

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TITULO DE

MEDICO CIRUJANO

**“CORRELACION DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
ERRADICADOR DEL HELICOBACTER PYLORI RESPECTO A
LOS CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS DE LA MUCOSA
GÁSTRICA “**

AUTORES

MARÍA CAROLINA GUEVARA AGUIRRE

ANDRÉS AGUSTÍN GUTHEMBERG MORILLO

DIRECTOR: DR. GALO PAZMIÑO QUIROZ

QUITO, 2014

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de tesis no se podría haber realizado sin los consejos, opiniones, correcciones, ánimos, apoyo y paciencia de nuestras familias y amigos, a quienes agradecemos por haber confiado en nosotros y por ser nuestro pilar en momentos de flaqueza.

Agradecemos al Dr. Galo Pazmiño Quiroz por habernos extendido una mano en momentos de duda, y sus consejos oportunos. A la Dra. Marianita Naranjo quien nos supo dar su apoyo, consejos y cariño. Y al Dr. Rommel Espinoza de los Monteros por haber leído este trabajo.

Al personal del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas que nos acompañaron y ayudaron a sacar adelante este proyecto.

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi madre por enseñarme que tanto en la vida como en el trabajo se requiere entrega y tenacidad, a mi padre de quien aprendí a amar mi profesión y a ser humilde, a mi hermano Juan a quien admiro y amo, a mi hermano Marco que me enseña que la vida no es más que una historia que nos contamos a nosotros mismos, a mi tío Jaime que me ayuda a visualizar mis metas; a mi novio, Andrés, gracias por tu amor, paciencia y apoyo; por ultimo a los amigos que me han sabido brindado su cariño.

Carolina Guevara Aguirre Md.

Quiero dedicar el presente trabajo a Dios, a mi madre, quien es el factor fundamental en mi vida, quien me brinda su apoyo en cada paso que tomo, gracias por tu amor incondicional, gracias por saber entender mis ausencias y malos momentos. A mi padre; a mis abuelos, Agustín y Carmelita, Jorge y Rosa. A mis hermanos a quienes admiro y respeto, a mis sobrinos, quienes inundan mi vida con sus alegrías. A mi novia, te amo, gracias por tu amor, a mis amigos, que me han sabido brindar su apoyo durante los mejores y peores momentos. Y de manera especial dedico este trabajo a la memoria de mi tío Paco, quien partió repentinamente de nuestro lado.

Andrés Guthemberg Morillo Md.

CORRELACION DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO ERRADICADOR DEL HELICOBACTER PYLORI RESPECTO A LOS CAMBIOS HISTOPATOLOGICOS DE LA MUCOSA GASTRICA

Carolina Guevara Aguirre, Andrés A. Guthemberg, Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Resumen

El objetivo principal de este estudio, fue establecer, en una muestra de población ecuatoriana, cifras de prevalencia de lesiones histopatológicas en la mucosa gástrica como gastritis atrófica (GA) y metaplasia intestinal (MI) causadas por la infección de H. pylori, su relación con el tratamiento farmacológicos y factores sociodemográficos en un periodo de 6 años con seguimientos periódicos; además tratar determinar un tiempo apropiado para la realización de controles endoscópicos e histopatológicos.

Palabras clave: Helicobacter pylori, lesiones premalignas, gastritis crónica, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, tratamiento de erradicación, control histopatológico.

Introducción

La infección por H. pylori afecta al 80% de la población mundial, y es considerada un problema de salud pública, está directamente relacionado a la carcinogénesis gástrica, proceso establecido como cascada de Correa, en el que la infección crónica por H. pylori (bacteria carcinogénica tipo I) es el principal factor de riesgo. A nivel mundial se han establecido consensos de control y tratamiento del mismo. Las guías MAPS, recomienda

vigilancia endoscópica e histopatológica cada 3 años en lesiones extensas, mientras los pacientes con extensión moderada se consideran no la necesitan. Para el tratamiento, el consenso de Maastricht del 2012 y la OMG, recomiendan el uso de la terapia triple en los casos de atrofia gástrica, ya que consideran a la metaplasia intestinal como el “punto de no retorno” de las lesiones pre neoplásicas. El objetivo principal de este estudio, fue establecer cifras de prevalencia de infección de *H. pylori*, su relación con factores sociodemográficos y con el desarrollo de lesiones premalignas, en una muestra de población ecuatoriana, con controles periódicos durante un tiempo establecido. Determinar sí el tratamiento farmacológico de erradicación de *Helicobacter pylori* se asocia con cambios histopatológicos en lesiones pre malignas de la mucosa gástrica. Y por último determinar un tiempo apropiado para la realización de controles endoscópicos e histopatológicos.

Método del estudio

Para esta investigación se realizó un estudio analítico transversal retrospectivo en el Hospital de Especialidades FF.AA HE1, seleccionando historias clínicas de pacientes con diagnóstico de gastritis o atrofia gástrica catalogados por el CIE 10, como K29, por lo que se obtuvieron las autorizaciones pertinentes por parte del comité de ética y del departamento de docencia e investigación del Hospital de Especialidades FF.AA HE1. El resultado del cálculo muestral fue de 174 pacientes. Los programas para la recolección, tabulación y análisis de datos fueron Microsoft Excel 2010 SPSS V22. Los datos cualitativos se expresaron en frecuencias y los cuantitativos en porcentajes. Se utilizó el

test de CHI^2 para la correlación entre variables cualitativas y además el Odds Ratio para evaluar el riesgo. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para la correlación de variables cuantitativas con cualitativas.

Resultados

En nuestro grupo de pacientes encontramos, que la prevalencia de lesiones premalignas de la mucosa gástrica asociadas a infección por *H. pylori* se dan en el grupo etario comprendido entre los 36 y 59 años con un 47.7 %. La prevalencia de infección por sexo, fue de 51.7 % para hombres. Un 64,6 % de paciente tenían instrucción secundaria, de ocupación civil (59,2 %). La mayoría vivían en zona urbana (96,5 %) que contaban con servicios básicos (99.4 %). Los resultados del primer y último control indican que la lesión premaligna prevalente es la gastritis crónica superficial con un 68,4 %. En el último control hubo un aumento de atrofia gástrica más metaplasia intestinal 17.7 %. La mayoría de las lesiones premalignas no presentaban cambios en los 6 años de control 65.5 %. La mayoría de pacientes tuvieron 2 controles en 6 años 34.5 %. El porcentaje de persistencia de *H. pylori* a lo largo de 6 años fue de 89.1 %. La correlación entre el uso de tratamiento erradicador y la presencia de cambios histopatológicos tuvo un χ^2 0.79 y OR de 1,14. La correlación entre la presencia de cambios histopatológicos y grupos tuvo un χ^2 de 0. La correlación entre la presencia de cambios histopatológicos y sexo tuvo un χ^2 0.758. La correlación entre la presencia de cambios histopatológicos e instrucción tuvo un χ^2 0.795. La correlación entre la presencia de cambios histopatológicos y tuvo un χ^2 0.766. La correlación entre el primer control y el sexto

control mostro un χ^2 de 0. La correlación entre el primer control histopatológico y la presencia de *H. pylori* mostro χ^2 0.124. La correlación entre el 6to control histopatológico y presencia de *H. pylori* mostro un χ^2 0.626. La correlación entre los cambios histopatológicos y presencia de *H. pylori* mostro un χ^2 0.778 y OR 1,158. La correlación entre el los cambios histopatológicos y presencia de *H. pylori* mostro χ^2 0.74 y OR 1.158. El análisis de Kruskal- Wallis de las variables controles totales y cambios histopatológicos mostraron un χ^2 de 0.59.

Discusión y conclusiones

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar si el tratamiento farmacológico de erradicación de *Helicobacter pylori* se asocia con cambios histopatológicos en lesiones pre malignas de la mucosa gástrica. Evidenciamos que la lesión con mayor prevalencia fue la gastritis crónica superficial con 68.4%, respecto al 31.6% de las lesiones con atrofia y metaplasia intestinal, donde 1 de cada 2,4 pacientes la presenta. Demostramos que la correlación de los cambios histopatológicos y la edad mostraron asociación, el 89.6% de los pacientes fueron mayores de 36 años, lo que también concuerda con la bibliografía internacional. No encontramos prevalencias por sexo, ya que la proporción de hombres y mujeres fue de 1.07 y la correlación entre género y presencia de cambios en la mucosa, no mostro ser significativa. Evidenciamos que un 96.5 % de nuestra población era residente en zonas urbanas, de los cuales el 99.4% contaban con servicios básicos; y un 64.6% tenía educación secundaria. Respecto a la correlación entre los cambios histopatológicos y estas variables sociodemográficas, no se encontraron asociaciones. Respecto a la interrogante sobre si el tratamiento

farmacológico se asocia a cambios histológicos en la mucosa gástrica, se comprobó que esta relación no es significativa. Los pacientes que han sido incluidos en nuestro estudio tuvieron un periodo de seguimiento de 6 años, de los cuales a la mayoría se realizaron un mínimo 2 controles. Al finalizar los 6 años se evidenció que un 65.5 % no presentaron cambios histopatológicos. Además del total de la muestra, el 89.1 % mostraron persistencia de *H. pylori*, lo que requiere futuras investigaciones. La correlación entre los diagnósticos histopatológicos realizados en el primer año de seguimiento y en el sexto año, mostraron asociación, lo que nos indica que los cambios fueron nulos o mínimos. Para confirmar esta asociación realizamos la prueba de Kruskal-Wallis que mostró que no existe una asociación significativa entre los cambios histopatológicos al cabo de 6 años de seguimiento. Además realizamos correlaciones entre los diagnósticos histopatológicos y la presencia de *H. pylori*, en el primer y sexto año de control, se encontró que estas relaciones no presentan asociación, sin embargo el OR indica que existe una probabilidad de 1.158 veces más de presentar lesiones histopatológicas en presencia de *H. pylori*. Así lo confirmó el OR para la correlación entre la presencia de cambios histopatológicos y la persistencia de *H. Pylori*.

CORRELATION BETWEEN THE HELICOBACTER PYLORI ERADICATOR TREATMENT AND HISTOPATHOLOGIC CHANGES IN GASTRIC MUCUSAL

Carolina Guevara Aguirre, Andrés A. Guthemberg, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Review

The main objective of this study was to establish, in a sample of Ecuadorian population, prevalence rates of histopathology lesions in the gastric mucosa such as atrophic gastritis (AG) and intestinal metaplasia (IM) caused by *H. pylori* infection, its relationship to the pharmacologic regimen and socio demographic factors in a follow up period of 6 years. And finally we will try to determine an appropriate time for performing endoscopic and histopathologic controls.

Keywords: Helicobacter pylori, premalignant lesions, chronic gastritis, gastric atrophy, intestinal metaplasia, eradication therapy, histopathological control.

Introduction

H. pylori infection affects 80% of the world population and is considered a public health problem, is directly related to gastric carcinogenesis cascade process established by Correa, in which chronic infection by *H. pylori* (carcinogenic bacteria type I) is the main risk factor. Global consensus has been established control and treatment thereof. The MAPS guides, recommend endoscopic and histopathologic surveillance every 3 years in

extensive lesions, while patients with moderate extension is not considered necessary. For treatment, the consensus of Maastricht in 2012 and OMG, recommend the use of triple therapy in cases of gastric atrophy, as consider intestinal metaplasia as the "tipping point" of pre-neoplastic lesions.

Method of study

For this investigation a retrospective cross-sectional study was conducted at “Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas HE1” selecting medical records of patients diagnosed with gastritis or gastric atrophy cataloged by the CIE 10 as K29, so that the necessary approvals were obtained by part of the ethics committee and the department of teaching and research of the mentioned Hospital. The result of the sample calculation was 174 patients.

The programs for the collection, tabulation and analysis were Microsoft Excel 2010 SPSS V22. Qualitative data were expressed as frequencies and percentages quantitative. Test CHI^2 for the correlation between qualitative variables and also the odds ratio was used to assess risk. The Kruskal-Wallis test was used for correlation of quantitative with qualitative variables.

Results

In our group of patients we found that the prevalence of premalignant lesions of the gastric mucosa associated with *H. pylori* infection occur in the age group ranging between 36 and 59 years, with 47.7%. The prevalence of infection by sex was 51.7% for men. 64.6% of patients had secondary education, civilian occupation (59.2%). Most lived in urban areas (96.5%), that had basic services (99.4%). The results of the first and last control indicate that the prevalent premalignant lesion is superficial chronic gastritis with 68.4%. At last check there was an increase of gastric atrophy, intestinal metaplasia over 17.7%. Most premalignant lesions showed no change in the 6 years 65.5 % control. Most patients had two controls 34.5 % in 6 years. The percentage of *H. pylori* persistence over 6 years was 89.1 %. The correlation between the use of eradication therapy and the presence of histopathological changes had a chi ² OR 0.79 and 1.14. The correlation between the presence of histopathological changes and groups had a chi ² 0. Correlation between the presence of histopathological changes and sex had a chi ² 0.758. The correlation between the presence of histopathological changes and education had a chi ² 0.795. The correlation between the presence of histopathological changes and had a chi ² 0.766. The correlation between the first control and monitoring showed the sixth chi ² 0. Correlation between first histopathologic control and the presence of *H. pylori* showed chi ² 0.124. The correlation between the 6th control and histopathologic presence of *H. pylori* showed a chi ² 0.626. The correlation between histopathological changes and the presence of *H. pylori* showed chi ² OR 0.778 and 1.158. The correlation between histopathological changes and the presence of *H. pylori* showed chi ² OR 0.74

and 1.158. The Kruskal-Wallis analysis of total variables and controls showed histopathological changes χ^2 of 0.59.

Discussion and conclusions

The main objective of our study was to determine whether drug therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* is associated with histopathological changes in pre-malignant lesions of the gastric mucosa. We show that the injury was the most prevalent chronic superficial gastritis with 68.4% compared to 31.6% of lesions with atrophy and intestinal metaplasia, where 1 in every 2.4 patients presented. We show that the correlation of histopathological changes and age showed no association, being older patients who are at increased risk, 89.6% of patients were older than 36 years, which is also consistent with the international literature. We found prevalence by sex, since the proportion of men and women was 1.07 and the correlation between gender and presence of mucosal changes, showed no significant. Findings indicate that 96.5% of our population was living in urban areas, of which 99.4% had basic services; and 64.6% had secondary education. Regarding the correlation between histopathological changes and these sociodemographic variables, no associations were found. Regarding the question of whether drug treatment is associated with histological changes in the gastric mucosa, it was found that this relationship is not significant. Patients were included in our study had a follow-up period of 6 years, of which the majority were performed at least two controls. At the end of 6 years was evident that 65.5% had no histopathological changes. In addition to the total sample, 89.1% showed persistence of *H. pylori*, which requires

more investigation. The correlation between histopathologic diagnoses made in the first year of follow-up and in the sixth year, showed association, which indicates that the changes were zero or minimal. To confirm this association performs the Kruskal-Wallis test showed a significant association between histopathological changes after 6 years of follow up there. We also perform correlations between histopathological diagnosis and the presence of H. pylori in the first and sixth year of monitoring, it was found that these relationships have no association, however the OR indicates a 1,158 times more likely to present histopathological lesions in the presence of H. pylori. This was confirmed by the OR for the presence of correlation between histopathological changes and the persistence of H. pylori.

ÍNDICE

CAPÍTULO I (INTRODUCCIÓN)	1
CAPÍTULO II (HELICOBACTER PYLORI)	4
EPIDEMIOLOGÍA.....	7
FISIOPATOLOGÍA.....	14
COMPLICACIONES DE LA INFECCIÓN POR H. PYLORI.....	24
MÉTODOS DIAGNOSTICOS DE H. PYLORI.....	27
DG HISTOPATOLÓGICO DE H. PYLORI.....	34
DIAGNÓSTICO DE LESIONES PRE MALIGNAS.....	37
CAPÍTULO III (MANEJO DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI Y SU INFLUENCIA EN LESIONES PRE MALIGNAS)	47
MANEJO DE FACTORES DE RIESGO.....	47
TTO FARMACOLÓGICO DE ERRADICACIÓN.....	49
REGÍMENES	52
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA.....	53
SEGUIMIENTO TRAS LA ERRADICACIÓN.....	54
USO DEL TTO EN LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS.....	55

CAPITULO IV (JUSTIFICACIÓN)	61
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	62
OBJETIVOS.....	63
HIPÓTESIS	64
CAPÍTULO V (MATERIALES Y MÉTODOS)	65
RESULTADOS.....	72
DISCUSIÓN.....	89
RECOMENDACIONES.....	94
CONCLUSIONES.....	95
BIBLIOGRAFÍA.....	96

GRÁFICOS

Gráfico #1. Vista microscópica del <i>Helicobacter pylori</i>	6
Gráfico #2. Prevalencia de infección por <i>H. pylori</i> e incidencia de cáncer gástrico a nivel mundial en el año 2008.....	11
Gráfico #3. Mecanismo molecular de la metaplasia intestinal y carcinogénesis.....	24
Gráfico #4. Representación esquemática de los sitios de biopsia recomendados según Consenso de Sídney.....	30
Gráfico #5. Endoscopia digestiva alta.....	31
Gráfico #6. Endoscopia digestiva alta.....	31
Gráfico #7. Biopsia gástrica con <i>H. Pylori</i>	36
Gráfico #8. Escalas visuales de los infiltrados inflamatorios.....	36
Gráfico #9. Escala visual del grado de atrofia.....	39
Gráfico #10. Microscopia de gastritis crónica.....	45
Gráfico #11. Microscopia de gastritis crónica con MI.....	46
Gráfico #12. Microscopia de gastritis crónica atrófica.....	46
Gráfico #13. Distribución según la edad en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del <i>Helicobacter pylori</i> respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.....	72
Gráfico #14. Distribución según sexo en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del <i>Helicobacter pylori</i> respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.....	73

Gráfico #15. Distribución según el nivel de escolaridad en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	74
Gráfico #16. Distribución según la ocupación en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	75
Gráfico #17. Distribución según lugar de residencia y servicios básicos en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	76
Gráfico #18. Distribución grupo sanguíneo en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	77
Gráfico #19. Distribución según el primer control en 6 años en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	78
Gráfico #20. Distribución según el último control en 6 años en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	79
Gráfico #21. Distribución según cambios histopatológicos en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	80
Gráfico #22. Distribución según números de controles en 6 años en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	81
Gráfico #23. Distribución según persistencia de H. pylori en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	82

TABLAS

Tabla #1. Descripción taxonómica del H. pylori.....	4
Tabla #2. Cuadro comparativo de los estudios epidemiológicos de prevalencia.....	12
Tabla #3. Factores de riesgo para la infección por H. Pylori y lesiones pre malignas...	13
Tabla #4. Mecanismos de daño tisular.....	22
Tabla #5. Proteínas que pueden contribuir a la patogénesis del H. pylori.....	23
Tabla #6. Factores y eventos detectados en la patogenia y carcinogénesis gástrica asociada a H. pylori.....	26
Tabla #7. Signos de alarma para diagnóstico de H. pylori.....	28
Tabla #8. Pruebas endoscópicas para detectar la infección por H. pylori.....	30
Tabla #9. Pruebas no endoscópicas para detectar la infección por H. pylori.....	33
Tabla #10. Escala visual análoga del sistema actualizado de Sídney para inflamación.....	42
Tabla #11. Escala visual análoga de Sídney para atrofia.....	42
Tabla #12. Clasificación de Padova de displasia gástrica y sus lesiones relacionadas...	43
Tabla #13. Indicaciones para el tratamiento farmacológico si es positivo para Hp.....	50
Tabla #14. Factores a considerar para la elección del régimen de tratamiento de H. pylori.....	51

Tabla #15. Estudios de cohorte del tratamiento de H. pylori y su influencia en LPM.....	59
Tabla #16. Operacionalización de las variables.....	67
Tabla #17. Correlación entre uso de tratamiento erradicador con la presencia de cambios histopatológicos en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.....	83
Tabla #18. Correlación entre grupos étnicos con la presencia de cambios histopatológicos en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.....	83
Tabla #19. Correlación entre grupos sexo con la presencia de cambios histopatológicos en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.....	84
Tabla #20. Correlación entre la presencia de cambios histopatológicos e instrucción en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.....	84
Tabla #21. Correlación entre cambio histopatológico y ocupación en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.....	85
Tabla #22. Correlación entre el primer control y sexto control de en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.....	85
Tabla #23. Correlación entre el primer control histopatológico y presencia de H. pylori en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.....	86

Tabla #24. Correlación entre el último control histopatológico y presencia de H. pylori en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	86
Tabla #25. Correlación entre la presencia de cambios histopatológicos y la infección por H. pylori en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	87
Tabla #26. Correlación entre la presencia de cambios histopatológicos y la infección persistente de H. pylori en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	87
Tabla #27. Correlación entre los controles totales y los cambios histopatológicos en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”	88

ANEXOS

Anexo #1. Score grafico de atrofia gástrica según el sistema de OLGA.....	106
Anexo #2. Score de atrofia gástrica según OLGA.....	113
Anexo #3. Clasificación de la gastritis crónica según el conceso de Sídney actualizado.....	114
Anexo #4. Algoritmo de manejo de lesiones pre malignas gástricas.....	115

CAPITULO I

INTRODUCCION

La carcinogénesis gástrica es un proceso multifactorial en el que la infección por *H. pylori* es uno de los principales factores de riesgo; es la exposición crónica a este microorganismo la que ocasiona una serie de cambios histológicos en la mucosa gástrica, previos a la aparición de carcinoma (1,2). La Organización Panamericana de la Salud (OPS), ha clasificado al cáncer gástrico como el segundo más frecuente a nivel mundial, (1, 2, 3) y se ha visto que las personas infectadas por *H. pylori* tienen entre 3 y 6 veces mayor probabilidad de desarrollarlo. Debido a la sintomatología poco específica o ausencia de la misma, el diagnóstico de este cáncer usualmente es tardío, dejando opciones terapéuticas limitadas y un mal pronóstico. (1, 2)

Ya que el 50% de la población mundial padece de esta infección crónica, (1) se ha postulado que la intervención oportuna sobre esta, puede ser una medida preventiva para la disminución en el riesgo de cáncer gástrico. (2, 4)

Actualmente el tratamiento farmacológico más aceptado es la terapia triple, que consiste en un inhibidor de la bomba de protones (IBP), más claritromicina y amoxicilina (2,4,5), el cual ha demostrado ser efectivo y seguro; pero aún se discute sobre el rol de esta terapia en la prevención del cáncer gástrico (CG). Los efectos a largo plazo del tratamiento de erradicación en la atrofia gástrica (AG) y la metaplasia intestinal (MI) son el punto de controversia. (5)

Estudios realizados han demostrado la presencia de efectos favorables a nivel histológico en estas lesiones, mientras que otros han evidenciado resultados conflictivos, reportando progresión, disminución de progresión o ningún cambio; en periodos de seguimiento de 4, 6 y hasta 12 años (5,6). El consenso de Maastricht del 2012 y la Organización Mundial de Gastroenterología (OMG), recomiendan el uso de la terapia en los casos de atrofia gástrica, ya que consideran a la metaplasia intestinal como el “punto de no retorno” de las lesiones pre neoplásicas. (4, 7)

En suma, el uso del tratamiento farmacológico y la detección temprana de cáncer gástrico lleva a una mayor supervivencia, por lo tanto la vigilancia de lesiones pre malignas es un punto clave. (1,4) Esta vigilancia, endoscópica e histopatológica debe ser periódica; las guías “Management of Precancerous Conditions and Lesions in the Stomach” (MAPS), recomienda la vigilancia cada 3 años en lesiones extensas, mientras los pacientes con extensión moderada se considera no la necesitan (8).

