

Características de las úlceras gastroduodenales en pacientes con biopsia negativa para *Helicobacter pylori*

Pedro Montes Teves,^{1,2} Sonia Salazar Ventura,¹ Eduardo Monge Salgado^{1,2,3}

¹ Servicio de Gastroenterología. Hospital Daniel A. Carrión. Callao. Perú

² Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas

³ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Universidad Nacional Mayor De San Marcos.

Acta Gastroenterol Latinoam 2010;40:40-45

Resumen

Objetivo. Evaluar las características clínico-epidemiológicas de la enfermedad ulcerosa péptica no asociada a infección por *Helicobacter pylori* (Hp). **Métodos.** En este estudio de corte transversal se incluyeron 651 pacientes con diagnóstico de úlcera péptica atendidos durante el período enero 2000 - diciembre 2005. El diagnóstico de infección por Hp se realizó mediante histología. Se compararon las características clínico-epidemiológicas y endoscópicas de los pacientes con úlcera péptica asociada a la infección por Hp con las de los que no presentaban dicha infección. **Resultados.** Se observó una predominancia del sexo masculino. Los pacientes con úlcera péptica Hp negativa tenían una edad promedio mayor (57,73 +/- 19,44 años vs 50,26 +/- 18, 64 años, $P < 0,001$). El cuadro clínico no difirió en ambos grupos. La úlcera duodenal fue la más común en los pacientes con infección por Hp (56,5 %) en tanto que la úlcera gástrica fue la más común en los no infectados (53,5 %). En los pacientes con úlcera péptica Hp negativa se encontró una mayor frecuencia de úlceras múltiples (9,3 % vs 4,5%, $P = 0,015$) y de metaplasia intestinal en la histología antral (34,5% vs 22,1%, $P = 0,001$). **Conclusión.** La enfermedad ulcerosa péptica Hp negativa se observa con más frecuencia en personas de mayor edad, localizada en el estómago y asociada a la presencia de úlceras múltiples y a la metaplasia intestinal.

Palabras claves. Úlcera péptica, *Helicobacter pylori*, metaplasia intestinal.

Characteristics of gastroduodenal ulcers in patients with negative biopsies for *Helicobacter pylori*

Summary

Objectives. To evaluate the clinical, epidemiological and endoscopic characteristics of the *Helicobacter pylori* (Hp) negative peptic ulcer disease. **Methods.** In this cross sectional study we included 651 patients diagnosed of peptic ulcer disease between January 2000 and December 2005. The diagnosis of Hp infection was established by histology. Clinical and epidemiological characteristics of patients with and without Hp infection were compared. **Results.** Males prevailed (69%). Hp negative ulcers were older (57,73 +/- 19,44 years old vs 50,26 +/- 18, 64 years old, $P < 0.001$). Clinical characteristics did not differ among both groups. Duodenal ulcer prevailed in Hp positive patients (56,5%) and gastric ulcer in Hp negative patients (53,5%). Multiple ulcers and intestinal metaplasia were more frequently found in Hp negative cases [9.3% vs 4.5% ($P = 0,015$) and 34.5% vs 22.1% ($P = 0,001$), respectively]. **Conclusion.** Hp negative peptic ulcer disease is found in older patients, with a higher frequency of gastric ulcers, multiple lesions and intestinal metaplasia.

Key words. Peptic ulcer, *Helicobacter pylori*, intestinal metaplasia.

En los últimos años se han reportado una serie de cambios en la epidemiología de la úlcera péptica.^{1,2} Uno de los más importantes es su relación con la infección por *Helicobacter pylori* (Hp). Desde los estudios iniciales en los que se reportaban altas tasas de

Correspondencia: Pedro Montes Teves
Las Palomas 157. Santa Anita, Lima, Perú
E-mail: pedromontes25@hotmail.com

infección por Hp que alcanzaban un 90 a 100%,^{3,4} se ha observado una disminución progresiva de dichos porcentajes. En la actualidad series provenientes de diversos países señalan frecuencias de infección mucho menores.^{5,6} En nuestro país los estudios iniciales realizados en la década de los '80 señalaban una frecuencia de infección por Hp en pacientes ulcerosos de 80% a 90%. Estudios más recientes señalan frecuencias que oscilan entre 70% y 75%.^{7,8}

Entre las causas que han llevado a esta disminución de la infección por Hp se han señalado la mejoría de la calidad de vida y las condiciones higiénico-sanitarias, así como el uso generalizado de tratamientos específicos a nivel de atención primaria.

