

# Úlcera duodenal familiar y *Helicobacter pylori*

Dres. Bernardo Aizen<sup>1</sup>, Carlos Mescia<sup>2</sup>, Graciela Bortagaray<sup>3</sup>,  
Horacio Scigliano<sup>4</sup>, Q.F. Ana María Piana<sup>5</sup>, Dr. Luis Bergalli<sup>6</sup>

## Resumen

*Se describe un grupo familiar en el cual todos los integrantes que conviven en el mismo domicilio son portadores de gastritis y úlceras duodenales; en éstos, se demuestra la colonización gástrica por *Helicobacter pylori* (H.P.) cuyo tratamiento antimicrobiano logra, a la fecha, la erradicación del germen y la curación de su enfermedad úlcero-péptica. Se realizan consideraciones sobre el origen genético de la úlcera duodenal familiar; igualmente, se describen las características del germen (H.P.), su asociación con la patología gastroduodenal, terapéutica y epidemiología. Al mismo se le atribuye el origen de la presente afección familiar y a su terapéutica exitosa la resolución de la patología.*

Palabras clave: Úlcera duodenal. *Helicobacter pylori*.

## Summary

*A description is given of a familial group wherein all members shared the same dwelling and were sufferers of gastritis and duodenal ulcers; members exhibited gastric colonization by *Helicobacter pylori* (H.P.) the antimicrobial treatment of which has so far attained the eradication of the germ and the cure of the ulcero-peptic disease. A discussion is carried out of the genetic origin of the familial duodenal ulcer; also described are the characteristics of the germ (H.P.), its association with the gastroduodenal pathology, therapeutics and epidemiology. The condition traces the origin of the current familial ailment and deals with successful therapy underlying the resolution of the pathology.*

## Introducción

La enfermedad úlcero-péptica gastroduodenal ha

sido objeto de profusa consideración en la literatura nacional; sin embargo, su presentación familiar no ha sido reportada hasta el presente.

Cowan<sup>(1)</sup> en 1973, introduce el concepto de heterogenicidad genética para explicar la falta de un patrón definido de trasmisión mendeliana que determine la ya reconocida predisposición familiar de la enfermedad ulcerosa en todos los casos en que se la detecta. Desde la descripción del *Helicobacter pylori* en 1983<sup>(2)</sup>, numerosas publicaciones le asignan un valor patogénico en la determinación de gastritis aguda y crónica y úlcera gastroduodenal; igualmente y sumado a lo anterior, se reconoce su presentación grupal lo que plantea la trasmisión de persona a persona.

En la presente publicación, se describe la ocurrencia de úlcera duodenal en un grupo familiar asistido por los autores; en todos sus integrantes, fue diagnosticada la presencia de *Helicobacter pylori*, cuyo tratamiento determinó, a la fecha, la erradicación del germen y la curación de su enfermedad úlcero-péptica.

## Material y método

El núcleo familiar objeto de consideración, asistido por uno de nosotros (B.A.) desde 1983, está integrado por los progenitores C.A. de sexo masculino y 48 años de edad y G.P., de sexo femenino y 42 años; su descendencia está compuesta por M.A., de 22 años y D.A. de 14 años, ambos de sexo masculino y M.A.A., de 20 años y M.N.A. de 16 años, de sexo femenino. La restante integrante (C.A.P.) ha contraído matrimonio y no convive con los precedentes, siendo por otra parte asintomática, por lo que no ha sido estudiada y tratada. Como se describirá, los mismos comparten la presentación de síntomas digestivos altos, de tipo hiperhésténico, en ocasiones configurando un síndrome ulceroso típico, en el que en 3 de ellos se complicó con hemorragia digestiva alta; analizaremos someramente la historia clínica de cada uno de ellos.

Tanto G.P. (madre, 42 años) como C.A. (padre,

Trabajo del Departamento de Cirugía del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (HC.FF.AA.)

1. Cirujano del HC FF.AA.

2. Gastroenterólogo del HC FF.AA.

3. Bacterióloga del HC FF.AA.

4. Anatomopatólogo del HC FF.AA.

5. Química del HC FF.AA.

6. Cirujano Director del Dpto. de Cirujía del HC FF.AA.

Presentado a la Sociedad de Cirujía del Uruguay el 12 de agosto de 1992.

**Correspondencia:** Dr. Bernardo Aizen. Bulevar España 2575 Apto. 601. Montevideo, Uruguay.

48 años) fueron tratados quirúrgicamente mediante vagotomía de células parietales con buena evolución en la primera, habiéndose presentado recidiva ulcerosa en el segundo, con síntomas que remiten respondiendo con ranitidina, la que ingiere irregularmente.

