

REVISTA DE GASTROENTEROLOGIA DEL PERU



ORGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD DE GASTROENTEROLOGIA DEL PERU

VOLUMEN 23

ENERO - MARZO 2003

Nº 1

EDITORIAL

HELICOBACTER PYLORI EN EL PERU

Cambios en el tiempo en su prevalencia y relación
con la Patología Gastroduodenal

En el Volumen 21 Nº 2, año 2001 de esta Revista, escribí un Editorial sobre el *H. pylori* presentando una síntesis de todos los avances que se habían realizado en el estudio de esta bacteria y su relación con la patología gastroduodenal. Teniendo en cuenta el importante aporte que se ha hecho en el país por investigadores peruanos y extranjeros, desde la descripción de este microorganismo por Marshall y Warren (1), he creído pertinente comentar estos estudios en el presente Editorial.

En el campo de la Epidemiología, desde hace dos décadas, en que iniciamos con el Grupo de Fisiología Gastrointestinal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y la Universidad de Johns Hopkins nuestras investigaciones sobre el *H. pylori*, determinamos el porcentaje de la prevalencia de esta bacteria en pacientes peruanos con gastritis crónica activa, úlcera gástrica y úlcera duodenal, habiendo hallado valores similares a los reportados en el resto del mundo; presentamos nuestros estudios en diversos niveles socioeconómicos y la ecología de la infección en el Perú, evidenciando su igual prevalencia en la costa, sierra y selva; reportamos que en nuestro país la infección se adquiere en edades muy tempranas de la vida a diferencia de los países industrializados (1). Recientemente, en una evaluación de 1815 endoscopías realizadas entre 1985 y el 2002, en pacientes de nivel socioeconómico medio y alto, demostramos que se ha producido una disminución significativa de la prevalencia de la infección del estómago por el *H. pylori* de 83.3% en 1985 a 75.1% en 1990 a 65.0% en 1996 y a 58,7% en el 2002 (1). De otro lado, Soto, Bautista, Gilman, Taylor y col. (2) en estudios realizados en las Pampas de San Juan (pacientes de nivel socioeconómico bajo) han confirmado la alta prevalencia que habíamos reportado en este estrato social (1). Por consiguiente, en el Perú al igual que en otras naciones, se observa

una disminución de la prevalencia del *H. pylori*, pero en nuestro país sólo en los niveles socioeconómicos medio y alto manteniéndose elevada en el estrato socioeconómico bajo, a diferencia del año 1990 en que la prevalencia era similar en todos nuestros estratos sociales, con excepción de las mujeres de nivel socioeconómico alto en la que era significativamente menor (1). En los países en vías de desarrollo hasta el momento, a nuestro conocimiento, no se ha reportado la variación de la prevalencia de esta infección en el tiempo.

Concomitantemente con este descenso de la prevalencia del *H. pylori*, en los países industrializados se está observando una marcada disminución de la incidencia de las enfermedades vinculadas a esta infección (úlceras gástricas, úlceras duodenales, y gastritis crónica activa) (3). Hallazgos similares reportan en el Perú Watanabe, Miyagui, Takano y col., quienes evaluando 31,446 endoscopías digestivas altas realizadas entre 1985 y 2002, encuentran una reducción significativa de la prevalencia de la úlcera gástrica, úlcera duodenal y el adenocarcinoma gástrico de 31.5, 50.5 y 12.6 casos, en 1985, a 16.2, 20.0 y 9.2 en el 2002, respectivamente, por cada 1,000 endoscopías (4).

La alta prevalencia de la infección en los países en vías de desarrollo se ha asociado con las pobres condiciones sanitarias, cloración del agua, preparación de los alimentos, hacinamiento, observación apoyada por la aparente transmisión fecal-oral y el rol del agua en la propagación de la bacteria. En el Perú, se ha encontrado al *H. pylori* en el agua para consumo humano procedente de la Atarjea (central de procesamiento desde donde la distribuye a la ciudad de Lima) (1, 3).

