron al *Helicobacter pylori* (Hp) en 1983, es considerado como un agente patógeno que favorece daño a la mucosa gastroduodenal.^{1,2} Es una bacteria gramnegativa, no productora de esporas, con flagelos en uno de sus extremos, microaerofílica y con actividad citotóxica mediante la producción de una enzima llamada ureasa; enzima que produce cambios inflamatorios en la mucosa y gran cantidad de urea, lo cual favorece su diagnóstico mediante pruebas de aliento.³

Su modo de transmisión es desconocido, pero algunos modelos de diseminación fecal-oral o factores socioeconómicos son considerados importantes. Se ha demostrado que la infección por Hp aumenta con la edad y no existe relación con la ingestión de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's), consumo de alcohol o tabaco. Graham y cols.⁴, encontraron en un área metropolitana una prevalencia del 52% en pacientes asintomáticos; 70% en la raza negra y 34% en la blanca. En pacientes con carcinoma gástrico⁵ en un estudio de casos y controles se identificó una prevalencia del 80% y 60% respectivamente.

El Hp es el agente etiológico más frecuentemente asociado a la gastritis crónica activa tipo B, así como a la úlcera gástrica y duodenal en las cuales dicho agente puede favorecer la recurrencia ulcerosa. Su presencia provoca síntomas ácido pépticos, aunque algunas personas pueden permanecer asintomáticas y nunca desarrollar úlcera y por otra parte se ha asociado al carcinoma gástrico por favorecer atrofia glandular y cambios displásicos y a linfoma tipo MALT por inducir la formación de tejido linfático en forma de folículos linfoides no existentes en tejido normal.⁶

También puede observarse con mucha menor frecuencia en pacientes con gastritis alcalina.⁷ Se ha demostrado asociación entre el Hp y desarrollo de gastritis crónica antral y úlcera duodenal en el 95% de los casos, gastritis crónica antral y úlcera gástrica en un 80%, gastritis crónica tipo B en el 100% de los casos; en dispepsia no ulcerosa y gastritis en 50% y en pacientes con Barrett en un 45% y también puede ser identificado en la mucosa de bulbo duodenal cuando existe metaplasia gástrica.⁸⁻¹⁰

Actualmente la realización de estudios endoscópicos han facilitado el diagnóstico de la lesión y la toma de biopsias selectivas con tinciones como hematoxilina y eosina, Gram, Warthyn-Starry o Giemsa, que son altamente sensibles y específicas, se puede identificar el Hp y determinar el grado de inflamación de la mucosa.¹¹⁻¹³

De los factores que favorecen recurrencia ulcerosa gástrica o duodenal, el Hp es uno de ellos. Marshall¹⁴ en un estudio de seguimiento a un año de pacientes con tratamiento antiulceroso sin esquema de erradicación del Hp tuvieron una recurrencia ulcerosa del 74% en comparación a un 20% en los pacientes con manejo antiulceroso y erradicación del Hp. Para esto se han utilizado diferentes fármacos como el subsalicilato de bismuto, tetraciclina, amoxicilina, metronidazol, tinidazol, ciprofloxacina en forma simple o combinada.^{15,16}

La eliminación del Hp se ha definido como la inhabilidad para detectar el organismo mediante técnicas histológicas o microbiológicas al final del tratamiento,¹⁷ sin embargo; en estudios subsecuentes cuatro semanas después de terminar el tratamiento, se ha demostrado que el organismo persiste aún por lo que el efecto inicial es llamado supresión más que eliminación verdadera.¹⁸ El término erradicación se ha definido arbitrariamente como la ausencia total del Hp en estudios de evaluación subsecuente cuatro semanas después de terminado el tratamiento; en un ensayo, el 94% de los pacientes quedaron libres del organismo 19.3 meses más tarde y en otro 12 meses después¹⁹ y se ha observado también que la desaparición histológica de la reacción inflamatoria en dichas lesiones puede tardar en desaparecer hasta 12 meses después de la erradicación total del Hp.¹¹

En un metaanálisis realizado por Chiba y cols.²⁰ se demostró que la erradicación con terapia única fue del 18.6%, con esquema doble 48.2% y con triple esquema 82.3% con una diferencia estadísticamente significativa. Al analizar los diferentes fármacos utilizados, se observó que la erradicación del *H pylori* con amoxicilina fue del 23%, componentes con bismuto 19.6%; bismuto más metronidazol 55%, bismuto más amoxicilina 43.7%, bismuto, metronidazol y tetraciclina 94%, bismuto metronidazol y amoxicilina 73%. Ha sido difícil determinar la dosis y el tiempo de duración del esquema de tratamiento. Los resultados clínicos han permitido sugerir el uso de esquemas efectivos, con duración de una o dos semanas, para disminuir los defectos colaterales, el alto costo de los medicamentos y alcanzar un porcentaje adecuado de erradicación.

