

11215



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
'SALVADOR ZUBIRAN'
DEPARTAMENTOS DE GASTROENTEROLOGIA Y ENDOSCOPIA

ASOCIACION DE HELICOBACTER PYLORI Y ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN LA ENFERMEDAD ULCEROSA PEPTICA

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA

P R E S E N T A

DR. JUAN CARLOS ZAPATA COLINDRES

TUTOR: DR. FRANCISCO VALDOVINOS ANDRACA



MEXICO, D. F.

2004



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.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Director General de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Miguel Ángel Valdovinos

Profesor Titular del Curso de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán




Dr. Francisco Valdovinos Andraca

Jefe del Servicio de Endoscopia

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Tutor de tesis


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Vilma y Juan Blas por su guía y apoyo incondicional.

A mi esposa Ivette por su amor, paciencia y valentía en tiempos difíciles.

A mi hija Cecilia fuente de inspiración.

A mi Tía Nena y hermanas Iliana, Jimena y Vilma por cuidar de Ivette y Cecilia en mi ausencia.

A la familia Starkman-Morales por su apoyo moral y cuidado de Cecilia.

A la familia Zepeda-Gómez quienes me brindaron un hogar.

A mi Tía Bety, Ramón y Lina por su apoyo y consejos.

A mis amigos y compañeros de estudio, ahora mis hermanos.

A mis profesores por sus conocimientos.

INDICE

Resumen	5
Introducción	7
Justificación	10
Objetivos	10
Material y métodos	11
definiciones operacionales	11
análisis	12
Resultados	12
gráfico 1	13
tabla 1	13
gráfico 2	14
tabla 2	15
Discusión	15
Referencias bibliográficas	20

RESUMEN

ANTECEDENTES/OBJETIVO:

La enfermedad ulcerosa péptica (EUP) afecta al 10% de la población mundial en algún momento de la vida. Los principales factores asociados son la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y la ingesta de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). La asociación entre el *H. pylori* y el uso de AINEs en la patogenia de la EUP ha sido controversial. Existen otros factores asociados como el género, edad, uso de anticoagulantes y comorbilidades que influyen en el desarrollo de la EUP y que pueden variar según la región geográfica. El objetivo del estudio fue caracterizar la EUP y evaluar el impacto de la infección por *H. pylori* y uso de AINEs.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se evaluaron de manera retrospectiva los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico endoscópico de úlcera gástrica (UG) o úlcera duodenal (UD) evaluados en el Departamento de Endoscopia del INCMNSZ, de septiembre del 2002 a agosto del 2003. Para su análisis los pacientes se dividieron en tres grupos: 1) infección por *H. pylori*, 2) ingesta de AINEs y 3) con infección por *H. pylori* y uso concomitante de AINEs (combinado). Además se determinaron las características demográficas, comorbilidad, presentación clínica y parámetros bioquímicos. El diagnóstico de infección por *H. pylori* se realizó mediante estudio histopatológico.

RESULTADOS:

Se evaluaron 102 pacientes, 36 hombres (35.3%) y 66 mujeres (64.7%). Cuarenta pacientes presentaron EUP por *H. pylori* (20 UD, 20 UG), 43 por AINEs (9 UD y 34 UG) y 15 combinado (6 UD y 9 UG). Cuatro pacientes fueron excluidos del análisis por presentar úlceras secundarias a malignidad. La frecuencia del

género femenino fue significativamente mayor en el Grupo 2, con respecto a los otros grupos ($p=0.01$). El promedio de edad de los pacientes del Grupo 1, fue significativamente menor que el del Grupo 2 ($p = 0.003$). La frecuencia de UD secundaria a *H. pylori* fue del 50%. La úlcera gástrica se presentó con mayor frecuencia en el grupo de AINEs en forma significativa ($p=0.02$). La EUP se desarrolló en menor lapso de tiempo en el grupo combinado, en comparación con los pacientes solo con uso de AINEs (5.0 ± 4.7 vs. 1.4 ± 2.1 meses, $p = 0.01$). Treinta y dos pacientes (32.7%) presentaron hemorragia por úlcera péptica (HUP). El Grupo 2 tuvo mayor riesgo de HUP en comparación con los otros dos Grupos (RM 3.81; IC 95% 1.56 - 9.3; $p = 0.001$). La infección por *H. pylori* no fue un factor de riesgo para HUP (RM 0.164; IC 95% 0.056 - 0.48). El Grupo 3 no se asoció con HUP (RM 1.46; IC 95% 0.47-4.53). El Grupo 2 y 3 tuvieron mayor frecuencia de osteoartritis en comparación al Grupo 1. No hubo diferencias entre el tipo de AINEs, clasificación Forrest o parámetros bioquímicos entre los tres Grupos.