Al ser el Ecuador un país de alta prevalencia de *H. pylori*, (9) la estrategia recomendada para el manejo de la infección es la de “endoscopia y tratamiento”. (4, 7) Pero hay que tener en cuenta que en el país no se ha logrado llegar a un consenso que determine con exactitud el tiempo de los controles endoscópicos, en algunas instituciones se realizan anualmente, lo cual en algunos países ha mostrado ser conveniente, mientras que en otros no ha mostrado ningún beneficio. (2, 4,8).

Es por esto, que esta investigación pretende determinar la efectividad del tratamiento farmacológico, como factor protector en la prevención de cáncer gástrico, observando su posible impacto sobre la histología de lesiones pre malignas.

CAPITULO II

HELICOBACTER PYLORI

El *Helicobacter pylori* es un bacilo espiralado, gram negativo, microaerofilo, productor de ureasa. Posee 6-8 flagelos unipolares que le permiten movilizarse en medios de gran viscosidad; cada uno mide aproximadamente 30 micras de largo por 2.5 micras de espesor. Al ser cultivado en medio solido adopta forma de varilla, y en largos periodos toman forma cocoide, que es metabólicamente activa. (10,11) Crece a temperaturas de 37 C, y es la única bacteria clasificada como carcinógena. Provoca un gran espectro de enfermedades desde gastritis, úlceras hasta cáncer gástrico. (12)

Tabla # 1 Descripción taxonómica del *H. pylori*

Helicobacter pylori	
Reino	Bacteria
Filo	Proteobacteria
Clase	Épsilon Proteobacteria
Orden	Campylobacterales
Familia	Helicobacteraceae
Genero	Helicobacter
Especie	H.pylori

Fuente: Hernández, F. (1990). HELICOBACTER Y BACTERIAS CURVADAS ASOCIADAS CON, 49–56.

Su genoma mide de 1.6 a 1.73 Mb (promedio de 1.67 Mb), está compuesto de 34.1 a 37.5 mol% de guanina y citosina, el 40 % de este forma plásmidos de 1.5 a 23.3 kb de tamaño y posee por lo menos 2 copias de genes de rRNA 16S y 23S. Además exhibe secuencias de múltiples genes, que codifican: ureasa, proteínas accesorias, flagelina, citotoxinas y CagA. Debido a la presencia de distintas enzimas el *H. pylori* tiene una amplia variación de cepas captadoras de DNA, que se han logrado determinar mediante el análisis de la variación alélica, por medio de electroforesis de enzimas de múltiples de locus, esta recombinación genómica es lo que le provee dicha diversidad. (10,11)

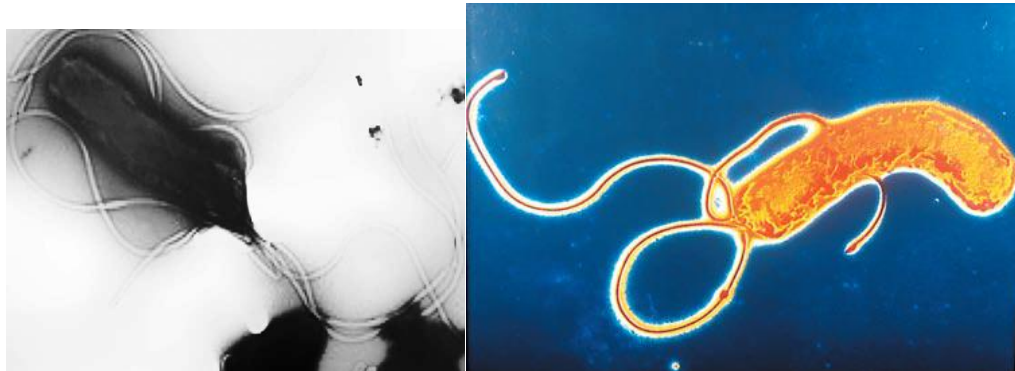
Respecto a su estructura, el *H. Pylori* posee una membrana externa cubierta por una estructura similar al glucocálix, que posee extensiones filiformes, cuya función principal es la de adhesión al epitelio gástrico. Los filamentos de los flagelos son codificados por los genes *flaA* y *flaB* (esenciales para la motilidad), que además presentan un gancho flagelar codificado por el gen *flgE* (esencial para la fijación).

Dentro de su metabolismo, posee actividad de glucosa cinasa con actividad enzimática de pentosa fosfato que le confiere la facultad de catabolizar D-glucosa, que es movilizadora por transportadores específicos. Otros procesos comprenden el catabolismo de glucosa a piruvato por medio de la vía de Entner-Doudoroff, el metabolismo de urea, para eliminar el exceso de nitrógeno, que se metaboliza por medio de la vía de la fumarato reductasa. (10,11)

El humano es el único reservorio del *H. pylori*, y su mecanismo de transmisión es de humano a humano por medio de 3 vías: (10,11)

1. Vía Iatrogénica.- u ocupacional, es poco común, el contagio puede ocurrir por medio de personal médico que no cumple con normas de seguridad, a través de cualquier elemento que pudo haber estado en contacto con la mucosa de un individuo infectado por ejemplo: mediante tubos, endoscopios, etc. (10,11)
2. Vía Fecal – oral.- la manera de infección más común, puede darse por el manejo incorrecto de agua y manipulación de alimentos. (10,11)
3. Vía Oral – oral.- poco común, puede ocurrir cuando las personas premastican alimentos y los comparten con otras personas, o en personas con desordenes psiquiátricos que ingieran vomito de otras personas. (10,11)

Grafico # 1. Vista microscópica del *H. pylori*



Fuente: Alberto Serrano, Myrna Candelaria-Hernandez, M. D. (2009). *Helicobacter pylori* y Cancer gástrico, 4, 193–204. Retrieved from <http://incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1272302472.pdf>

Fuente: Suerbaum, S., & Michetti, P. (2002). *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine*, 1597–1604. Retrieved from <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra020542>

EPIDEMIOLOGIA

La infección por *H. pylori* afecta al 80% de la población mundial (1, 13), y es considerada un problema de salud pública. (13) Su erradicación no depende exclusivamente de medidas terapéuticas, e involucra una serie de intervenciones para su control; ya que la prevalencia de *H. pylori* se encuentra supeditada principalmente a factores sociales, económicos y culturales (1, 2, 13) característicos de cada grupo poblacional. Por ejemplo, la variación de las tasas de infección dentro de un mismo país se pueden ver afectadas por áreas, en zonas rurales la infección es más prevalente que en zonas urbanas. Así mismo se pueden observar variaciones por países; en países desarrollados se ha encontrado que un tercio de adultos padece la infección, mientras que en países en desarrollo dos tercios de la población la padecen. (2, 13)

En el Ecuador al igual que en la población mundial, la prevalencia de *H. pylori* es alta; como lo indica un estudio publicado en el *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (JAC), la prevalencia de infección por la bacteria es del 81% (9), lo que se ve influenciado por varios factores predisponentes a esta que existen en el país, como el nivel socioeconómico.

Según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) en septiembre del 2013; en el país a nivel urbano, se registraron 15,74% de pobres y 4,08% de pobres extremos (14), es en estos sectores que se debe tener en cuenta la existencia de varios comportamientos de riesgo; entre los cuales podemos citar: malos sistemas de agua potable, malos hábitos higiénicos alimenticios, analfabetismo (aumenta seis veces más el riesgo), hacinamiento, entre otros; que incrementan el riesgo de transmisión vía fecal-oral. (1, 2, 13)

Otro factor que podemos encontrar en estudios realizados en el país, incluye el hallazgo de la infección en niños; en el año 2006, se demostró una seroprevalencia de 63.03% de helicobacter pylori en una muestra de 257 niños de las regiones costa, sierra y oriente, con un rango de 0 a 16 años de edad; con mayor exposición en la región Sierra. (15)

Como menciona la OPS, (3) el CG es el segundo cáncer más frecuente a nivel mundial, la proporción de nuevos casos en América Latina y el Caribe es del 11%, y se considera que es un problema muy significativo en la región andina, situándose como la principal causa de muerte en hombres y mujeres en Ecuador, Perú, El Salvador y Guatemala. (3)

En lo que concierne al país, según datos del Registro Nacional de Tumores del año 2006, es el cuarto cáncer más frecuente y la zona geográfica que presenta mayor incidencia es la provincia de Loja, siendo ligeramente más prevalente en mujeres, personas de la tercera edad y de bajos recursos socioeconómicos. (16)

Se conoce que la patogénesis del CG sigue una cascada de cambios, que empieza con la infección crónica por la bacteria, que lleva al desarrollo de gastritis crónica (GC) y evoluciona a GA, MI, displasia y por último cáncer. De estos estadios la GA y la MI son factores de riesgo y pasos obligados en la carcinogénesis, no así la GC por sí sola. (2, 4, 17)

La correlación entre la incidencia de CG y la prevalencia de la infección por la bacteria, indica que las personas infectadas tienen entre 3 y 6 veces mayor probabilidad de desarrollar CG que quienes no la padecen. (2)

En la actualidad, hasta dos tercios de los diagnósticos de carcinoma se realizan en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que tan solo son factibles los tratamientos paliativos; es por esto que nuevos estudios analizan el posible efecto beneficioso de la intervención en estadios pre malignos. (4, 3, 18)

La frecuencia de lesiones pre cancerígenas varía entre países, siendo más prevalentes en países con altas tasas de infección por *H. pylori*, como el caso de Corea, donde un estudio realizado en una población con alta prevalencia observó, que la prevalencia de GA y MI aumenta en personas de la tercera edad, por la exposición crónica al *H. pylori*. Además identificaron como factores de riesgo el analfabetismo, la historia familiar de CG y el consumo de productos lácteos al menos 5 veces por semana; que mostro ser factor de riesgo para MI. (19)

En un meta análisis publicado en el World Journal of Gastrointestinal Oncology, dan a conocer que la MI es la lesión pre maligna más frecuente, se detecta en 1 de cada 4 pacientes que se someten a una endoscopia alta y la infección concomitante de H. pylori aumenta su prevalencia. Los factores predisponentes que mencionan son los mismos encontrados en el estudio Coreano, además de la asociación con el fumar más de 20 cigarrillos al día (19, 20).

Otra población con alta prevalencia de infección por H. pylori es China, un estudio realizado con 1630 pacientes infectados por esta bacteria encontró una prevalencia de AG de 8.8% y 29.3% de MI. (12)

En lo que respecta a países occidentales, una publicación en los Estados Unidos analizó 677 biopsias gástricas, y encontró que 169 presentaban GA y 66 MI, esta última más prevalente en mujeres 18.5% y en caucásicos 16.2%, seguido de hispanos en 15.4%, asiáticos 14.8% y afro americanos 14.6%. (21)

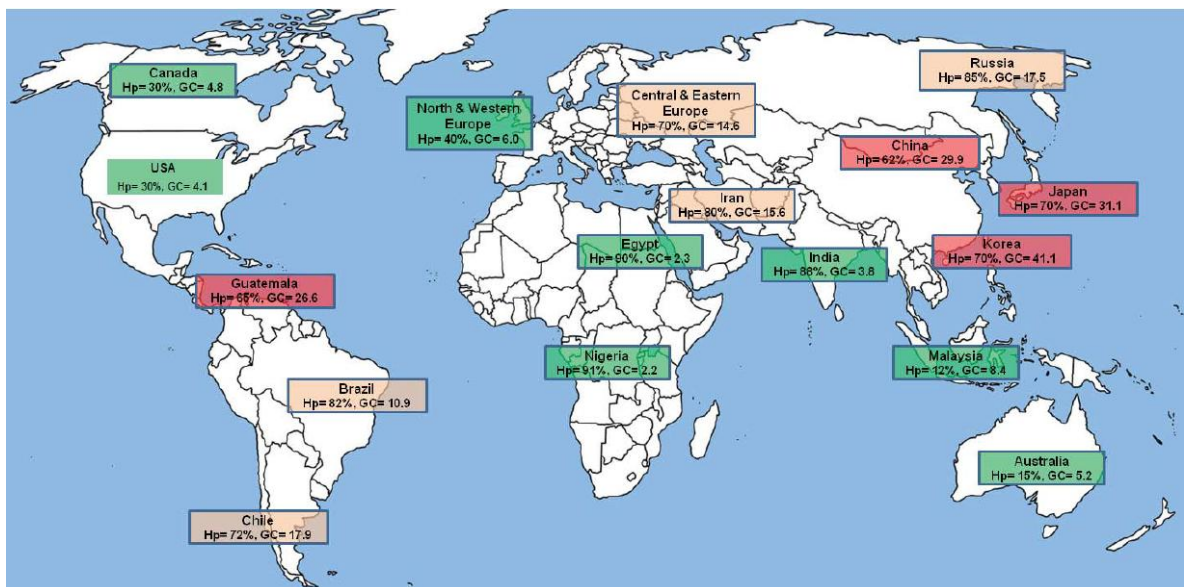
Dentro del país, un estudio realizado en la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA) en la ciudad de Cuenca, analizó 500 biopsias gástricas tomadas por endoscopia digestiva alta, con diagnóstico de GC, y reportaron que 123 presentaron MI (24.6%), con predominio de la forma no atrófica 70.51% y 29.49% de la forma atrófica. (22)

Existen estudios que analizan el efecto del tratamiento de erradicación para *H. pylori* sobre las lesiones pre malignas, y se sugiere que el uso de un IBP más claritromicina o metronidazol, puede ser capaz de reducir la incidencia de CG; al lograr según evidencias, la detención del desarrollo de la AG y MI; y en el caso de la primera patología se puede conseguir una mejoría tras el tratamiento. (6, 23)

Un estudio realizado en Taiwán en 80.255 pacientes con tratamiento de erradicación para *H. pylori*, demostró que la erradicación temprana de la bacteria se asociaba con una disminución en el riesgo de CG, mientras que una erradicación tardía aumenta el riesgo.

(24) Existen evidencias que indican que tras la erradicación de la bacteria la persistencia de cáncer es de 2.5% en un periodo de seguimiento de 4.6 años. (7)

Grafico # 2 Prevalencia de infección por *H. pylori* e incidencia de cáncer gástrico a nivel mundial en el año 2008.



Fuente: Lee, Y. Y., & Derakhshan, M. H. (2013). Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer. Archives of Iranian Medicine, 16(6), 358–65. doi:013166/AIM.0010

Tabla#2. Cuadro comparativo de los estudios epidemiológicos de prevalencia

ESTUDIO	AUTORES	MUESTRA	PREVALENCIA H.PYLORI POSITIVO
Seroprevalencia de H.pylori en la población infantil ecuatoriana	Gómez N, SALVADOR A, Vargas P	Muestra 257 pacientes: 63.03%	En niños de 0-4 años 77% En la sierra 71.1% En la región Insular 30%
Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea	Joo Y-E, Park H-K, Myung D-S, Baik G-H, Shin J-E, Seo G-S, et al	Muestra 4023 pacientes: 59.8%	Prevalencia GA: 40.7% Prevalencia MI: 12.5%
Gastric Cancer Detected After H. Pylori Eradication.	Tashiro J, Miwa J, Tomita T, Matsubara Y, Oota Y.	Muestra 478 pacientes	Prevalencia de AG: 46% Prevalencia de MI: 40%
Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why.	Zullo A, Hassan C, Romiti A, Giusto M, Guerriero C, Lorenzetti R	Muestra 1630 pacientes	Prevalencia de AG con tratamiento erradicador: 8.8% Prevalencia de AG sin tratamiento erradicador: 7% Prevalencia de MI con tratamiento erradicador: 29.7% Prevalencia de MI sin tratamiento erradicador: 28.8%
Gastric Intestinal Metaplasia in an Underserved Population in the USA: Prevalence, Epidemiologic and Clinical Features	Almouradi T, Hiatt T, Attar B	Muestra 677 pacientes: 43%	Prevalencia de AG: 46% Prevalencia de MI: 24.91% Caucásicos: 16.2% Hispanos: 15.4% Asiáticos: 14.8% Afroamericanos: 14.6%
Tipificación y frecuencia de gastritis crónica con metaplasia intestinal mediante la técnica de GAF-AB.	Puyol J, Paraíso A Del, Landívar A.	Muestra 500 biopsias	Prevalencia de AG: 29.49% Prevalencia de MI: 24.6%
La gastritis crónica atrófica corporal y la edad	Martínez J.	Muestra 315 pacientes: 70%	Prevalencia de 91% de gastritis crónica corporal de los cuales: Prevalencia de AG: 6.03% Prevalencia de MI: 4.76%

*GA: gastritis atrófica; MI: metaplasia intestinal

Fuente: Estudios citados en la sección de epidemiología: 9, 12, 19, 20, 21, 22, 23

Tabla # 3. Factores de riesgo para la infección por H. Pylori y lesiones pre malignas.

Factores de riesgo LPM	
Pobreza	
Bajo nivel de escolaridad	
Infección por Helicobacter pylori	
Antecedente de cáncer gástrico familiar	

Dietéticos (LPM)	Bajo consumo de vegetales y frutas	Factores ambientales (LPM)	Exposición a radiación	Hábitos perniciosos (LPM)	Obesidad
	Niveles plasmáticos bajos en vitamina C		Infecciones virales concomitantes		Falta de ejercicio físico
	Alto contenido de carnes rojas procesadas		Exposición a metales		Consumo mayor de 20 unidades cigarrillos /d
	Alto consumo de sal				Alto consumo de alcohol mayor 60g/d o más de 4 bebidas/d
	Consumo de grasas				
	Consumo productos lácteos más de 4 veces/semana				
	Consumo de ají				

Factores de riesgo H. pylori		
Pobreza		
Bajo nivel de escolaridad		
Factores sociales	Factores higiénicos	Factores dependientes de la bacteria
Sistema de agua potable / alcantarillas	Higiene personal	Citotoxina asociada al gen A (cagA)
Hacinamiento		Variantes genéticas ATG16L1, NOD1, NOD2, COX-2, MDM2, IL-10.

Fuente: Datos tomados de los textos: 25, 26, 27, 28, 29, 30,31.