El objetivo del presente trabajo es determinar el efecto de erradicación del *Helicobacter pylori* en pacientes con gastritis crónica, úlcera gástrica y duodenal mediante la comparación de dos esquemas de tratamiento triple, determinar la prevalencia del Hp e investigar los factores de riesgo asociados para el desarrollo y recurrencia ulcerosa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el periodo de julio de 1993 a marzo de 1995 en el Hospital General de Zona No. 1 del IMSS Durango, se incluyeron pacientes del sexo masculino y femenino, mayores de 20 años con síntomas ácido pépticos, con o sin hemorragia de tubo digestivo alto evaluados en la consulta externa o área de hospitalización del servicio de gastroenterología.

Se investigó la presencia de historia previa de úlcera péptica (evidencia clínica, radiológica y/o endoscópica de lesión gástrica o duodenal) y de hemorragia (historia previa de hematemesis o melena), presencia de factores de riesgo como consumo de AINE's (toma de naproxeno, diclofenaco, piroxicam o ácido acetilsalicílico durante los últimos tres meses), tabaco (consumo de 5 o más cigarrillos al día) y alcohol (consumo de bebidas alcohólicas en número de dos o tres al día; dos o tres veces por semana o estado de embriaguez durante el fin de semana). Todos los pacientes fueron sometidos a examen clínico completo, se investigó la presencia de dolor en epigastrio, signos de hemorragia de tubo digestivo alto como melena o hematemesis y exámenes de laboratorio de rutina. A cada paciente se le practicó un estudio endoscópico inicial con un fibroscopio marca Olympus GIF XQ20 para identificar la lesión existente: gastritis crónica (GC) (aspecto nodular de la mucosa gástrica antral con o sin inflamación aguda o presencia de erosiones), úlcera gástrica (UG) (lesión exudativa con diámetro mayor a 5 mm que llega hasta la muscular de la mucosa y se localiza en fundus, cuerpo o antro) o úlcera duodenal (UD) (lesión exudativa mayor de 5 mm de diámetro que llega hasta la muscular de la mucosa, localizada en bulbo duodenal) y úlcera mixta (UM) (úlcera gástrica y duodenal) y se tomaron cuatro biopsias de antro a dos centímetros del píloro que se tiñeron con hematoxilina-eosina y Giemsa para identificar Hp. No se tomaron biopsias de cuerpo pre y postratamiento en todos los casos, sólo en aquellos en los que la úlcera se localizó en cuerpo gástrico debido a que la localización principal es en antro, aunque se sabe que pueden existir en cuerpo donde se localiza metaplasia antral. Se estableció un índice histológico (*Cuadro 1*) en el que se determinó la densidad bacteriana (cantidad) aparente de Hp en relación al número de criptas. Las biopsias iniciales y postratamiento fueron revisadas en forma ciega por el mismo patólogo. En forma aleatoria, ciego simple, los pacientes fueron asignados a dos esquemas de tratamiento con terapia cuádruple, el cual tomaron durante dos semanas: Grupo I (GI) subsalicilato de bismuto 1

tab. de 262 mg cuatro veces al día, tetraciclina 1.5 g al día, metronidazol 750 mg al día y ranitidina 300 mg diarios, Grupo II (GII), subsalicilato de bismuto, metronidazol, ranitidina 300 mg diarios y amoxicilina 1.5 g al día.

Todos los pacientes incluidos fueron informados previamente y se obtuvo consentimiento por escrito para su participación en el estudio, el cual fue aceptado por el comité de ética del hospital. Se realizó seguimiento de los pacientes para vigilar el apego a su esquema de tratamiento (cuenta del número de tabletas de cada medicamento en cada visita), se investigaron las complicaciones de la enfermedad y los efectos adversos del tratamiento que fueron registrados por escrito en visitas a la consulta externa, que se efectuaron cada dos semanas a partir del inicio del tratamiento. Los pacientes con UG o UD continuaron con ranitidina durante la duración del estudio.

