

○ ARTÍCULO ORIGINAL

Prevalencia de *Helicobacter pylori* negativo en pacientes con úlcera péptica

Prevalence of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer

Paulo Roberto Rojas-Macuil, Yolanda Zamorano-Orozco, Luis Álvaro Mejía-Cuan, Clara Luz Martínez-García

Resumen

Introducción: El porcentaje de úlceras *Hp* negativas o idiopáticas es diverso en los estudios publicados; los porcentajes varían desde <5% hasta 50%.

Objetivo: Determinar la prevalencia de negatividad para *Hp* en pacientes con endoscopia y úlcera péptica en el Hospital Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro en el período del uno de marzo al 28 de junio de 2010.

Métodos: Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y transversal. Se incluyeron pacientes en los que se encontró úlcera péptica a los que se les practicaron biopsias gástricas. El diagnóstico de infección por *Hp* se llevó a cabo en el material histológico. Se buscaron otros factores conocidos para el desarrollo de úlcera péptica en los casos negativos a *Hp*.

Resultados: Se incluyeron 79 pacientes de los cuales 45.5% fueron hombres y 54.4% mujeres. El diagnóstico endoscópico fue de úlcera gástrica en 63.2%, duodenal en 31.6% y ambas en 5%. Se encontró *Hp* en 51.8%. Ocho (10.1%) pacientes no contaban con ningún factor de riesgo conocido para el desarrollo de úlcera péptica.

○ Abstract

Introduction: The percentage of *Hp*-negative or idiopathic ulcers varies widely in the published studies; the percentages range from <5% up to 50%.

Objective: To determine the prevalence of *Hp* negative-ulcers in patients undergoing endoscopy at the Carlos Mc Gregor Sanchez Navarro Hospital, in the period from March 1 to June 28, 2010.

Methods: A prospective, descriptive and transversal study was performed. All patients with an endoscopic diagnosis of peptic ulcer were included. Gastric biopsies were performed in these patients and *Hp* diagnosis was made histologically. Other known risk factors for the development of peptic ulcer, were sought specifically in each patient.

Results: 79 patients were included, 45.5% were men. The specific diagnoses were: gastric ulcer in 63.2%, duodenal ulcer 31.6%, and both in 5%. *Hp* infection was found in 51.8% of patients. In 8 patients (10.1%) no known risk factor was identified.

Conclusions: In this study, the percentage of *Hp*-negative peptic ulcer was 48.2% and no risk factors were identified in 10.1% of the cases. These results are based solely on histology and may not represent the true prevalence of *Hp* infection.

Conclusiones: En este estudio el porcentaje encontrado de úlcera péptica *Hp* negativa, fue de 48.2% de los casos, diagnosticado por medio histológico, 10.1% de los casos no tuvieron ningún factor de riesgo identificado. Estos resultados únicamente reportan la ausencia de *Hp* por medio histológico por lo que se requiere de otro método confirmatorio para considerar úlcera idiopática y evitar los falsos negativos.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, úlcera idiopática, úlcera péptica, úlcera gástrica, úlcera duodenal, México.

We suggest that another confirmatory test is needed to consider an ulcer as truly idiopathic as well as to avoid false negative results.

Keywords: *Helicobacter pylori*, peptic ulcer, idiopathic ulcer, gastric ulcer, duodenal ulcer, Mexico.

Introducción

En el momento actual nadie duda que la infección por *Helicobacter pylori* (*Hp*) constituye el principal agente etiológico de la úlcera duodenal. La alta prevalencia de la infección en los pacientes con úlcera duodenal, así como la importante reducción del número de recidivas ulcerosas tras la erradicación de la infección, avalan esta asociación causal.¹