D.A. (hijo, 14 años) debuta con sintomatología ulcerosa a los 8 años de edad. En su evolución presenta hemorragias digestivas altas en dos oportunidades, secundarias a doble lesión ulcerada (en beso) del bulbo duodenal las que conducen a estenosis meso-bulbar radiológica aunque sin elementos de retención clínica. Es de destacar que biopsias del antro descartan en éste la hiperplasia de células G antrales; por otra parte sucesivas dosificaciones de gastrinemia basal y frente a estimulación con secretina y la ultrasonografía y tomografía axial computarizada abdominal alejan el tumor ulcerogénico pancreático duodenal o ganglionar. Igualmente la dosificación de gastrinemia dentro de límites normales en los progenitores y la ausencia de alteración del metabolismo fosfocálcico alejan el tumor ulcerogénico pancreático duodenal o ganglionar. Es de destacar que la determinación de pepsinógeno sérico no es practicable en nuestro medio.

Al demostrarse el carácter familiar de la afección se convoca a los otros integrantes del núcleo familiar que conviven con los precedentes, concurriendo a la consulta M.N.A., la que padece de dolor y ardor epigástricos de larga data y a quien se le practica (octubre 1989) estudio radiológico esofago-gastro-duodenal el que revela gastroduodenitis aguda, remitiendo sus síntomas con tratamiento médico. Finalmente, los progenitores y dos de sus hijos (D.A. y M.N.A.) son asistidos durante un año por la psicóloga M. Altman (Cátedra de Psicología del Hospital de Clínicas) la que realiza terapia grupal e individual buscando erradicar factores etiológicos de conflictiva familiar y laboral.

En julio de 1991, realiza su debut sintomático M.A.A., con fenómenos sugestivos de úlcera gastro-duodenal, los que remiten con la terapéutica instituida. Es en setiembre de 1991, cuando se realiza estudio fibrogastroduodenoscópico, bacteriológico e histológico (Dres. C. Mescia, G. Bortagaray, H. Scigliano, Q.F.A.M. Piana) a los 6 integrantes del núcleo familiar que cohabitan en el mismo domicilio: las endoscopías revelan: lesiones ulceradas en actividad en dos de ellos (C.A. y M.N.A.) cicatriz reciente de úlcus duodenal en M.A.A. y lesiones agudas gastro-duodenales de diverso grado en todos los casos.

En todos los estudios descriptos, se practican biopsias del antro gástrico y duodeno para estudio bacteriológico e histológico. En el primero de los nombrados las muestras, previo homogeneizado, son sembradas en medio de Skirrow enriquecido; luego del crecimiento, se realiza tinción según técnica de Gram. Igualmente se analiza la actividad urea-

sa, catalasa y oxidasa del germen cultivado. En todos los integrantes del núcleo familiar, con excepción de M.A., se demuestra la presencia de bacilos gram negativos espiralados, curvos, con aspecto de coma y motilidad en forma de flecha, microaerófilos, con actividad oxidasa y catalasa positiva, siendo los resultados de ureasa poco confiables por motivos técnicos.

El estudio histológico de las biopsias antrales revela diferentes grados de congestión de la mucosa, con presencia de erosiones, exudado linfoplasmocitario y polimorfonuclear y disminución del componente glandular; la tinción con técnicas argentafines demuestra en C.A., M.A. y M.N.A. la presencia de microorganismos *Helicobacter pylori* similar, siendo en todos los casos el componente de células G antrales normal.

En consecuencia, la presencia de *Helicobacter pylori* es revelada bacteriológica e histológicamente en dos miembros de la familia (C.A. y M.N.A.) por la histología en uno de ellos (M.A.) y por la bacteriología en los tres restantes.

El núcleo familiar es sometido a tratamiento médico en base a Amoxicilina (1.500 mg/día fraccionado en 3 tomas) y Metronidazol (1.500 mg/día en 3 tomas) por vía oral y durante 14 días, sumado a Crema de Bismuto Coloidal (20 ml. por vía oral cada 6 horas) durante 28 días, de inicio simultáneo. Igualmente, se realiza aislamiento epidemiológico de sus integrantes quienes no comparten objetos en su alimentación, higiene, descanso y actividad diaria. La medicación es bien tolerada, destacando cefaleas y náuseas que no obligan a su suspensión.

Los pacientes han permanecido asintomáticos. El control paraclínico es realizado a los 6 meses de finalizar el tratamiento a 3 integrantes de la familia (C.A., D.A. y M.N.A.) ya que los restantes no concurren a la convocatoria; es de destacar que en los primeros se incluyen los que lo iniciaron con lesiones ulceradas en actividad y el niño con afección de mayor severidad.