Ocho a 12 semanas después de terminado el tratamiento, los pacientes fueron evaluados clínicamente y se interrogó acerca de la presencia o ausencia de sintomatología; además, fueron nuevamente sometidos a estudio endoscópico de control con toma de biopsia para corroborar erradicación del Hp (desaparición histológica del Hp en todas las biopsias teñidas con H-E y Giemsa 8 a 12 semanas después de completar el tratamiento), así como disminución del grado inflamatorio en los casos con gastritis y cicatrización de las lesiones erosivas y ulcerosas en estómago y duodeno (epitelización completa como criterio de cicatrización). Se excluyeron las pacientes embarazadas o durante la lactancia, con enfermedades concomitantes, sospecha de Zollinger-Ellison, con carcinoma gástrico, cirugía gástrica previa y aquellos con UG o UD sin Hp. Fueron eliminados del ensayo los pacientes que no completaron con el esquema de tratamiento asignado (se aceptó como consumo mínimo del tratamiento del 80%), los que no se sometieron al estudio endoscópico de control con toma de biopsia y aquellos que fueron perdidos durante el seguimiento.

CUADRO 1
CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA* PARA DETERMINAR LA DENSIDAD BACTERIANA DEL *HELICOBACTER PYLORI*

Grupo 1. Escasos:	De dos a tres criptas con menos de 10 bacterias cada una.
Grupo 2. Moderados:	De tres a 10 criptas con 10 o más bacterias cada una.
Grupo 3. Abundantes:	Más de 10 criptas con 10 o más bacterias cada una.

* (objetivo 40x, ocular 10x).

CUADRO 2
RELACIÓN DE PACIENTES SOMETIDOS A ERRADICACIÓN DEL *HELICOBACTER PYLORI* CON RESPUESTA ADECUADA Y FALLA AL TRATAMIENTO

	Grupo I		Grupo II		Total
	Bismuto-Tetras-Metro-Ranitidina		Bismuto-Amoxi-Metro-Ranitidina		
Resultado	Positivo	Falla	Positivo	Falla	
Úlcera gástrica	13	7	11	5	36
Úlcera duodenal	9	5	13	7	34
Úlcera mixta	6	2	4	0	12
Gastritis crónica	15	6	12	3	36
Total (%)	43 (68)	20(32)	40 (73)	15(27)	118

Los resultados se expresan como media y desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con la prueba de chi cuadrada y para el análisis de factores de riesgo se utilizó análisis multifactorial.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 140 pacientes de los cuales 22 (16%) fueron eliminados por fallas al tratamiento y al control endoscópico (10 pacientes del GI y 12 del GII). En total, 118 pacientes fueron evaluados en forma completa e incluidos para el estudio; 61 del sexo femenino (52%), 57 del masculino (48%) y su edad promedio fue de 47 ± 16 años. El 79% (93 pacientes) tuvieron historia previa de úlcera péptica y el 62% de éstos habían tenido un episodio previo de hemorragia. Se documentó la presencia de factores de riesgo para úlcera péptica como la ingestión de AINE's en 58 pacientes (49%); tabaquismo 36 pacientes (30%) y etilismo 18 casos (15%). Durante el estudio se sugirió suspender el consumo de AINE's, alcohol y tabaco. El 90% de los pacientes presentaron como síntoma principal dolor en epigastrio que se asoció a las lesiones endoscópicas encontradas, en aquellos casos dudosos se realizó ultrasonido de hígado y vías biliares para descartar otras etiologías; la melena se encontró en el 47% (55 pacientes) y hematemesis 29 pacientes (24%), los pacientes asintomáticos (10%) fueron incluidos en el estudio por presentar hemorragia de tubo digestivo alto no variceal. El valor promedio de hemoglobina fue de 10 g (7.5 a 13.6) y el 18% de los casos requirieron hemotransfusión.

