

SERBIULA
Tulio Febres Cordero

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
EXTENSIÓN SAN CRISTÓBAL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL CENTRAL
SAN CRISTÓBAL – ESTADO TACHIRA - VENEZUELA

HELICOBACTER PYLORI Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
COMO FACTORES DE RIESGO PARA LESIÓN GÁSTRICA EN PACIENTES
CON OSTEOARTROSIS.

DONACION

AUTOR
DR. CARLOS ESTEBAN SÁNCHEZ ROA
MEDICINA INTERNA

HELICOBACTER PYLORI Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS COMO FACTORES DE RIESGO PARA LESIÓN GÁSTRICA EN PACIENTES CON OSTEOARTROSIS.

POR : Dr. CARLOS ESTEBAN SÁNCHEZ ROA

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA LA OBTENCIÓN
DEL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

CONSEJO DE ESTUDIOS DE POST-GRADO

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL

FEBRERO - 2001

APROBADA

INFORMACIÓN DETALLADA**TÍTULO**

HELICOBACTER PYLORI Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS COMO FACTORES DE RIESGO PARA LESIÓN GÁSTRICA EN PACIENTES CON OSTEOARTROSIS.

AUTOR

DR. CARLOS ESTEBAN SÁNCHEZ ROA.

MÉDICO CIRUJANO.

POST-GRADO DE MEDICINA INTERNA

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES - EXTENSIÓN TÁCHIRA.

HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL.

TUTOR

-DR. WALTER OLIVER.

MEDICO GASTROENTÉROLOGO.

PROFESOR JUBILADO ACTIVO DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

EXDIRECTOR CENTRO DE CONTROL DEL CÁNCER GÁSTRICO DR. " LUIS ANDERSON "

SAN CRISTÓBAL, ESTADO TACHIRA.

ASESORES**-DR. JORGE H. VIVAS G.**

MÉDICO INTERNISTA.

COORDINADOR DEL ÁREA DE INVESTIGACIÓN CENTRO DE CONTROL DE CÁNCER GÁSTRICO DR. "LUIS E. ANDERSON. SAN CRISTÓBAL.

PROFESOR DE METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN DEL POST-GRADO DE MEDICINA INTERNA EN LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL.

-DRA. MARÍA HERCILIA ESTEVA.

MÉDICO INTERNISTA Y REUMATÓLOGO.

JEFE DE LA UNIDAD DE REUMATOLOGÍA.

HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL.

PROFESORA DE LECTURA CRÍTICA DE LA LITERATURA MÉDICA Y DE REUMATOLOGÍA DEL POST-GRADO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL.

COLABORADORES

CENTRO DE CONTROL DEL CÁNCER GÁSTRICO DR. " LUIS E. ANDERSON " - SAN CRISTÓBAL.

UNIDAD DE REUMATOLOGÍA - HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL.

LUGAR Y TIEMPO DE DESARROLLO:

HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL - UNIDAD DE REUMATOLOGIA.

CENTRO DE CONTROL DEL CÁNCER GÁSTRICO DR. " LUIS E. ANDERSON " - SAN CRISTÓBAL. NOVIEMBRE 1998 A FEBRERO 2001

DEDICATORIA

A DIOS TODOPODEROSO POR HABERME PERMITIDO ALCANZAR ESTA META, DARME LA FE, LA SALUD Y EL APOYO NECESARIO PARA LLEGAR A ELLA.

A MI PADRE, CARLOS ESTEBAN, QUIEN DESDE EL CIELO SIEMPRE GUIA MIS PASOS Y CON SU EJEMPLO FUE MI MAYOR ESTIMULO PARA LOGRAR MIS GRANDES ANHELOS.

A MI MADRE, BELEN, CONSTANCIA Y DEDICACIÓN, SU CAMINO Y CONSEJO ME CONDUJO A SOÑAR Y A TRABAJAR POR MI FUTURO, HOY MI PRESENTE.

A MARIA HERCILIA Y JORGE, SIN SU APOYO, EMPEÑO, ENSEÑANZA Y MISTICA EN SU DIARIO TRABAJO, ESTE DIA JAMAS HUBIESE LLEGADO. FUERON MI EJEMPLO DE SUPERACIÓN

A MIS PACIENTES, QUIENES COMO UN LIBRO ABIERTO, ME PERMITIERON LA LECTURA DE CADA UNA DE SUS PAGINAS, DANDO SU ENTREGA PARA EL ENRIQUECIMIENTO DE MIS CONOCIMIENTOS.

AGRADECIMIENTOS

A LA UNIDAD DE REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE SAN CRISTÓBAL, MEDICOS Y ENFERMERAS, POR HABERME PERMITIDO FORMAR PARTE DE LA MISMA EN EL DESARROLLO DEL PRESENTE TRABAJO.

AL CENTRO DE CONTROL DEL CÁNCER GÁSTRICO DR. “ LUIS E. ANDERSON ” , SAN CRISTÓBAL, SU CUERPO MEDICO, ESPECIALISTAS Y RESIDENTES DE POST – GRADO DE GASTROENTEROLOGIA, SECRETARIAS Y TRABAJADORAS SOCIALES, QUIENES COMO UN SOLO ENTE, TRABAJAN EN SU APOSTOLADO DIARIO, PARA ENCENDER UNA LUZ EN LA OSCURIDAD.

A LA FUNDACIÓN TACHIRENSE PARA EL AVANCE DE LA TECNOLOGÍA, FUNDACITE TACHIRA, POR HABER CREIDO EN MI, Y BRINDARME ESE APOYO QUE TANTO NECESITE PARA EL DESARROLLO DEL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN.

A TODOS MIS PROFESORES, QUIENES ME ENSEÑARON EN MI RESIDENCIA DE POST GRADO LO BUENO Y LO MALO DE LA VIDA, MIL GRACIAS POR SUS CONSEJOS DIARIOS.

TABLA DE CONTENIDO

INFORMACIÓN DETALLADA	2
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTO	5
TABLA DE CONTENIDO	6
ÍNDICE DE TABLAS	7
RESUMEN	8
SUMMARY	9
INTRODUCCION	10
MARCO TEORICO	11
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS GENERALES	22
OBJETIVOS ESPECIFICOS	22
VARIABLE DEPENDIENTE	23
VARIABLES INDEPENDIENTES	24
VARIABLES INTERVINIENTES	25
MATERIALES Y METODOS	27
MATERIALES	34
CALCULO DE LA MUESTRA	36
ANALISIS ESTADISTICO DE LOS RESULTADOS	36
RESULTADOS	37
DISCUSION	43
REFERENCIAS	48
ANEXO	54

INDICE DE TABLAS

TABLA N° 1 DIAGNOSTICOS ENDOSCOPICOS EN GENERAL PAG 39

TABLA N° 2 FRECUENCIA DE LESIONES HISTOLÓGICAS PAG 40

Bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

RESUMEN

El *Helicobacter pylori* (H.p.) se ha asociado con la presencia de desordenes gastrointestinales. Existen otros agentes gastrolesivos como los medicamentos, especialmente Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES), usados en las enfermedades Reumáticas. **METODOS** Se realizó un estudio epidemiológico, prospectivo, observacional y transversal durante el periodo de 1 año, tomando como muestra sesenta sujetos, treinta portadores de Osteoartritis que consumían AINES, y treinta sujetos aparentemente sanos, no expuestos al consumo de AINES, sin antecedentes reumáticos. **OBJETIVO** Establecer la relación entre H.p. y Antiinflamatorios no Esteroideos, en la producción de lesiones en la mucosa gástrica, en pacientes diagnosticados con Osteoartritis. **RESULTADOS** La lesión histológica más frecuente fue la Gastritis crónica atrófica, sin diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de diagnóstico endoscópico y sexo, ni tampoco respecto a cada uno de los grupos ($p= 0.92$ y $p= 0.23$). Las lesiones menos avanzadas, no premalignas, se encontraron con mayor frecuencia en el grupo expuesto a AINES, sin diferencia estadística entre los dos grupos en la frecuencia de diagnósticos histológicos ($p= 0.48$). El riesgo de tener lesión gástrica asociada al consumo de AINES, tuvo una OR= 5.09 (IC 95% 1.02 –38.9) $p= 0.039$, y una OR= 0.47 en la exposición de AINES con respecto al riesgo de infección por H.p. (IC95% 0.11-1.88) $p= 0.222$. **CONCLUSIÓN:** No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de tener infección por H. p, ni en el tipo de lesión histológica entre los grupos evaluados con o sin consumo de AINES.

PALABRAS CLAVE: *Helicobacter pylori*, Antiinflamatorios no Esteroideos, gastritis, Osteoartritis, Enfermedad reumática.