La enfermedad ulcerosa péptica no asociada a infección por Hp exhibe características clínicas y epidemiológicas particulares. Se ha descrito que usualmente se presenta en pacientes de edad avanzada con comorbilidades y cuadro clínico de hemorragia digestiva. Asimismo, se ha señalado el hecho de que estas úlceras tienden a ser de mayor tamaño y múltiples.^{9,10} La historia natural y el pronóstico de estos pacientes son diferentes, con predisposición a presentar tasas menores de curación y mayores de recurrencia.^{11,12}

El objetivo del presente estudio es describir las características clínico-epidemiológicas y endoscópicas de la úlcera péptica no asociada a Hp en pacientes atendidos en el Hospital Daniel A Carrión de la Provincia del Callao, Perú.

Material y métodos

El presente es un estudio de corte transversal. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de úlcera péptica a los que se les determinó el estatus de infección por Hp atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Daniel A Carrión durante el período enero 2000 - diciembre 2005.

El diagnóstico de infección por Hp se estableció mediante la toma de biopsias al momento de la endoscopia (4 biopsias: 2 de antro, 1 de incisura y 1 de cuerpo) y la realización de un estudio histológico empleando la tinción de hematoxilina-eosina. Para el análisis histológico se empleó el sistema de clasificación de *Sydney-Houston*.

Se tomaron en consideración los siguientes datos: características demográficas (edad, sexo), localización de la úlcera, tamaño y número de lesiones, y

estatus de la infección por Hp.

Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico concomitante de cáncer gástrico, antecedente de cirugía previa o úlceras de etiología no péptica (infecciones: tuberculosis, micosis, etc).

Se diseñó una base de datos en el programa estadístico SPSS versión 12.0. Se emplearon las pruebas *t* de *Student* para el manejo de las variables cuantitativas y la prueba chi-cuadrado para las variables cualitativas.

Resultados

La población estudiada estuvo constituida por 651 pacientes, con una edad promedio de 52,81 +/- 19,22 años y un predominio del sexo masculino (68,9%). La frecuencia de infección por Hp fue de 65,3%, siendo de 74,3% en los casos de úlcera duodenal y 55,4% en los casos de úlcera gástrica.

Las características demográficas de la población de acuerdo al estatus de la infección por Hp se muestran en la Tabla 1.

En lo referente a la presentación clínica de las úlceras, se observó que no influía la presencia de la infección por Hp, siendo las más comunes: dispepsia (49,2% en pacientes Hp positivos *vs* 50% en Hp negativos, $P = 0,84$) y hemorragia digestiva alta (47,8% en pacientes Hp positivos *vs* 45,1% en Hp negativos, $P = 0,52$).

La localización más frecuente en los pacientes con infección por Hp fue la duodenal, en tanto que la gástrica lo fue en los no infectados (Tabla 2). En las úlceras gástricas se realizó un análisis de acuerdo a su localización [estómago proximal (fondo y cuerpo) o distal (antro)] y al estatus de infección por Hp, no encontrándose diferencias ($P = 0,233$).

En la Tabla 3 observamos las características endoscópicas de las úlceras de acuerdo a su estatus de infección por Hp.

Se observó una mayor frecuencia de úlceras múltiples (3 o más) en aquellos pacientes con úlceras no asociadas a la infección por Hp [21 (9,3 %) *vs* 19 (4,5 %), $P = 0,015$].

En lo referente a las características histológicas, se observó que la gastritis tendió a mayor severidad en los casos de úlceras asociadas a infección por Hp, en tanto que en las no asociadas a Hp tenían una mayor frecuencia de metaplasia intestinal (Tabla 4).

Tabla 1. Características demográficas de la población estudiada de acuerdo al estatus de infección por *Helicobacter pylori*.

	Hp positivo (n=425)	Hp negativo (n=226)	p
Sexo masculino [n (%)]	307 (72.2)	142 (62.83)	0.016
Edad (años \pm DS)	50.26 \pm 18.64	57.53 \pm 19.44	< 0.001
Edad > 65 años	22.6 %	39 %	< 0.001

Hp: *Helicobacter Pylori***Tabla 2.** Localización de la úlcera péptica de acuerdo al estatus de infección por *Helicobacter pylori*.

	Hp positivo (n=425)	Hp negativo (n=226)	p
Úlcera duodenal [n (%)]	240 (56.5)	83 (36.7)	< 0.0001
Úlcera gástrica [n (%)]	150 (35.3)	121 (53.5)	< 0.0001
Úlcera pilórica [n (%)]	14 (3.3)	4 (1.8)	0.25
UG+UD [n (%)]	18 (4.2)	15 (6.6)	0.18
UG+UP [n (%)]	3 (0.7)	3 (1.3)	0.42

Hp: *Helicobacter Pylori***Tabla 3.** Características endoscópicas de las úlceras pépticas de acuerdo a su estatus de infección por *Helicobacter pylori*.