El grupo de pacientes desde el punto de vista endoscópico fue comprendido por 36 con UG (31%), 34 con UD (29%), 12 con UM (10%) y 36 con GC antral

(30 %) (Cuadro 2). El apego al tratamiento en los pacientes incluidos fue del 95% y se informó de efectos secundarios por el metronidazol en el 23% (náusea, vómito, sabor metálico, dolor abdominal) que no fue motivo para la suspensión del tratamiento. Se obtuvo una eficacia terapéutica o erradicación del Hp en el 68% del GI y 73% del GII, (70% para el grupo total) (Cuadro 2) (p NS); el índice de erradicación para la UG fue del 66%, UD 65%, UM 83% (p < 0.05) y GC 75% para ambos grupos de tratamiento; dos casos con UM (16%) del GI fallaron a la erradicación del Hp. En el grupo con GC llamó la atención la historia previa de hemorragia y de úlcera péptica en el 22% y 69% respectivamente y la ingestión de AINE's en un 36% de los casos en comparación al grupo restante con úlcera péptica (55%) (p < 0.05). Se observó ausencia de sintomatología y hemorragia postratamiento en el 88% de los casos, el resto de los pacientes persistió con dolor pero sin hemorragia. El 30% del grupo total que falló al tratamiento de erradicación del Hp, el 32% correspondió al GI y 27% al GII; de éstos, el 57% correspondió al grupo 3 de Hp (abundante) en la escala histológica, (p NS) (Cuadro 3). El índice de cicatrización para el grupo con úlcera péptica fue del 77% del grupo total, con una persistencia ulcerosa postratamiento del 23% que correspondió a los grupos con UG (11 casos) y UD (ocho casos), de los cuales, 11 tuvieron erradicación del Hp, ocho fallaron tanto al tratamiento antiulceroso como de erradicación y se observó en estos pacientes una mayor frecuencia de ingestión de AINE's en los pacientes con UG (64%) en comparación con UD (38%) (p < 0.05). En el análisis de los factores de riesgo, sólo la historia de ingestión de AINE's previa al tratamiento tuvo una significancia estadística para una pobre cicatrización ulcerosa y erradicación del

Hp ($p < 0.05$), medicamentos que fueron suspendidos durante el estudio. El sexo, la edad, tabaquismo, etilismo e historia previa de úlcera péptica y de hemorragia no tuvieron influencia para la cicatrización o erradicación del Hp.

DISCUSIÓN

La patogénesis de la enfermedad ácido péptica es multifactorial y su asociación con *H pylori* ha sido bien documentado; los pacientes deben recibir tratamiento específico para su erradicación y disminución en la recurrencia ulcerosa.²¹ Hay estudios que indican claramente que la úlcera gástrica y duodenal asociadas a Hp responden exactamente igual a los tratamientos de erradicación, con adecuada cicatrización y disminución en la tasa de recurrencias y complicaciones siempre y cuando no se encuentren presentes algunos factores de riesgo como el consumo de AINE's.^{22,23} La respuesta terapéutica de erradicación del Hp en nuestros pacientes fue similar en ambos grupos, I (68%) y II (73%) (p NS) sin diferencia entre UG y UD (66% y 65% respectivamente) sólo en los casos con UM (83%) la diferencia fue mayor ($p < 0.05$). Falla en la cicatrización de las lesiones se observó en el 30% de los pacientes con UG y 24% con UD (p NS); esta pequeña diferencia fue secundaria probablemente a la edad avanzada en los pacientes con UG (59 años) en comparación con UD (46 años) y mayormente a la elevada frecuencia de ingestión de AINE's en los pacientes con UG en comparación con los casos de UD (64% y 38% respectivamente $p < 0.05$), características ya conocidas que favorecen una tasa menor de cicatrización, mayores probabilidades de recurrencia ulcerosa y de hemorragia.²⁴ El índice de cicatrización obtenido con la ranitidina en nuestro grupo fue del 77%, cifra que en general concuerda con los resultados reportados en la literatura que van del 75% al 85%.²⁵ Se ha establecido que el tratamiento de erradicación debe administrarse a los pacientes con biopsia gástrica positiva para Hp, con una duración no mayor de 14 días con el objeto de facilitar el apego al tratamiento y disminuir los efectos secundarios del mismo. El consenso de los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos, es dar tratamiento antimicrobiano a los pacientes con UG o UD y no a aquellos con dispepsia no ulcerosa (alteración funcional caracterizada por dolor en abdomen superior persistente o recurrente, que no es explicado por trastornos estructurales o bioquímicos) o gastritis crónica,^{26,27} cuya demanda de atención médica es muy alta, costosa, con una incidencia anual que varía

del 1.6% a 8% y que el 50% de ellos se asocian a una gastritis con Hp.^{28,29} El grupo de pacientes con GC y sintomatología sugestiva de úlcera péptica pertenecen a este grupo de dispepsia no ulcerosa, en quienes se descartó otra causa de su dolor mediante exámenes como ultrasonido abdominal y SEG-D con tránsito intestinal y fueron incluidos al estudio por la alta frecuencia de historia previa de úlcera péptica (69%) y de hemorragia (22%) que presentaron; en su mayoría fueron sintomáticos (92%) y en el 17% de ellos se asociaron a hemorragia gastrointestinal aguda; la eficacia de erradicación en este grupo fue del 75% para GI y II y se observó una mejoría clínica de los pacientes con disminución de sus síntomas y ausencia de hemorragia.