La endoscopia revela un examen normal en M.N.A., con constatación de un bulbo de aspecto ulceroso cicatrizal en C.A. y D.A., al que se le objetiva una duodenitis erosiva leve; en ningún caso se demuestra ulceración activa. En todos los nombrados, el análisis bacteriológico e histológico de las biopsias antrales revela ausencia de microorganismos *Helicobacter pylori* similar, los que fueron erradicados por la medicación instituida.

## Comentario

Dada la descripción inicial de la agregación familiar de la enfermedad ulcerosa en 1950 (Doll y Buch, citado por Ellis y col)<sup>(3)</sup>, se acepta que la predisposición genética juega un rol en su determinismo.

En presencia de antecedentes familiares, el riesgo de enfermedad ulcerosa aumenta con respecto a los

testigos; 20–50% de los ulcerosos duodenales destacan historia familiar, comparado con 5–15% de la población general<sup>(4)</sup>. La predisposición es independiente para la ulceración gástrica y la duodenal y diferente en pacientes de sexo masculino y femenino. Es así que en las mujeres la incidencia es doble para la lesión gástrica y 50% más frecuente para la duodenal; en los hombres es independiente de la topografía, con riesgo adicional de 50% con respecto a los controles. Es de destacar que lo antedicho se presenta sobre todo en el grupo etario de 15 a 59 años.

La predisposición se demuestra igualmente por la mayor incidencia de ulceración gástrica o duodenal en gemelos homocigotos aunque no en los heterocigotos; sumado a lo anterior, los pacientes de grupo sanguíneo O tienen 30% de riesgo de padecer ulceración duodenal, en general de aparición tardía<sup>(4)</sup>.

Finalmente, el estudio del fenotipo H.L.A. aporta nuevos fundamentos a la predisposición familiar; es así que se ha demostrado mayor incidencia de enfermedad duodenal en los subgrupos HLA B5 y HLA B12, con riesgo doble respecto a los testigos<sup>(3,4)</sup>.

Soll<sup>(4)</sup> define 5 subtipos de úlcera duodenal familiar de base genética:

- 1) hiperpepsinogenemia I
- 2) hiperfunción de células G antrales
- 3) normopepsinogenemia I
- 4) evacuación gástrica rápida
- 5) úlcera duodenal de la infancia o de aparición temprana:
  - con hipergastrinemia posprandial
  - con secreción ácida elevada

Igualmente refiere que la ulceración gástrica y duodenal asociada pueden ser genéticamente determinadas; finalmente destaca formas inmunológicas, en las que postula la presencia de anticuerpos dirigidos a las células parietales gástricas a las que activarían.

Es de destacar que la enfermedad úlcero-péptica puede asociarse a síndromes genéticos definidos; es notoria su vinculación con la neoplasia endocrina múltiple tipo I (M.E.N.I, de transmisión autosómica dominante y determinada por la presencia de gastrinomas, tumores paratiroides e hipofisarios), así como a otros menos frecuentes como ser la amiloidosis tipo IV, la mastocitosis sistémica y el síndrome temblor-nistagmus-úlcera.

El estómago humano produce 2 formas de pepsinógeno: tipo I (el que se encuentra en las células principales del fundus gástrico) y tipo II (presente tanto en el fundus como en el antro gástrico). El pepsinógeno, responsable de la actividad de proteólisis ácida del jugo gástrico, es igualmente un elemento de agresividad para su mucosa.

El nivel de pepsinógeno I tiene relación estrecha con la máxima capacidad secretora de ácido; su elevación, causada por el incremento de la masa de

células principales, conlleva igualmente el aumento del volumen total de células parietales los que estarían interrelacionados, determinando la mayor secreción ácido-péptica y la diátesis ulcerosa<sup>(5)</sup>.

El exceso de pepsinógeno I (P.G. I) es heredado con carácter autosómico dominante; por lo tanto, está afectado 50% de los descendientes de los que lo registran pero ninguno de los hijos de padres normales, siendo la transmisión de hombre a hombre.

La elevación del P.G. I sérico es un marcador subclínico para la diátesis ulcerosa heredada: Rotter<sup>(6)</sup> describe un grupo familiar en el cual 21 de sus 43 miembros (48%) registraron ascenso del mismo (superior a 100 mg/ml) el que en todos los casos se asoció a lesiones ulceradas; los valores de gastrinemia y calcio en cifras normales descartaron la presencia de la neoplasia endocrina múltiple tipo I.

Samloff<sup>(7)</sup> destaca que el ascenso del P.G. I determina la presentación 3 veces más frecuente de úlcera duodenal, mientras que la elevación del pepsinógeno II (P.G. II) torna 3 veces más probable la aparición de lesión gástrica; el ascenso paralelo del P.G. I y P.G. II conlleva hiperacidez y lesión duodenal, mientras que el exceso de P.G. II con respecto al P.G. I, con lo que el cociente P.G. I/P.G. II baja, es señal de gastritis crónica de larga data que torna al paciente proclive a ulceración gástrica, a la vez que cae la predisposición a la duodenal.