SUMMARY

The Helicobacter Pylori (H.p.) is a bacteria that has been found in gastric tissue. It has been associated to gastrointestinal disorders. Other agents that are know to be irritant to gastric lining are some medications, especially Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs (NSAIDs), used in the Rheumatic illness. **METHODS** A prospective, observational, transverse study was done during one year. Sixty subjects were enrolled; thirty patients whit Osteoarthritis, kwon to be consuming NSAIDs, and thirty patients healthy without rheumatics antecedents. **OBJECTIVE** Establish the relationship between H.p. and NSAIDs, in the production of gastric mucous lesions, in patients with Osthearthrosis. **RESULTED** The most frequent histological lesion was atrophic chronic Gastritis, without statistically difference was seen either with sex or endoscopic diagnosis, and between both groups. ($p=0.92$ y $p=0.23$). The non premalignant lesions were seen mostly in NSAIDs group, but no statistically different, between both group in histology diagnostic. ($p=0.48$). The risk of having a gastric lesion associated with NSAIDs was $OR=5.09$ (IC 95% 1.02 –38.9) $p=0.039$. Those exposed to NSAID had $OR=0.47$ risk of H.p. infection. (IC95% 0.11-1.88) $p=0.222$. **CONCLUSIÓN:** No statistically difference was seen in the risk for having H.p. infections, or in the type of histological lesion between both groups that consumed or not NSAIDs.

KEY WORDS: Helicobacter pylori, Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs, gastritis, Osthearthrosis. Rheumatic disease.

INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter Pylori* es una bacteria que infecta a la mucosa gástrica, y se ha asociado con la presencia de desordenes gastrointestinales desde su descubrimiento, con grandes evidencias en la producción de gastritis, úlcera duodenal, cáncer gástrico y dispepsia no ulcerosa, constituyendo una revolución en los conceptos del comienzo de la enfermedad gastrointestinal.

Existen otros agentes gastrolesivos además del H.P. entre los que se mencionan medicamentos especialmente los de tipo Antiinflamatorios no Esteroideos convencionalmente usados en el tratamiento de las enfermedades Reumáticas, y que han tenido su asociación con el aumento en la producción de lesión gastroduodenal, representando a largo plazo un riesgo mayor en la producción de dispepsia, gastritis y úlcera gástrica.

Diversos estudios han intentado asociar el *Helicobacter Pylori* con la ingesta de Antiinflamatorios no Esteroideos en pacientes con Enfermedad Reumática, existiendo una gran controversia, entre estos dos agentes que actúan por separado, pero cuya acción podría ser aditiva.

El presente proyecto de investigación se propone establecer la relación entre *Helicobacter Pylori* y Antiinflamatorios no Esteroideos en la producción de las lesiones en la mucosa gástrica, tomando como modelo de enfermedad Reumática a pacientes diagnosticados como portadores de Osteoartritis.

MARCO TEORICO

Desde 1970 Robin Waren descubrió la relación de un organismo de forma espiral con la gastritis crónica activa, conocida como tipo B, pero no fue sino hasta el año de 1982 cuando junto a Barry Marshall, logra cultivar esta bacteria en las biopsias gástricas, dándole el nombre de *Campylobacter Pyloridis*, que posteriormente se agrupó en un género aparte en el humano llamado *Helicobacter Pylori*, siendo a partir de aquí cuando se ha implicado este agente en la patología gastroduodenal y se ha relacionado con otros agentes agresivos para el desarrollo de la ulcera gástrica, causando una revolución en los conceptos del comienzo de la enfermedad gastroduodenal. (Marshall et al 1994)

La morfología del *H.P.* ha sido ampliamente descrita. Es un organismo multiflagelado unipolar, gram negativo, curvo o espiral, que mide aproximadamente 0.5 a 1.0 micras de ancho y 2.5 a 4.0 micras de largo. Ocasionalmente contiene bacteriofagos, y puede adoptar forma cocoidal después de la exposición a O_2 , y en situaciones adversas de crecimiento. Crece mejor en atmósfera microaeróbica, con oxígeno reducido (5 -15 %), con la adición de CO_2 , y con una temperatura de $37^\circ C$. Posee como característica de gran importancia el poder producir ureasas, y otras enzimas que le dan factores de virulencia y patogenicidad. (Goodwing et al 1993).

El *H.P.* vive usualmente en el estómago y requiere una enzima ureasa para colonizar el estrato mucoso. En los animales, es un patógeno débil, pero puede causar gastritis crónica leve y gastritis activa posterior a su infección inicial. Es la única especie de bacteria que

posee la capacidad de adaptarse al medio adverso del estómago normal humano y producir lesión. (Marshall et al 1994).

En cuanto a su transmisión, es conocida ampliamente la ruta fecal-oral, ya que el *H.P.* puede ser aislado en las heces de pacientes infectados, (Thomas et al 1992), y cultivarse en la placa dental, (Desay et al 1991). Raramente es encontrado en la boca de personas de las poblaciones del oeste de los Estados Unidos de Norte América, lo cual indica que la transmisión oral - oral (besos o la premasticación de la comida) puede no ser un modo importante en la transmisión en estas poblaciones. (Marshall et al ,1994).

En los países no desarrollados, la infección por el *H.P.* no ha sido controlada y muchos adultos están infectados. La adquisición ocurre en cerca del 10 % de los niños por año entre las edades de 2 a 8 años, llegando hasta un 80 % de la población antes de los 20 años de edad, según estudios realizados por Grahan et al (1991) y Megradu et al (1989) en áreas como Brasil, África, Asia y el este de Europa. En Táchira, estado de la región andina de Venezuela, se ha encontrado una prevalencia de *H.P.* del 98%, en sujetos con edades entre 34 a 68 años. (Muñoz et al,1991).

Sander et al (1994), encontraron que el *H.P.* se relaciona con cuatro desórdenes gastrointestinales: gastritis, úlcera duodenal, cáncer gástrico y dispepsia no ulcerosa, lo cual es de gran importancia y concuerda con el modelo de carcinogénesis gástrica de Correa y colaboradores (1992), que explica el daño de la mucosa gástrica en diferentes estadios, hasta

evolucionar a displasia y cáncer, en conjunto con otros factores ambientales que intervienen en forma decisiva en su formación.

Los mecanismos de esta patogenicidad del *H.P.* son variados. La enzima ureasa, hidroliza la urea, que disminuye en el jugo gástrico, y genera suficiente bicarbonato y ión amonio alrededor del *H.P.* para lograr el paso de la barrera gástrica, y así arribar al lecho de la mucosa, lo cual le permite su supervivencia en el medio ácido. El amonio eleva el pH de la mucosa a 6-7, con una probable influencia sobre la hipergástrinemia en pacientes que padecen infección por *H.P.* (Marshall et al, 1990 y Murakami et al, 1990). También se ha destacado la enzima fosfolipasa, que produce una digestión de las células epiteliales, debilita la mucosa, por aumento de la solubilidad del mucus. (Gold et al 1993).

La citotoxina vacuolizadora, es uno de los aspectos más interesantes de la patogenicidad del *H.P.* y es la responsable de la creación de vacuolas en las células epiteliales, produciendo daño, y quizás permite el egreso de nutrientes de la submucosa. (Gold et al 1993). El gen de la Citotoxina llamado *vacA*, está presente en todos los *H.P.*, pero solo es producido por la proteína activa en un 65% de los grupos de *H.P.* aislados. Una segunda proteína de 127 kDa llamada citotoxina asociada al gen A, o *cagA*, es un marcador del efecto de la citotoxina vacuolizadora, y está presente solo cuando la citotoxina *vacA* esta presente. Los anticuerpos de la toxina están presentes tempranamente en todos los pacientes con úlceras duodenales. Teóricamente la ausencia de anticuerpos *cagA* indica que no esta presente la ulcera duodenal. La presencia de *cagA* y *vacA* no ha tenido utilidad clínica al mismo tiempo, y la exacta función del *cagA* es desconocida. (Marshall , 1994)

Dado que la progresión de la atrofia de la mucosa gástrica resulta en una pobre regulación de la respuesta inflamatoria a la infección en muchos individuos, esta puede ser ventajosa para el *H.P.* regulando la inflamación y disminuyendo su extensión, lo que es compatible con su supervivencia, es decir, mantiene el medio ácido y de esta manera elimina las bacterias que compiten por el medio, lo que resulta en una selección natural y optimiza la supervivencia en la fase activa (Blaser et al 1994).

Sander et al (1994), realizaron una revisión de la literatura desde enero de 1983 hasta diciembre de 1992, hallando una relación causal entre infección por *Helicobacter Pylori* (*H.P.*) y gastritis, una fuerte relación con úlcera no causada por cáncer gástrico y evidencia no convincente de asociación con dispepsia no ulcerosa. Kuipers et al (1995), describieron que a largo plazo la infección por *H.P.* induce a una inflamación crónica (gastritis), en la fase activa, que si no es tratada, persiste por décadas y frecuentemente es de larga latencia. (Sobala et al, 1991).

Además del *H.P.* como factor agresor a la mucosa gastroduodenal y productor de lesión inflamatoria de la mucosa, existen muchos otros agresores extrínsecos a ella, entre los que se destacan el consumo de medicamentos, especialmente los de tipo Analgésico Antiinflamatorio no Esteroideo.(AINEs)

Existen enfermedades crónicas que ameritan tratamientos prolongados con AINEs, que pueden comprometer la mucosa gastroduodenal, produciendo a corto o largo plazo, síntomas que abarcan desde náuseas, vómito, dispepsia, diarrea, constipación, y lesiones mas

severa de la mucosa como gastritis y ulcera péptica.(Hollander 1994). Entre este grupo se destacan las enfermedades reumáticas.