FISIOPATOLOGIA

El mecanismo de patogenia del *H. pylori* empieza por la afinidad específica de este por las células epiteliales del estómago, donde causa gastritis crónica superficial por medio de la infiltración inflamatoria de monocitos y neutrófilos. La inflamación puede variar en intensidad, desde una mínima infiltración de la lámina propia con arquitectura glandular preservada a una inflamación severa con micro abscesos y reacción epitelial atípica. (10,11)

Los cambios que causan a nivel de las células epiteliales son: la depleción de mucina, vacuolización del citoplasma, y desorganización de las glándulas mucosas. En niños, se ha visto que estos cambios pueden diferir al presentar una mucosa con superficie nodular correspondiente a hiperplasia linfonodular, que contienen centros germinales activos con menor cantidad de neutrófilos y que suelen asentarse sobre todo en el antro. (10,11)

La bacteria realiza estos procesos por medio de factores de virulencia que se clasifican de acuerdo al tipo de actividad en tres procesos complementarios: colonización, evasión de la respuesta inmune y daño de la mucosa. (10, 11)

- **Colonización**

La colonización se realiza por medio de la capacidad de tropismo celular de la bacteria, donde esta utiliza moléculas de adhesina, específicas para las células epiteliales del fundus y del antro; además esta capacidad le brinda la posibilidad de permanecer inmune pese al recambio celular. (2, 32)

A nivel gástrico el H. pylori estimula la producción de gastrina e inhibe la producción de somatostatina, causando inflamación de la mucosa gástrica; a nivel duodenal estimula o inhibe la producción acida. (2, 32)

Durante este proceso la principal enzima responsable del daño que causa el H. pylori es la ureasa, esta se encuentra codificada por 9 genes, tiene una masa molecular de 540 kDa, una estructura hexamérica que contiene níquel, se divide en 2 unidades UreA y UreB y posee una constante de Michaelis baja (0.3 mM), que le permite ser catalíticamente eficiente incluso a concentraciones submilimolares. (2, 32)

La producción de ureasa forma un ambiente neutro alrededor de la bacteria protegiéndola de la acidez gástrica y su actividad bactericida, además modifica la producción de moco gástrico y provee de energía adicional para la motilidad flagelar por medio de la generación de potenciales de membrana. (10, 11)

- **Inflamación de la mucosa gástrica**

La gastritis superficial causada por la infiltración celular de células mononucleares y linfocitos, característica invariable de los pacientes con infección de *H. pylori*, es el medio idóneo para la supervivencia del *H. pylori*. Es bajo estas circunstancias que ocurren cambios inflamatorios debidos principalmente a proteínas y enzimas inflamatorias, como las que enunciaremos a continuación: (10, 32)

Inteleucina 8 (IL-8).- Es un péptido secretado por varias células, que sirve de mediador inflamatorio al reclutar y activar neutrófilos. Las cepas de *H. pylori* VacA y CagA positivas son capaces de sintetizar más IL-8 que las cepas negativas. (10,32)

Adherencia de neutrófilos.- la proteína HP-NAP (150 kd) aumenta la expresión de neutrófilos CD-11 y CD-18 y aumenta la adherencia de estos al endotelio. (10,32)

Factor activador de plaquetas (PAF).- Es un fosfolípido sintetizado por el *Helicobacter* a partir del lysoPAF, se secreta en la mucosa gástrica normal en respuesta a la gastrina; y tiene actividad ulcerogénica ya que estimula receptores específicos de células parietales para que secreten mayores cantidades de ácido produciendo el daño epitelial. (10,32)

Lipopolisacarido.- Es un producto secretado por el *H. pylori*, posee actividad proinflamatoria leve que ocasiona daño en la capa de moco gástrico, al interferir entre la interacción de la mucina y su receptor. (10, 32)

Ureasa.- Alcaliniza el pH gástrico al hidrolizar urea para formar amoníaco y CO₂, lo que induce la absorción de ácidos y generación de amonio, además estimula potentemente a la activación de la fagocitosis mononuclear y a la producción de citosinas pro inflamatorias, que ayudan al proceso de colonización. (2, 17, 32)

- **Alteración de la barrera de la mucosa gástrica**

El daño pro inflamatorio en la mucosa gástrica inducido por el H. pylori, continua hasta ocasionar disrupción del tejido por medio de:

Fosfolipasa A2 y C.- Estas fosfolipasas producidas por el H. pylori causan disrupción de la capa fosfolipídica de la membrana apical de las células mucosas, al degradar los elementos lipídicos de la mucosa. (2, 17, 32)

Mucinasa.- Contribuye al daño de la barrera mucosa. (2, 17, 32)

Citotoxina vacuolizante.- Producida por la mitad de las cepas de H. pylori que presentan el gen VacA, el cuál codifica la citotoxina a partir de una protoxina de 135 kda, que contiene una secuencia guía de 33 aminoácidos. La citotoxina (VacA), y un fragmento C-terminal de 50 kDa homologo al fragmento C-terminal de la proteasa IgA (precursora de la Neisseria gonorrhoeae), inducen a la formación de vacuolas acidas intracelulares que contribuyen con la ulceración de la mucosa. (2, 17, 32)

Además se ha reportado que esta citotoxina altera la estructura del citoesqueleto al modificar genes que regulan el ciclo celular; ejerce efectos en el sistema inmune al interferir con la fagocitosis, la presentación del antígeno y la inhibición de la producción de células T. (2, 17,32)

Proteína citotóxica de membrana externa cagA.- Esta proteína estimula a las células gástricas a producir grandes cantidades de citocinas proinflamatorias como, IL 1 e IL8, al amplificar la señalización de genes controladores de citocinas. Tiene un peso de 121 a 145 kda, se detecta principalmente en el fondo y antro gástrico. Es codificada por el gen CagA, presente en el 60 % de las cepas de H. pylori, en la isla de patogenicidad llamada cagPAI, esta se encuentra en un locus genético que codifica un sistema bacteriano de secreción tipo IV, utiliza proteínas chaperonas CagF y CagL y la integrina alfa-5 β 1 para introducir cagA en las células huésped, donde se activan las cinasas focales de adhesión (FAK) y las cinasas SRC. (2, 17, 32)

Las células epiteliales reconocen al CagA como molécula de señalización, que se fosforila por el sistema de residuos de tirosina Src al interactuar con la homología de SRC, proteínas que contienen el dominio SH2, SHP-2 tirosina fosfatasa, la tirosina cinasa SRC terminal C y la proteína adaptadora Crk. Además CagA estimula la cascada de señalización de MAPK/ERK generando proliferación celular anormal y movilización de las células gástricas epiteliales. (2, 17, 32)

Tras la fosforilación de CagA ocurre una reorganización del citoesqueleto, elongación celular que ocasiona ruptura de uniones apretadas de las células epiteliales. La parte de CagA que no se fosforila se une a zonulina (ZO-1), el receptor de factor de crecimiento de hepatocitos, cadherina/ β -catenina, la proteína adaptadora GRB-5 y la cinasa PAR-1, que rompen las uniones celulares apretadas y adherentes e inducen pérdida de la polaridad celular y respuestas mitogénicas y pro-inflamatorias que pueden ser importantes en la carcinogénesis. Eventos posteriores incluyen la transcripción de genes CDX1 y muc2 que provocan el cambio de células epiteliales gástricas a células epiteliales intestinales. (2, 17, 32)

El cagA posee una cadena C terminal con regiones polimórficas de repetición llamadas EPIYA, que se dividen en segmentos A, B, C o D, se ha documentado que las cepas con doble segmento C presentan mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico. (17, 32)

Radicales libres de oxígeno (ROS).- Producidos en la mucosa gástrica solo de individuos con infección de *H. pylori*. La cantidad de las ROS y la presencia de la infección se asocian a la extensión del daño de la mucosa gástrica. (2, 32)

Óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).- Las células epiteliales de la mucosa gástrica de individuos con infección de *H. pylori* tienen una producción elevada de óxido nítrico por la iNOS que está directamente asociada con la respuesta inmune que causa el daño celular. (2, 32)

Apoptosis.- el *H. pylori* induce a la apoptosis del epitelio gástrico, estimula el daño oxidativo del DNA de la mucosa, e inhibe la migración y proliferación celular. (2, 32)

- **Evasión del sistema inmunológico**

Ureasa.- Es un factor esencial para la colonización gástrica como se ha mencionado con anterioridad, pero además le confiere un mecanismo protector al *H. pylori*, creando un microambiente neutral que lo protege contra el ambiente gástrico ácido. (2, 32)

Catalasa y superóxido dismutasa.- ambas enzimas son codificadas por genes homólogos a patógenos intracelulares, que le confieren al *H. pylori* la capacidad de resistencia contra leucocitos polimorfonucleares y contra elementos tóxicos. (2, 17, 32)

Homólogos de proteínas de choque térmico.- son proteínas sintetizadas por los genes *hspA* y *hspB*, que al poseer una estructura similar a la ureasa les confiere la capacidad de actuar como protectores e intensificar su actividad. El gen *hspB* codifica la proteína *hspB* que produce una reacción cruzada con la proteína humana *hsp60*, lo que produce anticuerpos e inflamación. (2, 17)

Proteína férrica reguladora de captación *fur*.- almacena hierro y protege al bacilo del daño por toxicidad metálica. (17)

Adhesinas bacteriales y receptores celulares

Las diferentes cepas de *H. pylori* poseen adhesinas específicas que les permiten adherirse a diferentes receptores celulares. Son de especial interés las cepas que tienen mayor capacidad de aglutinar eritrocitos, ya que esto les confiere mayor habilidad para adherirse a otros tipos de células. (2)

La unión del *H. pylori* a los diferentes tipos de líneas celulares se encuentra mediado por estructuras fucosiladas y glucoproteínas, por ejemplo el antígeno de Lewis, que predomina en pacientes con grupo sanguíneo ORH+. (2)

Otro tipo de receptores celulares provienen de la matriz celular de células epiteliales estomacales que han sufrido algún tipo de lesión y que quedan expuestos al medio extracelular. In vitro las cepas de *H. pylori* se unen a laminina, fibronectina, colágeno y a gag. La evidencia serológica ha demostrado que la superficie del *H. pylori* presenta una capa de polisacárido que permite esta unión. (2)

El *H. pylori* tiene la capacidad de estimular al sistema inmune para que produzca anticuerpos, como la capacidad de suprimir la actividad celular del mismo, por medio de proteínas. (10) Posee una resistencia parcial a ser eliminado por fagocitos ya que produce amoniaco que daña las membranas fagosomales de los fagocitos, lo que es contrarrestado parcialmente en la superficie de las células de la mucosa estomacal, por medio de hemaglutininas de ácido sialico, que retrasan la adhesión e ingestión del *H. pylori*. La expresión del antígeno de Lewis en la superficie del *H. pylori* lo ayuda a camuflarse de los otros antígenos estomacales. (2)

Otro mecanismo de evasión es su capacidad de cambiar de forma, de bacilar a cocoide, cuando la morfología del *H. pylori* es cocoide es inactivo, y no existe una respuesta del sistema inmune, por lo que no es eliminado. (2)

Tabla#4 Mecanismos de daño tisular del *H. pylori*

Mecanismos putativos de la alteración fisiológica inducida por <i>H. pylori</i>
<p>Inducción de la inflamación gástrica</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IL-8 2. Adherencia endotelial de neutrófilos 3. PAF 4. Lipopolisacaridos 5. Ureasa
<p>Disrupción de la barrera mucosa gástrica</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fosfolipasa A2 y c 2. Mucinasa 3. Citotoxina vacuolizante 4. Metabolitos reactivos de oxígeno 5. Inducción de la sintetasa de óxido nítrico 6. Inducción de la apoptosis
<p>Alteración de la homeostasis gastrina – ácido gástrico</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Disminución de la secreción de somastostatina 2. Hipergastrinemia 3. Disminución de la respuesta de células parietales a la gastrina

*Tabla modificada del texto

Fuente: Lozada, M., & Anselmi, S. (2007). *Helicobacter pylori*: un camino al cáncer. *Vitae: Academia* ... Retrieved from <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2592776&orden=156888&info=link>

Fuente: Dunn, B. E., Cohen, H., & Blaser, M. J. (1997). *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(4), 720–41. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=172942&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Tabla#5 Proteínas que pueden contribuir a la patogénesis del *H. pylori*.

Proteínas que pueden contribuir a la patogénesis del <i>Helicobacter pylori</i>		
Producto	Gen	Función
Ureasa	ure operon	Neutralización del ácido gástrico, fuente de nitrógeno, toxicidad mucosa
NixA	NixA	Recolección de Ni ²⁺ por medio de la ureasa
Flagelos	flaA, flaB, flgE, ftbA	Motilidad
Adhesinas	BabA, SabA, AlpA, AlpB, Hopo y HpaA	Adherencia a células epiteliales, fijan el antígeno de Lewis y ABO y los antígenos sialil-Lewis x/a
Superoxido bismutasa	Sod	Resistencia a fagocitos
Catalasa	KatA	resistencia a fagocitos
HP-NAP	NapA	Activación de Neutrofilos
Proteínas de choque térmico	hspA, hspB	Chaperones moleculares, capta Ni ²⁺
VacA	VacA	Ulcerativo, resistencia sistema inmune, deformación celular
CagA	CagA	Estimula a las células gástricas para que produzcan más citocinas proinflamatorias

*Tabla modificada del texto

Fuente: Conteduca, V., Sansonno, D., Lauletta, G., Russi, S., Ingravallo, G., & Dammacco, F. (2013). *H. pylori* infection and gastric cancer: state of the art (review). *International Journal of Oncology*, 42(1), 5–18. doi:10.3892/ijo.2012.1701

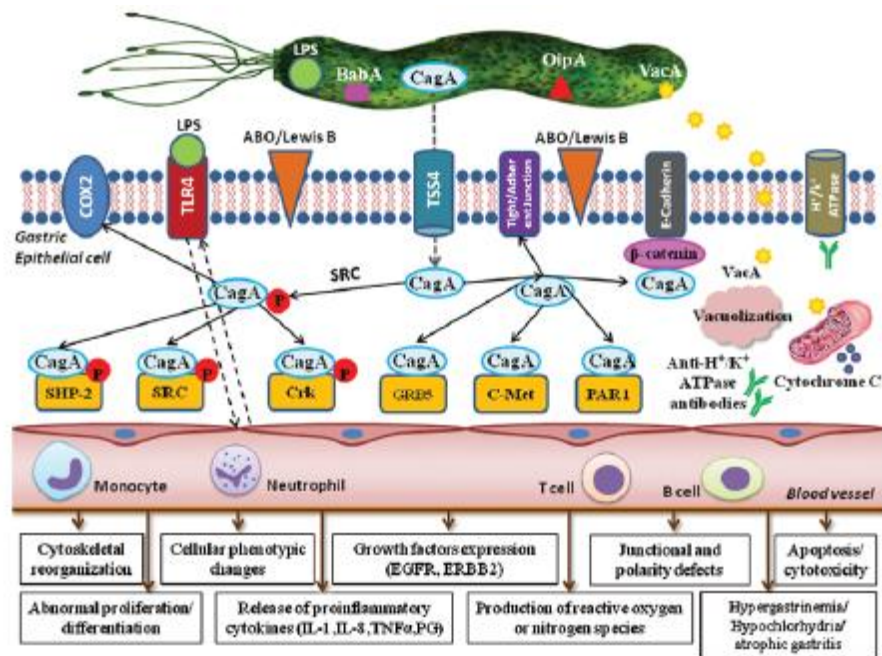
Fuente: Lozada, M., & Anselmi, S. (2007). *Helicobacter pylori*: un camino al cáncer. *Vitae: Academia* ... Retrieved from <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2592776&orden=156888&info=link>

Fuente: Dunn, B. E., Cohen, H., & Blaser, M. J. (1997). *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(4), 720–41. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=172942&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

COMPLICACIONES DE LA INFECCION POR H. PYLORI

METAPLASIA INTESTINAL

Grafico#3 Mecanismo molecular de la metaplasia intestinal y carcinogenesis



Fuente: Conteduca, V., Sansonno, D., Lauletta, G., Russi, S., Ingravallo, G., & Dammacco, F. (2013). *H. pylori* infection and gastric cancer: state of the art (review). *International Journal of Oncology*, 42(1), 5–18. doi:10.3892/ijo.2012.1701

Durante el proceso carcinogénico se han detectado cambios histológicos ordenados en una secuencia establecida que se originan en la inflamación, formación de gastritis no atrófica y luego atrófica, metaplasia intestinal, displasia y, finalmente, la presencia del adenocarcinoma gástrico; a esta serie de cambios histológicos se le conoce como

secuencia de Correa, y comprende la actividad de los genes homeóticos de factores de transcripción CDX1 y CDX2 que le confieren el fenotipo intestinal. (2, 17, 33)

El CDX1 se expresa en pacientes con esófago de Barrett, y el CDX2 en pacientes con gastritis crónica, el cual ha sido identificado como el precursor de la alteración glandular gástrica, ya que forma glándulas mixtas gástrico-intestinales, hallazgo identificado en la mayoría de pacientes con CG. A esto debemos sumar la expresión del gen SOX2, que codifica el fenotipo normal de las glándulas estomacales. (2)

Cambios genéticos y epigenéticos en la metaplasia intestinal y displasia

En etapas tempranas, los cambios genéticos que se han documentado en la MI son mutaciones del gen p53, metilación del gen Runx3, CDH, p16 y activación de la telomerasa. (2,17) Es de particular interés la metilación del gen Runx3, que provoca una deficiencia fisiológica del mismo, lo que causa la expresión del CDX2. (2)

En micro disecciones de MI se encuentran un sinnúmero de tipos de mutaciones de genes p53 los cuales indican un inminente cambio celular. (2)

En etapas avanzadas de CG se observa amplificación y sobreexpresión de c-met, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y genes reguladores de la ciclina E; la sobreexpresión de factores de crecimiento y factores angiogénicos favorecen la progresión y metástasis de la neoplasia. (17)

Tabla # 6 Factores y eventos detectados en la patogenia y carcinogénesis gástrica asociada a *H. pylori*.

Factores y eventos detectados en la patogenia y carcinogénesis gástrica asociada a *Helicobacter pylori*.

	Colonización de la mucosa gástrica	Inflamación de la mucosa gástrica	Transformación maligna de las células epiteliales	Etapa temprana del cáncer gástrico	Etapa avanzada del cáncer gástrico
Factores involucrados	Aumentada cantidad y actividad de Ureasa	Interleucina 1, 6 y 8	Activación de la proteína SHP2	Inestabilidad genética	c-met
	Inducción a la hipoclorhidria	cagPAI OpiA	Activación del Factor de Necrosis -κB	Metilación del ADN	Sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico
	Adhesinas (BabA, SabA, AlpA, AlpB)	Aumento de COX-2	Activación de las vías de señalización Src y MAPK/ERK	Aumento de la actividad de la Telomerasa	Alteraciones en los reguladores de la ciclina E
	Proteínas de choque térmico	Sintetasa de óxido nítrico	Proteínas antiapoptosis	Mutación de la proteína P53	Amplificación y sobreexpresión de factores Angiogénicos
	Proteínas citotóxicas CagA y VacA			Alteraciones en E-cadherina	

Fuente: Alberto Serrano, Myrna Candelaria-Hernandez, M. D. (2009). *Helicobacter pylori* y Cáncer gástrico, 4, 193–204. Retrieved from <http://incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1272302472.pdf>

Tras colonizar la mucosa gástrica, las células epiteliales reconocen la CagA como una molécula de señalización que es activada después de la fosforilación de la tirosina por Src cinasas, lo que induce a la modulación de SHP2 que promueve la carcinogénesis al activar FN-κB en las células epiteliales. Durante el proceso carcinogénico se inducen estados de hipergastrinemia, sobreexpresión de factores de crecimiento (sistema COX 2, prostaglandina y proteínas antiapoptóticas como la survivina y Bcl2). Que derivan a la proliferación de células atroficas mutadas, aumentan la capacidad angiogénica y disminuyen la apoptótica. La sobreexpresión de COX2 inhibe la apoptosis y provoca la invasión celular, por lo que se le atribuye capacidad mutagénica y tumorogénica. (17)

DIAGNOSTICO

METODOS DIAGNOSTICOS DE H. PYLORI

El diagnóstico de H. pylori se puede realizar mediante métodos directos o indirectos; por medio de estos se confirma la presencia de la bacteria con la realización de: cultivos, microscopía, test con antígenos, pruebas serológicas, entre otras. (4, 7, 34)

Las Guías de la OMG recomiendan la aplicación de los diferentes métodos y técnicas teniendo en consideración características poblacionales como: prevalencia de H. pylori mayor del 20%, resistencia bacteriana a antibióticos, costos y disponibilidad de los métodos diagnósticos; así como características que presenten los individuos, que abarcan los síntomas dispépticos (ANEXO # 1) y los síntomas de alarma. (4, 7)

Tabla#7. Signos de alarma para diagnóstico de H. pylori

Síntomas de alarma
Edad mayor de 50 años
Historia familiar de malignidad gástrica
Pérdida de peso involuntaria
Anemia o deficiencia de hierro inexplicable
Disfagia progresiva
Hematemesis
Onicofagia
Vómitos recurrentes
Tumor palpable o linfadenopatía
Ictericia
Cirugía gástrica previa

*Tabla modificada del texto:

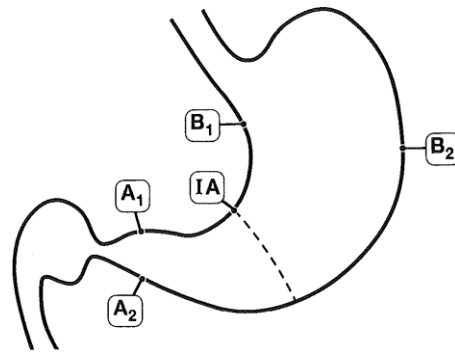
Fuente: Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. a, Atherton, J., Axon, A. T. R., Bazzoli, F., ... Kuipers, E. J. (2012). Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. Gut, 61(5), 646–64. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084

Método endoscópico o directo

Según el consenso de Sídney y las Guías de la OMG el método “Gold standard” para el diagnóstico de *H. pylori* es la endoscopia con el test rápido de ureasa (TRU), (4, 34) (Tabla # 9) y mencionan que en el examen microscópico se debe visualizar al microorganismo o las secuelas del mismo, como la inflamación crónica, entre otros parámetros que serán explicados más adelante. Las indicaciones de endoscopia son los síntomas de alarma. (36)

Para mayor sensibilidad en el diagnóstico de la bacteria, en el examen endoscópico se deben obtener 5 muestras, de 3 diferentes localizaciones topográficas. Un espécimen deberá ser obtenido de cada uno de los siguientes sitios: (Gráfico # 4) A1 curvatura menor y A2 curvatura mayor del antro, a 2 a 3 cm del píloro; de la curvatura menor del cuerpo a 4 cm proximalmente al ángulo B1; de la porción media de la curvatura mayor del cuerpo, aproximadamente a 8 cm del cardias B2, y una de la cisura angulares. (23, 34, 36)

Grafico#4. Representación esquemática de los sitios de biopsia recomendados según Consenso de Sídney



*Grafico tomado del texto

Fuente: Voiosu, T. A., Giurcan, R., Voiosu, A. M., & Voiosu, M. R. (2013). Functional dyspepsia today. *Mædica*, 8(1), 68–74. Retrieved from

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3749766&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

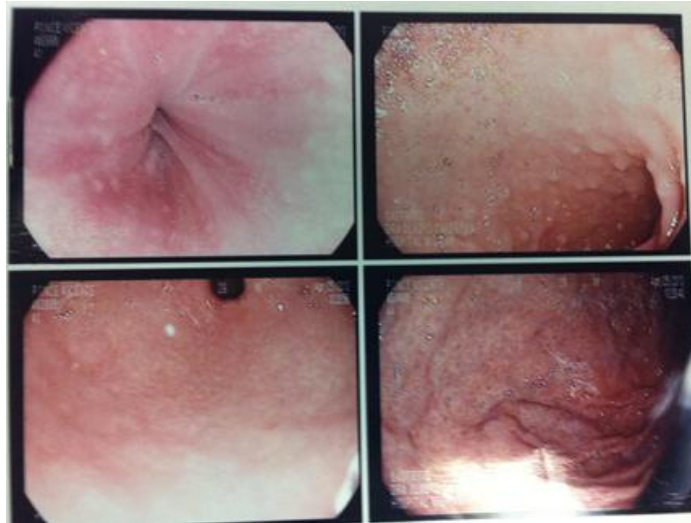
Tabla #8. Pruebas endoscópicas para detectar la infección por *H. pylori*

Prueba	Ventajas	Desventajas	Sensibilidad	Especificidad	VPP
Prueba rápida de ureasa	Rápido, no muy costoso y certero en pacientes seleccionados	Pueden haber resultados falsos positivos si hay uso reciente de IBP o antibióticos	>98%	99%	99%
Histología	Buena sensibilidad y especificidad	Requiere de personal entrenado	>95%	>95%	
Cultivo	Excelente especificidad: da la oportunidad de probar la sensibilidad antibiótica.	Requiere de personal entrenado y laboratorios equipados.			