Habibullah<sup>(8)</sup> reporta que 83% de las úlceras duodenales tienen hiperpepsinogenemia de base familiar y transmisión autosómica dominante; 17% no la posee y su lesión ulcerada no es de base genética. Es de destacar que las cifras publicadas por el autor son netamente superiores a las reportadas por otros.

La elevación del pepsinógeno total, y no el estudio de sus fracciones, sería a su juicio el marcador para diferenciar la lesión ulcerada de base genética y ocurrencia familiar de la esporádica. A ese respecto, define la ulceración primaria, asociada a su ascenso y de transmisión autosómica dominante y penetrancia completa, que determina una predisposición heredada de sus integrantes en los cuales debe evitarse la asociación de otros factores (ambientales o dietéticos) para retardar o anular la constitución de la enfermedad a la que son proclives; por el contrario, la lesión secundaria, en la que no se registra ascenso del pepsinógeno total, no es de base genética y su ocurrencia es esporádica.

Sin embargo, Soll<sup>(4)</sup> registra la ocurrencia de úlcera duodenal familiar en presencia de normopepsinogenemia, en la que no se ha identificado el tipo de predisposición heredada; Rotter<sup>(6)</sup> destaca su presentación en 30% de los casos.

Los ulcerosos duodenales tienen habitualmente evacuación gástrica retardada; el mismo autor describe una familia en la cual 8 de sus 16 integrantes de tres generaciones asociaron su presencia a evacuación gástrica acelerada, con demostración de hi-

poglicemias posprandiales y constitución habitual del síndrome de Dumping en los que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico reseccionista; su presentación es poco frecuente.

La hiperplasia e hiperfunción de las células G antrales (secretoras de gastrina), es de transmisión hereditaria y determina la úlcera duodenal familiar hipergastrinémica, con enfermedad agresiva, hipergastrinemia basal y posprandial que no se modifica con la estimulación con secretina (lo que la diferencia del síndrome de Zollinger–Ellison), elevación del P.G. I e hipersecreción ácida basal y máxima; Soll<sup>(4)</sup> describe su presentación en 2 familias en las cuales el tratamiento quirúrgico de resección (antrectomía) determinó la curación de sus integrantes.

La enfermedad de instalación en las 2 primeras décadas de la vida registra antecedentes familiares en 50% de los casos, mientras que la que se torna evidente por encima de los 40 años lo presenta en 20%<sup>4,9</sup>. Lam<sup>(9)</sup> define la úlcera duodenal familiar de aparición temprana cuando su constitución se da antes de los 30 años de edad, en la que diferencia 2 grupos a saber: hipersecretores (por aumento de la masa de células parietales e hipersecreción ácida) y normosecretores (por hiperplasia de células G antrales y excesiva liberación de gastrina).

La máxima secreción ácida frente a la estimulación con pentagastrina está elevada en los ulceros duodenales a valores superiores a los de la población general; los “normosecretores” segregan hasta 2 desviaciones standard por encima de los controles (0.45 mmol/hora/kg o menos) mientras que los “hipersecretores” registran valores que exceden los señalados.

En todos los casos, los pacientes que presentan aparición temprana de sus síntomas e historia familiar tienen liberación ácida superior a la úlcera de ocurrencia esporádica o tardía; de igual modo, la liberación de gastrina fue mayor en aquellos que en los ulcerosos no familiares y tardíos.

En consecuencia, la diátesis heredada de constatación temprana se presenta en 2 variedades, siendo los normosecretores los que ostentan correlación estrecha entre su hiperacidez y excesiva liberación de gastrina, la que es determinada por hiperplasia de células G antrales, mientras que los hipersecretores presentan liberación ácida que excede a los precedentes y los controles aunque valores de gastrina sérica normal, estando su defecto íntimo en el aumento de la masa de células parietales gástricas.

La ausencia de un patrón definido y único de transmisión genética que explique todos los casos de úlcera duodenal familiar llevó a introducir el concepto de heterogenicidad genética<sup>(1)</sup>; sin embargo, recientemente se postula que su determinismo sea provocado por colonización bacteriana simultánea o transmisión de persona a persona del agente causal

entre sus integrantes, estando los “marcadores genéticos” como ser P.G. I elevado vinculados a inflamación gástrica (con excesiva retrodifusión del mismo y elevación de sus niveles séricos) o consumo de tabaco el que eleva sus valores en sangre<sup>(10)</sup>.