	Hp positivo	Hp negativo	P
Número	1.26	1.4	0.57
Número de UG	1.30	1.46	0.132
Número de UD	1.15	1.08	0.121
Tamaño de UG (mm)	10.39	12.91	0.021
Tamaño de UD (mm)	9.37	10.08	0.399

UG: Úlcera Gástrica; UD. Úlcera Duodenal Hp: *Helicobacter Pylori***Tabla 4.** Características de la histología antral en pacientes con úlcera péptica de acuerdo al estatus de infección por *Helicobacter pylori*.

Características histológicas	Hp positivo (n=425)	Hp negativo (n=226)	p
Gastritis crónica activa moderada-severa (% casos)	84	64	<0.0001
Metaplasia intestinal (% casos)	22.1	34.5	0.001

Hp: *Helicobacter Pylori*

Discusión

Las úlceras pépticas no asociadas a infección por Hp se reportan cada vez con mayor frecuencia en diversas series a nivel mundial. Así, por ejemplo, reportes provenientes de Estados Unidos señalan frecuencias entre 30% y 37%,^{13,14} y en algunos casos ésta llega a ser tan alta como 61%.¹⁵ Estudios realizados hace 20 años en Australia señalaban una frecuencia de 15% de úlceras duodenales no asociadas a infección por Hp, mientras que reportes recientes muestran un incremento a aproximadamente 45%.¹⁶ Un estudio realizado en Hong-Kong a comienzos de esta década encontraba una frecuencia de úlceras no asociadas a infección por Hp de 26%, cifra mayor a la reportada en otras series realizadas en la década del '80 donde representaban menos del 10%.⁹

En nuestro país a finales de la década del '80 se reportaba una frecuencia de infección por Hp en úlcera gástrica activa de 70,9% y en úlcera duodenal activa de 86%.⁷ En un estudio reciente se ha descrito una disminución en la prevalencia de la infección por Hp entre los años 1985 y 2002: en pacientes con úlcera duodenal disminuyó de 89,5% a 71,9% y en pacientes con úlcera gástrica de 84,8% a 77,3%.⁸ En el presente estudio encontramos una frecuencia de infección por Hp en pacientes con úlcera péptica del 65,3%. En los pacientes con úlcera gástrica la frecuencia fue de 55,4% y en los pacientes con úlcera duodenal de 74,3%, cifras menores a las anteriormente señaladas.

Al estudiar las características de estas úlceras pépticas no asociadas a infección por Hp encontramos un predominio en el sexo masculino, así como una mayor frecuencia en pacientes ancianos. Esto coincide con reportes previos en los que se sugieren causas que explicarían este fenómeno: la presencia de mayor comorbilidad y el uso de antiinflamatorios no esteroideos en este grupo etario.^{17,18}

El cuadro clínico más comúnmente observado en ambos grupos fue la dispepsia, seguido por la hemorragia digestiva. Esta última característica difiere de lo descrito por otros autores, como Xia y col,⁹ quienes observaron que la presencia de dispepsia es menos común como indicación de endoscopia en los pacientes con úlceras Hp negativas (28,8%) que en aquellos con úlceras Hp positivas (59,8%). Otros autores han descrito además que las úlceras Hp negativas tienden a presentarse más frecuentemente como hemorragia digestiva alta^{19,20} y esto

podría explicarse por el método empleado para realizar el diagnóstico de la infección por Hp porque la presencia de sangre a nivel del lumen gástrico podría inducir a resultados falsos negativos al emplear la prueba de ureasa. Estudios más recientes no han encontrado diferencias en lo referente a la sensibilidad de las pruebas en pacientes con hemorragia digestiva^{21,22} y en un estudio realizado por nuestro grupo no encontramos diferencia al estudiar la capacidad de la biopsia gástrica para diagnosticar la infección por Hp en el contexto de la hemorragia digestiva.²³

La úlcera gástrica es la más común de las úlceras no asociadas a infección por Hp (53,5%), lo que es de esperarse puesto que el tipo de úlcera con mayor asociación a la infección por Hp es la úlcera duodenal. Al estudiar la localización de la úlcera dentro del estómago no se encontró que ésta tuviera relación con el estatus de infección por Hp, lo que coincide con lo señalado por otros autores.²⁴