El uso de cuádruple esquema de erradicación ha demostrado una efectividad que va del 73% hasta el 94% con el uso de bismuto-metronidazol-amoxicilina y bismuto-metronidazol-tetraciclina respectivamente asociados a bloqueadores H_2 ; esquemas que son efectivos y que también favorecen efectos secundarios incluyendo náusea y vómito en más del 25% y diarrea en el 20% de los casos que pocas veces es motivo de abandono al tratamiento; sin embargo, a mayor número de medicamentos administrados, el apego al tratamiento es menor.^{20,27} En nuestro estudio la eficacia de erradicación fue del 68% para el grupo I (metronidazol-tetraciclina-subsalicilato de bismuto-ranitidina) cifra mucho menor a la reportada en la literatura y en el grupo II con amoxicilina, la eficacia fue del 73% que sí correspondió a lo reportado por otros grupos; la frecuencia de efectos secundarios fue del 23% y no motivó la suspensión del tratamiento en los pacientes incluidos. La causa de una menor eficacia de erradicación en nuestro estudio fue probablemente la resistencia del Hp al metronidazol cuyo

CUADRO 3
RELACIÓN DE PACIENTES ENTRE LA DENSIDAD HISTOLÓGICA DEL *HELICOBACTER PYLORI*, SU ERRADICACIÓN (70% Y FALLA (30%) AL TRATAMIENTO INSTITUIDO

	Erradicación n (%)	Falla n (%)
Escaso	18 (22)	10 (29)
Moderado	22 (26)	5 (14)
Abundante	43 (52)	20 (57)
Total	83 (100)	35 (100)

uso en nuestro medio es muy alto. La resistencia que varía de acuerdo a la población en estudio, ocurre en el 54% de la población de Hong Kong, 40% en el Reino Unido y mayor al 70% en países en desarrollo donde su uso en enfermedades parasitarias es muy frecuente; por otra parte, la tasa de resistencia es mayor en el sexo femenino que en el masculino (73% vs 38%). No existen bases científicas para asegurar que las cepas de Hp resistentes al metronidazol pudieran favorecer el desarrollo de úlcera péptica severa, dispepsia no ulcerosa, cáncer gástrico o linfoma tipo MALT.³⁰ El uso de metronidazol ha demostrado una eficacia de erradicación mayor al 90% asociado a un inhibidor de bomba de protones y amoxicilina,³¹ y del 98% con el uso de omeprazol, metronidazol y tetraciclina,³² disminución importante en los síntomas y en la tasa de recurrencia ulcerosa del 6% al 20% de los casos con erradicación en comparación al 50% a 80% de los casos con persistencia del Hp postratamiento observado durante un seguimiento a un año.^{13,23} Cutler³³ en su estudio demostró una erradicación del 83% en pacientes con UG, UD y GC tratados con esquema triple (metronidazol, tetraciclina y bismuto) y la falla a la erradicación se asoció a factores como la edad, tabaco y la presencia de úlcera gástrica, que en nuestro estudio no tuvieron ninguna significancia y no se relacionaron con falla al tratamiento; sólo la historia de ingestión de AINE's, que fueron suspendidos durante el estudio, demostró ser un factor adverso para la erradicación del Hp en relación a quienes no lo usaron ($p < 0.05$). También se realizó una escala histológica para determinar la densidad bacteriana del Hp; sin embargo, no influyó significativamente en nuestros resultados, ya que la gran mayoría de los pacientes que no respondieron (57%) se encontraron en la escala de abundante (Cuadro 3) (p NS), que en el estudio de Sheu³⁴ se demostró que la erradicación de Hp disminuyó proporcionalmente al aumento en la densidad bacteriana. El seguimiento a largo plazo de los pacientes sometidos a tratamiento de erradicación en nuestro estudio es importante para identificar factores asociados a reinfección en pacientes con UG o UD y aquellos con GC o dispepsia no ulcerosa y vigilar su comportamiento clínico. Forbes³⁵ en su estudio reveló que los pacientes con UD y respuesta al tratamiento de erradicación, seguidos durante siete años tuvieron una menor recurrencia ulcerosa (3%) en comparación con aquellos que persistieron con el Hp (20%); sin embargo, el hecho de que los pacientes con UD y Hp negativos presenten recurrencia ulcerosa puede ser debido a otros factores que nada tienen que ver con la reinfección con Hp.