CONCLUSIONES:

La frecuencia del género femenino y edad avanzada fue significativamente mayor en el grupo con uso de AINEs y combinado. El riesgo de HUP fue mayor en los pacientes con uso de AINEs. El 15% de los pacientes con EUP presentaron infección por *H. pylori* y uso concomitante de AINEs. Los pacientes con uso de AINEs e infección por *H. pylori* desarrollaron EUP en menor tiempo en comparación a aquellos con uso solo de AINEs. Esto sugiere un efecto sinérgico entre ambos factores para el desarrollo de EUP.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*, anti-inflamatorios no esteroideos, enfermedad ulcerosa péptica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, hemorragia por úlcera péptica.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) son los factores más importantes en la patogénesis de la enfermedad ulcerosa péptica (EUP)^{1,2}. Existen otros factores como el género, edad, tabaquismo, consumo de alcohol, enfermedades concomitantes, uso de anticoagulantes orales y esteroideos, cuya importancia es variable y depende de la región geográfica³.

La relación entre la infección por *H. pylori* y uso concomitante de AINEs en la patogénesis de la EAP ha sido controversial^{4,5}. Ambos son reconocidos como factores de riesgo independientes para su desarrollo; sin embargo, los estudios que han evaluado esta asociación son contradictorios, ya que algunos muestran un efecto sinérgico entre ambos⁶⁻⁸, mientras otros no logran establecer esta asociación⁹⁻¹².

El *H. pylori* afecta aproximadamente a 60% de la población mundial y se encuentra hasta en 90% de las UD y 80% de las UG¹³, con una prevalencia que varía según las condiciones socioeconómicas de la población¹⁴. La mayoría de las personas con infección por *H. pylori* se encuentran asintomáticas y solo llegan a desarrollar EUP alrededor del 10% de los infectados. El *H. pylori* produce inflamación gástrica en forma crónica y persistente. Este proceso inflamatorio está regulado por factores genéticos bacterianos y del huésped. La mayoría de las cepas de *H. pylori* expresan la citotóxina vacuolizante vacA, que causa daño al adherirse a la membrana epitelial y mitocondrial. La proteína *cagA* es un marcador de la isla de patogenicidad y se asocia con mayor riesgo para el desarrollo de EUP, metaplasia intestinal y carcinoma

gástrico. Las cepas positivas para el *cagA* presentan niveles elevados del TNF- α , IL-8,IL-6,IL-1 β ¹⁵. Dependiendo del sitio de infección por *H. pylori* se pueden encontrar diferentes presentaciones clínicas. Los pacientes con infección de predominio antral presentan niveles elevados de ácido gástrico secundario a la estimulación de las células G productoras de gastrina e inhibición de las células D productoras de somatostatina, alterando el balance contraregulator de las células enterocromafines productoras de histamina. La infección del cuerpo se asocia con estados de hipoclorhidria, atrofia gástrica y adenocarcinoma. La inflamación crónica y el grado de acidez influyen sobre el recambio celular y la apoptosis, condicionando el desarrollo secundario de EUP ¹.

Los AINEs, incluyendo la aspirina, están entre las drogas de mayor consumo en el mundo ^{2,16}. La prevalencia de EUP en pacientes con uso crónico de AINEs es del 15% - 30%. El mayor consumo ocurre en personas de edad avanzada, quienes también representan el grupo con mayor prevalencia de *H. pylori* ^{17,18}.