*Tabla modificada del texto

Fuente: Hunt, R. H. (2010). *Helicobacter pylori*. Retrieved from http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/helicobacter_pylori_en_los_paises_desarrollo.pdf

Gráfico #5. Endoscopia digestiva alta

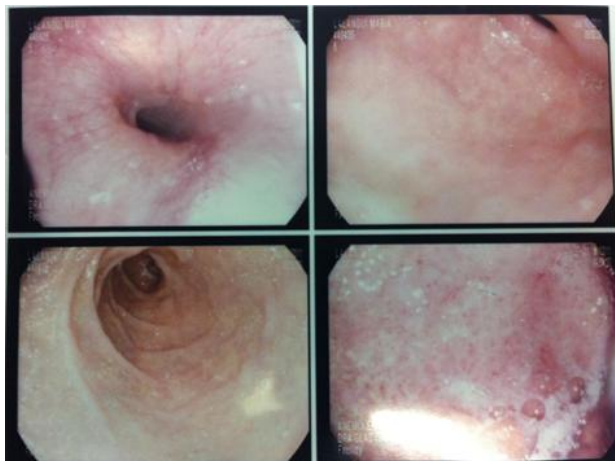


Gastropatía erosiva de fondo y nodular de antro

Fondo con eritema y erosiones puntiformes no exudativas. Curvatura con pliegues conservados.
Antro con eritema de aspecto nodular difuso.

- Fuente: Imagen tomada del Servicio de Endoscopia del Hospital de Especialidades FF.AA 1.

Gráfico # 6. Endoscopia digestiva alta



Gastropatía erosiva de fondo y cuerpo

Fondo y cuerpo con erosiones puntiformes de mucosa, curvatura mayor con pliegues mucosas sistematizados, antro con eritema de mucosa. Incisura sin alteraciones.

- Fuente: Imagen tomada del Servicio de Endoscopia del Hospital de Especialidades FF.AA 1.

Métodos indirectos

El IV Congreso de Maastricht menciona que el test de aliento con urea C13 (UBT) es el método de elección para el diagnóstico de la bacteria, cuando la endoscopia no se considera necesaria o no existe acceso a ella; además ha demostrado ser una prueba muy exacta pos tratamiento de erradicación. Otras pruebas son los antígenos fecales, que tienen muy buena sensibilidad y especificidad pero no son equivalentes al UBT, esta evidencia tiene un grado de recomendación A. La serología es considerada una prueba con alta veracidad pero no detecta infección activa, además de no ser de mucha ayuda en regiones con baja prevalencia. (2, 7) (Tabla # 9)

Tabla #9. Pruebas no endoscópicas para detectar la infección por H. pylori.

Prueba	Ventajas	Desventajas	Sensibilidad	Especificidad	VPP
Serología ELISA	Fácil disponibilidad; el menos costoso de todas las pruebas disponibles	Resultados positivos pueden mostrar infecciones previas más que actuales; no recomendado para confirmar erradicación	85-92%	79-83%	64%
Test de aliento con urea	De gran utilidad antes y después del tratamiento	Pueden haber resultados falsos positivos si hay uso reciente de IBP o antibióticos	95%	79-83%	88%
Antígenos fecales	Valores predictivos altos con pruebas de anticuerpos monoclonales; de gran utilidad antes y después del tratamiento	El proceso de recolección de las heces puede ser molesto para el paciente. Pueden haber resultados falsos positivos si hay uso reciente de IBP o antibióticos	95%	94%	84%

***Tabla modificada del texto**

Fuente: Hunt, R. H. (2010). Helicobacter pylori. Retrieved from http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/helicobacter_pylori_en_los_paises_desarrollo.pdf

Fuente Suerbaum, S., & Michetti, P. (2002). Helicobacter pylori infection. New England Journal of Medicine, 1597–1604. Retrieved from <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra020542>

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE H. PYLORI

Existen varias etiologías para la presencia de alteraciones inflamatorias crónicas en la mucosa gástrica, cada una con un patrón histológico característico. Dentro de las etiologías la que concierne a esta investigación; la infección crónica por *H. pylori*; entre otras podemos mencionar: la inmunológica (asociada principalmente a anemia perniciosa), tóxica (asociada al consumo de alcohol y cigarrillos), postquirúrgica, motora, mecánica, por radiación, por enfermedades granulomatosas, entre las más importantes. (37)

Como se mencionó anteriormente, el método diagnóstico de elección para el diagnóstico de *H. pylori* es la endoscopia digestiva alta (EDA) más toma de biopsia. El principal hallazgo en el examen microscópico es la observación del microorganismo, predominantemente en biopsias de antro. (4, 7, 34) Según el consenso de Sídney, se debe observar la densidad del *H. pylori* en la muestra obtenida, dejando de lado la presencia de patologías concomitantes como la presencia de AG y MI. (4, 37)

Conjuntamente con o sin la identificación del bacilo, los patólogos deben tomar en cuenta la presencia de los cambios inflamatorios producidos por este, ya que en biopsias en la que no se encuentre, se puede identificar una gastritis crónica activa (GCA), con presencia de neutrófilos polimorfos; la actividad neutrófila es un fenómeno muy bien establecido en la infección por *H. pylori*. (4, 23)

Los neutrófilos pueden observarse en la lámina propia; en el epitelio particularmente en la región del cuello glandular y dentro del lumen de las fóveas. Se considera que la densidad de los neutrófilos intraepiteliales se correlaciona con la extensión del daño de la mucosa y la severidad de la infección por la bacteria. (34, 38)

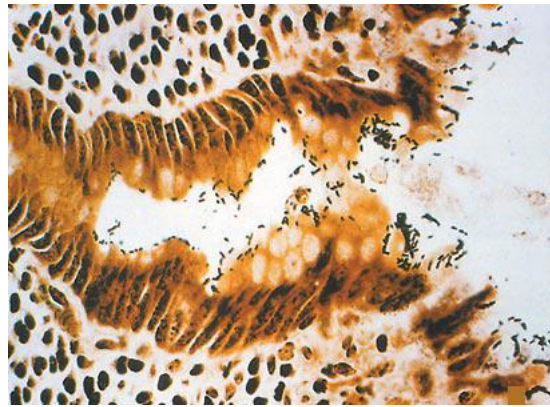
También se pueden observar cambios regenerativos; debidos a la respuesta proliferativa por la lesión epitelial, en la región del cuello de las glándulas gástricas se observa mayor número de mitosis. Los núcleos de las células epiteliales de la superficie son grandes e hipercromáticos, con mayor relación núcleo citoplasma, y existe una disminución o falta de vacuolas de moco en las células superficiales. (34, 38)

En la mucosa de pacientes infectados por Hp, este suele residir en la capa de moco superficial y entre las microvellosidades de las células epiteliales, la distribución puede ser parcheada e irregular. En casos extremos los bacilos se disponen como una alfombra tapizando la superficie de las células epiteliales superficiales, las células de los cuellos mucosos y las células que revisten las criptas gástricas, pero no invaden la mucosa. Se detectan con tinción de plata y tinción Giemsa. (34, 38)

También se observan infiltrados de leucocitos de 2 a 5 en la lámina propia además de células plasmáticas y macrófagos, además se puede observar de 2 o 3 linfocitos o células plasmáticas dentro de las fóveas. Las células plasmáticas no se observan en la mucosa gástrica sana y su presencia indica inflamación crónica. (34, 38)

Las características microbiológicas del H. pylori han sido previamente descritas.

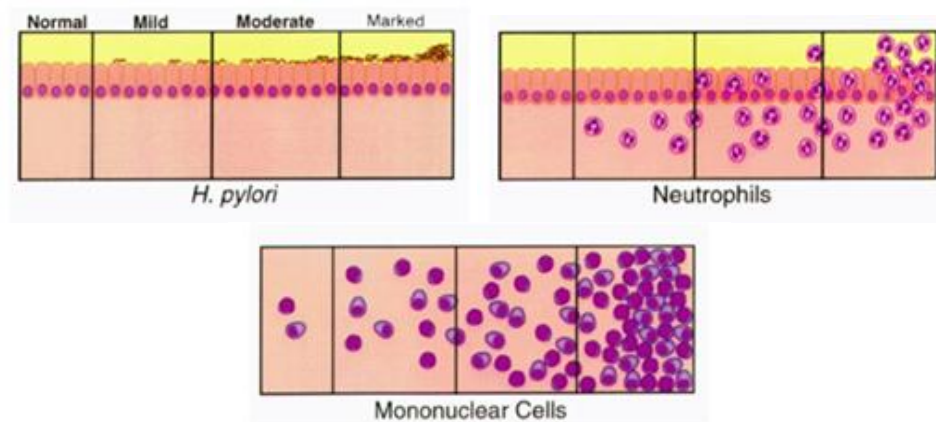
Grafico #7. Biopsia gástrica con H. Pylori.



Biopsia gástrica con presencia de H. pylori adherido al epitelio gástrico e inflamación subyacente.

Fuente: Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. N. Engl. J Med [Internet]. 2002 [cited 2014 Mar 12]; 1597–604. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra020542>.

Grafico #8 Escalas visuales de los infiltrados inflamatorios producidos por H. pylori.



Infiltrados inflamatorios, grados 0 – 1 – 2 – 3 del Sistema Sydney renovado, 1994.

Fuente: Rugge, M. (2011). Gastritis: the histology report. Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver, 43 Suppl 4, S373–84. doi:10.1016/S190-8658(11)60593-8

DIAGNÓSTICO DE LESIONES PRE MALIGNAS

La prueba de elección para el diagnóstico de AG y MI, es el examen histopatológico de biopsias gástricas, para obtener una buena precisión diagnóstica es de gran importancia: el sitio de obtención de las biopsias, ya que se ha visto que las biopsias de cuerpo más antro gástrico aumenta la precisión diagnóstica; además se debe tener en cuenta la fiabilidad en la interpretación patológica, y la presencia de factores que puedan alterar la histología gástrica, como el uso de IBP. (39)

Fue Basil Monson, en 1955 quien encontró la relación entre la incidencia y extensión de la MI y la aparición de carcinoma, luego Pelayo Correa demostró que las áreas en parche de metaplasia no atrófica, cambiaban en la mucosa antral y oxíntica (gastritis atrófica multifocal) y al coexistir con úlceras gástricas, era donde más frecuentemente se asentaba el adenocarcinoma. En base a estas observaciones, el congreso de Sídney tomó en cuenta la distribución topográfica de las lesiones elementales en las diferentes porciones gástricas y se estableció la recomendación de la toma de múltiples biopsias gástricas; descrito en la sección del método endoscópico. (30, 39)

Debido a que en el examen histológico se debe estudiar la extensión, intensidad y distribución de los patrones de inflamación y AG; la interpretación del observador es subjetiva, y la variación inter-observador es notoria; es por esto que se han tratado de establecer parámetros para los reportes histopatológicos, que expresen de manera comprensible la información acerca de las patologías gástricas y del riesgo de cáncer. (41)

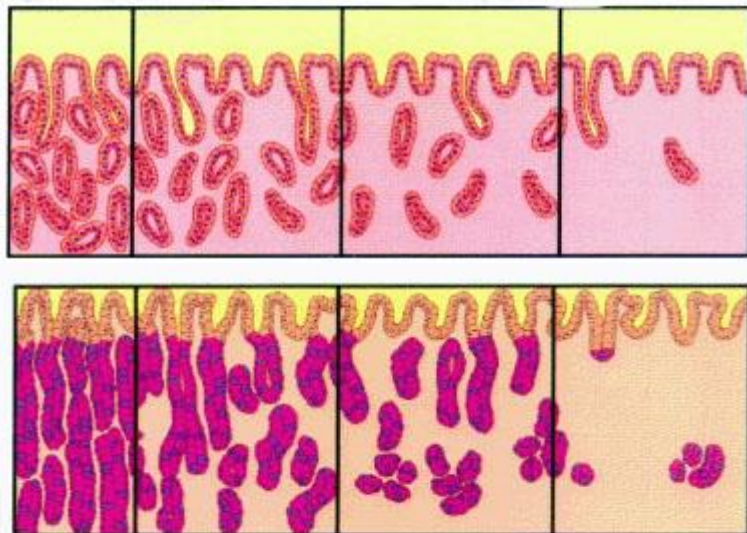
El conceso de Sídney es el sistema más utilizado, ambos el de 1990 y la versión actualizada de 1994, analizan la distribución topográfica, la descripción estructural y cuantifican las lesiones, observando la población de células inflamatorias y los cambios epiteliales. (34, 36, 39)

La descripción de las variables morfológicas según Sídney son:

Atrofia glandular: definida como la pérdida de tejido glandular; que lleva al adelgazamiento de la mucosa, y formación de erosiones o ulceraciones. La atrofia glandular no se observa adecuadamente en el antro debido a la cantidad de tejido conectivo y la irregularidad en la distribución de las foveas y glándulas, una manera de evaluar la atrofia en esta región, es la observación de disminución de los cruces glandulares, de 3-4 a 2 o menos. La observación de estos cambios en la mucosa oxíntica es mejor, la pérdida glandular en esta localización se debe a pérdida de secreción ácida. (55, 34, 39)

Los consensos MAPS, llaman gastritis antral difusa a los casos donde los cambios inflamatorios se encuentren limitados al antro, sin atrofia glandular y/o MI. Y en los casos de atrofia glandular y/o MI distribuidos difusamente en la curvatura menor del cuerpo y el fondo, se define al patrón como gastritis atrófica multifocal, este patrón se lo califica como extenso, y su severidad como marcada. (8, 40)

Grafico #9 Escala visual del grado de atrofia.



Grado de atrofia en mucosa antral y de cuerpo 0 – 1 – 2 – 3 (normal / atrofia leve, moderada, severa) del Sistema Sydney renovado, 1994.

Fuente: Rugge, M., Pennelli, G., Pilozi, E., Fassan, M., Ingravallo, G., Russo, V. M., & Di Mario, F. (2011). Gastritis: the histology report. *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 43 Suppl 4, S373–84. doi:10.1016/S190-8658(11)60593-8

Metaplasia intestinal: el epitelio metaplásico se puede reconocer morfológicamente por la presencia de células en cáliz, absortivas y células parecidas a los coloncitos, también se identifica por el contenido de histoquímico de enzimas o mucinas. Es mediante la observación de estos contenidos que se puede clasificar a esta afección en: completa e incompleta. (55, 34, 38, 39)

Tipo I o completa: presenta células cáliz con sialomucinas entre células abortivas no secretoras con bordes en cepillo. (55, 34, 38, 39)

Tipo II o incompleta: presenta células cáliz contenedoras de sialomucinas escasas entre células tipo gástricas que contienen mucina central o sialomucinas. (55, 34, 38, 39)

Tipo III o incompleta: se caracteriza por la presencia de criptas tortuosas y ramificadas, alineadas por células columnares altas, que contienen abundantes sialomucinas con menor cantidad de células cáliz que contienen sialomucinas o sulfomucinas. (55, 34, 38, 39)

Las glicoproteínas acídicas en las células metaplasicas se demuestran mejor con la técnica AB/PAS a un pH de 2.5. Las sulfomucinas se tiñen con diamina de hierro (HID)/AB. (44)

Se cree que la metaplasia tipo I tiene el menor potencial cancerígeno, mientras que el tipo III tiene el mayor riesgo. (55, 34, 38, 39)

El conceso MAPS propone que las características más importantes a investigar en las lesiones pre malignas son los patrones intragástricos; así la GA presenta un patrón difuso, mientras que la metaplasia tiende a ser multifocal. (8, 40)

Existen estudios que comprueban que el riesgo de cáncer aumenta en pacientes con lesiones extensas, y se han descrito dos formas de MI; una distribución “transicional” en la curvatura menor, desde el cardias hasta el píloro y se encuentra en especial en las zonas de transición (desde el cardias al cuerpo, desde el cuerpo al antro), y la distribución “difusa”, donde la mucosa gástrica es difusamente reemplazada por MI excepto en la región fúndica. Estos dos tipos de distribución topográfica se han asociado con un mayor riesgo de cáncer. (40)

Tabla #10. Escala visual análoga del sistema actualizado de Sídney para inflamación.

		CORPUS			
		No Inflammation (G0)	Mild Inflammation (G1)	Moderate Inflammation (G2)	Severe Inflammation (G3)
A N T R U M	No Inflammation (G0)	GRADE 0	GRADE I	GRADE II	GRADE II
	Mild Inflammation (G1)	GRADE I	GRADE II	GRADE II	GRADE III
	Moderate Inflammation (G2)	GRADE II	GRADE II	GRADE III	GRADE IV
	Severe Inflammation (G3)	GRADE II	GRADE III	GRADE IV	GRADE IV

La graduación de la intensidad de células inflamatorias (linfocitos, células plasmáticas y granulocitos) en la lámina propia se califica como: ausente=0, leve=1, moderado=2 y severo=3.

Fuente: Hunt, R. H. (2010). *Helicobacter pylori*. Retrieved from http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/helicobacter_pylori_en_los_paises_desarrollo.pdf

Tabla#11 Escala visual análoga de Sídney para atrofia.

		CORPUS			
		No Atrophy (score 0)	Mild Atrophy (score 1)	Moderate Atrophy (score 2)	Severe Atrophy (score 3)
A N T R U M	No Atrophy (score 0) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	Mild Atrophy (score 1) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE I	STAGE II	STAGE II	STAGE III
	Moderate Atrophy (score 2) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	Severe Atrophy (score 3) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

La estaficación de la atrofia se define como la pérdida glandular (con o sin MI). En cada compartimiento (mucosa mucosecretora antral y mucosa oxintica de cuerpo), la atrofia se califica en una escala del 0 al 3.

Fuente: Hunt, R. H. (2010). *Helicobacter pylori*. Retrieved from http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/helicobacter_pylori_en_los_paises_desarrollo.pdf

Otra escala utilizada para el estiage es el Operative Link Of Gastric Assesment (OLGA Staging System) (ANEXO #1), el cual reporta la atrofia en términos de estadio, enuncia los fenotipos histológicos de la atrofia, considera la localización topográfica de las lesiones; conjuntamente con una escala de progresión del riesgo de cáncer, desde el más bajo (OLGA estadio 0) hasta el más alto (OLGA estadio IV). (4, 34, 41) (Anexo #)

En el análisis de cada biopsia se tiene en cuenta el porcentaje de glándulas atróficas, considerando el espesor de la mucosa de la muestra, la escala se califica de la siguiente manera: no atrofia: 0% puntuación 0, atrofia leve: 1-30% puntuación 1, atrofia moderada 31-60%, puntuación 2, atrofia severa mayor de 60%, puntuación 3. (42) (ANEXO #1)

Entre los consensos para el estudio de lesiones premalignas el de PADOVA creado en 1998, define estas lesiones y creó un glosario común para patólogos y clínicos. (41)

Tabla #12 Clasificación de Padova de displasia gástrica y sus lesiones relacionadas.