El aspecto endoscópico de las úlceras no asociadas a Hp ha sido descrito en diversos estudios y se caracteriza por la presencia de úlceras de mayor tamaño, mayor profundidad y número mayor, comparadas con las úlceras clásicas asociadas a la infección por Hp. Chu y col reportaron que las úlceras duodenales Hp negativas tenían mayor diámetro que las Hp positivas (1,2 + 0,04 vs 0,9 + 0,02, $P < 0,001$) y eran más frecuentes las úlceras múltiples (10,6 % vs 3,6 %, $P < 0,001$).¹⁷ Por otra parte, en un estudio realizado por Xia y col se encontró que las úlceras Hp negativas estaban asociadas a un mayor número y profundidad.⁹ En concordancia con lo anteriormente señalado, en el presente estudio encontramos una mayor frecuencia de úlceras múltiples en los pacientes Hp negativos. Sin embargo, en lo referente al mayor tamaño de las úlceras sólo se encontró significación estadística en el caso de las úlceras gástricas.

En nuestra serie encontramos que las úlceras pépticas asociadas a Hp están más relacionadas con la presencia de metaplasia intestinal. Estos mismos pacientes exhiben una menor severidad de gastritis crónica. Ambos resultados están en concordancia con lo reportado por Kempainen y col.¹⁰ Para explicar estos hallazgos se ha señalado que la úlcera péptica no asociada a Hp se produciría como resultado de un proceso que empezaría a edades tempranas con una primoinfección por Hp llevando al desarrollo de gastritis crónica y metaplasia intestinal. La

extensión de la metaplasia intestinal y el desarrollo de atrofia gástrica condicionarían la falta de permanencia del Hp en la mucosa gástrica²⁵⁻²⁷ y la mayor susceptibilidad de la mucosa gástrica a agentes injuriantes tanto endógenos (reflujo biliar) como exógenos (antiinflamatorios no esteroideos, alcohol).

Es importante señalar que estos mecanismos fisiopatológicos descritos con anterioridad son aparentemente los mismos que subyacen en la carcinogénesis asociada a la infección por Hp.²⁸ Estudios previos realizados en nuestro país por Burstein y col²⁹ han señalado que tenemos una alta prevalencia de cáncer gástrico y una baja prevalencia de úlcera duodenal en comparación con los países desarrollados.³⁰ Esto se podría explicar por la mayor frecuencia en nuestra población de gastritis atrófica asociada a hipoclorhidria relacionada con una infección por Hp en edades tempranas de la vida.

Como conclusión de nuestro estudio podemos señalar que la enfermedad ulcerosa péptica no asociada a infección por Hp se observa más en personas de mayor edad, en localización gástrica y asociada a la presencia de úlceras múltiples y al hallazgo de metaplasia intestinal en la histología antral.