La infección por *Hp* tiene una alta prevalencia a nivel mundial; los valores reportados son muy variables, ya que la prevalencia de esta infección varía entre países Europeos y los Estados Unidos, en donde se señalan prevalencias bajas de infección (20% a 30%), mientras que en países en desarrollo es de hasta 60% a 70%.¹ La infección por *Hp* está asociada a la presencia de úlcera duodenal en 90% a 95% y a la úlcera gástrica en 80% a 85%. El porcentaje de úlceras *Hp* negativas o idiopáticas varía en los estudios publicados. En Italia, Meucci y colaboradores² encuentran una prevalencia de 4.6%; en Japón, Nisikawa y colaboradores³ de 2.3%. En el Reino Unido, McColl y colaboradores⁴ describieron 50% con úlcera duodenal idiopática. Reportes recientes en EEUU sugieren hasta 50%, mientras que en otras partes del mundo es menor de 5%.⁵ En España, entre 3.75% y 4.65% de las úlceras pépticas son negativas a *Hp*.⁶

Las causas relacionadas con las úlceras *Hp* negativas son:

1. Pruebas diagnósticas de infección falsamente negativas. Representan en la práctica asistencial 25% de las úlceras consideradas *Hp* negativas (prueba diagnóstica negativa falsa 5%,

tratamiento previo o concomitante con anti-bióticos, bismuto o inhibidores de la bomba de protones 20%).

2. Tratamiento con ácido acetil-salicílico (ASA) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Es sin duda la causa más frecuente y representa entre 50% a 60% de todas las úlceras no asociadas a *Hp*.
3. Otras causas (síndrome de Zollinger-Ellison, *Helicobacter heilmannii*, enfermedades generalizadas del tubo digestivo como enfermedad de Crohn, amiloidosis, gastroenteritis eosinofílica, etc.), pueden ser las responsables de menos de 5% de todas las úlceras *Hp* negativas.
4. Úlceras pépticas idiopáticas. Se consideran aquéllas en las que no es posible encontrar una posible causa y representan entre 5% a 15% de todas las úlceras sin infección y que probablemente tienen como factor importante la hipersecreción ácida.^{7,8}

Objetivo

Determinar la prevalencia de *Hp* negativo en pacientes con endoscopia y presencia de úlcera péptica en el Hospital Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro en el periodo del uno de marzo al 28 de junio de 2010.

Métodos

El estudio es prospectivo, descriptivo y transversal. En el Servicio de Endoscopia se realizó el estudio endoscópico por cualquier diagnóstico de envío; en

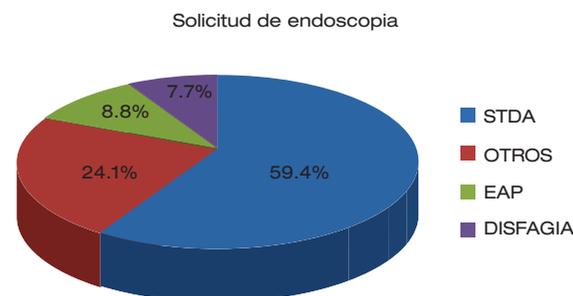
aquellos pacientes que presentaban el hallazgo de úlcera péptica se realizó la toma de biopsias según el Protocolo de Sydney (dos de cuerpo, dos de antro y una de incisura *angularis*). Las biopsias fueron revisadas por patólogos experimentados en el Servicio de Anatomía Patológica del propio hospital. Todos los pacientes contaban con consentimiento informado y aceptaron la realización de un cuestionario, que incluía preguntas sobre factores de riesgo conocidos para desarrollo de úlcera péptica. El rango de edad de los pacientes fue de los 16 hasta los 80 años. En los pacientes con diagnóstico de sangrado digestivo activo, se difirió la toma de biopsias para disminuir el porcentaje de resultados falsos negativos y se citaron para endoscopia con toma de biopsias después de dos semanas del episodio agudo. Fueron excluidos los pacientes que tenían coagulopatía, comorbilidades graves, uso reciente (menor a 14 días) de Inhibidor de Bomba de Protones o antibióticos. Los datos estudiados con el cuestionario incluyeron: edad, sexo, sintomatología digestiva previa al motivo de envío, episodios de hemorragia previa, hallazgo endoscópico, comorbilidades asociadas y otros factores relacionados con el desarrollo de enfermedad ácido péptica; uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos, uso de anti-coagulantes o anti-agregantes plaquetarios, tabaquismo y alcoholismo.