El daño por AINEs está mediado por acción local y sistémica, al inhibir la síntesis de prostaglandinas y por atrapamiento iónico intracelular. La inhibición de prostaglandinas reduce el flujo sanguíneo, producción de moco, bicarbonato y recambio celular. El riesgo global de complicaciones gastrointestinales por uso de AINEs es tres veces mayor al de la población general. Se ha demostrado mayor riesgo de hemorragia incluso con dosis bajas de aspirina (75 mg/día) ¹⁹. Las manifestaciones gastrointestinales por el uso de AINEs son variables. La EUP por uso de AINEs se presenta en forma asintomática hasta el

40% de los casos y la hemorragia digestiva por EUP ocurre en 3%- 4.5%, siendo grave solo en 1.5% de los casos ²⁰.

Existen factores de riesgo establecidos para el desarrollo de complicaciones como son: edad mayor de 60 años, antecedente de evento gastrointestinal (úlceras, hemorragias), enfermedades sistémicas (AR, osteoartritis, enf. cardiovascular), dosis elevadas de AINEs, tipo de AINEs y uso concomitante con esteroides o anticoagulantes. Otros posibles factores de riesgo son el consumo de alcohol, tabaquismo y la infección por *H. pylori* ²⁰.

El mecanismo fisiopatogénico del *H. pylori* y los AINEs son diferentes, por lo que se esperaría un efecto aditivo en presencia de ambos; sin embargo, algunos investigadores sugieren que podrían tener un efecto antagónico. Se ha descrito que el *H. pylori* tiene un efecto protector en pacientes con uso crónico de AINEs. La mucosa gástrica de los pacientes con consumo crónico de AINEs e infección por *H. pylori* poseen niveles mayores de prostaglandina E₂, en comparación con pacientes *H. pylori* negativos. El incremento en la síntesis de prostaglandinas por *H. pylori* puede disminuir la lesión inicial provocada por los AINEs ²¹⁻²³.

Asimismo, se ha observado un efecto protector de los AINEs en la infección por *H. pylori*. La respuesta inflamatoria generada por el *H. pylori* está condicionada por factores de virulencia donde la toxina vacuolizante vacA juega un papel fundamental. Estudios in vitro han mostrado que los AINEs (ASA, indometacina) inhiben la formación de vacuolas inducidas por vacA, lo cual podría interferir en la colonización y grado de inflamación ²⁴. De manera similar la aspirina

inhibe *in vitro* el crecimiento de *H. pylori* y aumenta la susceptibilidad a antibióticos²⁵. En la mucosa gástrica infectada por *H. pylori* se ha encontrado mayor expresión de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), el efecto protector de los AINEs ocurre por disminución de su expresión^{5,26}.

El uso de AINEs en forma independiente puede causar EUP con o sin la presencia del *H. pylori*. La erradicación del *H. pylori* no elimina la necesidad de continuar con inhibidores de bomba en pacientes de alto riesgo utilizando AINEs²⁷. No hay un consenso sobre la erradicación del *H. pylori* en forma primaria o secundaria en todos los pacientes con uso crónico de AINEs²⁸. El consenso de Maastricht 2000-2 recomienda el tratamiento de erradicación de *H. pylori*; sin embargo, no previene la recurrencia de hemorragia por EUP en pacientes de alto riesgo utilizando AINEs y no acelera el proceso de cicatrización de la UG o UD en pacientes recibiendo tratamiento antisecretor y uso continuo de AINEs²⁹.

JUSTIFICACIÓN

La infección por *H. pylori* y el uso de AINEs se consideran factores de riesgo independientes para el desarrollo de EUP, el efecto entre ambos en la patogénesis de la EUP ha sido controversial.

OBJETIVO

Determinar las características de la enfermedad ulcerosa péptica y el impacto de la infección con *H. pylori* con uso concomitante de AINEs en una serie de pacientes en un hospital de tercer nivel.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se evaluaron de forma retrospectiva los expedientes de pacientes con diagnóstico endoscópico de úlcera gástrica (UG) o úlcera duodenal (UD) estudiados en el Departamento de Endoscopia del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", de septiembre del 2002 a agosto del 2003.