Las Enfermedades Reumáticas constituyen un grupo de padecimientos, cuyo origen se ha descrito como una alteración del sistema inmune, resultado de una variedad de enfermedades alérgicas y autoinmunes. Su inicio se ha relacionado con fenómenos de autoinmunidad y producción de autoantígenos, distribuidos en forma amplia, con la consiguiente inflamación lo cual afecta a los tejidos músculo esqueléticos, iniciando el trastorno Reumático, de curso crónico, cuya terapia actual se basa en el uso de drogas que antagonizan dicha respuesta inmune y el proceso inflamatorio, esto implica que la terapia sea dirigida al proceso inflamatorio. Dentro de las diferentes enfermedades Reumáticas se menciona la Osteoartritis como la más frecuente. (Winchester 1992),

En la terapia convencional de la Osteoartritis, se han utilizado las drogas tipo Antiinflamatorio no Esteroideos (AINEs), que aunque no influyen ampliamente en el pronóstico y la evolución de la enfermedad, presentan efectividad para controlar los síntomas de la misma, principalmente el dolor e inflamación, sin existir diferencias evidentes en su efectividad cuando son usadas en dosis comparativamente similares. (Lipsky 1991).

La terapia con drogas del tipo AINEs en el tratamiento antirreumático, ha sido relacionada estrechamente con el aumento de la incidencia de lesión gastroduodenal, y en especial con ulcera péptica, hecho que fue demostrado por Pounder et al (1989) y por Graham et al (1990). Según estos autores representa a largo plazo, un riesgo mayor para el

desarrollo de úlcera gástrica, que va desde dos a cuatro veces de lo esperado normalmente en pacientes que no reciben dicho tratamiento, y constituye una de las mayores causas de abandono de la terapia.

Taha et al (1994), agruparon los AINEs de acuerdo a su capacidad de producir úlcera gástrica en 2 grupos. El grupo I, conformado por: Naprofeno, Indometacina, Diclofenac, Ketoprofeno, Piroxican, Flurbiprofeno; y grupo II: Fenbufen, Nabutamone, Ibuprofen, Etodolac, Acido Tiaprofenico, Azapropazone. Se encontró que el grupo I incrementa el riesgo de desarrollar lesión gástrica 2 veces mas con respecto al grupo II. Aproximadamente un 35 % de las úlceras diagnosticadas son sintomáticas, afectando mas frecuentemente la región del antro gástrico, con una mayor incidencia en pacientes con Artritis y tratamiento con drogas del tipo AINEs.

La toxicidad gastrointestinal de la terapia Antirreumática, se puede expresar en dispepsia, gastritis, y úlcera péptica. De todos los pacientes que mueren por complicaciones relacionadas con la úlcera, 33 a 50% tuvieron recientemente ingesta de AINEs. (Hollander, 1994). Las lesiones ocasionadas por su ingesta se pueden hallar en el área prepilórica y antral como erosiones y defectos superficiales que envuelven solo a la mucosa gástrica, (Mitchell et al, 1994). Sin embargo también puede causar úlceras profundas, sangramiento, y perforación igualmente en el intestino delgado y grueso. (MacCarthy 1990) (Goodman, 1994).

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la ciclooxigenasa, por la inhibición de la enzima convertidora de la ciclooxigenasa, con la reducción secundaria de la síntesis de las prostaglandinas proinflamatorias. Este mecanismo de acción es responsable de las reacciones más adversas de los Antiinflamatorios no Esteroideos, incluyendo la toxicidad gastrointestinal. (Dewitt et al, 1993, Mitchell et al, 1994).

Posterior al descubrimiento y conocimiento en detalle del *H.P.* como agente agresor de la mucosa del estómago, se ha intentado asociar a este agente en combinación con los AINEs, como agente agresor, del estómago en pacientes portadores de enfermedad Reumática. En el año de 1989, Martín et al, sugirieron que la presencia de *H.P.* asociado con el tratamiento con AINEs, conllevaba a una mayor incidencia de úlcera gástrica.

Dada la inevitable superposición del uso de los AINEs y el *H.P.* en muchas personas, resulta interesante la comprensión de como dos agentes pueden interactuar en el desarrollo de la enfermedad ulcerosa. Laine et al (1992) sugirieron que los pacientes con úlcera gástrica, y uso de AINEs, no requerían el *H.P.* para su desarrollo. En estudios prospectivos actuales se muestra que la presencia de *H.P.* no incrementa el riesgo de úlcera gástrica o duodenal en los pacientes con diagnóstico de Artritis que toman AINEs, (Kim et al 1994), o en sujetos sanos que toman AINEs.(Thillainayagam et al 1994).

Jones et al (1991), sugirieron que la terapia con AINEs, *per se* no predispone a la colonización por *H.P.*, y que la patogénesis de la enfermedad ulcerosa, podía ser considerada como un proceso multifactorial en el que intervienen, el balance de la pepsina

ácida agresiva luminal, y los factores protectores como el bicarbonato de la mucosa. En este modelo un número de rasgos denominados FACTORES DE RIESGO constitucionales y ambientales (alcohol, tabaco, AINEs y *H.P.*), pueden actuar individualmente o sumarse en la producción de diatesis ulcerativa. Finalmente concluyeron que los pacientes con artritis Reumatoidea y con evidencia serologica de infección por *H.P.*, presentaban una mayor intolerancia a múltiples AINEs (45 %) que aquellos que no poseían *H.P.* (10%).

Gubbins et al (1992), no encontraron relación entre la presencia de infección por *H.P.*, y la intolerancia o dispepsia en el uso a largo plazo de AINEs, en un estudio que se realizó con la demostración previa de la seropositividad al *H.P.*. Loeb et al (1992), sugirieron que la presencia de *H.P.* no estaba influenciada por el uso de AINEs, y era improbable que el daño gastroduodenal, observado por endoscopia, en pacientes sintomáticos, estuviera relacionado con la presencia de *H.P.*, quedando solo el efecto de injuria por AINEs.

Similar hallazgo habían reportado Graham et al (1991), y Goggin et al (1993), concluyendo que el uso de AINEs no predisponía a un incremento en la susceptibilidad a infección por *H.P.*, pero sí asociaron la mayoría de las úlceras halladas en los pacientes tratados con AINEs, con la infección de *H.P.*. Estos mismos autores, mostraron un incremento en la severidad de los síntomas de dispepsia en pacientes con Artritis Reumatoidea que tomaran AINEs y con infección por *H.P.*.(Graham et al 1991, Goggin et al 1993).

De esta manera se puede sugerir, que la interacción del tratamiento Antirreumático e infección por *H.P.*, puede conducir al desarrollo de daño en la mucosa gástrica, y quizás explique, el porque de la alta incidencia de daño gastroduodenal en los pacientes ancianos por condiciones inherentes a la edad, el uso de AINEs por tiempo prolongado, y adicionalmente la mayor prevalencia de infección por *H.P.*, de curso crónico. (Gubbins et al 1992)

Hasta el momento, pocos estudios han sido llevados a cabo con el fin de estimar el riesgo del uso de tratamiento antirreumático no esteroideo, y la asociación de éste con la presencia de infección por *H.P.* como factores de lesión sobre la mucosa gástrica, creándose una gran controversia en definir el verdadero alcance del daño producido por cada factor por separado o en combinación.

El presente proyecto de investigación propone la determinación de la prevalencia de Infección por *H.P.* y su relación con la producción de lesiones sobre la mucosa gástrica en individuos que ingieren tratamiento con AINE, tomando como modelo de enfermedad Reumática a pacientes diagnosticados como portadores de Osteoartrosis.

JUSTIFICACIÓN

El *Helicobacter Pylori* (*H.P.*), es una bacteria que vive usualmente en la mucosa Gástrica y que afecta a una gran parte de la población mundial, con una alta prevalencia, relacionándose con desordenes gastrointestinales como gastritis, ulcera duodenal, cáncer gástrico y dispepsia no ulcerosa. En Táchira, estado del Occidente de Venezuela, existe una alta prevalencia de infección por *H.P.* que alcanza hasta el 94 % de la población.

La Osteoartritis es una enfermedad crónica, producto de una etiología compleja, dada su afectación articular, para su tratamiento se han utilizado ampliamente los Antiinflamatorios no Esteroideos (AINES), en el alivio de sus síntomas, aún sin que estos puedan alterar la progresión de la enfermedad, pero permitiendo un mejor nivel de vida a los pacientes que la padecen.

Los AINES producen efectos colaterales a nivel de múltiples sistemas y órganos, dentro de los que se destaca la toxicidad gastrointestinal, produciendo a corto o largo plazo, síntomas que abarcan desde náuseas, vómito, dispepsia, diarrea, constipación, y lesiones mas severa de la mucosa como gastritis y ulcera péptica.