En relación a la posible predisposición racial para contraer la infección en el Perú, en 1990 reportamos

una prevalencia igual en la población japonesa (residente en nuestro país) y peruana, del mismo nivel socioeconómico. En un estudio reciente y con un mayor número de participantes confirmamos estos hallazgos observando además que tanto en la población peruana como en la japonesa se ha producido una disminución de la prevalencia de esta bacteria, de 78% en 1990 a 47% en el presente año (1)

En el campo Microbiológico y de Biología Molecular, Kersulyte, Mukhopadhyay, Velapatño, Gilman y col. han descrito características específicas de las cepas del *H. pylori* en relación a las regiones del mundo, habiéndose podido identificar tipos de cepas predominantes en hispanos, peruanos nativos y guatemaltecos, (ancestros americanos y europeos); otra en japoneses y chinos; y una tercera predominante en indios de Calcuta. Además las secuencias de los genes *cagA* y *vacA* de las cepas de los peruanos nativos fueron más similares a la de los españoles que a la de los asiáticos, sugiriendo que el *H. pylori* pudo haber sido traído al Nuevo Mundo por los conquistadores europeos hace cerca de 5 siglos (5).

En el área de los Métodos de Diagnóstico, Solari de La Fuente hace años propuso la técnica de la coloración de Wayssman, para la mejor identificación de la bacteria, en material de biopsias, la que es empleada rutinariamente en el Instituto de Patología Arias Stella (1).

Soto, Bautista, Gilman, Taylor y col. han sumado a los métodos que empleamos en el Perú (ureasa, cultivo, coloración con plata, úrea espirada, hematoxilina eosina, coloración de Wayssman) la prueba de PCR, con la cual se puede identificar a las diferentes cepas de la bacteria y el Randomly Amplified Polimorphic DNA (RAPD), recientemente descrito y que permite diferenciar la recurrencia de la reinfección (2).

En relación a la influencia de los factores geográficos y socioeconómicos en la orientación de la patología gastroduodenal asociada a la infección por *H. pylori*, León Barúa ha publicado que en el Perú, en comparación a los países desarrollados, la úlcera duodenal es menos prevalente, la úlcera gástrica es similar y el cáncer gástrico mucho más prevalente, y la relación de úlcera duodenal/prevalencia de úlcera gástrica es más baja. Comunicaciones de otros países donde las características de la infección por el *H. pylori* son similares a las observadas en el Perú, muestran una marcada variabilidad en estas patologías. Postula que estas diferencias pueden deberse a la presencia de ciertos factores moduladores, que determinarían altas prevalencias de úlcera duodenal y bajas prevalencias de cáncer gástrico en algunos países, y lo contrario en otros. Estos factores podrían ser de carácter nutricional o inmunológico, tales como la ingesta de antioxidantes en vegetales y frutas frescas, vitaminas A, C y E, y el tipo de

respuesta a la inflamación gástrica producida por el *H. pylori* (7).

La gastritis crónica superficial y la gastritis crónica profunda pueden permanecer como tales o progresar a formas más severas. Los factores moduladores anteriormente mencionados, pueden actuar hasta llegar a la gastritis crónica atrófica. Desde ese punto de vista, la gastritis crónica profunda actuaría como una lesión intermedia entre la gastritis crónica superficial y la gastritis crónica atrófica. En forma similar a lo que se ha hallado en el estadio preatrófico de la gastritis autoinmune que compromete el cuerpo del estómago y da lugar a la anemia perniciosa, los linfocitos del infiltrado inflamatorio de la gastritis crónica profunda se adhieren a las glándulas gástricas y las destruyen ocasionando gastritis crónica atrófica (7).

En ese sentido, en un artículo reciente publicado por Recavarren, se demuestra por métodos inmunohistoquímicos que las células linfoides que infiltran el estrato glandular propio del estómago están conformadas por linfocitos T CD8+ (citotóxicos) y por linfocitos B secretores de anticuerpos. Los linfocitos T citotóxicos destruyen las glándulas propias antrales y corporales, produciendo de esta forma su reemplazo por tejido fibroinflamatorio. Similares acciones se producirían por linfocitos B, pero a través de la secreción de anticuerpos locales contra células glandulares gástricas (8).