Resultados

Se incluyeron 59 pacientes. Las principales razones de envío a endoscopia fueron: sangrado digestivo alto en 59.4%, enfermedad ácido péptica en 8.8% y disfgia en 7.7%; otros diagnósticos incluyeron: enfermedad por reflujo gastroesofágico 5%, estenosis pilórica 1.26%, gastropatía crónica 5%, gastritis erosiva 2.53%, esofagitis 2.53%, gastritis biliar 1.26%, várices esofágicas 1.26%, hernia hiatal 1.26%, tumor gástrico 1.26% e intolerancia a la vía oral 2.7%, representados en la **Figura 1**.

De acuerdo al sexo, 45.5% fueron hombres y 54.4% mujeres. La edad de los pacientes fue desde los 18 años hasta 93 años, con una edad promedio de 52.3 años. En 26 pacientes (32.9%) existían comorbilidades asociadas, incluyendo: hipertensión arterial 57.69%, diabetes mellitus Tipo 2 42.30% e insuficiencia renal crónica 19.2%; otras comorbilidades asociadas menos frecuentes fueron: insuficiencia cardiaca 11.5%, artritis reumatoide 7.69%, enfermedad tiroidea 3.8% y VIH 3.8%. De estos pacientes 50% tenían dos o más enfermedades asociadas.

○ **Figura 1.** Solicitud diagnóstica de estudio endoscópico.



El diagnóstico endoscópico más frecuente fue úlcera gástrica 63.2%, úlcera duodenal 31.6% y ambas 5%, representados estos porcentajes en la **Figura 2**. De acuerdo a la clasificación de Forrest los hallazgos más frecuentes se muestran en la **Tabla 1**.

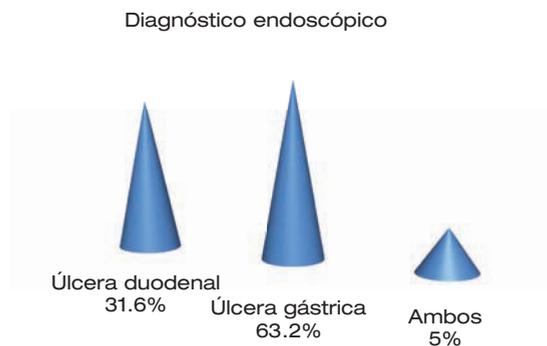
Se les realizó tratamiento endoscópico combinado (inyección + argón) a 5% de los pacientes con diagnóstico de acuerdo a la clasificación de Forrest Ib, IIa, IIb, con resultados satisfactorios en 100%.

Los hallazgos de histología en búsqueda de *Hp* fueron positivos en 51.8%. En ocho pacientes no se identificó ningún factor de riesgo conocido para el desarrollo de úlcera péptica, lo que corresponde a 10.1% (**Figura 3**).

Los diagnósticos histológicos más frecuentes fueron: gastritis reactiva 26.5%, gastritis crónica 56.9%, gastritis atrófica 8.8%, gastritis folicular 2.5%, gastritis congestiva 1.26% y duodenitis en 3.79% (**Figura 4**).

Discusión

En este estudio se determinó la prevalencia de negatividad para *Hp* por histología en 79 pacientes con úlcera péptica. El porcentaje encontrado fue de 48.2% de los casos. En 10.1% no se identificó ningún factor de riesgo para úlcera péptica. La sensibilidad es alta para la mayoría de pruebas diagnósticas de infección por *Hp*, siendo las más sensibles la prueba del aliento con C13 y la histología (92% a 98%).^{4,9} Cuando se utiliza una prueba única para el diagnóstico hay

○ **Figura 2.** Diagnóstico endoscópico más frecuente.

posibilidades de resultados falsos negativos, incluso con las de mayor sensibilidad. Además existen múltiples factores que se relacionan con la negatividad para *Hp* como el uso crónico de AINES, el síndrome de Zollinger–Ellison, la infección por *Helicobacter heilmannii*, y la gastroenteritis eosinofílica entre otros.¹⁰