En 1983, Warren<sup>(2)</sup> describe la presencia de bacilos Gram negativos espiralados en biopsias gástricas de pacientes portadores de gastritis aguda; el mismo grupo los denomina *Campylobacter pyloridis*, término que posteriormente se corrigió a *Campylobacter pylori*. Sin embargo, diferencias ultraestructurales y bioquímicas con otros *Campylobacter* del organismo le han otorgado su nombre distintivo y definitivo (*Helicobacter pylori*)<sup>(11)</sup>.

Se lo describe como una bacteria Gram negativa, espirales en forma de S, de dimensiones promedio 2.5 por 0.5  $\mu\text{m}$ , flagelada, la que en las colonias envejecidas adquiere forma coccoidea. Posee actividad ureasa, catalasa y oxidasa positiva e hippurasa y reductasa de nitratos negativos; la actividad ureasa es característica y distintiva. In vitro es sensible a penicilina G, amoxicilina, eritromicina, tetraciclina, metronidazol, tinidazol y gentamicina y resistente a sulfametoxazol, trimetropin, ácido nalidixico y vancomicina. Es igualmente sensible al tratamiento antiulceroso con bismuto aunque no a cimetidina, ranitidina, omeprazole, carbenoxolona o sucralfato<sup>(12–14)</sup>.

Se topografía en el antro gástrico, por debajo y dentro de la capa de mucus que lo protege de la acidez gástrica a la que es sensible<sup>(15)</sup>; se trata de un germen con motilidad elevada que logra colocarse entre las uniones celulares aunque no penetra las células epiteliales gástricas. Cuando la bacteria está presente en el estómago, puede estarlo igualmente en el epitelio metaplásico del esófago de Barrett y del duodeno; no se lo ha aislado en la sangre.

El diagnóstico se realiza por estudio bacteriológico e histológico de biopsias gástricas obtenidas por fibrogastroscofia; el mismo requiere de células mucosecretantes intactas (aunque alteradas) y por eso se recomiendan biopsias de antro en ulceraciones duodenales, aunque el estudio de erosiones bulbares superficiales es igualmente aceptado. En la úlcera gástrica las tomas deben ser distantes de la misma ya que la gastritis atrófica y metaplasia intestinal que la acompaña dificultan el diagnóstico<sup>(10)</sup>.

Se preconizan 4 tomas como mínimo, dos de las cuales son sometidas a cultivo y estudio bacteriológico y las restantes a estudio histológico; en una de ellas mediante tinción con hematoxilina–eosina se valora la presencia de gastritis y en la restante se logra la identificación del germen por técnica argentafines. El uso combinado de los procedimientos precedentes logra el diagnóstico en 90% de los casos<sup>(12,14)</sup>; se reportan falsos negativos atribuibles a toma incorrecta, contaminación o uso previo de antibióticos.

El test biopsico de la urea (Gel-Test), resultado de la inoculación a la muestra gástrica de un medio que la contiene, cuyo desdoblamiento por el germen eleva el pH que es la variable a cuantificar, tiene una sensibilidad de 91–98% y especificidad de 98–100%<sup>(11,12)</sup>. El test respiratorio de la urea, en el cual el paciente ingiere un medio líquido que la contiene previo marcado con Carbono 13 o 14 (C<sup>13</sup>, C<sup>14</sup>), la que desdoblada por la bacteria produce CO<sub>2</sub> el que exhalado es registrado por un espirometro, es de menor sensibilidad y tiene su aplicación en el control de la erradicación del agente en respuesta a la terapéutica.

El estudio serológico (dosificación de anticuerpos IgG determinado por método de ELISA –Enzyme Linked Immunosorbent Assay–) muestra títulos elevados en los portadores de *Helicobacter pylori* los que decrecen después de su erradicación<sup>(16)</sup>; Drumm<sup>(14)</sup> reporta que la técnica tiene 96% de sensibilidad, 99% de especificidad, valor predictivo positivo de 96% y valor predictivo negativo de 99%. Los falsos negativos son determinados por la persistencia de valores elevados cuando el germen ya ha sido eliminado<sup>(11)</sup>; sin embargo Vaira<sup>(16)</sup> reporta que la titulación de IgG e IgA demuestra infección activa y en consecuencia es aplicable a la valoración de la respuesta a la terapéutica y al diagnóstico de futuras reinfecciones.

Sugiyama<sup>(17)</sup> destaca que los mismos presentan reacciones cruzadas con otros *Campylobacter* del organismo y propone su valoración en base a técnicas de anticuerpos monoclonales dirigidos a un sector antigénico del *Helicobacter*; el anticuerpo C.P3 es a su juicio específico de la presencia del germen, no presenta falsos negativos y su titulación está en relación con la presencia y severidad de la gastritis, enfermedad ulcerosa o ambas.

De todos modos, la serología reporta la presencia del germen y no la eventual lesión por él determinada (portador asintomático, gastritis, úlcera) y en consecuencia no permite decidir la conducta terapéutica para lo que se requiere previamente de estudio endoscópico y biopsico de la mucosa gástrica<sup>(14)</sup>.