Se dividieron los pacientes en tres grupos:

- 1) infección por *H. pylori*
- 2) ingesta de AINEs
- 3) infección por *H. pylori* y uso concomitante de AINEs (combinado)

Se determinaron las características demográficas, comorbilidades y presentación clínica. El diagnóstico de infección por *H. pylori* se realizó mediante estudio histopatológico.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Úlcera por consumo de AINEs: lesión \geq a 3 mm. de diámetro por hallazgo endoscópico, con antecedente de uso de AINEs en el último mes previo a la endoscopia por un periodo mayor a una semana y con estudio histológico negativo para infección por *H. pylori*.

Úlcera secundaria a infección por *H. pylori*: lesión \geq 3 mm. de diámetro por hallazgo endoscópico documentándose la presencia de *H. pylori* en el estudio histológico sin antecedente de uso de AINEs.

Úlcera combinada: lesión \geq 3 mm. de diámetro por hallazgo endoscópico con diagnóstico histológico de infección por *H. pylori* y antecedente de uso de AINEs en el último mes previo a la endoscopia por un periodo mayor de una semana.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de las variables categóricas se utilizó prueba de χ^2 de Pearson con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher en caso de esperar frecuencias (n) menores de 5 en algunas de las celdas de las tablas. Para las variables dimensionales se utilizó prueba de ANOVA. Los resultados se expresaron como frecuencias absolutas y relativas en caso de las variables nominales o como medias y DE para las variables cuantitativas. Las razones de momios (RM) se calcularon con la ecuación $(a \times d) \div (b \times c)$, con intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se consideró significancia con valor de $p \leq 0.05$. Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS versión 10.0 para Windows.

RESULTADOS

Se evaluaron 102 pacientes, 36 hombres (35.3%) y 66 mujeres (64.7%). Cuarenta pacientes presentaron EUP secundario a infección por *H. pylori* (20 UD, 20 UG), 43 por ingesta de AINEs (9 UD y 34 UG) y 15 combinados (6 UD y 9 UG). Se excluyeron 4 pacientes por presentar úlceras secundarias a malignidad (1 linfoma y 3 adenocarcinomas gástricos). Ver gráfico 1.

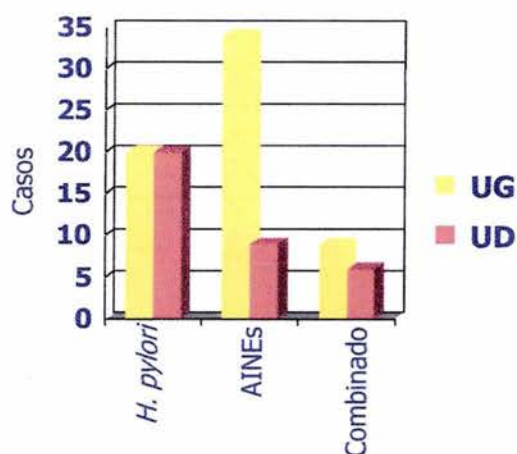


Gráfico 1. Enfermedad Ulcerosa Péptica por Grupo

La frecuencia del género femenino fue significativamente mayor en el grupo 2 en comparación con los otros dos grupos ($p = 0.01$). La edad media de los pacientes del grupo 1 fue significativamente menor que en el grupo 2 ($p = 0.003$). La frecuencia de úlcera duodenal secundaria a *H. pylori* fue del 50%. La úlcera gástrica se asoció con mayor frecuencia en el grupo 2 en forma significativa ($p=0.02$). **Ver Tabla 1**

Tabla 1. Características de los pacientes con úlcera gástrica y duodenal

	<i>H. pylori</i> n = 40	AINES n = 43	Combinado n = 15	P
Genero (M/F)	19/21	8/35	7/8	0.01
Edad (años)	54.6±14.2	64.3±15.6	67.8±15.5	0.003
Localización				
- gástrica	20 (50%)	34 (79%)	9 (60%)	0.02
- duodenal	20 (50%)	9 (21%)	6 (40%)	
Hemorragia por úlcera péptica	5 (13%)	21(49%)	6(40%)	0.001