Se considera a la úlcera como idiopática cuando se han excluido razonablemente las anteriores etiologías. La verdadera incidencia de las úlceras idiopáticas, no asociadas a *Hp* es difícil de conocer, ya que la mayoría de los estudios publicados hasta el momento se ha realizado en cortes seccionales de la población. En todo caso, son más frecuentes en personas menores de 40 años sin existir predominio según el sexo.^{11,12} Se sugieren diversos mecanismos o factores asociados a las úlceras idiopáticas; entre ellos destacan: la hipersecreción ácida gástrica, el rápido vaciamiento del contenido ácido gástrico hacia el duodeno, factores genéticos (grupo sanguíneo O y estado no secretor), tabaquismo y el estrés psicológico. Ante la sospecha de una úlcera duodenal o gástrica no asociada a la infección por *Hp* o el consumo de AINE/ASA, el primer paso debe ser cerciorarse de que, efectivamente no está asociada a *Hp*.¹² Para ello, se deben realizar al menos dos técnicas diagnósticas complementarias consideradas como *estándar de oro* (cultivo, histología, ureasa rápida, prueba del aliento con urea-C13) antes de considerar que se trata realmente de una úlcera *Hp* negativa. Al mismo tiempo, se debe descartar la toma de AINE/ASA mediante una anamnesis dirigida.

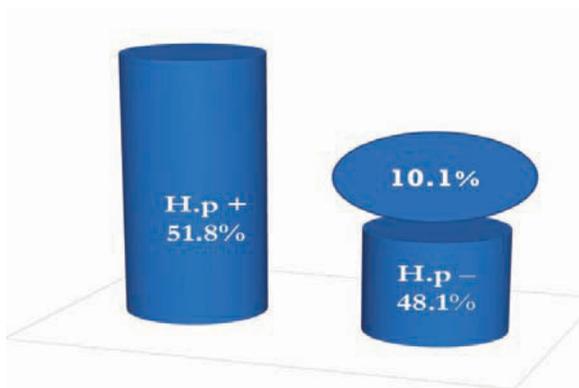
El siguiente paso cuando se han eliminado estas opciones, es descartar una infiltración de tipo

○ **Tabla 1.** Porcentaje de pacientes de acuerdo a Clasificación de Forrest.

Clasificación Forrest	Porcentaje de pacientes
IA	0%
IB	3.4%
IIA	1.1%
IIB	5.7%
IIC	2.2%
III	70%
SAKITA	17.2%

neoplásico, linfoma, enfermedad de Crohn e infecciones por otros microorganismos (*H. heilmannii* y otras). Si los resultados son negativos, deberá considerarse la posibilidad de que se trate de un síndrome de Zollinger–Ellison. Debe recordarse que, como la mayoría de estos pacientes estarán recibiendo tratamiento antisecretor gástrico potente con un IBP, la presentación clínica clásica de este síndrome puede estar ausente y puede ser difícil la interpretación de una cifra alta de gastrina sérica. Por todo ello, es recomendable la realización de una prueba de secretitina completada con técnicas radiológicas de imagen para descartar un gastrinoma. Cuando todas las posibles causas de úlcera péptica no asociada a *Hp* y AINE/ASA hayan sido razonablemente descartadas, deberemos considerar el carácter idiopático de la úlcera.

El pronóstico de la úlcera péptica *Hp* negativa es incierto, y se caracteriza por una duración más prolongada de la cicatrización, mayor desarrollo de úlceras a nivel duodenal, mayor frecuencia de recurrencia, mayores complicaciones, refractariedad al tratamiento y sintomatología más grave, comparado con las úlceras pépticas asociadas a *Hp*. Los inhibidores de la bomba de protones son efectivos en el tratamiento de ambas entidades; sin embargo, en los casos *Hp* negativos puede ser refractario. Algunos estudios muestran que la prevalencia de úlceras pépticas *Hp* negativas ha ido aumentando en las últimas décadas. La prevalencia de negatividad para *Hp* en pacientes con úlcera depende también de la prevalencia esta infección en la población general estudiada; se ha observado que ésta ha aumentado de forma