Negativo para displasia	1.0 Normal	
	1.1 Hiperplasia favolear reactiva	
	1.2 Metaplasia intestinal	1.2.1 Tipo completa 1.2.2 tipo incompleta
Indefinido para displasia	2.1 Hiperproliferación favolear	
	2.2 Hiperproliferación con metaplasia intestinal	
Neoplasma no invasivo (plano o elevado)	3.1 Bajo grado	
	3.2 Alto grado	3.2.1 sospecha de carcinoma invasivo (intraglandular)
		3.2.2 incluyendo carcinoma sin invasión (intraglandular)
Sospecha de carcinoma invasivo		
Carcinoma invasivo		

Fuente Garg, B., (2012). Histopathological analysis of chronic gastritis and correlation of pathological features with each other and with endoscopic findings. Polish Journal of Pathology : Official Journal of the Polish Society of Pathologists, 63(3), 172–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161233>

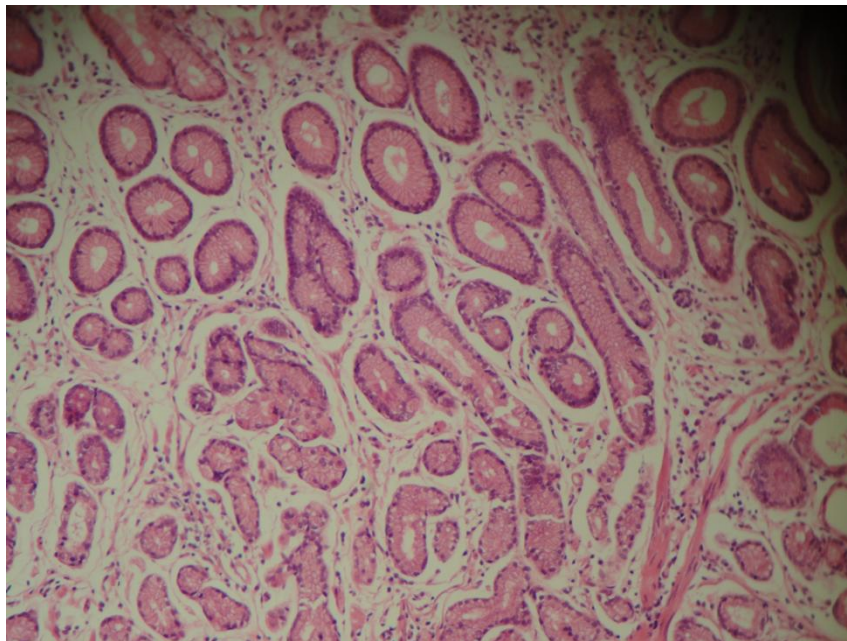
En un estudio realizado en México, se comparó la concordancia del diagnóstico de AG entre patólogos utilizando el sistema OLGA, cuatro patólogos revisaron 116 láminas con biopsias gástricas, sin conocimiento del diagnóstico previo; los resultados arrojaron los siguientes datos: concordancia en la presencia de AG en 22 (36.6%) de los casos, entre los cuales 18 tenían atrofia metaplásica y coincidieron en la negatividad para atrofia en 31 (55.3%) de 56 casos. La concordancia inter-observador para atrofia (22 casos) fue de 0.54. Indicando que la concordancia fue baja a pesar de usar el mismo sistema de clasificación. (41)

Otro estudio comparativo realizado en Portugal valoró la concordancia del sistema modificado de Sídney; en este estudio se valoraron 300 biopsias antrales, no se observó ninguna asociación significativa entre los infiltrados inflamatorios crónicos con la atrofia glandular, ($p=0.10$) ni con MI ($p=0.15$). Se encontró significación estadística en la relación entre la actividad inflamatoria y la densidad de *H. pylori* ($p=0.00$), daño epitelial superficial y folículos linfoides, sin embargo no hubo asociación entre los infiltrados inflamatorios, la atrofia glandular ($p=0.58$) y la MI ($p=0.99$), lo que muestra que la investigación de *H. pylori* en muestras antrales es de fundamental importancia, y que la clasificación de Sídney es muy útil. (43)

Actualmente se han logrado establecer acuerdos entre patólogos y clínicos para el manejo de la gastritis, las lesiones pre malignas gástricas y el CG; estos acuerdos contemplan la estandarización de los sitios de biopsias, la valoración y reporte histológico, para que sean reproducidos por los clínicos para diagnósticos más certeros.

La creciente información de las investigaciones y estudios clínicos puede indicar nuevas orientaciones para las clasificaciones, es posible que algún día los tipos conocidos de gastritis sean identificados como varios estadios de una misma enfermedad. (43)

Grafico # 10 Microscopia de gastritis crónica.

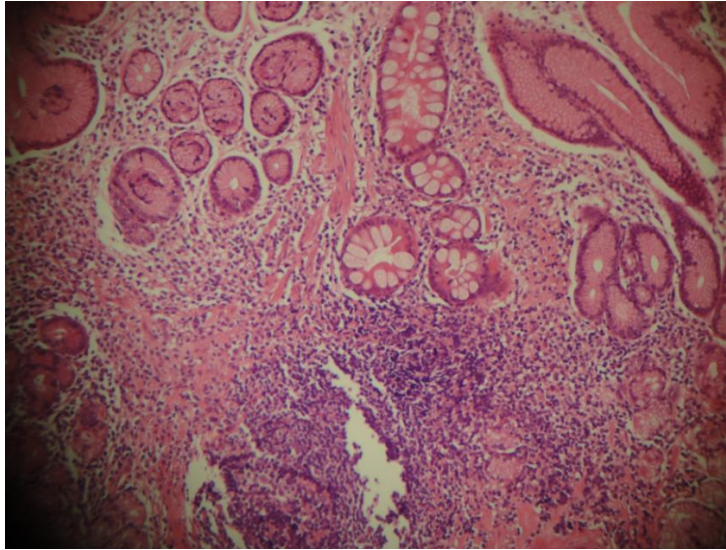


Gastritis crónica

Glándulas hiperplásicas con edema peri glandular, Infiltrado inflamatorio leve difuso, fibrosis focal.

Fuente: Imagen tomada del Servicio de Patología del Hospital de Especialidades FF.AA HE.1.

Grafico # 11. Microscopia de gastritis crónica con metaplasia intestinal.

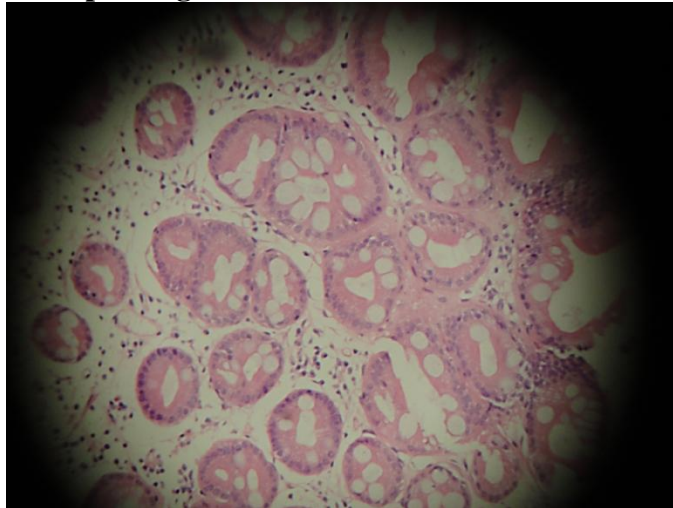


Gastritis crónica difusa folicular con metaplasia intestinal.

Glándulas hiperplásicas con metaplasia intestinal completa focal. Folículos linfocitos hiperplásicos, infiltrado inflamatorio moderado difuso.

Fuente: Imagen tomada del Servicio de Patología del Hospital de Especialidades FF.AA HE.1.

Grafico # 12. Microscopia de gastritis crónica atrófica.



Gastritis crónica atrófica

Metaplasia intestinal completa difusa, Edema del corio

Fuente Imagen tomada del Servicio de Patología del Hospital de Especialidades FF.AA HE 1.

CAPITULO III

MANEJO DE LA INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y SU INFLUENCIA EN LESIONES PRE MALIGNAS

MANEJO DE FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para la infección por H. pylori y las lesiones premalignas se encuentran íntimamente relacionados; por lo que el manejo de estos es similar. Al existir factores modificables y no modificables se deben considerar varios enfoques; por ejemplo, los sistemas de alcantarillado y agua potable son modificables, pero al estar supeditados a organismos políticos regionales, dependerá del país y región donde nos encontremos. Entre los factores no modificables encontramos: la presencia de características del individuo que lo predisponen a la infección; además de los antecedentes familiares de CG, el sexo, la edad y el grupo sanguíneo. (26, 27)

Manejo de factores de riesgo modificables

Dieta: El manejo de la dieta de los individuos, incluye el cuidado en la higiene durante la preparación de alimentos; el consumo de dietas sin sustancias irritantes (café, tabaco, alcohol, ají), la refrigeración de los alimentos y la disminución de la práctica de salar los alimentos para conservarlos, son otras medidas. (26)

La ingesta de frutas, vegetales y micronutrientes en particular de la familia Allium (cebollas, ajos, puerros, cebolletas) se asocia con disminución del riesgo, debido a la acción antioxidante de estos. Algunos micronutrientes como la vitamina C, zinc, vitamina E y carotenoides están asociados con bajo riesgo. La vitamina C lo hace al inhibir la formación de compuestos nitrogenados e interviene en el efecto tóxico del Hp sobre la mucosa gástrica. (26, 27, 42, 44)

Otras comidas que se consideran tienen un efecto protector son: ácidos grasos n-3 que tienen un efecto anti inflamatorio y anti carcinogénico. Así como el té verde, que no ha mostrado evidencias precisas. (26, 31)

En algunas culturas se cree que algunas comidas disminuyen la infección por H. pylori: los malayos y la ingesta de “budu”, “centenella asiática”. También el uso de brotes de brócoli, miel makuna y aceite omega 3 independientemente y en combinación han probado disminuir la inflamación inhibiendo interleucinas en la mucosa gástrica. (26, 45)

Hábitos: la disminución del consumo de alcohol, tabaco y sal, son las medidas de elección. (26, 31, 56)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE ERRADICACIÓN

Existen varios consensos a nivel mundial sobre el manejo de esta infección, se postulan varios regímenes y opciones de rescate; sobre esto el congreso de Maastricht junto con la OMS, coinciden que el manejo dependerá del grado de desarrollo de los países; debido a los factores de riesgo socio económico antes mencionados y las tasas de resistencia antibiótica, características de cada región. (4, 7)

Por ejemplo, la estrategia de “prueba y trata”, se recomienda en situaciones donde el riesgo del paciente para padecer infección por el bacilo y riesgo de cáncer sea bajo. En países con alta incidencia de estas patologías, se recomienda el uso de la estrategia “endoscopia y trata”. (3) Esta estrategia es también útil, para determinar la resistencia antibiótica local, que dará como resultado un mejor manejo de la infección, con menores recaídas tras el tratamiento, pudiendo representar costo beneficio para los países en los que existan altas tasas de resistencia a la claritromicina. (4, 7)

Uno de los objetivos del tratamiento erradicador de *H. pylori*, es reducir el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica y el manejo adecuado de la sintomatología en los casos de dispepsia asociada. Se ha demostrado que el tratamiento de erradicación puede disminuir la sintomatología dispéptica en 25% en la población general a 2 o 7 años de seguimiento, y se considera que las áreas con mayor prevalencia de la infección tendrán un beneficio en relación al costo. (4, 7)

Otro de los objetivos de la erradicación es el restablecer la integridad de la mucosa gástrica, tras la inflamación crónica, o detener la progresión de lesiones crónicas avanzadas, como se comentará más adelante. (4, 7)

Tabla #13 Indicaciones para el tratamiento farmacológico si es positivo para H. pylori.

Dispepsia
Úlcera duodenal
Úlcera gástrica
Enfermedad ulcerosa péptica complicada
Linfoma MALT
Gastritis atrófica
Post resección de cáncer gástrico
Pacientes con parientes en primer grado con cáncer gástrico
Voluntad del paciente

Fuente: Hunt, R. H. (2010). Helicobacter pylori. Retrieved from http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/helicobacter_pylori_en_los_paises_desarrollo.pdf

Tabla #14 Factores a considerar para la elección del régimen de tratamiento de H. pylori.

Prevalencia de la infección por Hp
Prevalencia de cáncer gástrico
Resistencia a los antibióticos
Nivel de costos y presupuesto disponible
Disponibilidad de bismuto
Disponibilidad de endoscopia, pruebas para Hp
Etnia
Alergias y tolerancias a medicamentos
Tratamientos anteriores, resultados
Efectividad de los tratamientos locales
Facilidad de administración
Efectos adversos
Dosis recomendadas, duración del tratamiento

Fuente: Hunt, R. H. (2010). Helicobacter pylori. Retrieved from http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/helicobacter_pylori_en_los_paises_desarrollo.pdf

REGÍMENES

Primera línea: la terapia triple que incluye; un inhibidor de la bomba de protones (IBP) + amoxicilina + claritromicina. El tratamiento con metronidazol se reserva para los casos de resistencia a la claritromicina, que aproximadamente es menor del 15-20% de la población general. (2, 4, 7, 20)

Segunda línea: la terapia cuádruple incluye; bismuto subsalicilato (dos tabletas 262 mg) + metronidazol (250 mg) + tetraciclina (500 mg) + IBP cuatro veces por 14 días. Esta terapia ha demostrado presentar menores efectos secundarios es lo que aumenta la adherencia y cumplimiento, se ha visto que presenta una efectividad de hasta del 98%. (2, 4, 7, 20)

Cuando la terapia de segunda línea no funciona, o existe resistencia al metronidazol, la terapia de elección es; inhibidor de la bomba de protones (IBP) + amoxicilina + levofloxacina. (2, 20)

Otros regímenes aprobados por la FDA son las terapias duales con claritromicina (500 mg 3 veces al día) junto con omeprazol (40 mg al día) con un rango de curación del 74%, o ranitidina bismuto citrato (400 mg dos veces al día) con rangos de curación de 82% por 14 días. (4)

El uso de los inhibidores de protones, ayudan a la estabilización de los antibióticos acido-lábiles, al aumentar la concentración de los mismos en los jugos gástricos y aumentando la sensibilidad del Hp. Se ha visto en estudios experimentales, que para genotipos homocigotos CYP2C19, el uso de altas dosis de esomeprazol (40 mg/d) ayuda a una mejor erradicación, pero esta estrategia no es aplicable debido a sus altos costos. (2)

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

El régimen de la triple terapia, ha disminuido su rango de éxito del 90% a 80%, debido en su mayor parte a la resistencia antibiótica; a nivel mundial la resistencia a la claritromicina es de 5-25%, al metronidazol 50-80% en especial en países en desarrollo, a las tetraciclinas en un 0-5% y a la amoxicilina en un 0-1% (4, 44)

Para tratar con esto, se ha propuesto una terapia secuencial alternativa a la triple terapia. Hipotéticamente, durante los 5 primeros días la amoxicilina debilitaría la pared celular de la bacteria, previniendo la formación de canales que bloqueen la entrada de la claritromicina a la bacteria, y así evitando la resistencia al antibiótico. La segunda fase, se añade claritromicina y nitromidazol por 5 días más y el IBP se continúa durante todo el tratamiento; sin embargo aún no existe suficiente evidencia para este régimen. (2, 20)

SEGUIMIENTO TRAS LAS ERRADICACIÓN

La confirmación del H. pylori tras la erradicación es importante para el seguimiento de pacientes con úlceras y linfoma MALT o post resección quirúrgica tras CG. Esta confirmación además, servirá para no tratar paciente con sintomatología dispéptica no atribuible a la infección por este microorganismo. (4, 20, 44)

Esta se realiza por medio del UBT o test en antígeno fecal, que se deben realizar cuatro semanas o más después del tratamiento de erradicación, para evitar falsos negativos, debido a la supresión del microorganismo. (2, 4, 7, 20, 44)

USO DEL TRATAMIENTO EN LESIONES PREMALIGNAS GÁSTRICAS

El tratamiento de erradicación del H. pylori tiene como objetivo la cura de la GC, sin embargo como se ha descrito anteriormente, la infección por este microorganismo se encuentra íntimamente relacionada con la carcinogénesis gástrica, es por esto que se ha postulado que el manejo de la infección puede tener un efecto preventivo en el desarrollo de malignidad. (2, 4, 7, 8, 44) Es este enfoque sobre el manejo de las lesiones pre malignas gástricas (LPM) el que generan varias interrogantes, que trataremos de resolver:

1. ¿En qué etapa de la carcinogénesis es más efectivo el tratamiento? (4, 47)

Se considera que el efecto preventivo del tratamiento farmacológico de erradicación se puede aplicar en diferentes etapas: (47)

- a) Efecto preventivo primario: prevención de CG en pacientes con gastritis y sin LPM.
- b) Efecto preventivo secundario: prevención de CG en pacientes con LPM.
- c) Efecto preventivo terciario: prevención de reaparición de CG en pacientes con CG previamente tratado.

Para los fines de esta investigación, discutiremos el segundo efecto preventivo.

El conceso de Maastricht y el MAPS, recomiendan el uso del tratamiento de erradicación en GC ya que ha probado ser beneficioso, al solucionar dicha patología; en el caso de la atrofia gástrica puede llevar a una regresión parcial y se ha evidenciado mejoría a nivel de cuerpo gástrico especialmente (nivel de evidencia B, 1+), y sobre la MI el tratamiento puede detener la progresión, sin embargo no previene completamente la aparición de CG (grado de evidencia B o 1+). (7, 8, 40, 48)

También se considera que la sub clasificación de la metaplasia intestinal puede ayudar a determinar en qué estadio el tratamiento puede ser efectivo, ya que se han evidenciado algunos casos de regresión en MI tipo I. (12, 49)

En un estudio realizado en SOLCA (Cuenca, Ecuador) se estudiaron los diferentes tipos de MI en 500 biopsias, de estas el 29.48% se encontraba asociada a atrofia, 56.25% presentaron la forma completa y 11.8% la forma incompleta, de las cuales la MI tipo III se presentó en 18.6% dejando el resto de muestras con presentación mixta (tipo I - II o tipo I- III). Y según sus características histoquímicas la tipo III, MI incompleta con sulfomucinas, es la que presenta el potencial maligno más alto; mientras que la tipo I al encontrarse aun en transición de atrofia, puede presentar signos de regresión. (22)

Así lo confirma un estudio realizado en España donde se tomaron biopsias de 478 sujetos, de las cuales 40% eran de sujetos con MI, de estas, el 54.2% tenía MI completa y el 45.8% incompleta, tras un periodo de seguimiento de 12.5 años donde se reevaluaron estos casos se encontró que se había desarrollado CG en 23 casos (4.8%), de los cuales 21 casos eran adenocarcinomas, y 16 tenían MI incompleta, 1 MI completa y 4 GA. (5)

2. ¿Cuál es el manejo adecuado para pacientes con estas lesiones? (3)

El “Gold standard” para la detección de lesiones pre malignas es el análisis histopatológico de las biopsias gástricas obtenidas por endoscopia, por lo que la recomendación de una vigilancia endoscópica a estos pacientes, es oportuna, pero debido a que el riesgo de progresión de estas lesiones hacia cáncer es bajo, (GA a CG 0% al 1.8% respectivamente y de 0% a 10% anual), se considera que esta estrategia debe identificar más factores que predispongan a los pacientes portadores de estas patologías al desarrollo de la malignidad. (4, 7, 8, 40, 48)

El uso de los sistemas de clasificación histopatológico como OLGA están recomendados (nivel de evidencia 2+, grado B) para catalogar a pacientes que se encuentran en mayor riesgo, ya que observa el grado e intensidad de la lesión. En particular a aquellos con afectación de cuerpo y antro. (7, 8) En estos pacientes la vigilancia endoscópica se recomienda cada 3 años. (Nivel de evidencia 4, grado D) En pacientes con AG o MI moderada no se recomienda ningún tipo de vigilancia. (Nivel de evidencia 4, recomendación D) (8, 48)

En pacientes con displasia se recomienda el seguimiento cada 6 o 12 meses, y aquellos con lesiones endoscópicamente visibles se debe clasificar dicha lesión y researla. (Nivel de evidencia 2+, recomendación C). (8, 48)

El tratamiento de erradicación está indicado para prevención de displasia o carcinoma, si la infección por *H. pylori* se encuentra presente. (Nivel de evidencia 1+, recomendación grado B). (8, 48)

A continuación enunciaremos algunos estudios de control respecto al uso del tratamiento de erradicación y su control en diferentes plazos de tiempo; respecto a estos, existen algunas consideraciones que se deben tomar en cuenta. En un meta análisis realizado en Tokio postulan que son los diseños de estos estudios los que pueden encontrarse afectando los resultados respecto a la progresión o regresión de las LPM. (10)

La utilización de distintos métodos de clasificación histológica, el número y lugar de las muestras obtenidas, la muestra analizada, la duración del seguimiento y la presencia de patologías gástricas concomitantes. (7, 8, 42, 44)

TABLA 15. Estudios de cohorte del tratamiento de H. pylori y su influencia en LPM.