p: χ^2 y ANOVA

Treinta dos pacientes (32.7%) presentaron hemorragia por úlcera péptica (HUP), 2 con hematemesis y 30 con melena. La HUP por UD ocurrió en 19 de 44 pacientes (37%) y 13 de 22 (30%) por UG, sin encontrar diferencia estadística. El grupo 2 presentó mayor riesgo de HUP en comparación con los otros dos grupos (RM 3.81; CI 95% 1.56 – 9.3; $p= 0.001$). No se encontró mayor riesgo de HUP en los grupos con *H. pylori* o en forma combinada (RM 0.164 IC 95% 0.056 – 0.478; RM 1.46; IC 95% 0.47-4.53; respectivamente) **Tabla 1**.

La EUP se presentó en un menor lapso de tiempo desde el inicio de consumo de AINEs en el grupo 3 en comparación con el grupo 2 (5.0 ± 4.7 vs. 1.4 ± 2.1 meses $p = 0.01$). **Ver Gráfico 2**.

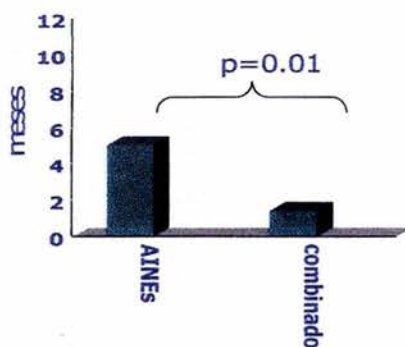


Gráfico 2. Tiempo de EUP con el uso de AINEs

El Grupo 2 y 3 tuvieron mayor frecuencia de osteoartritis en comparación al Grupo 1. No hubo diferencias en relación a la clasificación de Forrest, tabaquismo o parámetros bioquímicos entre los tres grupos. **Tabla 2**

Tabla 2. Comorbilidad, clasificación de Forrest, tabaquismo y parámetros bioquímicos

	<i>H. pylori</i> n = 40	AINEs n = 43	Combinado n = 15	P
Comorbilidad				
- Ninguna	14 (35%)	5 (12%)	4 (18%)	0.02
- DM 2	6 (67%)	3 (33%)	-	
- HAS	3 (8%)	7 (16%)	5 (33%)	
- OAD	1 (3%)	8 (19%)	3 (25%)	
- LEG	3 (8%)	3 (7%)	-	
- AR	-	3 (7%)	1 (7%)	
- Otros	13 (32%)	14 (33%)	2 (13%)	
Clasificación de Forrest				
- IA	1	-	-	NS
- IB	1	1	1	
- IIA	1	2	3	
- IIB	3	5	1	
- IIC	7	3	2	
- III	27	32	8	
Tabaquismo	8 (35%)	12 (52%)	3 (13%)	NS
Hemoglobina (gr/dl)	12.2 ± 2.6	11.2 ± 3.1	12.5 ± 2.8	NS
Plaquetas (x 10³ /ml)	211 ± 130	262 ± 183	257 ± 156	NS
Tiempo de protrombina (seg.)	14 ± 9	12 ± 3	11 ± 2	NS
Creatinina (mg/dl)	1.1 ± 0.7	1.2 ± 1.4	0.9 ± 0.4	NS

DISCUSIÓN

La caracterización de la EUP ha venido modificándose con el paso del tiempo y de acuerdo a las características particulares de la población estudiada. La frecuencia de úlcera duodenal secundaria a *H. pylori* en esta serie fue del 50%, concordando con la tendencia actual en descenso. Igualmente, la infección por *H. pylori* fue mayor en los pacientes de edad avanzada concordando con otros estudios reportados ¹. La frecuencia del género femenino y edad avanzada fue significativamente mayor en el grupo con uso de AINEs y combinado.

Se estima que 22 – 63% de las personas con uso crónico de AINEs tiene infección por *H. pylori* ³⁰. En esta serie, 15% los pacientes con EUP presentaron uso de AINEs e infección de *H. pylori* en forma concomitante. La menor frecuencia a la reportada puede deberse a falsos negativos por uso de inhibidores de bomba, antibióticos o subreporte del consumo de AINEs en los pacientes.