Referencias

- Xia B, Xia H, Ma CW, Wong W, Fung F, Hui CK, Chan CK, Chan AO, Lai KC, Yuen MF, Wong BC. Trends in the prevalence of peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection in family physician referred uninvestigated dyspeptic patients in Hong Kong. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:243-249.
- Post PN, Kuipers EJ, Meijer GA. Declining incidence of peptic ulcer but not of its complications: a nationwide study in The Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1587-1593.
- Logan RP, Walker M. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ* 2001;323:920-922.
- Frenck R, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes Infect* 2003;5:705-713.
- Gisbert JP, Blanco M, Mateos M, Fernández-Salazar M, Fernández-Bermejo M, Cantero J, Pajares JM. *H pylori* - negative duodenal ulcer prevalence and causes in 774 patients. *Dig Dis Sci* 1999;44:2295-2302.
- Ciociola AA, Mc Sorley DJ, Turner K, Sykes D, Palmer JB. *Helicobacter pylori* infection rates in duodenal ulcer patients in the United States may be lower than previously estimated. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1834-1840.
- Ramírez-Ramos A, Gilman R, Watanabe-Yamamoto J, Rosas-Aguirre A. Estudio de la epidemiología de la infección por el *Helicobacter pylori* en el Perú: 20 años después. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2004;34:69-78.
- Ramírez-Ramos A, Chinga-Alayo E, Mendoza-Requena D, Leey-Casella J, Segovia M, Otoy C. Variación de la prevalencia del *Helicobacter pylori* en el Perú, período 1985-2002. Nivel Socio-económico medio y alto. *Rev Gastroenterol Perú* 2003;23:92-98.
- Xia HX, Wong BCY, Wong KW, Wong SY, Wong WM, Lai KC, Hu WH, Chan CK, Lam SK. Clinical and endoscopic characteristics of non-*helicobacter pylori*, non-NSAID duodenal ulcer: a long term prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1875-1882.
- Kempainen H, Raiha I, Kujari H, Sourandier L. Characteristics of *Helicobacter pylori*-negative and positive peptic ulcer disease. *Age Ageing* 1998;27:427-431.
- Bytzer P, Stubbe P and the Danish Ulcer Study group. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcers: prevalence, clinical, characteristics and prognosis -results from a randomized trial with 2 year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1409-1416.
- Hung L, Ching Y, Sung J, To KF, Hui A, Wong VW, Leong RW, Chan HL, Wu JC, Leung WK, Lee YT, Chung SC, Chan FK. Long-term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: A prospective study cohort. *Gastroenterology* 2005;128:1845-1850.
- Sprung DJ, Apter M, Allen B, Cook L, Allen B, Guarda L. The prevalence of *Helicobacter* in duodenal ulcer disease: A community based study. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1296.
- Gislason Gt, Emu B, Okolo PI, Pasricha PJ, Kallou AN. Where have all the *Helicobacter pylori* gone? Etiologic factors in patients with duodenal ulcers presenting to a university hospital. *Gastrointest Endosc* 1997;45:263.
- Jyotheeswaran S, Shah AN, Jin HO, Potter GD, Ona FV, Chey WY. Prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer patients in greater Rochester, NY: is empirical triple therapy justified? *Am J Gastroenterol* 1998;93:574-578.
- Henry A, Batey RG. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in an Australian duodenal ulcer population: NSAIDitis or the effect of ten years of *H pylori* treatment? *Aust NZ J Med* 1998;28:345.
- Chu KM, Kowk KF, Law S, Wong KH. Patients with *Helicobacter pylori* positive and negative duodenal ulcers have distinct clinical characteristics. *World J Gastroenterol* 2005;11:3518-3522.
- 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. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:42-47.
- Hosking SW, Yung MY, Chung SC, Li AK. Differing prevalence of *Helicobacter pylori* in bleeding and nonbleeding ulcers. *Gastroenterology* 1992;102:A85.
- Lee JM, Breslin NP, Fallon C, O'Morain CA. Rapid urease tests lack sensitivity in *Helicobacter pylori* diagnosis when peptic ulcer disease presents with bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1166-1170.
- Laine L, Nathwani R, Naritoku W. The effect of GI bleeding on *Helicobacter pylori* diagnostic testing: a prospective study at the time of bleeding and 1 month later. *Gastrointest Endosc* 2005;62:853-859.

22. Laine L, Sidhom O, Emami S, Estrada R, Cohen H. Effect of blood on rapid urease testing of gastric mucosal biopsy specimens. *Gastrointest Endosc* 1998;47:141-143.
23. Aquino F, Montes P, Monge E. Acute upper GI-bleeding does not decrease the diagnostic yield of gastric biopsies for *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointest Endosc* 2006;63:889.
24. Tsuji H, Kohli Y, Fukumitsu S, Morita K, Kaneko H, Ohkawara T, Minami M, Ueda K, Sawa Y, Matsuzaiki H, Morinaga O, Ohkawara Y. *Helicobacter pylori*-negative gastric and duodenal ulcers. *J Gastroenterol* 1999;34:455-460.
25. Kang HY, Kim N, Park YS, Hwang JH, Kim JW, Jeong SH, Lee DH, Jung HC, Song IS. Progression of atrophic gastritis and intestinal metaplasia drives *Helicobacter pylori* out of the gastric mucosa. *Dig Dis Sci* 2006;51:2310-2315.
26. Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. Comparison of *Helicobacter pylori* infection and gastric mucosal histological features of gastric ulcer patients with chronic gastritis patients. *World J Gastroenterol* 2005;11:976-981.
27. Sobala GM, O'Connor HJ, Dewar EP, King RF, Axon AT, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993;46:235-240.
28. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:659-672.
29. Burstein M, Monge E, Leon-Barua R, Lozano R, Berendson R, Gilman RH, Legua H, Rodriguez C. Low peptic ulcer and high gastric cancer prevalence in a developing country with a high prevalence of infection by *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1991; 13:154-156.
30. Recavarren-Arce S, Gilman RH, Leon-Barua R, Salazar G, McDonald J, Lozano R, Diaz F, Ramirez-Ramos A, Berendson R. Chronic atrophic gastritis: early diagnosis in a population where *Helicobacter pylori* infection is frequent. *Clin Infect Dis* 1997;25:1006-1012.