Fuente: 45, 46, 49, 50,52

Estudio	Participantes (#)	Tratamiento de erradicación	Periodo de seguimiento	Test de erradicación	Número de biopsias	Tipo de lesión gástrica	Cambios histológicos	Otros factores
Feng RE., Helicobacter pylori Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China.	1630 Infectados: 1630	Si a 817 Placebo a 813 Omeprazol 20 mg + amoxicilina y ac. Clavulanico 750 mg+ metronidazol 400 mg bid x 14 días	5 años	Test de urea en aliento Efectivo en 817 (76.4%) Biopsias	De acuerdo a Sídney	Gastritis crónica (GC) Gastritis atrófica (GA) Metaplasia intestinal (MI)	18 casos de Ca gástrico 7 que recibieron placebo	Predisponentes para Ca gástrico: consumo de cigarrillo, edad mayor 65 años
Mansour-Ghanaei F, Outcome of intestinal metaplasia in gastric biopsy in Guilan Province, North Iran.	71 50 MI completa 21 MI incompleta	Si, no especificado	3 años	Biopsias	De acuerdo a Sídney	Gastritis atrófica (GA) Metaplasia intestinal G I, II ,II (MI) Displasia	28 MI completa 23 MI incompleta 3 gastritis atrófica	Se considera la MI incompleta la de mayor riesgo

Estudio	Participantes (#)	Tratamiento de erradicación	Periodo de seguimiento	Test de erradicación	Numero de biopsias	Tipo de lesión gástrica	Cambios histológicos	Otros factores
Gail MH, Brown LM, You WC. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy	*630 GMN: 143 MI: 424 Displasia: 63	• SI Amoxicilina (500mg t.i.d) + Metronidazol (375mg t.i.d) + Bismuto (375mg t.i.d) x 14 días	72 meses	Test de urea en aliento Biopsia	4 Antro cerca de la incisura angularis. Antro, Curvatura mayor, Antro en la pared anterior Cuerpo pared posterior	Gastritis no atrófica (GNA) Atrofia multifocal no metaplasica (GMN) Metaplasia intestina (MI)	Mismo Dx: GMN: 61 MI: 254 DISPLASIA: 26 Progresión de GNA: A GMN:36 A MI: 45 A Displasia: 1 Regresión de MI A GNA: 31 A GMN: 47	Protectores: suplementación dietaria con: Ácido ascórbico y B-carotenoides
González C a, Pardo ML, Liso JMR, Alonso P, Bonet C, Garcia RM, et al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain	*478 Normal: 8 GNA: 55 GAM:223 MIC:104 MII:88	PREVIO	12.8 años	Biopsia	Según Sidney	Gastritis no atrófica (GNA) Gastritis atrófica multifocal (GAM) Metaplasia intestina (MI)	Cáncer gástrico: 23 casos de los cuales dx de base GA:4, MI incompleta: 16 REGRESION: 55 casos de GNA : 3 normales 223 casos GAM: 16 normales, 60 GNA 104 casos MIC: 4 normales, 5 GNA y 11 GAM 88 casos MII: 1 normales, 2 GNA y 6 GAM PROGRESION: De 55 casos GNA a MI:10 De 223 casos GAM a MI:21	Para considerar pacientes de alto riesgo: Subtipificación de MI Historia familiar de cáncer gástrico

Fuente: 45,46, 49, 50, 52

CAPITULO IV

JUSTIFICACIÓN

El propósito de esta investigación es el determinar si la intervención farmacológica oportuna en personas infectadas por *H. pylori* con lesiones pre malignas, puede asociarse con la involución o detención del progreso de estas, en un periodo de tiempo determinado.

La infección crónica por *H. pylori* es uno de los factores principales involucrados en los cambios histopatológicos que conducen al desarrollo de cáncer gástrico, la epidemiología a nivel mundial ha demostrado que la mayor prevalencia de ambas patologías se da en países en vías de desarrollo, como es el caso del Ecuador.

Es por esto que, consideramos que la infección por la bacteria se trata de un problema de salud pública, que requiere de mayor vigilancia, ya que al establecer cifras epidemiológicas locales sobre el número de personas con infección activa, presencia de lesiones pre malignas, se podrían crear medidas preventivas de intervención oportuna para la disminución de incidencia de CG.

Debido a que no hemos encontrado normas estandarizadas para el manejo de esta patología, mediante esta investigación, pretendemos verificar si existe un efecto preventivo del tratamiento farmacológico sobre la atrofia gástrica y metaplasia intestinal, esto lo lograremos determinando la existencia de cambios a nivel histopatológico en un periodo dado, lo que nos ayudara a comprobar si existe un tiempo adecuado para el control endoscópico e histopatológico.

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Puede el tratamiento farmacológico de erradicación de *Helicobacter pylori*, asociarse a cambios histopatológicos en lesiones pre malignas de la mucosa gástrica en pacientes mayores de 18 años, del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades FF.AA HE1.?

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar si el tratamiento farmacológico de erradicación de *Helicobacter pylori* se asocia con cambios histopatológicos en lesiones pre malignas de la mucosa gástrica en pacientes que acudieron por un periodo de 6 años al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades las Fuerzas Armadas N° 1.

Objetivos específicos

- Determinar cuál de los factores sociodemográficos y que lesión pre maligna causada por *Helicobacter pylori* son los más prevalentes en la población de estudio.
- Identificar si el tratamiento farmacológico de erradicación de *Helicobacter pylori* se asocia a la presencia de cambios involutivos, progresivos o ningún cambio histopatológico en lesiones pre malignas gástricas como: atrofia gástrica y metaplasia intestinal. Y si estos se relacionan con la persistencia del microorganismo tras 6 años de observación.
- Establecer el tiempo óptimo para detectar cambios significativos en los controles endoscópicos de lesiones pre malignas.

HIPÓTESIS

El tratamiento farmacológico de erradicación de *Helicobacter pylori*, se asocia con cambios histopatológicos de lesiones pre malignas de la mucosa gástrica, diagnosticada en pacientes que acudieron por un periodo de 6 años al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades las Fuerzas Armadas N° 1.

CAPITULO V

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio analítico transversal retrospectivo.

UNIVERSO Y ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades FF.AA HE1, seleccionando historias clínicas de pacientes con diagnóstico de gastritis o atrofia gástrica catalogados por el CIE 10, como K29.

MUESTRA

El cálculo de la muestra se basó en los datos de concurrencia al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades FF.AA HE, de pacientes con diagnóstico de gastritis o atrófica gástrica (según el CIE 10) en el periodo de un año, obteniendo una población de 445 pacientes, los mismos que tuvieron seguimiento histopatológico por 6 años registrados en las historias clínicas.

El tamaño de la muestra se calculó a partir de la proporción de pacientes que cumplían los criterios de inclusión, que fue el 21%.

Fórmula empleada:

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot (1-p)}{e^2 \cdot (N-1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot (1-p)}$$

n = 174 pacientes

Dónde: N: 445 pacientes; p: 21%; Z: 1.96 nivel de confianza 95 % y un error del 5%.

Materiales

- Informes endoscópicos (Endoscopio Pentax EPKi).
- Revisión de placas de biopsias gástricas (Patología-HE FF.AA.1)

Criterios de inclusión

- Pacientes femeninos y masculinos mayores de 18 años que hayan acudido al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades FF.AA HE1 un periodo, de por lo menos de 6 años.
- Pacientes con antecedente de infección por *Helicobacter pylori* que hayan acudido al Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades FF.AA HE1 un periodo, de por lo menos de 6 años.
- Pacientes con que se hayan realizado al menos dos controles endoscópicos en un periodo de 6 años en el Servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades FF.AA HE1.

Criterios de exclusión

- Pacientes con endoscopia digestiva alta y estudio histopatológico negativo.
- Pacientes que no hayan recibido tratamiento erradicador de *helicobacter pylori*.
- Pacientes con lesiones gástricas agudas e indicación de endoscopia digestiva alta.

Tabla # 16. Operacionalización de las variables

Variables	Definición conceptual	Dimensiones	Indicador definición operacional	Escala	Medida Estadística Descriptiva
Variables socio demográficos del paciente	Características sociales de los pacientes que acuden al servicio de gastroenterología del HE-.1	Edad del paciente	Número de años cumplidos por el paciente	Años	Media y error estándar de la media
		Nivel de escolaridad del paciente	Años académicos alcanzado por el paciente	1=Primaria 2=Secundaria 3=Superior	FA FR
		Ocupación del paciente	Actividad realizada dentro o fuera del hogar por una remuneración.	1=Personal civil 2=Personal oficial 3= Personal de tropa	FA FR
		Lugar de residencia	Lugar donde reside el paciente	1=Urbano 2=Rural	FA FR
		Servicios básicos	Servicios de infraestructuras necesarias para una vida saludable.	1=Servicio de agua potable 2=Pozo séptico 3=Alcantarillado 4= No alcantarillado	FA FR
Variables relacionadas a factores clínicos y de tratamiento	Presencia de factores de riesgo que puedan ocasionar repercusiones en el diagnóstico actual	Grupo sanguíneo	Grupo sanguíneo	A= 1 B= 2 AB= 3 O= 4	FA FR
		Enfermedad personal previa	Infección por Helicobacter pylori	1=No 0=Si	FA FR
		Enfermedad familiar previa	Cáncer gástrico	1=No 0=Si	FA FR
		Tratamiento erradicador de helicobacter pylori	TTO 1° línea	1=No 0=Si	FA FR
			TTO Sintomático	1=No 0=Si	FA FR

Variables	Definición conceptual	Dimensiones	Indicador definición operacional	Escala	Medida Estadística Descriptiva
Variables relacionadas con la biopsia endoscópica	Obtención de tejido gástrico mediante endoscopio	Sitio de la biopsia	Cuerpo	1=No 0=Si	FA FR
			Cuerpo + Antro	1=No 0=Si	FA FR
			Cuerpo + Antro + Insicura angularis	1=No 0=Si	FA FR
Variables relacionadas a las observaciones endoscópicas	Diagnostico endoscópico	Lesiones macroscópicas	Gastritis crónica	1=No 0=Si	FA FR
			Gastritis aguda	1=No 0=Si	FA FR
Variables relacionadas a los cambios histopatológico	Diagnóstico microscópico de biopsias tomadas por endoscopia.	Gastritis crónica	Clasificada: GC superficial: leve moderada con o sin MI GC atrófica: difusa, erosiva, multifocal, folicular, congestiva con o sin MI	1=GC superficial 2=GC superficial +MII 3=GC atrófica 4=GC atrófica + MI	FA FR
		Metaplasia intestinal	Transformación citológica de un epitelio gástrico a epitelio intestinal	5= Metaplasia intestinal	FA FR
Años de seguimiento	Número de años que los pacientes se han realizado EDA	Años	Primer año en el que el paciente se realizó el examen endoscópico y 6to año de control	1=Primer año 2=Último año	FA FR

PROCEDIMIENTO DE LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para la realización de la investigación propuesta se obtuvieron las autorizaciones pertinentes por parte del comité de ética y del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital de Especialidades FF.AA HE1.

Una vez con estas, accedimos a los archivos hospitalarios, donde se procedió a la identificación de los casos de interés.

PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

PROGRAMAS DE COMPUTACIÓN UTILIZADOS

- Microsoft Excel 2010.
- SPSS Version 22. (Statistical Package for Social Science Inc)

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Los datos cualitativos se expresaron en frecuencias y los cuantitativos en porcentajes.

ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Se utilizó el test de CHI^2 para la correlación entre variables cualitativas y además el Odds Ratio para evaluar el riesgo.

Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para la correlación de variables cuantitativas con cualitativas.

ASPECTOS BIOÉTICOS

En base los artículos N° 6 y 32 de la declaración de Helsinki:

Artículo 6: “El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad.”

Artículo 32: Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, como la investigación sobre material o datos contenidos en biobancos o depósitos similares, el médico debe pedir el consentimiento informado para la recolección, almacenamiento y reutilización. Podrá haber situaciones excepcionales en las que será imposible o impracticable obtener el consentimiento para dicha investigación. En esta situación, la investigación sólo puede ser realizada después de ser considerada y aprobada por un comité de ética de investigación.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Recursos necesarios

La dirección de esta tesis fue realizada por el Dr. Galo Pazmiño Quiroz, el asesor metodológico Dr. Rommel Espinoza de los Monteros y el equipo de investigación conformado por los dos ejecutores: Carolina Guevara Aguirre y Andrés Guthemberg Morillo.

Por ser una tesis relativamente económica y no necesitar de ningún otro material que de la papelería utilizada para la impresión del trabajo y movilización, nuestro presupuesto fue de aproximadamente 500 dólares.

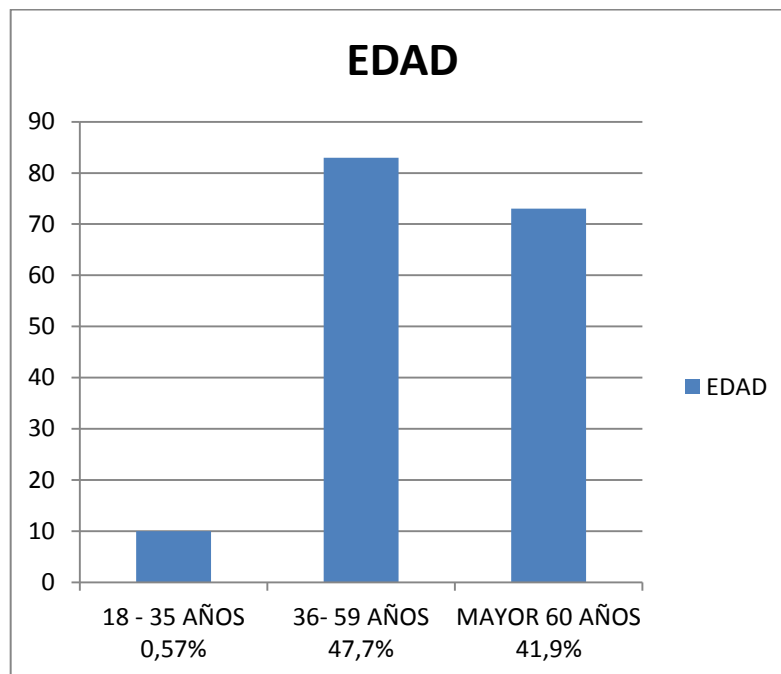
RESULTADOS

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

De la población total de 174 pacientes estuvieron distribuidos en los siguientes grupos: 10 pacientes de adultos jóvenes comprendido entre los 18 – 35 años, 83 pacientes de adultos maduros comprendidos entre 36-65 años, los que presentaron un mayor porcentaje 47.7 % y 73 en el grupo de adultos mayores considerados de más de 65 años.

(Gráfico # 13)

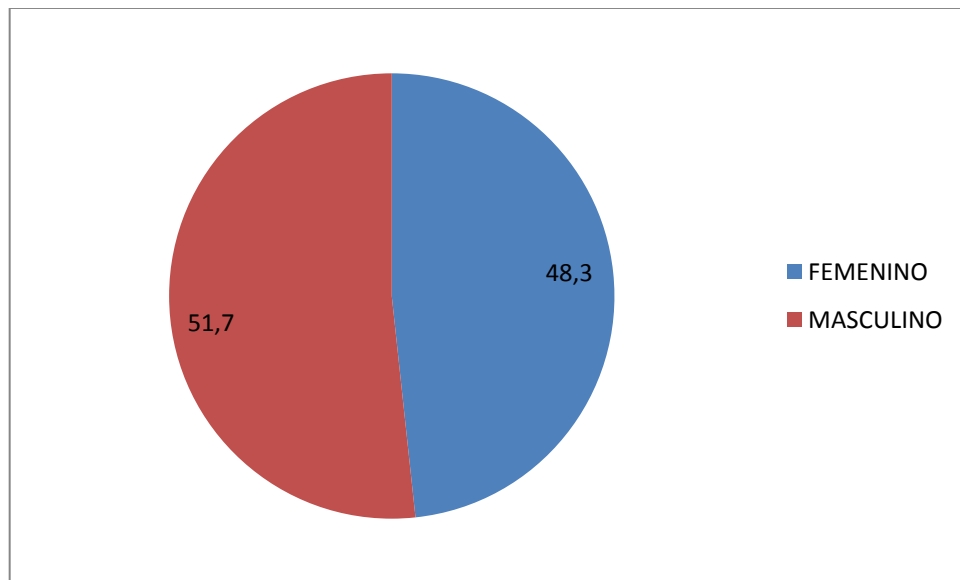
Gráfico # 13. Distribución según la edad en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.



Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

La distribución por sexo mostro una relación de 1.07 hombres por cada mujer, ya que existieron un 51.7 % de hombres y 48.3 % de mujeres en la muestra. (Gráfico #14)

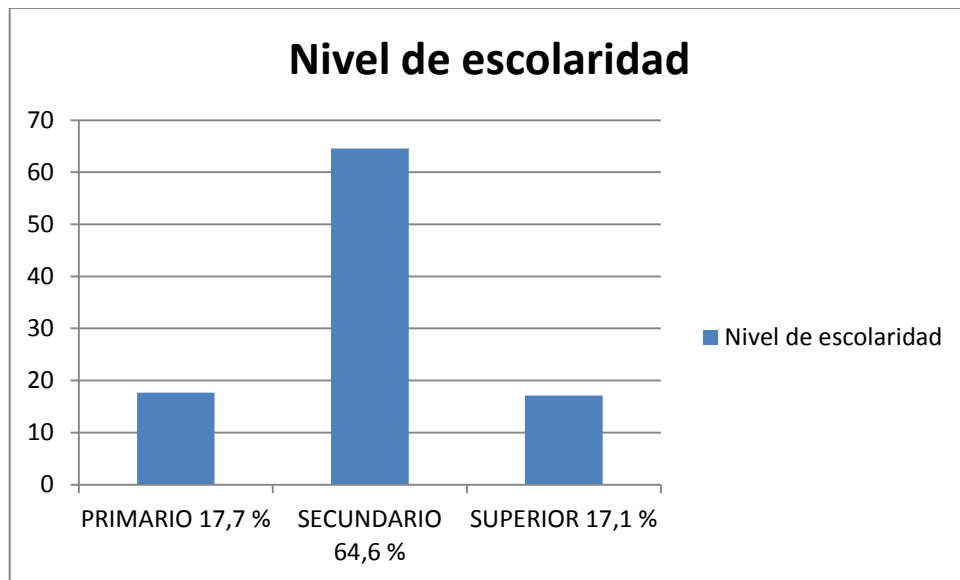
**Gráfico # 14. Distribución según sexo en pacientes incluidos en el estudio:
“Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori
respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.**



Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

La distribución de la escolaridad en los pacientes demostró que la mayor cantidad tenían instrucción secundaria, con un 64.6 %. (Gráfico # 15)

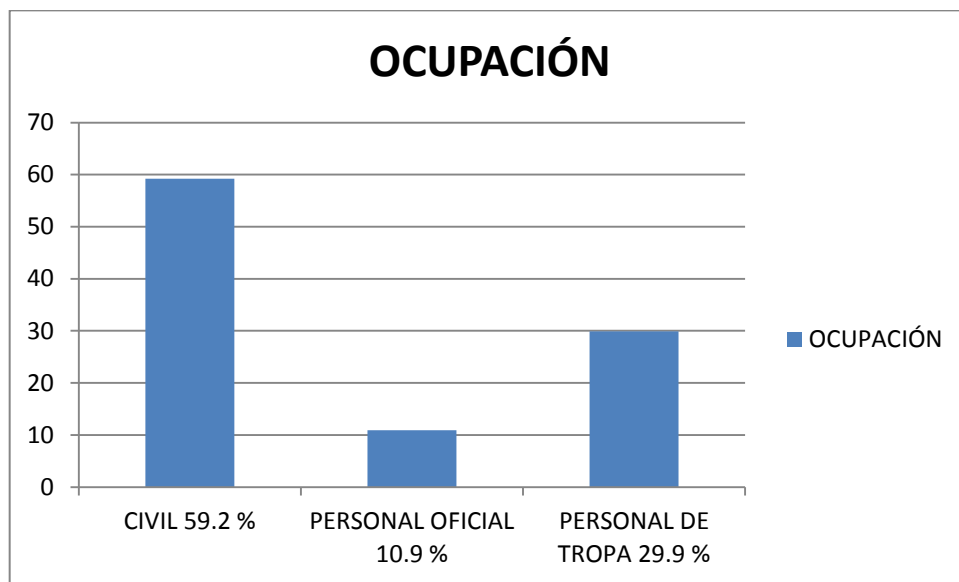
Gráfico # 15. Distribución según el nivel de escolaridad en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.



Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

La distribución por ocupación mostró una razón de 1.4 civiles por cada militar. Existiendo un 59.2 % de civiles en la muestra, y un 29.9 % de personal de tropa dentro de los militares. (Gráfico #16)

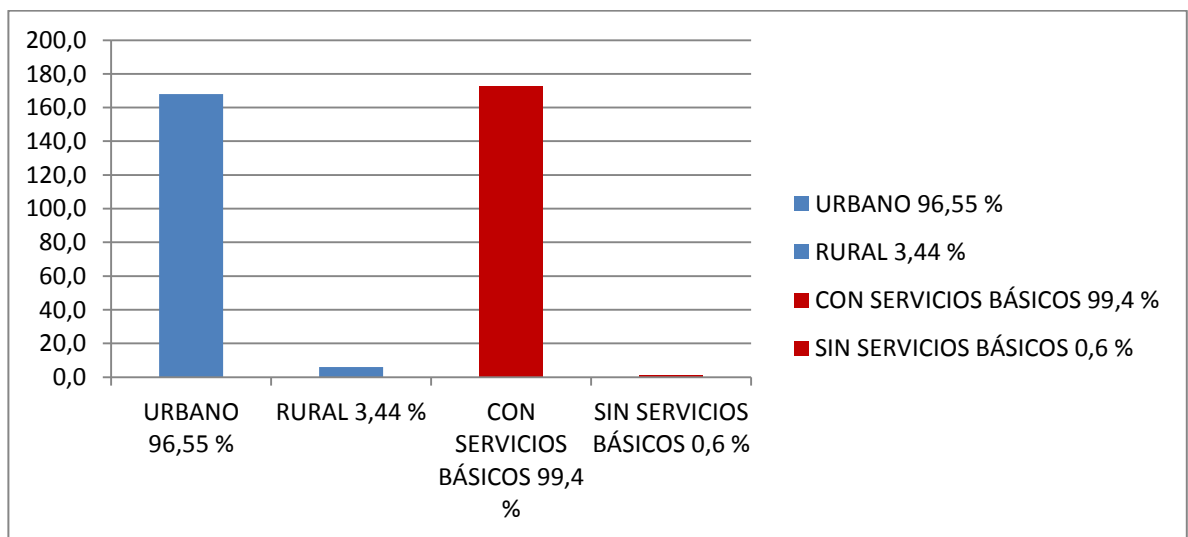
Gráfico # 16. Distribución según ocupación en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del *Helicobacter pylori* respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.



Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

En la población estudiada se mostró que la gran mayoría eran residentes en zona urbana 96.55 %, por lo que tiene acceso a servicios básicos 99.4 %. (Gráfico #17)

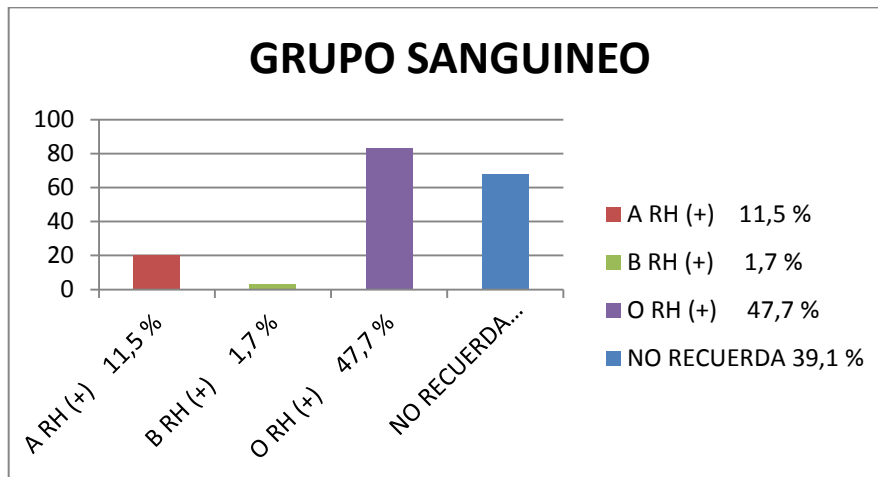
Gráfico # 17. Distribución según lugar de residencia y servicios básicos en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del *Helicobacter pylori* respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.



Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

En la distribución de grupo sanguíneo se encontró que el tipo más prevalente es O RH (+) común 47.7 % y casi la mitad de la muestra 39.1 % desconocía su grupo. (Gráfico #18)

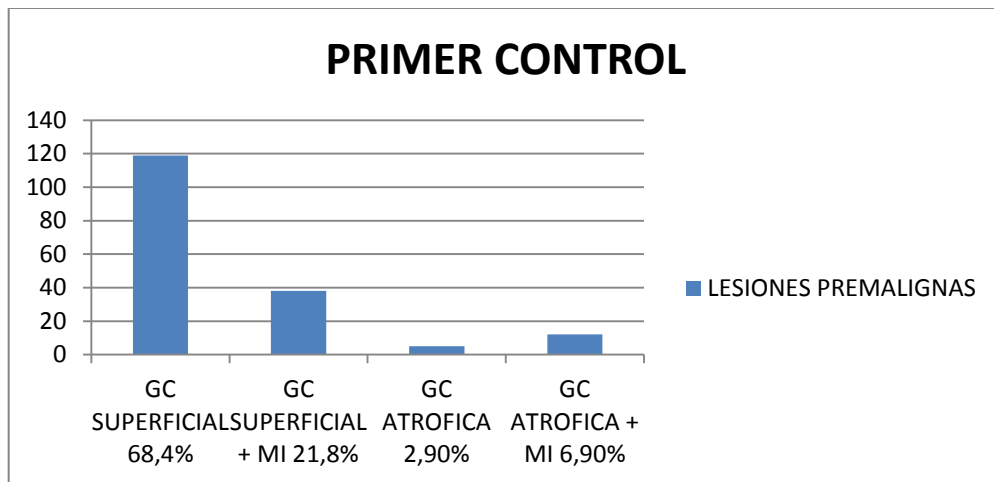
Gráfico # 18. Distribución grupo sanguíneo en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histonatólogicos de la mucosa gástrica”.



Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

Los resultados del primer y último control indican que la lesión premaligna prevalente es la gastritis crónica superficial con un 68.4 % en el primer control y 65.5 % a los 6 años de control. (Gráficos 19 y 20)

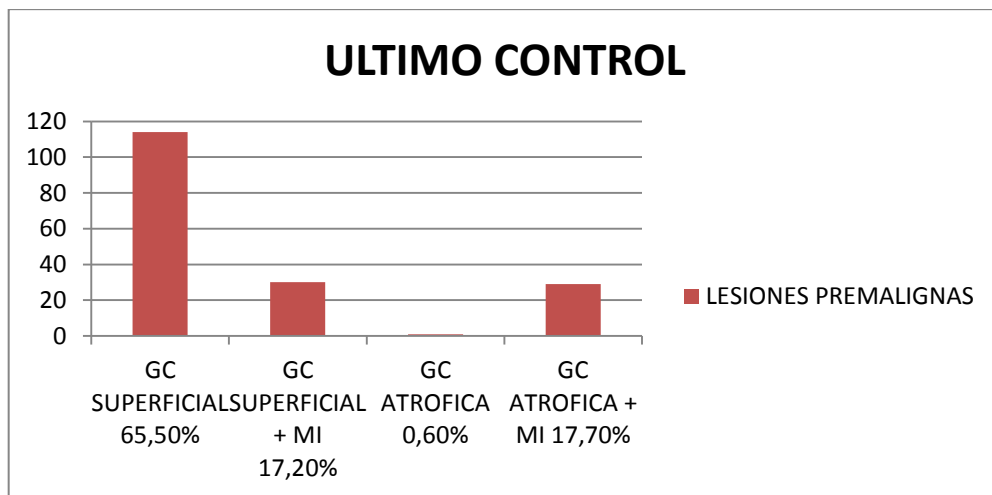
Gráfico # 19 Distribución según el primer control en 6 años en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del *Helicobacter pylori* respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.



Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

En el último control se evidencio un aumento de las lesiones con atrofia gástrica más metaplasia intestinal (17.20%). (Gráfico #20)

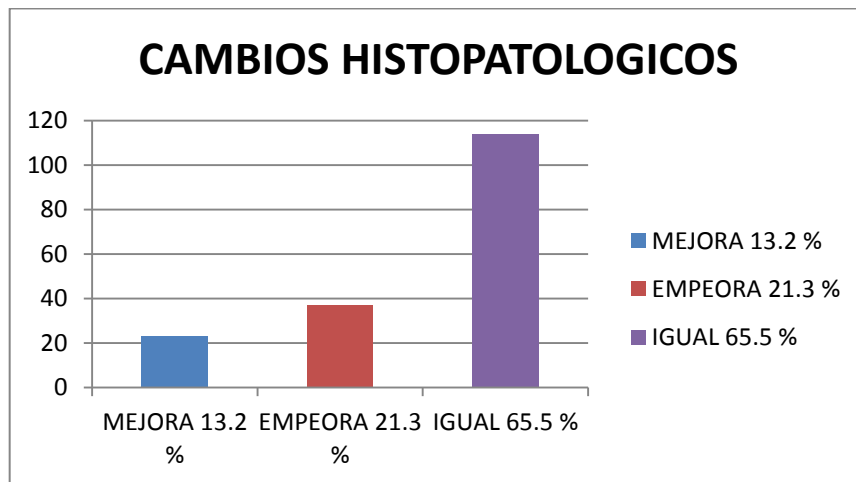
Gráfico # 20 Distribución según el último control en 6 años en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.



Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

En la distribución de cambios histopatológicos se encontró que en su mayoría las lesiones premalignas no presentaban cambios en los 6 años de control con un 65.5 % que permanecieron sin cambio, un 13.2 % que presento mejora y un 21.3% empeoró. (Gráfico # 21)

Gráfico # 21 Distribución según cambios histopatológicos en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.

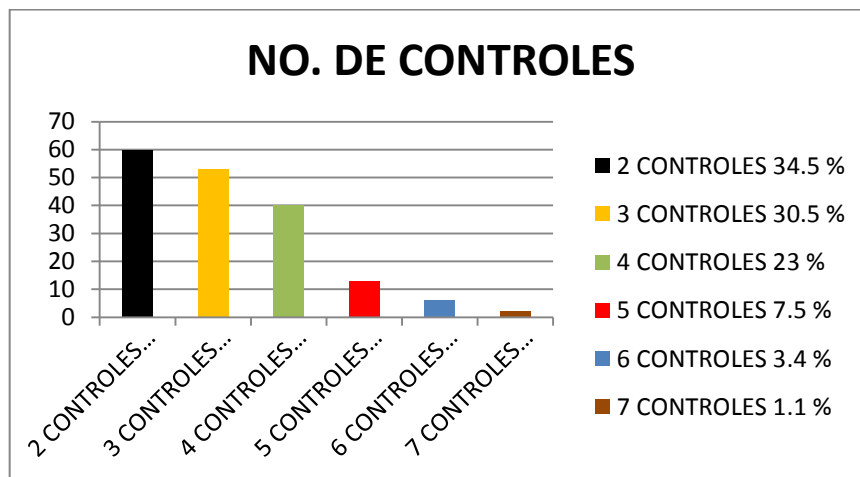


Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

Para la realización de este estudio los criterios de inclusión establecidos consideraron un periodo de seguimiento de 6 años en los cuáles los pacientes deben tener un mínimo de 2 controles. (Gráfico #22)

En la distribución se encontró que la mayoría de pacientes tuvieron 2 controles en 6 años 34.5 %.

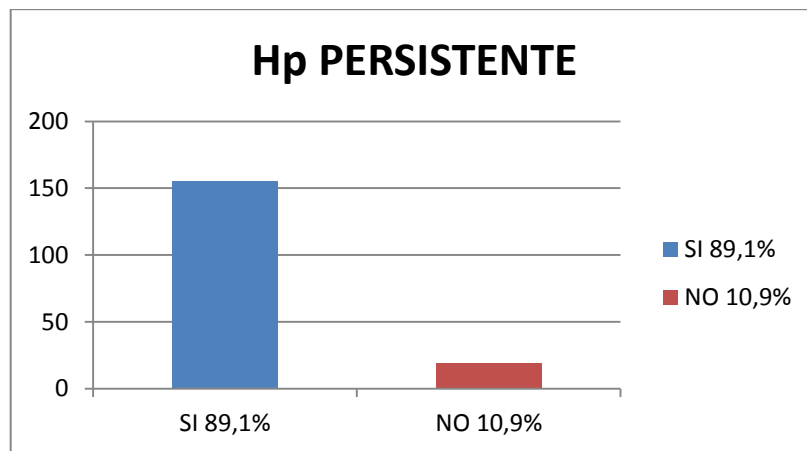
Gráfico # 22 Distribución según números de controles en 6 años en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del *Helicobacter pylori* respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.



Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

El 89.1 % de pacientes presento persistencia de H. pylori a lo largo de 6 años se mantuvo en la mayoría de pacientes. (Gráfico #23)

Gráfico # 23 Distribución según persistencia de H. pylori en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.



Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

ESTADÍSTICA INFERENCIAL

La correlación entre el uso de tratamiento erradicador y la presencia de cambios histopatológicos no mostro ser significativa, ya que se obtuvo un CHI^2 de 0.79. Y el OR mostro que el uso del tratamiento puede no ser protector contra los cambios histopatológicos, al ser de 1.14 y encontrarse comprendido en los rangos.

Tabla # 17. Correlación entre uso de tratamiento erradicador con la presencia de cambios histopatológicos en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.

					RANGOS	
	CAMBIO SI	CAMBIO NO	CHI^2	OR	INFERIOR	SUPERIOR
TTO erradicador	53	99	0,79	1,14	0,44	2,988
TTO sintomático	7	15				

Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

La correlación entre la presencia de cambios histopatológicos y grupos etáreos mostro ser significativa, al tener un $CHI^2 = 0$.

Tabla # 18. Correlación entre grupos etáreos con la presencia de cambios histopatológicos en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.

	18-35 AÑOS	36-59 AÑOS	> 60	CHI^2
CAMBIO SI	3	16	41	0,000
CAMBIO NO	10	71	33	

Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

La correlación entre la presencia de cambios histopatológicos y sexo no mostro ser significativa, ya que presento un CHI^2 de 0.758.

Tabla # 19. Correlación entre grupos sexo con la presencia de cambios histopatológicos en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del *Helicobacter pylori* respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.

	FEMENINO	MASCULINO	CHI^2
CAMBIO SI	28	32	0,758
CAMBIO NO	56	58	

Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

La correlación entre la presencia de cambios histopatológicos e instrucción o no mostro ser significativa, ya que el cálculo del CHI^2 fue de 0.795.

Tabla # 20. Correlación entre la presencia de cambios histopatológicos e instrucción en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del *Helicobacter pylori* respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.

	PRIMARIA	SECUNDARIA	SUPERIOR	CHI^2
CAMBIO SI	12	37	11	0,795
CAMBIO NO	19	76	19	

Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

La correlación entre la presencia de cambios histopatológicos y ocupación no mostro ser significativa, su análisis de CHI² fue de 0.766.

Tabla # 21. Correlación entre cambio histopatológico y ocupación en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.

	CIVIL	PERSONAL OFICIAL	PERSONAL DE TROPA	CHI ²
CAMBIO SI	34	6	20	0,766
CAMBIO NO	69	13	32	

Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

La correlación entre el primer control y el sexto control mostro ser significativa, al mostrar un CHI² =0.

Tabla # 22. Correlación entre el primer control y sexto control de en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.

	GC SUPERFICIAL	GC SUPERFICIAL + MI	GC ATRÓFICA	GC ATRÓFICA + MI	CHI ²
GC SUPERFICIAL	94	18	0	7	0
GC SUPERFICIAL + MI	10	10	1	17	
GC ATRÓFICA	5	0	0	5	
GC ATRÓFICA + MI	5	2	1	29	

Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

La correlación entre el primer control histopatológico y la presencia de H. pylori no mostro ser significativa con un CHI² fue de 0.124.

Tabla # 23. Correlación entre el primer control histopatológico y presencia de H. pylori en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.

	Hp POSITIVO	Hp NEGATIVO	CHI ²
GC SUPERFICIAL	84	35	0,124
GC SUPERFICIAL + MI	22	16	
GC ATRÓFICA	5	0	
GC ATRÓFICA + MI	10	2	

Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

La correlación entre el 6to control histopatológico y presencia de H. pylori no es significativa ya que su CHI² fue mayor que 0.05.

Tabla # 24. Correlación entre el último control histopatológico y presencia de H. pylori en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.

	Hp POSITIVO	Hp NEGATIVO	CHI ²
GC SUPERFICIAL	99	15	0,626
GC SUPERFICIAL + MI	28	2	
GC ATRÓFICA	1	0	
GC ATRÓFICA + MI	27	2	

Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

La correlación entre el los cambios histopatológicos y presencia de H. pylori no es significativa, su CHI² fue de 0.778, y su OR mostró que los cambios histopatológicos no tienen como factor de riesgo la infección por H. pylori con un valor 1.158, corroborado en los intervalos de confianza.

Tabla # 25. Correlación entre la presencia de cambios histopatológicos y la infección por H. pylori en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.

	CAMBIO SI	CAMBIO NO	CHI ²	OR	INTERVALOS 95%	
Hp SI	54	101	0,778	1,158	0,417	3,22
Hp NO	6	13				

Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

La correlación entre el los cambios histopatológicos y presencia de H. pylori no es significativa, ya que el cálculo del CHI²es de 0.74.

Tabla # 26. Correlación entre la presencia de cambios histopatológicos y la infección persistente de H. pylori en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.

	CAMBIOS SI	CAMBIOS NO	CHI ²	OR
Hp PERSISTENTE SI	54	101	0,74	1,158
Hp PERSISTENTE NO	6	13		

Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

El análisis de las variables controles totales y cambios histopatológicos no son significativos, como lo demuestra la p calculada, mayor de 0.05.

Tabla # 27. Correlación entre los controles totales y los cambios histopatológicos en pacientes incluidos en el estudio: “Correlación del tratamiento farmacológico erradicador del Helicobacter pylori respecto a los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica”.

HIPOTESIS NULA	PRUEBA	p
La distribución de CONTROLES TOTALES es la misma entre las categorías de CAMBIO	Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes	0,059

Fuente: Datos recolectados en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas FF.AA HE1, analizados por el programa SPSS V22. Realizado por Md. Carolina Guevara y Md. Andrés Guthemberg

DISCUSIÓN

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar si el tratamiento farmacológico de erradicación de *Helicobacter pylori* se asocia con cambios histopatológicos en lesiones pre malignas de la mucosa gástrica. Para lo cual se tomó en cuenta a pacientes con antecedente de infección por la bacteria, que se realizaron controles endoscópicos e histopatológicos en un periodo de 6 años.

Respecto a los cambios que produce el *H. pylori* en la mucosa gástrica, el *World Journal of Gastrointestinal Oncology* menciona que la lesión más frecuente es la MI, 1 de cada 4 pacientes la presenta. (20, 12, 21) En nuestro estudio evidenciamos que la lesión con mayor prevalencia fue la gastritis crónica superficial con 68.4%, respecto al 31.6% de las lesiones con atrofia y metaplasia intestinal, donde 1 de cada 2,4 pacientes la presenta. (Gráfico 19 y 20)

Se ha establecido que la edad de contagio del *H. pylori* ocurre durante la infancia (15,53), es la exposición crónica al bacilo, la que se asocia con mayores cambios en la mucosa gástrica, y a partir de los 40 años estos son evidentes; hecho demostrado en el estudio de Martínez J. Donde encontraron un OR de 1.71 y 1.86 para atrofia y metaplasia intestinal (52), lo que demostramos en nuestro estudio ya que la correlación de los cambios histopatológicos y la edad mostraron asociación. En nuestro estudio el 89.6% de los pacientes fueron mayores de 36 años (Gráfico 13), lo que también concuerda con la bibliografía internacional.

Por otra parte en relación al género, un estudio realizado en Estados Unidos demostró que el sexo más afectado es el femenino. (21) En nuestro estudio no encontramos prevalencias por sexo, ya que la proporción de hombres y mujeres fue de 1.07. (Gráfico 14) y la correlación entre género y presencia de cambios en la mucosa, no mostro ser significativa. (Tabla 19)

En el análisis de otros de los factores sociodemográficos considerados para el estudio, evidenciamos que un 96.5 % de nuestra población era residente en zonas urbanas, de los cuales el 99.4% contaban con servicios básicos (Gráfico17); y un 64.6% tenía educación secundaria (Gráfico 15); pese a que la literatura internacional señala que la mayor prevalencia de pacientes infectados por *H. pylori* son residentes de zonas rurales, que no cuentan con todos los servicios básicos y tienen educación básica. (1, 2,13). Esto puede deberse al sitio en el que se realizó el estudio, que además implica que un 40.8 % de pacientes eran militares, que al momento del control residían en Quito pero sus antecedentes mostraban frecuentes cambios de residencia, que incluyen áreas rurales (8). Respecto a la correlación entre los cambios histopatológicos y estas variables sociodemográficas, no se encontraron asociaciones. (Tablas 20, 21)

Como factor de riesgo dependiente del paciente tomamos en cuenta el grupo sanguíneo, y evidenciamos que el grupo con mayor prevalencia fue el ORH + con 47.7% (Gráfico 18), corroborando la literatura. (2) En nuestro estudio no pudimos contar con toda la información acerca de los grupos sanguíneos, debido a que no se encontraban registrados, ya sea por desconocimiento del paciente o falta del registro por parte del personal médico.

Respecto a la interrogante sobre si el tratamiento farmacológico se asocia a cambios histológicos en la mucosa gástrica, se comprobó que esta relación no era significativa (Tabla 17). Sin embargo, al finalizar los 6 años se evidencio que un 65.5 % no presentaron cambios histopatológicos, un 13.2% mejoro y como dato que llama la atención un 21.3% de los pacientes empeoró. (Gráfico 21) Además, la correlación entre los diagnósticos histopatológicos realizados en el primer año de seguimiento y en el último año, mostraron asociación (Tabla 22), indicándonos que los cambios fueron nulos o mínimos. Para confirmar esta asociación realizamos la prueba de Kruskal-Wallis que mostró que no existe una asociación significativa entre los cambios histopatológicos al cabo de 6 años de seguimiento. (25)

El conceso de Maastricht y el MAPS mencionan que el tratamiento de erradicación puede ser efectivo al mostrar una regresión parcial o detención en la progresión de las lesiones, en los casos de atrofia gástrica en especial, pero no así en la metaplasia intestinal. (7,8) En relación a la progresión de las lesiones, existen evidencias sobre esto en una población China de 3.399 pacientes, donde se encontró una progresión del 4 – 40% (56)

Respecto a los controles realizados, se encontró que la mayoría de los pacientes en el estudio tuvieron un mínimo 2 controles en 6 años de seguimiento (Gráfico 22), lo cual concuerda con los consensos MAPS y Maastricht que recomiendan controles cada 2-3 años. Cabe destacar que la lesión considerada para la realización de estos controles periódicos es atrofia severa. (7, 8)

Se realizaron además las correlaciones entre los diagnósticos histopatológicos y la presencia de *H. pylori*, en el primer y último año de control, y no se encontró asociación, sin embargo el OR indica que existe una probabilidad de 1.158 veces más de presentar lesiones histopatológicas en presencia de *H. pylori*. (Tabla 22, 23, 24) Así lo confirmó el OR para la correlación entre la presencia de cambios histopatológicos y la persistencia de *H. Pylori*. (Tabla 25)

Por último, en nuestro estudio se evidencia un dato de gran interés, en la población estudiada al cabo de 6 años, un 89.1 % de pacientes mostraron persistencia de H. pylori (Gráfico 23), cifra que no hemos podido respaldar con la bibliografía, pero que crea algunas interrogantes sobre el manejo de la infección.