Los estudios que han evaluado la relación entre la infección por *H. pylori* y uso concomitante de AINEs son controversiales, debido a que estos presentan diferencias importantes en la metodología y definiciones operacionales ³¹.

En el metaanálisis de Huang y cols,⁷ se revisaron 463 estudios que evaluaron la asociación entre el *H. pylori* y uso concomitante de AINEs. Se encontró una mayor frecuencia de EUP no complicada en pacientes con uso de AINEs e infección por *H. pylori* (41.7%), en comparación con los *H. pylori* negativo (25.9%). En los pacientes con infección por *H. pylori* y uso concomitante de AINEs el riesgo de desarrollar EUP fue 61.1 veces mayor en comparación con los pacientes que no presentaron estos factores. En pacientes con uso de AINEs la infección por *H. pylori* incrementó el riesgo de EUP 3.53 veces. La infección por *H. pylori* y uso de AINEs aumento el riesgo de hemorragia por EUP en 1.79 y 4.58, y se incrementó a 6.13 veces al encontrarse simultáneamente ambos factores ³².

En nuestro estudio la HUP se presentó con mayor frecuencia en el grupo con uso de AINEs en comparación con los otros dos grupos. La infección por *H. pylori* no fue un factor de riesgo para la ocurrencia de hemorragia digestiva en

EUP (RM 0.164, IC 95% 0.056-0.478, $P = 0.001$). La combinación de AINEs y *H. pylori* no se asoció con la presencia de sangrado digestivo por EUP (RM 1.46, IC 95% 0.47-4.53). No podemos considerar el *H. pylori* como un factor protector.

La EUP se presentó en forma más temprana en el grupo con infección de *H. pylori* y uso concomitante de AINEs en comparación al grupo con solo uso de AINEs (5.0 ± 4.7 vs. 1.4 ± 2.1 meses $p = 0.01$), lo que sugiere un efecto sinérgico entre ambos factores que parecen favorecer el desarrollo de la EUP.

Chan y cols.³³ estudiaron 92 pacientes con infección por *H. pylori*, donde asignaron de manera aleatoria tratamiento antimicrobiano de erradicación para *H. pylori* previo al inicio del consumo de AINEs en forma crónica. Después de 8 semanas de seguimiento observaron el desarrollo de EUP en 7% de los pacientes que recibieron tratamiento de erradicación, contra 26% en el grupo sin tratamiento de erradicación ($p = 0.01$). Sin embargo, los resultados se basaron en un tiempo corto de seguimiento; además, de que los pacientes del grupo de erradicación recibieron bismuto, lo cual pudo interferir por su efecto citoprotector prolongado. En otro estudio, se observó un beneficio similar con la erradicación vs. placebo en los pacientes con uso de AINEs, observando el desarrollo de EUP a los 6 meses en el grupo tratado se observó en el 4%, vs. 27% del grupo control ($p < 0.005$)³⁴.

En pacientes que inician tratamiento con AINEs el estudio y erradicación del *H. pylori* reduce el riesgo de EUP. La decisión de investigar y tratar el *H. pylori* se basa en la identificación de factores de riesgo y si el uso AINEs es de novo o en forma crónica³⁵

En pacientes con uso crónico de AINEs sin síntomas gastrointestinales no es necesario el estudio y erradicación del *H. pylori*. En el estudio HELP de Hawkey y cols. asignaron a 285 pacientes con uso crónico de AINEs e infección por *H. pylori* tratamiento de erradicación vs. placebo en forma aleatorizada, sin encontrar diferencias significativas en la ocurrencia de EUP entre ambos grupos. Incluso la terapia de erradicación se asoció con el retraso de cicatrización de la EUP (72% vs. 100%, a las 8 semanas, $p = 0.006$)³⁶.

En pacientes con uso crónico de AINEs la protección gástrica con inhibidores de bomba de protones ha probado ser más efectiva en la prevención de EUP en comparación con terapia de erradicación del *H. pylori*³⁷.

En nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en el tipo de AINEs, incluyendo la aspirina. En pacientes con uso de aspirina a dosis bajas para protección cardiovascular se ha demostrado que el tratamiento de erradicación de *H. pylori* es similar al tratamiento de inhibidores de bomba a largo plazo. En este grupo de pacientes el *H. pylori* se debe investigar intencionadamente y erradicarlo en caso de detectarlo^{37, 38}.