Las indicaciones para el tratamiento con esquemas de erradicación del Hp en gastritis crónica, úlcera gástrica y duodenal han estado cambiando; si los tratamientos son simples, seguros y efectivos, cualquier paciente sintomático debería ser tratado, sobre todo si cuenta con antecedentes de hemorragia, úlcera gástrica, duodenal o se presenta con hemorragia activa al momento de su diagnóstico, que aunque la prevalencia de Hp en pacientes con úlcera duodenal y hemorragia es menor (78.6%) que lo reportado en pacientes sin hemorragia (90%) deberán ser sometidos a un tratamiento de erradicación.³⁴ La concentración del metronidazol en el jugo gástrico es alta y suele reducirse con la coadministración de omeprazol, lo que no sucede con la claritromicina o la amoxicilina. La permeabilidad de la membrana de la mucosa gástrica a los antibióticos por su facilidad de ionizarse pudiera ser otro factor de resistencia bacteriana, que puede alterar la liberación del fármaco hacia su sitio de acción.^{36,37} En nuestro estudio, no se realizó seguimiento de los pacientes postratamiento, lo cual sería interesante sobre todo en aquellos pacientes con antecedentes importantes para recurrencia ulcerosa, condiciones socioeconómicas favorables para la reinfección y determinar el tiempo aproximado libre sin Hp, así como también ensayar otros esquemas diferentes con o sin metronidazol, uso de bloqueadores de bomba de protones, aunque el costo del tratamiento es una limitación en nuestro medio y actualmente en nuestras instituciones. Actualmente, el costo de los esquemas utilizados en el presente trabajo son: para el GI \$ 310.00 y GII \$ 485.00 por dos semanas de tratamiento, en el caso de utilizar un triple esquema con inhibidores de bomba de protones, por ejemplo pantoprazol, amoxicilina y bismuto, el costo sería de \$ 586.00 diferencia que bien pudiera evaluarse tomando en cuenta que este último esquema puede dar una efectividad de erradicación del 90% o mayor, por lo que podrían ser de elección uno u otro en las instituciones de salud.

CONCLUSIONES

1. Llamó la atención que el 79% de los pacientes habían tenido un episodio previo de úlcera sintomática y el 62% de ellos habían cursado con un episodio de hemorragia.
2. Se identificaron factores de riesgo para el desarrollo de úlcera o hemorragia como la ingestión de AINE's y tabaco en el 49% y 30% respectivamente.
3. La mayoría de los casos (90%) fueron sintomáticos y el 47% presentaron melena y hematemesis en un 24%.
4. Se obtuvo erradicación del Hp en el 70% del grupo.

total, 68% para el grupo I y 73% para el grupo II. El apego al tratamiento fue del 95% y se presentaron efectos colaterales al metronidazol en un 23% de los casos.

5. La cicatrización ulcerosa con el esquema de ranitidina fue del 77%, el 23% restante falló a la cicatrización ulcerosa (19 casos), de los cuales 11 erradicaron el Hp y 8 persistieron con úlcera y Hp.

6. Se podría considerar la ventaja de utilizar en las instituciones de salud algún esquema como los aquí utilizados y compararlo en cuanto a costo y eficacia de erradicación con alguno que incluya inhibidores de bomba de protones, aprovechando una menor frecuencia de efectos colaterales y una mayor efectividad de erradicación del *Helicobacter pylori*.