La infección se detecta en portadores asintomáticos; su incidencia es baja en la infancia y aumenta con la edad a razón de 1–2% anual, siendo de 52% en la sexta década de la vida. Se ha demostrado su predominio en la raza negra y en poblaciones de bajo nivel socio-económico y cultural<sup>(18)</sup>. La colonización, si no es tratada, persiste durante toda la vida.

El organismo tiene neta predilección por las células superficiales gástricas, sin embargo, no se lo detecta en epitelios normales. Es notoria la asociación entre *Helicobacter pylori* y gastritis aguda o crónica. La misma ha sido reproducida en voluntarios sanos por inoculación del agente y cura con su terapéuti-

ca, por lo que se ha demostrado su vinculación etiológica según postulados de Koch.

La inflamación gástrica, en cualquiera de sus etapas, presenta infiltrado de polimorfonucleares y monocitos; de comienzo antral, se extiende progresivamente al fundus gástrico. El germen, por mecanismos poco aclarados aunque se postula su secreción de una proteína inhibitoria de las células parietales, logra llevar a éstas a una fase de quiescencia; en consecuencia, cae la secreción ácida y en etapa de cronicidad puede determinar hipocloridria marcada. En la gastritis crónica, siempre de tipo B, las células G están reducidas en número y por lo tanto los niveles de gastrina son igualmente normales o bajos<sup>(12)</sup>.

Se ha demostrado que 30% de los anticuerpos que reaccionan contra el *Helicobacter* lo hacen en forma cruzada con la mucosa gástrica; la respuesta inmune a la presencia del germen, con su reacción asociada a las células epiteliales gástricas puede ser el sustrato fisiopatológico de la gastritis resultante, la que en etapa de cronicidad lleva a la afectación parietal total y gastritis crónica atrófica<sup>(19)</sup>.

En la úlcera duodenal, se aísla el germen en 95–100% de los pacientes<sup>(10,12)</sup>; en la gástrica se lo detecta en 50–80%. Sin embargo, no se ha demostrado que el mismo sea un factor etiológico de éstas; su acción podría ser secundaria, determinando una gastritis crónica que favorece la retrodifusión del H<sup>+</sup> y disminuye la resistencia parietal a otros factores agresores. En ese sentido, la colonización por *Helicobacter pylori* tendría un efecto permisivo, sin la cual la ulceración es poco probable pero que requiere de otros factores (ambientales, dietéticos) para su producción y en consecuencia no todos los portadores la desarrollan<sup>(11)</sup>.

Sin embargo, Graham<sup>(20)</sup> postula que el agente determina excesiva liberación de gastrina frente a la estimulación (por mayor secreción de bombesina, su polipéptido promotor), la que determina aumento de la masa de células parietales y de la máxima capacidad secretora de ácido con la resultante ulceración duodenal; estos fenómenos, que revierten con su erradicación, dan cuenta a su juicio de la curación de la úlcera con terapia antimicrobiana exclusiva.

Como ya fue mencionado, los antiulcerosos no tienen acción sobre la colonización bacteriana y su resultante, la gastritis o ulceración gastro-duodenal. Sin embargo, el bismuto coloidal asocia a su acción protectora de la mucosa un efecto bactericida sobre el *Helicobacter*. Sumado a lo anterior y dado que el agente reduce la secreción de mucus por el epitelio gástrico, el efecto del bismuto pudiera ser exclusivo sobre el germen y la restitución de la barrera mucosa consecuencia de su erradicación<sup>(12)</sup>.

El mismo logra eliminar 78% de los *Helicobacter* del estómago, con curación de la gastritis en 81% y

mejoría sintomática en 92%, comparado con 66% que la presenta frente a infección persistente<sup>(13)</sup>. Sin embargo, con su uso exclusivo la tasa de erradicación a 1 año es de sólo 10%<sup>(11)</sup>. Igualmente, Rauws reporta cicatrización de la lesión ulcerada en 81% pero desaparición duradera del germen de 7.6% lo que explica la recidiva de la enfermedad.

El uso aislado de antibióticos a los que la bacteria es sensible logra su desaparición en 7–40% de los casos pero a expensas de la recidiva de cepas resistentes. El tratamiento con Bismuto–Tinidazol logra resolución de la gastritis en 100% y cicatrización de lesiones ulceradas en 92%, con erradicación del agente en 75% de los pacientes, pero la tasa de recidiva es alta, estimada en 20–30% a 1 año<sup>(12)</sup>; con Bismuto–Metronidazol se logran resultados similares.