La Existencia de una alta prevalencia de infección por *H.P.* que aunado al consumo de AINES en pacientes con Osteoartritis, podrían ser factores que incrementen la frecuencia de lesiones sobre la mucosa Gástrica, no conociendo en la actualidad datos

confiables sobre el hecho debido a la ausencia de trabajos de investigación realizados en nuestra población.

Bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación entre el uso de tratamiento con medicamentos Antiinflamatorios no Esteroideos e infección por *Helicobacter Pylori* y el desarrollo de lesiones gastroduodenales en pacientes con Enfermedades Reumáticas como la Osteoartritis, en una población con alta prevalencia de infección con *H.P.*.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1 - Determinar la prevalencia de infección por *Helicobacter Pylori* en pacientes con Osteoartritis.
- 2 - Establecer la Asociación entre la infección con *Helicobacter Pylori* y el tipo de lesión gastroduodenal, en pacientes con Osteoartritis.
- 3 -Determinar la prevalencia de lesiones en la mucosa gástrica en pacientes que reciben tratamiento con AINES, y su asociación con la presencia de *H. Pylori*
- 4 - Buscar la asociación entre la ingesta de AINES, infección con *H.P.* y tipo de lesión Histológica en la mucosa gástrica
- 5 - Buscar la asociación entre la ingesta de AINES, infección por *H.P.* y tiempo real de la enfermedad.
- 6 - Asociar el tipo de tratamiento usado en pacientes con Osteoartritis y la frecuencia de infección por *Helicobacter Pylori*, y su efecto sobre la mucosa gastroduodenal.
- 7 - Evidenciar factores de riesgo para la infección por *H.P.* en el grupo de pacientes estudiado

VARIABLE DEPENDIENTE

- LESIÓN DE LA MUCOSA GÁSTRICA

Determinada como el daño o detrimento de la mucosa gastroduodenal en pacientes con Osteoartritis, evidenciado por biopsia tomada vía endoscópica.

Será categorizada como:

1.-PRESENTE Cuando existan cambios en la mucosa gastroduodenal evidenciados por estudios histopatológicos. Serán considerados de menor a mayor así:

1-Gastritis superficial: es la lesión precursora más temprana, se caracteriza por la infiltración de linfocitos, plasmocitos y leucocitos polimorfo nucleares en la porción superior de la lámina propia y por necrosis focal y cambios regenerativos en la región del cuello glandular

2-Gastritis crónica: las células inflamatorias infiltran todas las capas de la mucosa.

3-Gastritis crónica atrófica: es caracterizada por la pérdida de las glándulas normales, las cuales son particularmente reemplazadas por tejido conectivo y células inflamatorias.

4-Metaplasia intestinal: Las glándulas gástricas son reemplazadas por células normalmente presentes en el intestino: células absortivas, células globosas, células argentafines y células de Paneth.

5-Displasia: es caracterizada por paquetes sólidos de glándulas tubulares con secreción disminuida de moco, limitado a citoplasma, y con un núcleo largo, hipercromático, apiñado y elongado, con diferentes grados de atipicidad nuclear.

2.-AUSENTE: Mucosa normal sin presencia de alteraciones en su histología.

VARIABLES INDEPENDIENTES

1 - INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

Definida como la visualización del Helicobacter Pylori a través del estudio histológico de mucosa Gástrica por toma de biopsia y coloración de Giemsa. La carga de infección será categorizada basándose en grados según la cantidad de bacterias observadas:

-grado = 1 ausencia.

-grado = 2 difícil de identificar.

-grado = 3 moderada cantidad.

-grado = 4 abundante cantidad.

2 - CONSUMO DE TRATAMIENTO CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROI- DEOS

Uso de terapia farmacológica dirigida al alivio o curación de Osteoartrosis, por un lapso mínimo de tres meses.

El uso de medicamento AINES. Se categorizará:

1-AINES grupo I: Naprofeno, Indometacina, Diclofenac, Ketoprofeno, Piroxican, Flurbiprofeno.

2-AINEs grupo II: Fenbufen, Nabutamone, Ibuprofen, Etodolac, ácido Tiaprofenico, Azapropazone.

VARIABLES INTERVINIENTES

1 - EDAD

Definida como el tiempo transcurrido o que una persona ha vivido, desde el nacimiento, hasta el momento actual, expresado en años calendario.

2 - SEXO

Definida como la condición orgánica que distingue en una especie dos tipos individuos que desempeñan distinto papel en la reproducción. Categorizado en

1. Masculino

2. Femenino.

3. SITIO DE PROCEDENCIA

Definido como el lugar donde actualmente el individuo vive tomando 3 niveles:

1.- Urbano. ≥ 2.500 Habitantes

2.- Semi Urbana 1.000 - 2499 Habitantes.

3.- Rural. 500 - 999 Habitantes

4.- Rural dispersa < 500 Habitantes.

5 - TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Definido como el tiempo transcurrido desde los primeros síntomas de la enfermedad y la fecha actual, tomándose como parámetro la unidad mes. Será categorizado así:

- 1 - < 6 meses
- 2 - 6 - 12 meses.
- 3 - 13 - 24 meses.
- 4 - + 24 meses.

Bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se realizó el presente estudio epidemiológico, prospectivo, observacional y transversal al nivel de la consulta de Reumatología del H.C.S.C. y en el centro de Control de Cáncer Gastrointestinal “Dr. Luis E. Anderson” (C.C.C.) durante un periodo de tiempo aproximadamente de 1 año a partir del momento de aprobación del proyecto.

Fue tomado como muestra a estudio los pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal que se encuentran registrados y documentados con el diagnóstico de Osteoartritis y que cumplían además con los siguientes **criterios para su inclusión:**

- 1- Pacientes de ambos sexos.
- 2- Edad mayor de 18 años.
- 3- El uso de tratamiento en Osteoartritis tipo AINES por el lapso mínimo de tres meses.
- 4- Pacientes con cualquier tiempo de evolución de la Osteoartritis.

Fueron considerados **criterios de exclusión:**

- 1- Diagnóstico asociado de cualquier otra afección articular diferente a Osteoartritis.
- 2- Edad menor de 18 años.
- 3- Rechazo a la realización de la endoscopia y toma de biopsia.
- 4- Antecedentes de alteraciones Gastrointestinales anteriores al inicio del tratamiento con AINES.
- 5- Pacientes con tratamiento en los 6 meses previos a la toma de la biopsia con antibióticos, componentes de bismuto u Omeprazol u otros irritantes de la mucosa gástrica.
- 6- Consumo de otros medicamentos irritantes gástricos; Esteroides.
- 7- Condiciones clínicas que contraindiquen la endoscopia.

Los casos fueron ubicados en los registros de la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal por el médico investigador. Una vez ubicada la lista de los posibles participantes el investigador revisó la historia clínica y decidió la inclusión definitiva del paciente en el estudio.

Se procedió a citar en horas de la tarde a los pacientes, utilizando para ello el registro del número telefónico y dirección de la historia de la Unidad de Reumatología, utilizando la vía telefónica o visitándolo en su domicilio, los días martes, miércoles y jueves a la 1 PM para la entrevista con el investigador. En la entrevista se procedió a informar del objetivo del estudio y solicitar su participación y consentimiento, procediendo a obtener su autorización por escrito, para participar en el presente estudio. En el caso de aceptar participar le fue instruido en la forma de prepararse para el procedimiento endoscópico a realizarle de acuerdo a la cita correspondiente en el Centro de control del Cáncer Gastrointestinal “Dr. Luis Anderson”.

Simultáneamente se procedió al registro detallado de datos anamnesicos y paraclínicos, en una encuesta diseñada para tal fin (anexo 1), y cuya fuente fue el interrogatorio del paciente, y los datos registrados en su historia médica. Posteriormente a ello, a cada paciente le fue dada una cita con fecha y hora exacta para que asistiera a la realización del estudio endoscópico en el Centro de Control del Cáncer Gastrointestinal Dr. “Luis E. Anderson”. Los días de la cita y endoscopia fueron asignados de acuerdo a disponibilidad de cupos que la institución asigne para el presente estudio, los cuales fueron discutidos previamente con el coordinador de investigación de la Institución.

Para el día de la endoscopia los pacientes asistieron al estudio a las 7:AM en ayunas, habiendo consumido su última comida el día anterior a las 6:PM. cumpliendo una dieta

blanda. Se le indico que no ingiera antiácidos la noche anterior al procedimiento. A cada paciente le fue dada una charla explicativa sobre el procedimiento a que va ser sometido, a cargo de los médicos de planta de la institución.

Posterior a ello le fue administrado 5 cc de Antifon[®] para evitar interferencia en la visualización endoscópica por secreciones, e igualmente se administro Xilocaina al 1% en spray en área de la garganta, para lograr la colaboración del paciente.