Se debe procurar la utilización de medicamentos COX-2 selectivos los cuales reducen en forma importante la ocurrencia y complicaciones por EUP^{39, 40}. El mayor riesgo de complicaciones por el uso de AINEs ocurre en el primer mes de uso⁴¹. En nuestro estudio la infección por *H. pylori* favoreció la aparición más temprana de EUP en los pacientes con uso de AINEs.

En todo paciente que inicie manejo crónico con AINEs es necesario investigar el *H. pylori* y determinar la presencia de factores de riesgo como edad avanzada, antecedente de EUP, síntomas gastrointestinales o comorbilidades importantes. En los pacientes con uso crónico de AINEs sin factores de riesgo o asintomáticos, no es necesario investigar la presencia de *H. pylori*. La detección de *H. pylori* debe de acompañarse de tratamiento de erradicación, por lo que la indicación del estudio basarse en las características individuales de cada paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Michetti P, Suerbaum S. *Helicobacter pylori* Infection. N Engl J Med 2002; 347: 1175-86
- 2 Wolfe M, Lichtenstein D, Singh G. Gastrointestinal Toxicity of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888-99
- 3 Villalobos JJ. Úlcera péptica. In: Villalobos JJ, Valdovinos MA, Olivera MA. Principios de Gastroenterología. 2da Edición 2004: 369-86
- 4 Barry M., Buckley M., O'Morain C., Review article: non-steroidal anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol. Ther 2000; 14 (suppl. 3): 43-7
- 5 Ballesteros-Amazurrutia. Úlcera péptica y *Helicobacter pylori* . Resultados y consecuencias de su erradicación. Rev Gastroenterol Mex 2000;65:S41-9
- 6 Loeb D, Talley NJ, Ahlquist D, Carpenter H, Zinsmeister A. Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastroduodenal injury: the role of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 1992; 102: 1899-905.
- 7 Huang J, Sridhar S, Hunt R Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. Lancet 2002; 359: 14-22.
- 8 Aalykke C., Lauritsen J, Hallas J, reinholdt S, Krogfelt K, Lauritsen K., *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. Gastroenterology 1999;116: 1305-09
- 9 Lain L, Marin-Sorensen M, Weintein WM: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers do not require *Helicobacter pylori* for their development. Am J Gastroenterol 1992; 87:1398-1402
- 10 Pilotto A, Leandro G, Di Mario F, Franceschi M, Bozzola L, Varerio G. Role of *Helicobacter pylori* Infection on Upper Gastrointestinal Bleeding in the Elderly. A Case-Control Study. Digestive Diseases and Sciences 1997; 42: 586-91.
- 11 Rodríguez H, Jacobo J, Jáquez J, Avila H, Galván L, Lara S. Gastropatía por anti-inflamatorios no esteroideos y su asociación con *Helicobacter pylori*. Rev Invest Clin 2003; 55: 254-9.
- 12 Santolaria S, Lanás A, Benito R, Peres-Aisa M., et al. *Helicobacter pylori* infection is a protective factor for bleeding gastric ulcers but not for bleeding duodenal ulcers in NSAID users. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 (11):1511-8
- 13 Walsh J., Peterson W., The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. N Engl J Med 1995;333:984-991
- 14 Malary H, Gram. D, Importante of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Gut 1994;35:742-5