La terapéutica preconizada actualmente incluye la asociación de subsalicilato de Bismuto (600 mg vía oral cada 8 horas durante 14–28 días) asociado a Metronidazol (1500 mg diarios en 3 tomas orales) y Amoxicilina (en igual dosis y fraccionamiento) durante 14 días<sup>(21,22)</sup>, si bien hay variaciones en las dosis propuestas y la duración de la terapéutica. Con su aplicación se logra la desaparición de la bacteria en 78% de los pacientes, epitelización de lesiones ulceradas en 89%, efectos colaterales leves (náuseas, diarrea, rash) en 20% de los casos y tasa de infección persistente o recidivada a 12 meses de 5.6%.

La desaparición del agente logra la resolución de la gastritis. La úlcera duodenal tratada con medicación habitual presenta tasas de recidiva de 50–80% a un año; la desaparición del germen desciende significativamente su valor (6% a 17 meses)<sup>(23)</sup>, con recurrencia de la enfermedad ulcerosa en valores mínimos<sup>(10,21,23)</sup>, que se presenta si se produce la reinfección por el mismo.

En cuanto a su origen, la predilección por la mucosa gástrica sugiere la transmisión oral–fecal; de igual modo, se demostró la contaminación en endoscopistas que manejan instrumentos contaminados (transmisión secreción gástrica oral)<sup>(18)</sup>. Los humanos parecen ser sus huéspedes habituales; sin embargo, su contaminación a punto de partida de infección animal ha sido planteada desde la constatación del aumento de su prevalencia en trabajadores que faenan vacunos (85%) comparada con obreros del mismo establecimiento que no manejan animales directamente<sup>24</sup>. Estudios realizados en Perú sugieren contaminación a punto de partida del agua ingerida, en la que el germen puede vivir hasta una semana en su forma espiralada y un año en la coocoida<sup>(25)</sup>.

Sin embargo, el mecanismo de transmisión aceptado es interpersonal. Drumm<sup>(14)</sup> reporta 74% de colonización en padres de niños portadores de enfermedad úlcero–péptica y presencia demostrada del

germen. Su constatación postula la transmisión intrafamiliar del agente; el hecho de que la incidencia fue superior en madres que en padres refuerza el concepto de transmisión interpersonal directa. Sumado a lo anterior, 80% de los hermanos de aquellos presentan serología fuertemente positiva, y dado que la prevalencia en la infancia es baja, sólo cabe plan-tear el contagio directo.

Si bien Jones<sup>(26)</sup> no logra demostrar transmisión intradomiciliaria, Mitchell<sup>(27)</sup> confirma los hallazgos expuestos, reportando 64% de contaminación intrafamiliar.

Tytgat<sup>(10)</sup> describe un grupo familiar en el cual los progenitores y su descendencia estaban colonizados por el mismo subtipo de *Helicobacter pylori*, determinado por análisis de su contenido de DNA, lo que atribuye a contaminación simultánea o más probablemente a contagio interpersonal. El mismo autor considera que la úlcera duodenal familiar es determinada por el germen y postula que los “marcadores genéticos” pueden ser consecuencia de la gastritis por él determinada con excesiva retrodifusión del P.G.I. y aumento de sus niveles séricos, o de factores asociados como ser el hábito de fumar el que se ha demostrado determina aumento de su concentración sérica.

Sin embargo, lo expuesto precedentemente no invalida la fisiopatología y terapéutica clásica de la enfermedad úlcero–péptica, cuya constitución depende de un complejo mecanismo de factores agresivos y defensivos. Por otra parte, la epitelización de las lesiones ulceradas es independiente de la presencia o no del *Helicobacter pylori* y en muchos casos, la terapéutica con antagonistas de los receptores H2 previene la recidiva aun en presencia de colonización gástrica por el germen. De todos modos, los hechos expuestos proponen un factor dominante de la infección por aquel en la patogénesis de la diatesis ulcerosa y su erradicación disminuye o evita la reaparición de la enfermedad.

La úlcera duodenal familiar tiene en ciertos casos una predisposición genética; sin embargo, las nociones epidemiológicas expuestas sugieren que la colonización grupal es igualmente determinante de su constitución y a nuestro juicio, obligan a su pesquisa y eventual terapéutica. En el grupo por nosotros estudiado y tratado, se ha descartado la presencia de hipergastrinemia tumoral y de hiperplasia de células G antrales; si bien reiteramos que la dosificación de pepsinógeno sérico no es practicable en nuestro medio, la constatación en todos sus integrantes de infección por *Helicobacter pylori* y la curación, a la fecha, de su enfermedad (gastritis y úlcera duodenal) con la erradicación del germen por tratamiento antimicrobiano, nos llevan a adjudicar a la misma la presente enfermedad úlcero–péptica de carácter familiar.