Se procedió a realizar la endoscopia por el gastroenterólogo de la Institución colaborador con el presente estudio, para ello se utilizo el equipo de endoscopia marca Olympus modelo GIF-100, realizándose el diagnostico endoscopico correspondiente. Simultáneamente se procedió a tomar 5 muestras biopsias de mucosa gástrica en las siguientes áreas del estomago:

-fragmento A: curvatura menor del antro a 1 cm del piloro - (frasco N° 1)

-fragmento B: curvatura mayor del antro a 1 cm del piloro - (frasco N° 2)

-fragmento C: mitad de curvatura menor del antro - (frasco N° 3)

-fragmento D: curvatura menor inmediatamente por debajo de la incisura.

(frasco N° 4)

-fragmento E: cara anterior del cuerpo a unos 2 cms de curvatura menor. -

(frasco N° 5).

Cada uno de los fragmentos fue depositado en un frasco numerado del 1 al 5 y que contiene 10 cc de formol Neutro al 10%, el cual se encontraba previamente identificado con el numero correspondiente, consecutivo, asignado a cada paciente dentro del estudio. Luego todo el set de muestras de cada paciente fue llevado al laboratorio de Anatomía Patológica del C.C.C. para su procesamiento.

Una vez finalizado el procedimiento endoscópico, se procedió a explicarle el diagnóstico al paciente, y en el caso de tener lesiones que ameritasen tratamiento farmacológico, le fue indicado el mismo según los criterios que considero el gastroenterólogo asignado al estudio. Toda la información con respecto a la endoscopia quedo registrada en la historia clínica realizada en la institución. Una vez terminada la realización de la endoscopia se considero como el punto de salida del estudio continuando por controles médicos de acuerdo a los hallazgos y evolución clínica posteriormente por la Unidad de Reumatología, a donde fue enviado el resultado final del diagnóstico histopatológico.

Cada uno de las muestras de mucosa gástrica tomadas fue procesada en el laboratorio de Anatomía Patológica del C.C.C. de acuerdo al proceso de rutina que se realiza allí. Las biopsias fueron coloreadas con HEMATOXILINA / EOSINA para diagnóstico estructural y con Giemsa para el diagnóstico de *H.P.* El procedimiento a seguir fue así:

- 1- Recepción de la muestra de mucosa gástrica en la cual se evaluó si se encuentra en buenas condiciones, si fue fijada previamente en formol, revisión de datos de identificación que coincidieran con los datos de la solicitud de biopsia. Le fue asignado un número a la muestra que correspondió en forma ascendente de acuerdo al orden recibido.
- 2- Se Coloco la muestra dentro de la cápsula de inclusión para el proceso y con la posterior inclusión en formol neutro al 10%.
- 3- Se Proceso la muestra en procesador de tejidos AUTOTECHNICON DUO, el cual esta compuesto por los siguientes pasos:

- a- Inclusión en formol 10% Neutro por el lapso de 30 minutos, con el objetivo de fijar la muestra.
- b- Inclusión en Alcohol Isopropilico al 70% por el lapso de 1 hora.
- c- Inclusión en Alcohol Isopropilico al 80% por el lapso de 1 hora.
- d- Inclusión en Alcohol Isopropilico al 99%(alcohol puro) por el lapso de 1 hora. (5 pasos), deshidrata el tejido.
- e- Inclusión en Xilol puro (dos pasos), aclara la muestra, permite sacar el alcohol del tejido y así permitir que entre la parafina.
- f- Inclusión en baño de parafina a una temperatura de 60° C, para dar consistencia a el material de biopsia.

4 – Se coloco el tejido en Barras de Leucart y con su posterior inclusión en parafina, para hacer bloques de parafina, quedando la muestra en base de soporte para el corte. Se cumplió en tres pasos

- a- Consola térmica (termal console)
- b- Consola dispensadora (dispensing console)
- c- Consola enfriamiento (Crio console)

5- Se procedió al corte Histológico en micrótomo de rotación de 3 micras de espesor, colocando posteriormente los fragmentos en baño de flotación con agua y gelatina neutra a 60° de temperatura. Se recogió el tejido en la lamina portaobjeto, con la posterior colocación de la lamina en una gradilla e introducción en estufa Microtémica por el lapso de una hora, a temperatura de 60° c. con el fin de quitar el exceso de parafina.

6- Se sometieron las laminas a coloraciones

a- **Coloración de Hematoxilina / eosina**

1- Se procedió a incluir la lamina en Xilol por el lapso de 2 minutos. (3 pasos)

- 2- Inclusión en Alcohol Isopropilico al 99% (3 pasos) con el fin de deshidratar el tejido.
- 3- Lavar en agua de chorro por el lapso de 15 segundos.
- 4- Inclusión en Hematoxilina de Mayer por el lapso de 18 minutos, con el fin de colorear el núcleo celular.
- 5- Lavar en agua de chorro por 20 minutos para neutralizar.
- 6- Inclusión en Eosina por el lapso de 1 minuto, con el fin de colorear el plasma.
- 7- Inclusión en Alcohol Isopropilico 70%, realizando 2 Dips.
- 8- Inclusión en alcohol Isopropilico 99%, realizando 2 Dips. (3pasos)
- 9- Se lleva la muestra a estufa Microtémica por el lapso de 10 minutos para secar el tejido.
- 10- Se incluye en Xilol-Alcohol a partes iguales, para deshidratar el tejido.
- 11- Se incluye en Xilol por el lapso de 2 minutos. (3 pasos)

b- Coloración de Giemsa:

- 1- Se procedió a incluir la lamina en Xilol por el lapso de 2 minutos (3 pasos).
- 2- Inclusión en alcohol Isopropilico al 99% (3 pasos) con el fin de deshidratar el tejido.
- 3- Lavar con agua destilada. (3 cambios)
- 4- Sumergir en reactivo de GIEMSA por el lapso de 2hrs.
- 5- Lavar con agua destilada. (3 cambios)
- 6- Colocar en agua ácida. (Agua + ácido Acético Glacial al 5 %).
- 7- Lavar con agua destilada. (3 cambios)
- 8- Sumergir en Alcohol Isopropilico al 99% 1 dip.

- 9- Se llevo la muestra a estufa microtérmica por el lapso de 10 minutos para secar el tejido.
- 10- Se procedió al montaje colocando Goma MARTEX® a la Laminilla cubreobjeto y posterior colocación en lamina portaobjeto.
- 11- Se etiqueto la lamina cubreobjeto con su respectivo numero, el cual se chequeo con la orden de biopsia.
- 12- Se envió la muestra al patólogo para su observación.

Cada caso fue analizado por el patólogo asignado al estudio, el cual en reporte final de acuerdo al anexo 2 de histopatología, evaluó la presencia de células inflamatorias, atrofia, metaplasia, displasia, cáncer, *H.P.*, emitiendo un diagnostico final de acuerdo a la codificación establecida.

La carga de *H.P.* fue cuantificada de acuerdo a escala establecida para cada fragmento, calculando al final un score de infección para cada paciente dado por la Sumatoria de cada uno de los fragmentos dividiendo entre el No de fragmentos estudiados.

$$\text{Score H.P.} = \frac{\sum \text{carga de cada fragmento}}{N^{\circ} \text{ fragmentos}}$$

El investigador se encargo de mantener al día la información concierne a cada caso reportando en el formato elaborado los resultados de los estudios realizados.

Posteriormente toda la información fue transcrita a la base de datos elaborada en el programa estadístico EPI INFO 6.02 a través del cual se realizaron los cálculos estadísticos correspondientes.

MATERIALES

- 1- 100 Inyectadora de 3 cc.
- 2- 500 cc Alcohol blanco Isopropilico al 95%.
- 3- 1 Endoscopio Olympus modelo GIF-100.
- 4- 2 Pinza para toma de biopsia.
- 5- 200 Guantes de látex.
- 6- 500 Frascos de vidrio de 10 cm³ de capacidad.
- 7- 1 Procesador de tejidos Autotechnicon.
- 8- 1000 cc Parafina.
- 9- 1 Consola para inclusión en parafina TISSUE TEK.
- 10- 1 Micrótopo de Rotación.
- 11- 100 cc Gelatina Neutra.
- 12- 1 Estufa Microtérnica.
- 13- 4 Gradillas.
- 14- 1 Lápiz punta de diamante
- 15- 500 Etiquetas de papel autoadhesivas.
- 16- 500 Láminas portaobjeto.
- 17- 500 Láminas cubreobjeto.
- 18- 1 Microscopio de luz polarizante.
- 19- Material para la coloración de Hematoxilina-eosina.
 - cristales de hematoxilina 5 g.
 - Alcohol absoluto 50 cc.

- Alcohol al 70%. 50 cc.
- Alumbre de amonio o potasio 100 gr.
- Agua destilada 1000 cc.
- Óxido de mercurio
- Xilol 50 cc.

20- Material para la coloración de Giemsa.

- Xilol 50 cc
- Agua destilada. 1000 cc
- Ácido acético glacial al 0.5% 50 cc.
- Reactivo de Giemsa 50 cc.