○ Figura 3. Resultado histológico. Hallazgo de *Hp*.

progresiva. Esta prevalencia también depende de los métodos de diagnóstico utilizados en los diferentes estudios y de la exclusión real de los diferentes factores relacionados con el desarrollo de úlcera péptica.¹² El desarrollo de enfermedad por úlcera péptica idiopática raramente existe. Las úlceras pépticas idiopáticas, representan 5% a 15% de todas las úlceras sin infección por *Hp*.

En este estudio los resultados encontrados únicamente reportan la ausencia de *Hp* por medio histológico por lo que es posible que existan falsos negativos y se requiere de otro método confirmatorio para considerar a la úlcera como idiopática.⁶ Nuestro estudio tiene limitantes: el número de pacientes incluidos en nuestro análisis es bajo tomando en cuenta la prevalencia de infección por *Hp* en nuestra población, la cual se ha reportado entre 60% a 70%, otra de las limitantes es la de no contar con otra prueba diagnóstica para determinar infección por *Hp* en los pacientes que negaron otros factores de riesgo para el desarrollo de úlcera péptica. En condiciones ideales el estudio faltante es la realización de prueba serológica para la determinación de anticuerpos contra *Hp*, la cual cuenta con especificidad de 95%.

Conclusión

En este estudio únicamente pudimos establecer la prevalencia de úlcera *Hp* negativa por histología, lo

○ Figura 4. Hallazgo histológico más frecuente.



cual probablemente subestima la verdadera frecuencia de la infección. Sin embargo, cuando se excluye la infección por *Hp* y demás factores de riesgo identificados, la prevalencia de úlcera “idiopática” es de 10.1%, semejante a la reportada a nivel mundial.

Referencias

1. Marshall, B. Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis. *Lancet* 1:1273-4,1983
2. Mones, X.J. Úlcera péptica *Helicobacter pylori*-negativa. ¿Cuál es su etiopatogenia y tratamiento?. *Rev Esp Enferm Dig* 2002;94: 687-691
3. Warren, J. R. Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis. *Lancet* 1: 1274-5,1983
4. Kenneth E.L. McColl, How I Manage H. Pylori -Negative, NSAID / Aspirin-Negative Peptic Ulcers. *Am J Gastroenterol*; 2009; 104:190 - 193.
5. Pajares G, JM, Descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* y su impacto en las enfermedades gastroduodenales. *An. R. Acad. Nac. Farm.* 2006; 72: 139-164.
6. Meucci G; Di Battista R; Abbiati C; Benassi R; Bierti L; Bortoli A; Colombo E; Ferrara A; Prada A; Spinzi G; Venturelli R; de Franchis R. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori*-negative peptic ulcer: a multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:42-7.
7. Aoyama N, Shinoda Y, Maisushima Y et al. *Helicobacter pylori* negative peptic ulcer in Japan: which contributes most to peptic ulcer development *Helicobacter pylori*, NSAIDs or stress?. *J Gastroenterol* 2000;35:33 - 7.
8. Manuel R.A and El-omar E, Host-Bacterial Interactions in *Helicobacter pylori* Infection. *Gastroenterology* 2008;134:306 -323
9. Higuchi K, Arakawa T, Fujiwara Y, Uchida T, Tominaga K, Watanabe T, et al. Is *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer masked by the high prevalence of H. pylori infection in the general population? *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3083-4.
10. McColl KE; el-Nujumi AM; Chittajallu RS; Dahill SW; Dorrian CA; el-Omar E; Penman I; Fitzsimons EJ; Drain J; Graham H; et al. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993;34:762-8.
11. Xia HH, Phung N, Kalantar JS, Talley NJ. Demographic and endoscopic characteristics of patients with *Helicobacter pylori* positive and negative peptic ulcer disease. *Med J Aust*. 2000;173:515-9.
12. Gisbert J.P, Calvet X, Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 30, 791 -815, 2009