En relación al Tratamiento, dentro de los múltiples esquemas sugeridos, en el Perú se ha demostrado que los que dan resultados de erradicación por encima del 80% son las combinaciones de tetraciclinas + furazolidona + bismuto; omeprazol + amoxicilina + claritromicina y amoxicilina + furazolidona + bismuto, con porcentajes de erradicación de 94.7%, 93 y 84% respectivamente (1, 3, 6).

El tema de la Recurrencia, es un aspecto muy interesante en el Perú. Desde hace años, reportamos que una característica de la infección por el *H. pylori* en nuestro país, a diferencia de lo observado en el resto del mundo, era el elevado porcentaje de recurrencia (73%), en pacientes de nivel socioeconómico bajo. Soto, Bautista, Gilman, Taylor y col. en un trabajo realizado en las Pampas de San Juan, igualmente en pacientes de estrato socioeconómico bajo, empleando en 252 un esquema de tratamiento con omeprazol + claritromicina + amoxicilina por 14 días, de un lado demuestran una tasa de erradicación de 93%, y de otro reportan un porcentaje de recaída de 30% a los 18 meses. Diferencian la recurrencia de la reinfección, mediante la nueva técnica RAPD y PCR, encontrando que de todos los pacientes que presentaron recaída después del tratamiento, el 80% se debía a reinfección (por una cepa diferente) y el 20% a recurrencia por la misma cepa (2). Estos resultados obtenidos con un importante número de pacientes y empleando las

técnicas más avanzadas, confirman a los nuestros en el sentido de que en el Perú la tasa de recurrencia y de reinfección post tratamiento es muy alta. Las cifras observadas por nosotros (73%) y de 30% por Soto, Bautista, Gilman, Taylor y col. las explicaríamos por la mayor clorinización del agua que se ha realizado después de la epidemia del cólera (1). Cuando reportamos 73% fue antes de dicha epidemia y el hallazgo de 30% es posterior a la misma. Es pertinente mencionar que De Idiáquez, Bussalleu y Cok en un estudio realizado en la misma época que el de Soto, Bautista, Gilman, Taylor y col. en la misma ciudad de Lima y en pacientes del similar nivel socioeconómico reportaron un porcentaje de recurrencia de 5.7%, similar a los de Chile y los países industrializados, contrastando con nuestras observaciones y las de ellos. Hay que anotar que estos hallazgos fueron realizados en un pequeño número de pacientes y con otra metodología.

Se postula que el *H. pylori* es una bacteria que ha infectado el estómago humano desde hace muchos años pero que ha venido teniendo cambios de adaptación como consecuencia del juego bacteria - huésped. Un período tan largo de convivencia mutua sugiere que deben haber importantes mutaciones del microorganismo que incluyen beneficios para su huésped. De acuerdo a las evidencias existentes, el *H. pylori* al igual que otros microorganismos puede exhibir propiedades simbióticas o patogénicas dependiendo del contexto. Parece que en estas dos últimas décadas asistimos igualmente a estos cambios, que no sólo están condicionando la disminución de su prevalencia sino también de las enfermedades vinculadas patogénicamente con esta bacteria (1,4).