- 15 Moran AP, Wadström T. Patogénesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 1998; 14(Supl.):S9-S14
- 16 Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy; the second hundred years. *Gastroenterology* 1997;112:1.000-1.016
- 17 Laine L. Approaches to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in the High-Risk Patient. *Gastroenterology* 2001; 120: 594-606.
- 18 Dooley C, Cohen H, Fitzgibbons P, Bauer M, Appleman M, Perez G. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histological gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-6.
- 19 Weil J, Colin-Jones D, Langman M, Lawson D, Logan R, Murphy M. et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310: 827-30
- 20 Lanza F., A Guideline for the Treatment and Prevention of NSAID-Induced Ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 2037-46
- 21 Taha A, Boothman P, Holland P, Mckinlay A, Upadhyay R, Kelly R, Lee F, Russell R. Gastric mucosal prostaglandin synthesis in the presence of *Capylobacter pylori* in patients with gastric ulcers and nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 47-50
- 22 Avunduk C, Suliman M, Gang G, Polakowski N, Eastwood G Gastroduodenal mucosal prostaglandin generation in patients with *Helicobacter pylori* before and after treatment with bismuth subsalicylate. *Dig Dis Sci* 1991;36:431-4
- 23 Hudson N, Balsitis M, Filipowicz F, Hawkey C. Effect of *Helicobacter pylori* colonisation on gastric mucosal eicosanoid synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993;34:748-751
- 24 Ricci V., Manzo B., Tuccillo C., Boquet P., et al NSAIDs counteract H. *pylori* VacA toxin-induced cell vacuolation in MKN 28 gastric mucosal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:G511-G520
- 25 WangW.,Wong W.,Dallidienne D, Berg D., et al. Aspirin inhibits the growth of *Helicobacter pylori* and enhances its susceptibility to antimicrobial agents. *Gut* 2003;52:490-5
- 26 Zhu GH, Yang XL, Lai KC, Ching CK et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs could reverse to *Helicobacter pylori* induced apoptosis and proliferation in gastric epithelial cells. *Dig Dis Sci* 1998;43:1957-63
- 27 Calvet X, Larrosa M, Font J, Grataco J. On dissonances, *Helicobacter pylori* and NSAIDs (letter) *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:497-500
- 28 Roston A, Maetzel A, Tugwell P, Wells G. Enfermedad ulcerosa y fármacos antiinflamatorios no esteroideos: etiología y tratamiento. In:Mc Donald J,

Burroughs A., Feagan B., editors. Evidence based gastroenterology and hepatology. 2002: 81-103

²⁹ Malfertheiner P, Megraud F, Morain O, Hungins A. et al Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht 2-2000 Consensus Report. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:167-180

³⁰ Heresbach D, Raoul J, Bretagne J, et al *Helicobacter pylori*: a risk and severity factor of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastropathy. Gut 1992;33: 1608-11

³¹ Suang J. Should we eradicate *Helicobacter pylori* in non-steroidal anti-inflammatory drug users ? Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl .2): 65-70

³² Pounder R. *Helicobacter pylori* and NSAIDs- the end of the debate? Lancet 2002; 359: 3-4.

³³ Chan F, Sung J, Chung S, Yung M, Leung V, Lee Y, Chan C, Li e, Woo J. Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. Lancet 1997; 350: 975-9

³⁴ Chan F, To K, Wu J, et al. Screen-and-treat *Helicobacter pylori* to reduce the risk of peptic ulcers for patients starting long-term non-steroidal anti-inflammatory drug treatment: a double blind randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;359:9-13

³⁵ Hunt R., Bazzoli F., Review article : should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive ? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. Aliment Pharmacol Ther 2004;19 (Suppl. 1) : 9-16

³⁶ Hawkey C, Tulassay Z, Szczepanski L, Rensburg C et al. Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs :HELP NSAIDs study Lancet 1998;352 :1016-21

³⁷ Chan F, Chug S, Suen B, Tong Y, Keung W, Leung V, Wu J, Lau J, Hui Y, Sing M, Chan H, Sung J. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low dose aspirin or naproxen. N Engl J Med 2001;344:967-973

³⁸ Lai K, Lam S, Chu K, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. N Engl J Med 2002 ;346 :2033-8

³⁹ Hawkey C., Laine L., Simon T., Quan H., et al Incidence of gastroduodenal ulcers in patients with rheumatoid arthritis after 12 weeks of rofecoxib, naproxen, or placebo : a multicentre, randomised, double blind study. Gut 2003 ;52 :820-6

⁴⁰ Bombardier C., Laine L., Reicin A., Shapiro D., et al VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000 ;343 :1520-8

⁴¹ Carson J, Strom B, Morse M, et al. The relative gastrointestinal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Intern Med* 1987 ;147 :1.054-1.059