1 Microprocesador 80486Dx25.

Bdigital.ula.ve

CALCULO DE LA MUESTRA

El Tamaño de la muestra para el presente estudio de investigación fue calculado a través del paquete estadístico computarizado Epi-Info 6.02, el cual utiliza la fórmula matemática :

$$\text{Tamaño de la muestra} = n / (1 - (n/\text{población}))$$

(Kis & Leslie, Survey Sampling, John Wiley & Sons, NY 1965).

Dicho cálculo fue realizado basándose en la alta prevalencia de Helicobacter Pylori encontrado en estudios preliminares para la región, realizados en el Centro de Control de Cáncer Gastrointestinal Dr. "Luis E. Anderson", la cual oscila entre 90-95 % para un nivel de confianza del 99.9% se considera un tamaño de la muestra de 51 sujetos, el cual fue llevado a 60 sujetos con diagnóstico de Osteoartritis de la Unidad de Reumatología del H.C.S.C., superando esta cifra, para facilidad de manejo de datos. El nivel de significación es de $\alpha = 0.01$, con un nivel de error de $1 - \beta = .99$.

ANALISIS ESTADISTICO DE RESULTADOS

El análisis de los resultados fue realizado a través de los paquetes estadísticos computarizados EPI-INFO 6.02. Para ello se realizó análisis de estadística descriptiva y análisis de estadística Inferencial: Chi cuadrado, estratificación por Mantel y Haenzel para cálculo de riesgo relativo de exposición (Odd Ratio).

RESULTADOS

Fueron admitidos al estudio un total de 60 sujetos, procedentes de la Unidad de Reumatología del Hospital Central de San Cristóbal y del Centro de Control de Cáncer Gastrointestinal Dr. Luis E. Anderson, treinta de ellos correspondieron a individuos portadores de Osteoartritis y que consumían AINES, y los restantes 30 eran individuos aparentemente sanos que acuden al programa de pesquisa para Cáncer Gástrico y que no estaban expuestos al consumo de AINES.

La edad media de los participantes fue de 59.4 años \pm 9.1 DE, con rangos de edad entre 42 a 80 años. Del total de pacientes estudiados, el 20% (12 sujetos) eran masculinos y el 80% femenino (48 sujetos); la media en edad para los hombres fue de 61 años \pm 6.26 DE y el grupo femenino fue de 59.01 años \pm 9.72 DE. no hubo diferencia significativa en cuanto a edad en los dos grupos comparados.

El 88.3% (53 pacientes) era procedente del estado Táchira, 10% (n = 6) fueron del Estado Mérida y un solo paciente provenía de Colombia. El 71.7 % de los pacientes estudiados era procedente del medio urbano, un 21.7% era de medio semiurbano y solo el 6.7% (4 pacientes) procedían del medio rural.

Se encontró diversidad en cuanto a ocupaciones que desempeñan, siendo la de mayor frecuencia la de oficios del hogar con un 51,6%, seguida por camareras en un 9,7 %.

Del total de participantes, el 48.3 % (n= 29) manifestó síntomas digestivos para el momento de realización del estudio, de los cuales 16 sujetos (26,6%) eran portadores de osteoartritis y consumían AINES, no encontrando diferencias estadísticamente significativas con respecto a la presencia de síntomas entre los dos grupos (χ^2 p = 0.60). El 43.3% de los pacientes sintomáticos perteneció al sexo femenino, siendo estadísticamente significativo esta diferencia. (p = 0.07)

En el grupo total estudiado la prevalencia de infección para *Helicobacter Pylori* fue del 76.7% siendo del 70% en el grupo expuesto a AINES y del 83% en el grupo control. No hubo diferencia estadística en cuanto a la prevalencia de infección por Hp y sexo (p= 0.87).

En el grupo con osteoartritis el tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 2.5 años +/- 4.0 IDE, estos pacientes se han mantenido en control médico por la unidad de Reumatología en un promedio de 3.39 años.

El AINE más consumido fue el Diclofenac (30 %), seguido por el Piroxican (23.3%), Piroxican – CicloB. (16.7%) y Aceclofenac (13.3%). El tiempo medio de consumo de estos medicamentos fue de 17 meses +/- 25.9 IDE.

Los diagnósticos endoscópicos en general encontrados se muestran en la tabla N° 1.

Tabla N° 1

DIAGNOSTICOS ENDOSCOPICOS EN GENERAL

Diagnostico	n	%
Gastritis erosiva	22	36.7
Gastritis crónica	24	42.2
Gastritis verrugosa	01	1.7
Pólipo gástrico	01	1.7
Normal	10	16.7
Total	60	100.0

En donde se evidencia que la lesión histológica frecuentemente encontrada fue la Gastritis crónica atrófica, seguida por Gastritis antral difusa y Gastritis superficial, llamando la atención la presencia de hallazgos normales a la endoscopia en el 16.7% de los sujetos. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de diagnóstico endoscópico y sexo, tampoco respecto a cada uno de los grupos ($p= 0.92$ y $p= 0.23$ respectivamente).

Solo se encontró erosión en 5 pacientes, de ellos 3 pertenecían al grupo que consumía AINES, sin encontrar asociación estadística ($p= 0.33$), y hubo un solo caso con ulcera el cual se encontró entre los pacientes que consumían AINES.

La frecuencia de lesiones histológicas encontradas se presenta en la tabla N° 2.

TABLA N° 2
FRECUCENCIA DE LESIONES HISTOLÓGICAS

DIAGNOSTICO	Casos		Controles		Total	
	n	%	n	%	n	%
Normal	1	3.0	-		1	1.3
Gastritis superficial	7	21.4	1	2.4	8	10.6
Gastritis antral difusa	10	30.3	6	14.4	16	21.6
Gastritis crónica atrófica	11	33.3	19	45.6	30	40.0
Metaplasia I	-		7	16.8	7	9.3
Metaplasia II	-		2	4.6	2	2.6
Metaplasia III	2	6.0	3	6.9	5	6.6
Displasia	2	6.0	1	2.4	3	4.0
Gastritis crónica indeterminada	-		3	6.9	3	4.0
No satisfactorio	-		-		-	

En dicha tabla N° 2 se puede observar que aunque las lesiones menos avanzadas, no premalignas, se encontraron con mayor frecuencia en el grupo expuesto a AINES, no hubo diferencia estadística entre los dos grupos en cuanto a la frecuencia de diagnósticos

histológicos encontrados ($p=0.48$). Se encontró que el 96.7% de los participantes al estudio tenían lesiones gástricas.

Hubo mayor número de lesiones histológicas en el grupo positivo a Hp, gastritis superficial un 13.0%, gastritis antral difusa 30.5 %, gastritis crónica atrófica 28%, aunque las lesiones más avanzadas se encontraron por igual en ambos grupos con respecto al riesgo por Hp ($p=0.082$).

El tiempo de consumo de AINES osciló entre 01 mes a 99 meses con una media ($X=17.5$) meses de consumo, encontrando una franca asociación estadística entre el tiempo de consumo del AINES y el tener una lesión histológica gástrica ($p=0.0027$ $\chi^2=30$). No hubo asociación estadística entre el tiempo de evolución de la enfermedad articular y el tener una lesión histológica en mucosa gástrica ($p=0.44$).

El Hp fue fácil de encontrar el 50% de los pacientes estudiados, siendo solo abundante en un solo sujeto y difícil de encontrar en el 28.3 % ($n=17$). El score de infección por Hp medio fue de 1.167 ± 0.73 DE. No hubo diferencia estadística entre las medias de scores de infección y los grupos estudiados ($\chi^2=9.85$, $p=0.62$), ni tampoco con respecto al tener lesión histológica en mucosa gástrica. ($\chi^2=7.59$, $p=0.81$).

Al analizar el riesgo de tener una lesión de mucosa gástrica por endoscopia asociada al consumo de AINES, se encontró una OR= 5.09 (IC 95% 1.02 -38.9) $p=0.039$ MH. Al

comparar la exposición de AINES con respecto al riesgo de tener infección por Hp, se encontró una OR= 0.47 (IC95% 0.11-1.88) p= 0.222.

En cuanto al riesgo de infección por Hp y tener una lesión al estudio endoscopico se encontró una OR= 3.16 (IC 95%= 0.34 -74.33) p= 0.27. Con respecto al tener una lesión histológica se encontró OR= 0.29 (IC 95% 0.01 -11.70) p= 0.36.

Bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

DISCUSIÓN

El *Helicobacter Pylori* es una bacteria que infecta a la mucosa gástrica, la cual se ha asociado con la presencia de desordenes gastrointestinales, con grandes evidencias en la producción de gastritis, úlcera duodenal, cáncer gástrico y dispepsia no ulcerosa, constituyendo una revolución en los conceptos etiológicos de la enfermedad gastrointestinal. (Correa y colaboradores 1992, Marshall et al 1994, Sander et al 1994, Kuipers et al 1995). Existen otros agentes gastrolesivos además del H. Pylori, entre los que se mencionan medicamentos especialmente los de tipo Antiinflamatorios no Esteroideos, convencionalmente usados en el tratamiento de las enfermedades Reumáticas, y que han tenido su asociación con el aumento en la producción de lesión gastroduodenal, representando a largo plazo un riesgo mayor en la producción de dispepsia, gastritis y úlcera gástrica. (Pounder et al 1989, Graham et al 1990, MacCarthy 1990, Dewitt et al 1993, Hollander 1994, Goodman, 1994, , Mitchell et al 1994).