## Conclusiones

1. La comprobación en el presente grupo familiar de colonización gastroduodenal por *Helicobacter pylori* plantea el origen infeccioso de su enfermedad ulcerosa duodenal.
2. La curación de la enfermedad úlcero péptica con tratamiento antibacteriano es índice de la eficacia del triple pla $\bar{c}$  terapéutico instituido.
3. Se ha demostrado la vinculación etiológica entre la infección gástrica por *Helicobacter pylori* y la gastritis aguda o crónica.
4. Si bien el determinismo de la enfermedad úlcero péptica es multifactorial, la presencia del germen mencionado debe ser pesquisada en las afecciones de presentación, cuyo curso evolutivo inhabitual, a saber úlcera familiar, enfermedad refractaria a la terapéutica antiulcerosa clásica o recidivante al suspender la misma.

## Bibliografía

1. Cowan WK. Genetics of duodenal and gastric ulcer. *Clin Gastroenterol* 1973; 2: 539.
2. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273.
3. Ellis A, Woodrow JC. H.L.A. and duodenal ulcer. *Gut* 1979; 20: 760.
4. Soll AH. Duodenal ulcer and drug therapy. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. *Gastrointestinal disease*. 4th. Ed. Philadelphia: WB Saunders 1989; 1: 814.
5. Ostensen H, Gudmundsen TE, Ostensen M. Smoking, alcohol, coffee and familial factors: Any associations with peptic ulcer disease? *Scand J Gastroenterol* 1986; 19: 1227.
6. Rotter JI, Sones JQ, Samloff IM. Duodenal ulcer disease associated with elevated serum pepsinogen I. An inherited autosomal dominante disorder. *N Engl J Med* 1979; 300 (2): 63.
7. Samloff IM, Stemmermann GN, Heilbrun LK. Elevated Serum Pepsinogen I and II levels differ as risk factors for duodenal ulcer and gastric ulcer. *Gastroenterology* 1986; 90: 570.
8. Habibullah CM, Mujahid M, Ismaq M. Study of duodenal ulcer disease in 100 families using total serum pepsinogen as a genetic marker. *Gut* 1984; 25: 1380.
9. Lam SK, Ong GB. Identification of two subgroups of familial early-onset duodenal ulcers. *Ann Intern Med* 1980; 93: 540.
10. Tytgat GNJ, Rauws EAJ. Campylobacter pylori and its role in peptic ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19 (1): 183.
11. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324 (15): 1043.
12. Dooley CP, Cohen H. The clinical significance of *Campylobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1988; 108: 70.
13. Mc Nulti CAM, Gearty JC, Crump B. *Campylobacter Pyloridis* and associated gastritis: investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate. *Br Med J* 1986; 293: 645.
14. Drumm B, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990; 322 (6): 359.
15. Tytgat GNJ, Langenberg ML, Rauws E. *Campylobacter* like organisms (C.L.O.) in the human stomach. *Gastroenterology* 1989; 88 (5): 1620.
16. Vaira D, Holton J, Cairns SR. Antibody to *Campylobacter pylori* after treatment for gastritis. *Br Med J* 1988; 297: 207.
17. Sugiyama T, Imai K, Yoshida H. A novel enzyme immunoassay for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1991; 101: 77.
18. Graham OY, Malaty HM, Evans OG. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effects of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495.
19. Negrini R, Lisato L, Zanella I. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1991; 101: 437.
20. Graham DY, Opekun A, Lew GM. *Helicobacter pylori* associated exaggerated gastrin release in duodenal ulcer patients. The effect of bombesin infusion and urea ingestion. *Gastroenterology* 1991; 100: 1571.
21. Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1990; 335: 1233.
22. Börsch G, Mai U, Opferkuch W. Short and medium term results of oral triple therapy to eradicate *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1989; 88 (5): A53.
23. Borody T, Noonan S, Cole P. Duodenal ulcer recurrence in patients remaining *Campylobacter pylori* negative long term post eradication. *Gastroenterology* 1989; 96 (5): A52.
24. Vaira D, Holton J, Londei M. *Campylobacter pylori* in abattoir workers: is it a zoonosis? *Lancet* 1988; 2: 725.
25. Klein PD. The gastrointestinal physiology working group of Cayetano Heredia and the Johns Hopkins Universities. High prevalence of *Campylobacter pylori* infection in poor and rich Peruvian children determined by C<sup>13</sup> urea breath test C<sup>13</sup> C-U.B.T.). *Gastroenterology* 1989; 96: A260.
26. Jones DM, Elridge J, Whorwell PJ. Antibodies to *Campylobacter pyloridis* in household contacts of infected patients. *Br Med J* 1987; 294: 615.
27. Mitchell HM, Bohane TD, Berkowicz J. Antibody to *Campylobacter pylori* in families of index children with gastrointestinal illness due to C. pylori. *Lancet* 1987; 8560 (2): 681.