REFERENCIAS

- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-1315.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
- Masahiko T, Sunao K, Shingo T et al. Mechanism of gastric mucosal damage induced by ammonia. *Gastroenterology* 1988; 102: 1881-1888.
- Graham DY, Malaty HM, Evans DG et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-1501.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1132.
- Wotherspoon AC, Ortiz Hidalgo C, Falzon MR et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-1176.
- Dehesa M. Importancia clínica del *Campylobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex* 1989; 54: 243-249.
- Parsonnet J, Blaser MJ, Pérez-Pérez GI et al. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologist. *Gastroenterology* 1992; 102: 41-46.
- Cryer B, Faust TW, Goldschmiedt M et al. Gastric and duodenal prostaglandin concentrations in gastric or duodenal ulcer disease: Relationships with demographics, environmental and histological factors including *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1747-1754.
- Ocaña E, Espinosa JA, Marañón M y cols. El *Campylobacter pylori* en las biopsias endoscópicas del antro gástrico y su asociación con la gastritis crónica. *Rev Gastroenterol Mex* 1989; 54: 207-212.
- Robert M, Weinstein WM. *Helicobacter pylori*-associated gastric pathology. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22(59): 72.
- Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 5-19.
- Goldie J, Jalali S, Hunt R et al. Study of media and pH requirements for the growth of *Campylobacter pylori* [Abstract]. *Gastroenterology* 1988; 88 94: A150.
- Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR et al. Long-term healing of gastritis and low duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pyloridis*: a prospective double blind study [Abstract]. *Gastroenterology* 1987; 92: A1518.
- Gorbach SL. Bismuth therapy in gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 863-872.
- Marshall BJ. Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 183-198.
- Hunt RH. PH and Hp-Gastric acid secretion and *Helicobacter pylori*: implication for ulcer healing and eradication of the organism. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 481-483.
- Glupczynski Y, Burette A. Drug therapy for *Helicobacter pylori* infection: Problems and pitfalls. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1545-1551.
- Borody T, Cole P, Noonan S et al. Long-Term *Campylobacter pylori* recurrence posteradication [Abstract]. *Gastroenterology* 1988; 94: 43.
- Chiba N, Rao BV, Rademaker JW et al. Meta-analysis of *Helicobacter pylori* eradication trials. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1716-1727.
- Labenz J, Rühl GH, Bertrams J et al. Medium or high-dose omeprazole plus amoxicillin eradicates *Helicobacter pylori* in gastric ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 726-730.
- Graham DY, Lew GM, Klein PD et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *An Intern Med* 1992; 116: 705-708.
- Bayerdörffer E, Höchter W, Weingart J et al. Antibacterial treatment of gastric ulcers. *Gastroenterology* 1993; 104: A40.
- Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 206-210.
- Jensen DM, Cheng S, Kovacs TOG et al. A Controlled study of ranitidine for the prevention of recurrent hemorrhage from duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1994; 330: 382-386.
- Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: S116-S128.
- Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 984-991.
- Veldhuyzen Van Zanten SJO, Cleary C, Talley NJ et al. Drug treatment of functional dyspepsia: a systematic analysis of trial methodology with recommendations for design of future trials. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 660-673.
- Talley NJ. A Critique of therapeutic trials in *Helicobacter pylori* positive functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1994; 106: 1174-1183.
- Walt RP. Metronidazole-resistant *H pylori* of questionable clinical importance. *Lancet* 1996; 348: 489-490.
- Bianchi-Porro G, Lazzaroni M, Bargiggia S et al. Omeprazole coupled with two antibiotics for *Helicobacter pylori*, eradication and prevention of ulcer recurrence. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 695-700.
- Hosking SW, Ling TKW, Chung SCS et al. Duodenal ulcer healing by eradication of *Helicobacter pylori* without anti-acid treatment: randomized controlled trial. *The Lancet* 1994; 343: 508-510.
- Cutler AF, Schubert TT. Patient factors affecting *Helicobacter pylori* eradication with triple therapy. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 505-509.
- Sheu BS, Yang HB, Su IJ, et al. Bacterial density of *Helicobacter pylori* predicts the success of triple therapy in bleeding duodenal ulcer. *Gastrointestinal Endoscopy* 1996; 44: 683-688.
- Forbes GM, Glaser ME, Cullen DJE et al. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication: seven years follow-up. *The Lancet* 1994; 343 : 258-260.
- Lambert JR. Pharmacology of the gastric mucosa: a rational approach helicobacter polytherapy. *gastroenterology* 1996; 111: 521-523.
- Goddard AF, Jessa MJ, Barrett DA. Effect of omeprazole on the distribution of metronidazole, amoxicillin, and clarithromycin in human gastric juice. *Gastroenterology* 1996; 111: 358-367.