En el presente estudio se encontró una prevalencia total de infección por *Helicobacter pylori* del 76.7 %, siendo del 70 % en el grupo expuesto a AINES, y del 83% en el grupo control, mostrando notoria diferencia con respecto a estudios previos realizados en pacientes con úlceras gástricas que consumen AINES, en los que se observó una baja prevalencia de H. pylori (53 %) frente a los no consumidores (83 %) (Caselli et al 1989, Taha et al 1992, Laine et al 1992, Hudson et al 1993), nuestros hallazgos pudieran estar vinculados con la nueva teoría del efecto protector que ejercen los AINES (De Witt et al 1993) sobre el proceso inflamatorio, la cual mediante el bloqueo en la producción de metabolitos de oxígeno activos de los neutrófilos, primer paso necesario para la colonización

e infección por *H. pylori*, lo que ha permitido abrir nuevos campos de investigación en el rol quimioterápico de los AINES en la prevención del cáncer gástrico. (Blackett et al 1999).

Aunque el daño que ocurre en la mucosa gastroduodenal con el uso de AINES, tiene una expectativa de incremento en la colonización por el *H. pylori*, los estudios actuales han mostrado que tal interacción no ocurre (Caselli et al 1989, Santucci et al 1995), eso se muestra en los resultados obtenidos por nuestra investigación. Además, existe la controversia actual de que la frecuencia de hallar *H. pylori* se incrementa significativamente con la severidad de la gastropatía, lo cual sugiere que la infección por *H. pylori* debe ser considerada como un factor de riesgo en la severidad de la gastropatía inducida por AINES (Kim and Graham 1994, Neustater and Barkin 1995, Aalikka et al 1999), en el grupo estudiado no pudimos precisar el riesgo dada la elevada prevalencia de infección de *H.p.* en nuestra población del estado Táchira y a las características epidemiológicas de la región, obteniendo hallazgos sin significancia estadística en los grupos estudiados. Nosotros encontramos que el 96.7% de los participantes del presente estudio tenían lesiones gástricas, hallazgos similares con los reportados anteriormente en la población en general de nuestra región geográfica del estado Táchira, la cual se caracteriza por la gran prevalencia de *H. pylori*, además de la muy probable relación con la expresión de otros factores gastrolesivos tales como los nitritos, la dieta alta en contenido de sal y la disminución en el consumo de vegetales. (Correa 1992, Vivas 1995)

Al analizar la variable de consumo de AINES y positividad de lesión por endoscopia, se obtuvo un riesgo mayor de lesión, aunque sin mostrar una asociación estadística

significativa con respecto al riesgo de tener una lesión histológica, lo cual esta en relación con estudios publicados que demuestran que los pacientes tomadores crónicos de AINES con erosiones preexistentes e infección por *H. pylori*, tienen un mayor riesgo de desarrollar úlceras duodenales, (Santucci et al 1995), lo cual es cuestionado con otros estudios epidemiológicos de la población general, en los que se ha evaluado cual es el verdadero papel del *Helicobacter pylori* en la patogenia de las úlceras asociadas a AINES, estos demostraron que las úlceras inducidas por AINES pueden tener lugar en ausencia de *H. pylori*. (Strom et al 1996, Gubbins et al 1992). En nuestro estudio se encontró un riesgo mayor de infección por Hp y presencia de lesión al estudio endoscópico, hallazgo en relación con el daño que se produce a nivel de mucosa gástrica por el *H. pylori*, obteniendo un score de infección sin diferencia estadísticamente significativa entre las medias de scores de infección por *H. pylori* y los riesgos de tener lesión histológica en mucosa gástrica, lo que es opuesto a los resultados de con otros estudios en los que la prevalencia de infección por *H. pylori* en el grupo estudiado es mayor a la comparación en la población de control de la misma edad. (Andersen et al 1997, Aalikke et al 1999)

Los diagnósticos endoscópicos fueron principalmente Gastritis crónica y Gastritis erosiva, que se encuentran en relación con la prevalencia de lesiones encontradas en la población general del estado Táchira (área del presente estudio), no existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de diagnóstico endoscópico y el sexo, ni tampoco respecto a cada uno de los grupos evaluados en cuanto a la severidad de la lesión gástrica, hallazgo que se correlaciona con los reportes previos de otros autores, en los que se ha demostrado que el *H. pylori* y el uso de AINES, son factores de riesgo para la

severidad y el sangramiento digestivo superior, sin existir el consenso actual de si el *H. pylori* puede exacerbar los sangramientos producidos por la ingesta de AINES. El reporte de la mayoría de los estudios actualmente, han mostrado que ambos actúan como factores independientes y no se ha observado un efecto aditivo o sinérgico. (Labenz et al 1995, Pilotto et al 1997, Hawkey et al 1997)

Igualmente en nuestros grupos de pacientes evaluados, encontramos un mayor número de lesiones histológicas con la infección por *H. pylori*, hallazgo que se relaciona con otros autores, los cuales han reportado una mayor incidencia de lesiones gastroduodenales y úlceras en los grupos con consumo de AINES en presencia de infección por *H. pylori*, que en los grupos de uso de AINES y negativos a la infección por *H. pylori* (Li et al 1996, Pilotto et al 1997, Greenberg et al 1997). Llama la atención que las lesiones histológicamente más avanzadas fueron halladas por igual en ambos grupos de consumo y no consumo de AINES respecto al riesgo de infección por *H. pylori*, lo cual puede ser explicado por la asociación estadística entre el tiempo de consumo del AINES y el tener una lesión histológica gástrica, pero sin haber logrado evaluar en nuestro estudio, una asociación estadística entre el tiempo de evolución de la enfermedad articular y el tener una lesión histológica en mucosa gástrica. Un factor importante a tomar en cuenta en este proyecto es que el estudio se realizó en una población con alta prevalencia para cáncer gástrico, lo cual en el modelo carcinogénico (Correa 1992), podría aumentar la frecuencia de las lesiones encontradas, y ser amplificadas por la exposición a los AINES.

Finalmente en el presente estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de tener infección por *H. pylori* de los grupos evaluados de pacientes con Osteoartritis y consumo de AINES, y los pacientes de control de la población en general sin consumo de AINES. Así mismo observamos que la infección por *H. pylori*, no significó en el grupo estudiado un incremento del riesgo para tener síntomas digestivos, al igual que tampoco significó un riesgo aumentado para tener síntomas digestivos el consumo de AINES, lo cual puede relacionarse con el efecto gastrolesivo ya conocido que de forma independiente y no sumatoria, ambos ejercen sobre la mucosa gástrica.

Los hallazgos encontrados pudieran estar asociados adicionalmente y ser explicados con la alta prevalencia de *Helicobacter pylori* en la población estudiada y en la población de control, así como con la cepa de *H. pylori* de nuestra región geográfica del estado Táchira, la cual guarda sus propias características epidemiológicas y de patogenicidad, considerándose la necesidad de realizar estudios con tipificación de cepas de *H. pylori* para considerar el estatus serológico para el gen Cag A, y así poder conocer las características moleculares que le pudieran conferir diferencias en el mecanismo de lesión de la mucosa gástrica.

REFERENCIAS

1. Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, et al. Helicobacter pylori and risk of ulcer bleedind among users of nonsteroidal Anti-inflammatoy drugs: A case control. Gastroenterology 1999;116:1035-1309.
2. Andersen LP, Rosenstock SJ, Bonnevie O, Jorgensen T. Seroprevalence pf immunoglobulin G, M, and a antibodies to Helicobacter pylori in an unselected Danish populations. Am J Epidemiol 1996;143:1157-1164.
3. Blackett J, Hull MA, Davies GR, Crabtree JE. Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs inhibit Helicobacter pylori-induced human neutrophil reactive oxygen metabolite production in vitro. Aliment Pharmacol Ther. 1999;13:12: 1653-1661.
4. Brand K. Trastornos primarios del Cartilago Articular. Kelley Medicina Interna. Editorial Medica Panamericana 1992;154:1015-1020.
5. Caselli M, Pazzi P, Lacorte R, et al. Campylobacter-like organisms, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastric lesions in patients with rheumatoid arthritis. Digestion,1989;44:101-104.
6. Correa P, Humanan gastric carcinogenesis: a multiseq and multifactorial process. First american society award lecture on cancer epidemiology and prevention .Cancer Research 1992;52:6735 -6740.
7. DeWitt DL, Meade EA, Smith WL, PGH syntetase isoenzyme selectiviti: the potential for safer nonsteroidal antiinflamatory drugs. Am J Med. 1993 ;1993 :95(suppl 2A)40S-44S.
8. Desai HG, Gill HH, Shankaran K, et al. Dental Plaque: a permanent reservoir of Helicobacter pylori?. Scand J Gastroenterol 1991;26:1205-8.