BIBLIOGRAFÍA

1. RAMIREZ-RAMOS A., PAREJA CRUZ A., LEEY CASELLA J., MENDOZA REQUENA D. H. *pylori* en el Perú. Editorial Santa Ana. (Libro en impresión).
2. SOTO G., BAUTISTA C., GILMAN R., TAYLOR D. et al. *H. pylori* reinfection is common in peruvian adults following successful antibiotic eradication therapy. (Enviado para publicación)
3. WATANABE YAMAMOTO J., MIYAGUI MAEDA J., TAKANO MORON J., et al. Prevalencia de la Úlcera Gástrica, Úlcera Duodenal y el Adenocarcinoma Gástrico en el Policlínico Peruano Japonés – Período 1985-2002. (Enviado para publicación).
4. PASSARO DJ., PARSONNET J. Epidemiología del *H. pylori*. En: *H. pylori* en lesiones gastroduodenales. La segunda década. Eds. Prous Science. Barcelona, España. 1998:59-71.
5. KERSULYTE D., MUKHOPADHYAY A., VELAPATIÑO B., GILMAN R., et al. Differences in Genotypes of *H. pylori* from Different Human Population. *J Bacteriol* 2000; 182(11):3210-3218.
6. DE IDIAQUEZ D., BUSSALLEU A., COK J.: Nuevos esquemas terapéuticos para el tratamiento de la infección por *H. pylori* Evaluación de la Reinfección al Año Post Tratamiento Exitoso. Editorial Industria Gráfica CIMAGRAF. 2001; 59-63.
7. LEÓN-BARÚA R. Factores Geográficos y Socioeconómicos en la Orientación de la Patología Gastroduodenal Asociada a la Infección por *H. pylori*. En: *Cáncer Gástrico - Carlos Robles Jara*. Editorial Gráfica Ramírez 2002; 45-53.
8. RECAVARREN R., RECAVARREN S. Gastritis crónica atrófica: Mecanismos patogénicos por hipersensibilidad celular. *Rev Gastroent Perú* 2002; 22(3):199-205.

Dr. Alberto Ramírez Ramos
Profesor Emérito
Universidad Peruana Cayetano Heredia

HEPATITIS C: ESTUDIOS NACIONALES

La Hepatitis C es una infección originada por un virus RNA perteneciente a la familia Flaviviridae¹. El conocimiento de esta infección data desde 1975, año en el que se reconoció la existencia de la Hepatitis NANB, pues hasta esa fecha solo existían pruebas que determinaban la infección por los virus A y B. En tal época hasta en un 1/3 de casos de hepatitis aguda post-transfusional no se podía determinar la causa². Tras intensa investigación, en 1989 el genoma del virus C fue clonado, se determinó su secuencia, y que antígenos virales se expresaban. Esto dio lugar al desarrollo de pruebas serológicas para el diagnóstico de esta infección.

El virus de la hepatitis C (HCV) es un virus esférico con envoltura, mide 50 nm de diámetro, y su genoma codifica al menos 3 proteínas estructurales y 6 no estructurales. Tiene alta heterogeneidad genética, lo que ha llevado a clasificarlo en al menos 6 genotipos y más de 50 subtipos¹. La alta diversidad genética del virus, que incluso explica la presencia de quasiespecies, es un factor importante a tener en cuenta, pues está relacionado con la alta tasa de cronicidad de esta infección.

La evidencia actual indica que el 85% de casos de infección por hepatitis C no aclararán el virus. Sin embargo solo el 30% de ellos evolucionarán a la hepatitis crónica, la misma que en un lapso de 15-20 años originará cirrosis hepática y posteriormente hepatocarcinoma. Se sabe que el riesgo de desarrollar HCC es de 5% anual una vez que existe cirrosis. Junto con la hepatitis B constituyen la causa más importante para el desarrollo de cáncer hepático primario.

Se han identificado factores de riesgo de infección, siendo los más importantes: transfusión de hemoderivados, uso de drogas endovenosas, diálisis, encarcelamiento y promiscuidad sexual. Sin embargo hasta en 10% de casos no existe factor de riesgo conocido. Una vez que se adquiere el virus solo el 15% desarrollará el cuadro agudo, mientras que el restante será asintomático.

Dado que hay alto riesgo de cronicidad con esta infección y la evolución es lenta, existe la posibilidad de realizar estrategias terapéuticas para detener la progresión de la enfermedad. En tal sentido es consenso que en casos seleccionados el tratamiento con interferón y ribavirina es costo-efectivo. Inicialmente los esquemas terapéuticos consistían únicamente en interferón como monoterapia. Sin embargo con dichos esquemas se obtenía respuesta terapéutica solo en el 12% de casos. La asociación de ribavirina permitió llegar a respuestas de hasta 40%, si se considera como respuesta la referida a la persistencia de carga viral negativa al 6° mes posterior a la culminación de la terapia³. Desde 1999 la evidencia científica señala que la adición de una

molécula de polietilenglicol a la de interferón permite tener niveles sostenidos de esta molécula, con lo que la inhibición de la replicación es mejor. En tal sentido, tanto Freid como Manns han demostrado que con el interferon pegilado asociado a ribavirina se logra hasta 54-56% de respuesta favorable^{4,5}. Sin embargo, debe señalarse que aun no se cuenta con la terapia ideal, pero es factible que en los años siguientes estén disponibles en el mercado moléculas con mejor actividad antiviral.

Si bien es cierto que el tratamiento de los casos con viremia positiva permitirá eliminar en los casos que respondan la diseminación de la infección. Este tratamiento no está indicado en todos los casos, y más aun no todos los pacientes podrán recibirlo. Es por ello que la mejor estrategia es la prevención de la diseminación de la infección. En tal sentido, es fundamental la determinación de la prevalencia de la infección en las poblaciones, así como la determinación de los grupos de riesgo. Esto servirá para establecer estrategias de prevención más adecuadas a la realidad local. Por ello es muy importante la realización de estudios como el realizado por Pinto y col. En el Perú es poco lo que se sabe acerca de la prevalencia de infección por virus C. De acuerdo a la estadística del Ministerio de Salud, la prevalencia de infección por virus C en donantes de sangre a nivel nacional varía entre 0.27 y 0.31% (1999-2000)⁶. En el estudio de Colichon y col. se señala una prevalencia de 1.16% en personal de salud, siendo los grupos de mayor riesgo los que trabajan en hemodiálisis y laboratorio (3.61% y 1.79% respectivamente)⁷. En lo referente a donantes de sangre, la prevalencia de acuerdo al estudio publicado por Assayag y col. en el HNERM fue de 0.39%. En el trabajo publicado en el presente número, que tiene la ventaja de haber sido realizado en un período mayor es de 0.813%⁸. Esta cifra es probablemente la más cercana a la real, pues en países con características sociodemográficas similares a las de nuestro país las cifras están entre 0.47 y 1.0%.⁹

Los trabajos señalados han sido realizados en la ciudad de Lima, por lo que realmente no reflejan la prevalencia nacional. En tal sentido es necesario que se realicen mayor número de estudios, y de alcance nacional para así poder definir realmente la magnitud del problema y establecer estrategias de control más adecuadas a nuestra realidad.

1. PURCELL R. The Hepatitis C Virus: Overview. *Hepatology* 1997;26:11S- 14S
2. FEINSTONE SM, KAPIKIAN AZ, PURCELL RH, ET AL. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N Engl J Med* 1975;292:767-770

3. POYNARD T, MARCELLIN P, LEE S, ET AL. Randomized trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. Lancet 1998; 352:1426-1432
4. FRIED MW, SHIFFMAN ML, REDDY RK, ET AL. Pegylated (40 kDA) interferon alfa-2a (Pegasys®) in combination with ribavirin: efficacy and safety results from a phase III, randomized, actively-controlled, multicenter study. Gastroenterology 2001;120:A55
5. MANNS M, Mc HUTCHINSON J, GORDON S, ET AL. Peg interferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. Lancet 2001;358:958-965
6. Informe Anual de Bancos de Sangre a nivel nacional. Ministerio de Salud. Lima- Perú. 2000
7. COLICHON E, ET AL. GRUPO DE ESTUDIO DE HEPATITIS C DE LA APEH. Prevalencia serológica de anticuerpos anti-HCV en personal de salud en el Perú. Abstracto presentado en el XVII Congreso Latinoamericano de la ALEH. Santiago de Chile. Diciembre 2002
8. ASSAYAG M; VELASQUEZ A, ET AL. Prevalencia de serología positiva para hepatitis C en donantes de sangre del Hospital Edgardo Rebagliati Martins del Seguro Social de Salud (ESSALUD) en el período mayo-noviembre 1998. Revista de ASMEGHOR 2000;3: 9-12
9. MENDEZ SÁNCHEZ N, LEON D, TREJO-AVILA L, ET AL. Genotipificación del Virus C en pacientes con hepatitis crónica de la ciudad de México. 16th Meeting of the Latin American Association for the Study of the Liver. Abstract 56.

Dra. Milagros Dávalos Moscol
Médico Asistente
Unidad de Hígado – HNERM