9. Hawkey GM, Everitt S, Pearson GM, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and Helicobacter Pylori as independent risk factors for peptic ulcer bleeding (Abstr.) Gastroenterology. 1997;112(suppl):A144.
10. Fries JF, Miller SR, Spitz PW et al. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. Gastroenterology. 1989;96:647-655.
11. Goggin PM, Collins DA, Jazrawi RP, Jackson PA, Corbishley CM, Bourke BE, Northfield TC. Prevalence of Helicobacter pylori infection and its effect on symptoms and non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal damage in patients with rheumatoid arthritis. Gut 1993;34:1677-1680.
12. Gold BD, Huesca M, Sherman PM, et al. Helicobacter mustulae and Helicobacter Pylori bind to common lipid receptors in vitro. Infect Immun 1993;61:2632-8.
13. Goodman TA, Simon LS, Minimizing the complications of NSAID Therapy. J Musculoskel Med. 1994 ;11:33-46.
14. Goodwin CS, FRCPath, Worsley BW. Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterol Clin Nort Am. 1993;22:1:5-19.
15. Grahan DY. The relationship between nonsteroidal anti-inflamatoy drugs use and peptic ulcer disease. Gastroenterol Clin Nort Am 1990;19:171-182
16. Grahan et al. Long term nonsteroidal antiinflammatory drug use and Helicobacter pylori infection. Gastroenterology 1991;100:1653-1657.
17. Greenberg PD, Albert CM, Ridker PM, et al. Helicobacter pylori as a risk facor for peptic ulcers in patients taking low dose aspirin. (Abstr.) Gastroenterology 1997;112(suppl):A133.

18. Gubbins G, Schubert T, Attanasio F, et al. Helicobacter pylori seroprevalence in patients with rheumatoid arthritis: effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gold compounds. *Am J med* 1992;93:412-418.
19. Hawkey GM, Everit S, Pearson GM, et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs and Helicobacter pylori as independent risk for peptic ulcer bleeding. (Abstr.), *Gastroenterology*. 1997;112(suppl):A144.
20. Hollander D. Gastrointestinal complications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prophylactic and therapeutic strategies. *Am J Med* 1994 ;96:274-281.
21. Jones TM, Clague RB, Eldridge J, Jones DM. Serological evidence of infection with helicobacter pylori may predict gastrointestinal intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drug (nsaid) treatment in rheumatoid arthritis. *British journal of Rheumatology* 1991;31:16-20.
22. Kim JG, Graham DY, Misoprostol Study Group. Helicobacter Pylori Infection and development of gastric or duodenal ulcer in arthritic patients receiving chronic NSAID Therapy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:203-207.
23. Labenz J, Tillenburg B, Stolte M, et al. Ulcer healing by eradicating Helicobacter pylori (Abstr.) *Gastroenterology*.1995;108(suppl):A140.
24. Laine L, Marin-sorensen M, Weinstein WM. Nonsteroidal antiinflammatory drug associated gastric ulcers do not required Helicobacter pylori for their development. *Am J Gastroenterol*. 1994 ;87:1398-1402.
25. Li EKM, Sung JJY, Suen R. et al. Helicobacter pylori infection increases the risk of peptic ulcers i chronic users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol*. 1996;9:951-956.

26. Loeb D, Talley N, Ahlquist D, Carpenter H, Zinsmeister A. Long-term non steroidal antiinflammatory drug use and gastroduodenal injury: The role of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol* 1992;102:1899-1905.
27. McCarthy Dm. NSAID-induced gastrointestinal damage. A critical review and therapy. *J clin Gastroenterol* 1990;(suppl 2)12 :s13-s20.
28. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994;89(supl): S116-S118.
29. Marshall BJ, Barret LJ, Prakash C, et al .Urea protects *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology* 1990;99:697-702.
30. Martin DF, Montgomery E, Dobek AS, Patrissi GA, Peura DA. *Campylobacter pylori*, NSAIDs and smoking: risk factors for peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1268-72.
31. Mégraud F, Brassens-Rabbé MP, Denis F, et al: Seroepidemiology of campylobacter pylori infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989;27:1870-1989.
32. Mitchell JA. Akarasereenont P, Thiemermann C. Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nosteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive an inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;90:11693-11697.
33. Muñoz N, Oliver W, Sobala Gm et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and efectct of antioxidants in high risk populations for gastric cancer in venezuela. *Ital J Gastroenterol* 1991;23 (9, suppl. 2):15.
34. Neustater BR; Barkin JS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) cause gastrointestinal ulcers mainly in *Helicobacter pylori* carriers. *Gastrointest Endosc* 1995; 41:186-7.

35. Pounder R. Silent peptic ulcerations : Deadly silence or golden silence? *Gastroenterology* 1989;96:626-631.
36. Pilotto A, Franceschi M, Leandro G, et al. The effect of helicobacter pylori infection on NSAID related gastroduodenal damage in the elderly. *Eur J. Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:951-956.
37. Roth SH, Bennet R, Caldron P, Mitchell C, Swenson C, Koep R. A long term Endoscopic evaluation of patients with Arthritis treated with Nabumetone vs Naproxen. *The Journal of Rheumatology* 1994;21:1118-1123.
38. Sallcross TM, Rathbone BJ, Wyatt JL, Heatley RV. Helicobacter pylori associated chronic gastritis and peptic ulceration in patients taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther.* 1990;4:515-522.
39. Sander JO, Van Zante V, Sherman P. Helicobacter pylori infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and nonulcer dyspepsia: a systematic overview. *Can Med Assoc* 1994;150:177-185.
40. Santucci L, Fiorucci S, Patoia L, Di Matteo FM, Brunori PM, Morelli A. Severe gastric mucosal damage induced by NSAIDs in healthy subjects is associated with Helicobacter pylori infection and high levels of serum pepsinogens. *Dig Dis Sci* 1995; 40:2074-8.
41. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, Spitz PW, Hennessy S, Feldman H, Kimmel S, Carson JL. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *JAMA* 1996; 275:376-82.
42. Taha AS, Dahill S, Sturrock RD, Lee FD, Russell RY. Predicting NSAID related ulcers- assessment of clinical and pathological risk factors and importance of differences in NSAID. *Gut* 1994;35:891-895.

43. Taha AS, Nakshabendi Y, Lee FD, Sturrock RD, Russell RI. Chemical gastritis and *Helicobacter pylori* related gastritis in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs: comparison and correlation with peptic ulceration. *J clin Pathol* 1992;45:135-139.
44. Taha AS, Sturrock RD, The gold plated stomach?. letter. *Ann of Rheumatic Dis* 1993;52:89-90.
45. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992 ;340 :1194-5.
46. Thillainayagam AV, Tabaqchali S, Warrington SJ, Farthing MJG, Interrelationships between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal antiinflammatory drugs and gastroduodenal disease. A prospective study in healthy volunteers, *Dig dis Sci* 1994;39:1085-1089.
47. Vivas JH. Riesgo de lesiones precancerosas y cáncer gástrico asociadas a *Helicobacter pylori* e ingesta de sal. Universidad de los Andes – Venezuela, Diciembre 1995.
48. Winchester R. Inmunogenética e iniciación de la respuesta inmune. *Kelley Medicina Interna*. Editorial Medica Panamericana 1992;144:965-972.
49. Wolde S, Janssen M, Duijn W, Lamers C, et al. No effect of intramuscular gold therapy on serological parameters of *Helicobacter pylori* infection in patients with Rheumatoid arthritis : a 12 month prospective study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:400-402.

Anexo 1

HELICOBACTER PYLORI Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
COMO FACTORES DE RIESGO PARA LESIÓN GÁSTRICA EN
PACIENTES CON OSTEOARTROSIS

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre paciente _____ Historia anterior ataca Isi 2 no _____ # _____
 Teléfono _____

Nº HISTORIA _____ Nº caso _____ Fecha _____ CI _____

EDAD _____ Fecha de Nacimiento _____ Sexo _____ 1 masculino
 2 femenino

Procedencia _____ 1. Táchira Residencia _____ 1- Urbana
 2. Mérida 2- Semi urbana
 3. Barinas 3- Rural
 4. Apure 4- Rural dispersa
 5. Colombia Dirección _____
 6. Otros Teléfono _____

Ocupación _____ Tiempo de ejercer la profesión _____ Otra profesión anterior _____ 1 si
 Cual _____ 2 no

Estrato socioeconómico Graffar: _____ pios - Estrato _____

Presencia de síntomas _____ 1 Sintomático Fecha de inicio de síntomas _____
 Digestivos 2 Asintomático Fecha de 1 ra consulta _____
 Tiempo de evolución (años) _____

Tratamiento

-AINES Nombre genérico	Tiempo de uso	Grupo
_____	_____	_____
_____	_____	_____

-Fecha de endoscopia _____ Resultado Helicobacter Pylori grado _____

Lesión _____ 1 presente Tipo de lesión _____ 1-Gastritis superficial
 gástrica 2 ausente 2-Gastritis crónica
 3-Gastritis Crónica atrófica Score _____
 4-Metaplasia Intestinal
 5-Displasia