La persistencia de H. pylori evidenciada en el estudio se debe al:

- ¿Fracaso del tratamiento farmacológico?
- ¿A una resistencia antibiótica no descrita?
- ¿A la falta de adherencia al tratamiento por parte de los pacientes?
- ¿A una sobreinfección?

Respuestas que deberán ser respondidas en investigaciones futuras.

RECOMENDACIONES

1. Dados los hallazgos de nuestro estudio recomendamos la estandarización de consensos para los reportes histopatológicos, utilizando sistemas de clasificación más ilustrativos y modernos como el Sistema de OLGA.
2. Recomendamos la realización de pruebas de resistencia antibiótica local en base a cultivos, debido a la persistencia de *H. pylori* en nuestros pacientes pese a la administración de tratamiento erradicador.
3. Recomendamos la realización de una revisión sobre los esquemas antibióticos utilizados en los pacientes, debido a que los resultados obtenidos no pueden determinar si la falta de asociación de cambios histológicos debidos al tratamiento, al esquema antibiótico usado, a una resistencia bacteriana, a una reinfección de los pacientes o a la falta de adherencia al tratamiento por parte de estos.
4. También vemos la necesidad de recomendar la realización de pruebas pos erradicación de la bacteria, ya que hemos podido concluir que durante 6 años de control endoscópico, las lesiones en la mucosa gástrica no presentan cambios significativos; además al ser una prueba no invasiva podría representar un mayor apego al seguimiento por parte de los pacientes. Y de esta manera se podría contemplar la posibilidad de reducción de costos en los exámenes diagnósticos.

CONCLUSIONES

- Los factores sociodemográficos más prevalentes en la población de estudio fueron: grupo etario comprendido entre 36 – 59 años (47.7%), nivel de escolaridad secundaria (64.6%). Predomina la residencia en zona urbana que contaban con todos los servicios básicos 96.55 % y 99.4 % respectivamente. Y la lesión pre maligna más frecuente fue la gastritis crónica superficial con un 68.4%.
- El tratamiento farmacológico de erradicación de *Helicobacter pylori* al parecer no se asocia a la presencia de cambios involutivos, progresivos o ningún cambio histopatológico en lesiones pre malignas gástricas como: atrofia gástrica y metaplasia intestinal. Además se observó que la infección persistente por la bacteria no influye en los cambios de las lesiones pre malignas tras 6 años de seguimiento endoscópico y análisis de biopsia por anatomía patológica. Debe recalarse que no se realizaron pruebas de erradicación; lo que no permite evidenciar el porcentaje de pacientes en los que se erradica la bacteria y el porcentaje que se sobre infectó.
- En el estudio no se logró determinar un tiempo específico para la realización de controles endoscópicos; pero si se puede concluir que en un periodo de 6 años no existieron cambios histopatológicos que ameriten más de dos controles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asturias, P. de, & López, M. (2006). Progresos en el conocimiento de la gastritis crónica y su evolución en el contexto de la lesión precursora de cáncer gástrico. Conganat.cs.urjc.es. Retrieved from <http://conganat.cs.urjc.es/ojs/index.php/conganat/article/viewFile/468/468-2055-1-PB.pdf>
2. Conteduca, V., Sansonno, D., Lauletta, G., Russi, S., Ingravallo, G., & Dammacco, F. (2013). H. pylori infection and gastric cancer: state of the art (review). *International Journal of Oncology*, 42(1), 5–18. doi:10.3892/ijo.2012.1701
3. Am, N., & Am, E. (2012). Cáncer de estómago en la Américas. Retrieved from www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=21596&itemid=270&lang=es
4. Hunt, R. H. (2010). *Helicobacter pylori*. Retrieved from http://www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/es/pdf/guidelines/helicobacter_pylori_en_los_paises_desarrollo.pdf
5. Choi, I. J. (2013). Current evidence of effects of *Helicobacter pylori* eradication on prevention of gastric cancer. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 28(5), 525–37. doi:10.3904/kjim.2013.28.5.525

6. Lahner, E., Bordi, C., Cattaruzza, M. S., Iannoni, C., Milione, M., Delle Fave, G., & Annibale, B. (2005). Long-term follow-up in atrophic body gastritis patients: atrophy and intestinal metaplasia are persistent lesions irrespective of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 22(5), 471–81. doi:10.1111/j.1365-2036.2005.02582.x
7. Malfertheiner, P., Megraud, F., O’Morain, C. a, Atherton, J., Axon, A. T. R., Bazzoli, F., ... Kuipers, E. J. (2012). Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*, 61(5), 646–64. doi:10.1136/gutjnl-2012-302084
8. M. Dinis-Ribeiro, Depart of gastroent, portugese Oncology Institute Porto; M. Areira, Depart of gastrornt Portugese Oncology Inst Coimbra; A.C. de Vries, D. of gastrornt and hepatol E. M. T. N. (2012). Managment of precancerous conditions and lesiond in the stomach (MAPS), 44(1), 74–94. doi:10.1055/s-0031-1291491.Management
9. Debets-Ossenkopp, Y. J. (2002). Characteristics of clinical *Helicobacter pylori* strains from Ecuador. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(1), 141–145. doi:10.1093/jac/dkg023
10. Dunn, B. E., Cohen, H., & Blaser, M. J. (1997). *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Reviews*, 10(4), 720–41. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=172942&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

11. Microbiología, F. De, Electrónica, U. D. M., Costa, U. De, San, R., & Rica, C. (2000). *Helicobacter pylori* : Factores de virulencia , patología y diag-, 11(3), 187–205. Retrieved from <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb001136.pdf>
12. Tashiro, J., Miwa, J., Tomita, T., Matsubara, Y., & Oota, Y. (2007). Gastric Cancer Detected After *Helicobacter Pylori* Eradication. *Digestive Endoscopy*, 19(4), 167–173. doi:10.1111/j.1443-1661.2007.00749.x
13. Khean-Lee Goh, W.-K. C. U. of M. (2013). Epidemiology of *Helicobacter Pylori* and Public Health implicaations, 16(0 1), 1–9. doi:10.1111/j.1523-5378.2011.00874.x.Epidemiology
14. INEC, indicadores de año 2013. (2013). 14. [Www.inec.gob.ec](http://www.inec.gob.ec). Retrieved from http://www.inec.gob.ec/estadisticas/?option=com_content&view=article&id=65&Itemid=35
15. Gómez, N., SALVADOR, A., & Vargas, P. (2004). Seroprevalencia de *Helicobacter pylori* en la población infantil ecuatoriana. *Rev. Gastroenterol. Perú*, 230–233. Retrieved from http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292004000300005&script=sci_arttext
16. CUEVA PATRICIA; YEPEZ, J. (2009). EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER EN QUITO 2003-2005. REGISTRO NACIONAL DE TUMORES. Retrieved from <http://www.solcaquio.org.ec/site/images/stories/rnt/epidemiologia1.pdf>
17. Alberto Serrano, Myrna Candelaria-Hernandez, M. D. (2009). *Helicobacter pylori* y Cancer gastrico, 4, 193–204. Retrieved from <http://incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1272302472.pdf>

18. Figueredo, J. (2003). Infección por *Helicobacter pylori* y enfermedad ulcerosa péptica. *Bvs.sld.cu*, 3(1), 20–24. Retrieved from http://www.bvs.sld.cu/revistas/uni/Vol3_1_03/univ04103.htm
19. Joo, Y.-E., Park, H.-K., Myung, D.-S., Baik, G.-H., Shin, J.-E., Seo, G.-S., Kim, N. (2013). Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *Gut and Liver*, 7(3), 303–10. doi:10.5009/gnl.2013.7.3.303
20. Zullo, A., Hassan, C., Romiti, A., Giusto, M., Guerriero, C., Lorenzetti, R., Tomao, S. (2012). Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 4(3), 30–6. doi:10.4251/wjgo.v4.i3.30
21. Almouradi, T., Hiatt, T., & Attar, B. (2013). Gastric Intestinal Metaplasia in an Underserved Population in the USA: Prevalence, Epidemiologic and Clinical Features. *Gastroenterology Research and Practice*, 2013, 856256. doi:10.1155/2013/856256
22. Puyol, J., Paraíso, A. Del, & Landívar, A. (2006). Tipificación y frecuencia de gastritis crónica con metaplasia intestinal mediante la técnica de GAF-AB. *Conganat.cs.urjc.es*. Retrieved from <http://conganat.cs.urjc.es/ojs/index.php/conganat/article/viewFile/432/432-2006-1-PB.pdf>

23. Suerbaum, S., & Michetti, P. (2002). *Helicobacter pylori* infection. *New England Journal of Medicine*, 1597–1604. Retrieved from <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra020542>
24. Luigiano, C., Ferrara, F., Fagoonee, S., Fabbri, C., Cennamo, V., Virgilio, C., ... Pellicano, R. (2012). Is *Helicobacter pylori* the infectious target to prevent gastric cancer? An interdisciplinary point of view. *Infectious Disorders Drug Targets*, 12(5), 340–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017162>
25. Duell, E., & Travier, N. (2011). Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. ... *Journal of Clinical Nutrition*, 1266–1275. doi:10.3945/ajcn.111.012351. With
26. Lee, Y. Y., & Derakhshan, M. H. (2013). Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer. *Archives of Iranian Medicine*, 16(6), 358–65. doi:013166/AIM.0010
27. Kato, I., Vivas, J., Plummer, M., Lopez, G., Peraza, S., Castro, D., ... Oliver, W. (2004). Environmental Factors in *Helicobacter pylori* -Related Gastric Precancerous Lesions in Venezuela Environmental Factors in *Helicobacter pylori* -Related Gastric Precancerous Lesions in Venezuela, 468–476. Retrieved from <http://cebp.aacrjournals.org/content/13/3/468.full.pdf+html>
28. Sjødahl, K., Lu, Y., Nilsen, T. I. L., Ye, W., Hveem, K., Vatten, L., & Lagergren, J. (2007). Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 120(1), 128–32. doi:10.1002/ijc.22157

29. Tsugane, S. (2005). Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Science*, 96(1), 1–6. doi:10.1111/j.1349-7006.2005.00006.x
30. Patricia Bonequi, Fernando Meneses-Gonzales, P. C. (2014). Risk factors for gastric cancer in Latin-America: a meta-analysis, 24(2), 217–231. doi:10.1007/s10552-012-0110-z.Risk
31. Chajès, V., Jenab, M., & Romieu, I. (2011). Plasma phospholipid fatty acid concentrations and risk of gastric adenocarcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-. *The American Journal ...*, (1), 1–3. doi:10.3945/ajcn.110.005892.Study
32. Lozada, M., & Anselmi, S. (2007). *Helicobacter pylori: un camino al cáncer*. Vitae: Academia Retrieved from <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2592776&orden=156888&info=link>
33. Sugano, K. (2013). Premalignant conditions of gastric cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28(6), 906–11. doi:10.1111/jgh.12209
34. Dixon, M F, Genta RM, Yarley JH, C. P. (1996). Classification and grading of gastritis: the updsted Sydney System. Retrieved from http://pathologydiagnostics.org/userfiles/Classification_and_Grading_of_Gastritis_The_Updated_Sydney_System_txt.pdf

35. Voiosu, T. A., Giurcan, R., Voiosu, A. M., & Voiosu, M. R. (2013). Functional dyspepsia today. *Mædica*, 8(1), 68–74. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3749766&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
36. Serra, S., Szentgyorgyi, E., & Vajpeyi, R. (2013). Gastric biopsies : The gap between evidence-based medicine and daily practice in the management of gastritis *Helicobacter pylori* infection, 27(10), 25–30.
37. Anquela, J. M. S., Mart, A. B., Yeregui, J. M. A., & Arregui, G. O. (2005). PATOLOGÍA GÁSTRICA : Lesiones precursoras de cáncer gástrico. Revisión. 1–29. Retrieved from [file:///C:/Users/Caro/Dropbox/TESIS/Nueva busuqeda bibliografica/congreso histopatologico.pdf](file:///C:/Users/Caro/Dropbox/TESIS/Nueva%20busuqeda%20bibliografica/congreso%20histopatologico.pdf)
38. Rugge, M., Pennelli, G., Pillozzi, E., Fassan, M., Ingravallo, G., Russo, V. M., & Di Mario, F. (2011). Gastritis: the histology report. *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 43 Suppl 4, S373–84. doi:10.1016/S190-8658(11)60593-8
39. Rugge, M., Correa, P., Di Mario, F., El-Omar, E., Fiocca, R., Geboes, K. Vieth, M. (2008). OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 40(8), 650–8. doi:10.1016/j.dld.2008.02.030

40. Angulo, J., & Link, O. (2009). Concordancia en el diagnóstico de atrofia gástrica entre patólogos según el sistema OLGA. Retrieved from http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=13149893&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=288&ty=164&accion=L&origen=gastro-mexico&web=www.revistagastroenterologiamexico.org/&lan=es&fichero=288v74n02a13149893pdf001.pdf
41. Szabo, I., Cseko, K., Czimmer, J., & Mozsik, G. (2013). Diagnosis of Gastritis—Review from Early Pathological Evaluation to Present Day Management, (1854), 3–20. Retrieved from <http://www.intechopen.com/books/current-topics-in-gastritis-2012/diagnosis-of-gastritis-review-from-early-pathological-evaluation-to-present-day-management>
42. Garg, B., Sandhu, V., Sood, N., Sood, A., & Malhotra, V. (2012). Histopathological analysis of chronic gastritis and correlation of pathological features with each other and with endoscopic findings. *Polish Journal of Pathology : Official Journal of the Polish Society of Pathologists*, 63(3), 172–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23161233>
43. Lunet, N., Valbuena, C., Carneiro, F., Lopes, C., & Barros, H. (2006). Antioxidant vitamins and risk of gastric cancer: a case-control study in Portugal. *Nutrition and Cancer*, 55(1), 71–7. doi:10.1207/s15327914nc5501_9

44. Sachs, G., & Scott, D. R. (2012). *Helicobacter pylori*: Eradication or Preservation. *F1000 Medicine Reports*, 4(April), 7. doi:10.3410/M4-7
45. Bc, H. P., & Ou, W. E. I. C. Y. (2001). Re : Chemoprevention of Gastric Dysplasia : Randomized Trial of Antioxidant Supplements and Anti- *Helicobacter pylori* Therapy We congratulate Dr . Correa and his, 93(7), 559–560.
46. Wroblewski, L. E., Peek, R. M., & Wilson, K. T. (2010). *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(4), 713–39. doi:10.1128/CMR.00011-10
47. Fuccio, L., Zagari, R. M., Minardi, M. E., & Bazzoli, F. (2007). Systematic review: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 25(2), 133–41. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.03183.x
48. Hirota, W. K., Zuckerman, M. J., Adler, D. G., Davila, R. E., Egan, J., Leighton, J. a, ... Faigel, D. O. (2006). ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal Endoscopy*, 63(4), 570–80. doi:10.1016/j.gie.2006.02.004
49. Mansour-Ghanaei, F., Joukar, F., Soati, F., Mansour-Ghanaei, A., & Atrkar-Roushan, Z. (2013). Outcome of intestinal metaplasia in gastric biopsy of patients with dyspepsia in Guilan Province, North Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 14(6), 3549–54. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23886143>

50. González, C. a, Pardo, M. L., Liso, J. M. R., Alonso, P., Bonet, C., Garcia, R. M., ... Sanz-Anquela, J. M. (2010). Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 127(11), 2654–60. doi:10.1002/ijc.25273
51. Feng, R. E., Hsing, W., Hu, C., & Ching, C. K. (2004). Helicobacter pylori Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China, 291(2), 187–194. Retrieved from <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=197985>
52. Martínez, J. (2007). La gastritis crónica atrófica corporal y la edad; The corporal atrophic chronic gastritis and the age. *Rev. Colomb. ...*, 17–22. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572007000100005&script=sci_arttext
53. Roldán, M. V. (2011). Gastritis y gastropatías. *Rev. Gastroenterol. Perú*, 8(2), 62–68. doi:10.1016/S0304-5412(00)70013-8
54. Martínez, J. (2007). La gastritis crónica atrófica corporal y la edad; The corporal atrophic chronic gastritis and the age. *Rev. Colomb. ...*, 17–22. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572007000100005&script=sci_arttext
55. Hernández, F. (1990). HELICOBACTER Y BACTERIAS CURVADAS ASOCIADAS CON, 49–56.

ANEXOS

ANEXO # 1 SCORE GRAFICO DE ATROFIA GÁSTRICA SEGÚN EL SISTEMA DE OLGA.

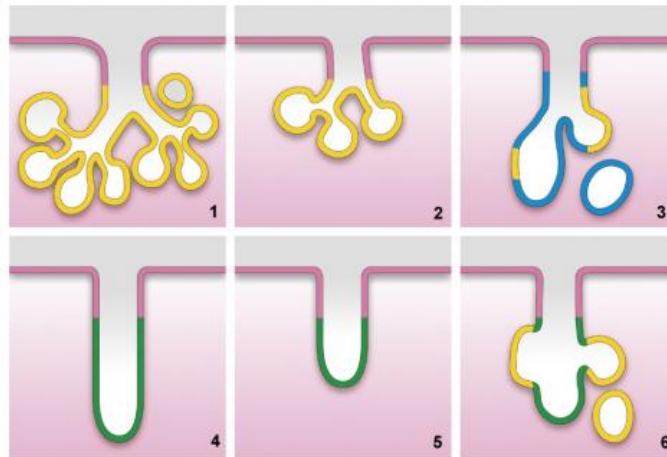
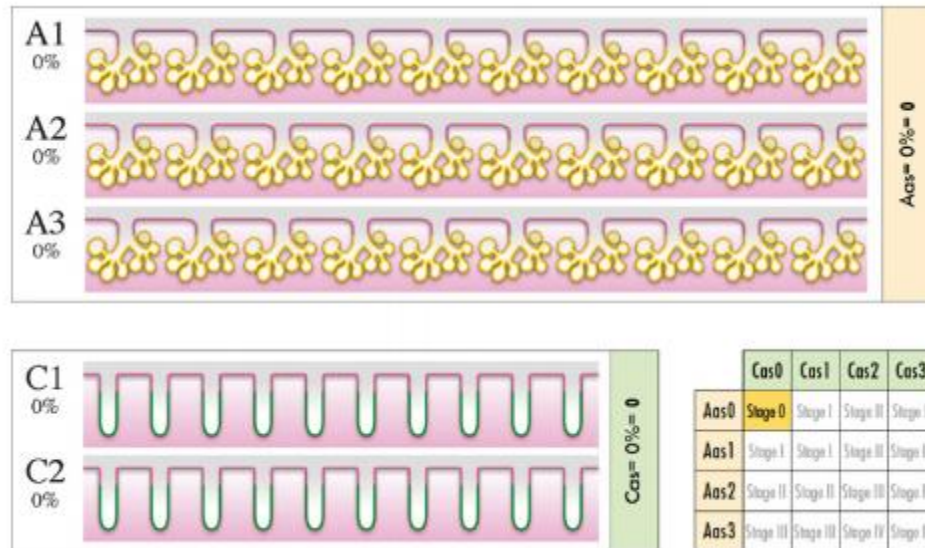


FIGURA 1. NORMALIDAD DE UNIDADES GLANDULARES DEL ESTÓMAGO		
1	Glándula mucosecretora normal	La estructura glandular consiste en células mucosecretoras (línea amarilla). En esta como en todas las estructuras glandulares, tanto la capa superficial como la zona proliferativa están representadas con la línea rosada.
2	Atrófia no metaplásica en una glandula mucosecretora	El número de glándulas en bobina están disminuidas y el perfil glandular se vuelve simple (encoje) y no llega al fondo de la capa mucosa.
3	Atrófia metaplásica (metaplasia intestinal)	El perfil glandular se simplifica, y luce como una cripta intestinal (epitelio intestinal esta representado por la línea azul).
4	Glándula oxintica normal	Representado por la línea verde.
5	Atrófia no metaplásica de glandula oxintica	El perfil de la glándula es más corto (encogido) y la estructura tubular no llega al fondo de la capa mucosa.
6	Metaplasia pseudopilorica en la glandula oxintica	En las células parietales y principales (línea verde) son reemplazadas por epitelio mucosecretor (línea amarilla, como en las glándulas antrales). La intestinalización de las glándulas oxinticas nativas es similar a la estructura de las glándulas mucosecretoras (ver figura 3)

Fuente: 38, 39, 40.

FIGURA 2. IMAGEN DE LAS 5 BIOPSIAS (3 DEL COMPARTIMIENTO MUCOSECRETOR Y 2 DEL OXINTICO) TODAS DE GLÁNDULAS NORMALES.



Fuente: 38, 39, 40.

Se muestra la mucosa gástrica normal del antro y cuerpo.

Cada línea de la imagen representa una muestra de biopsia y esta rotulada de acuerdo al sitio de origen (antral/angular = A, cuerpo = C) e incluye 10 unidades glandulares.

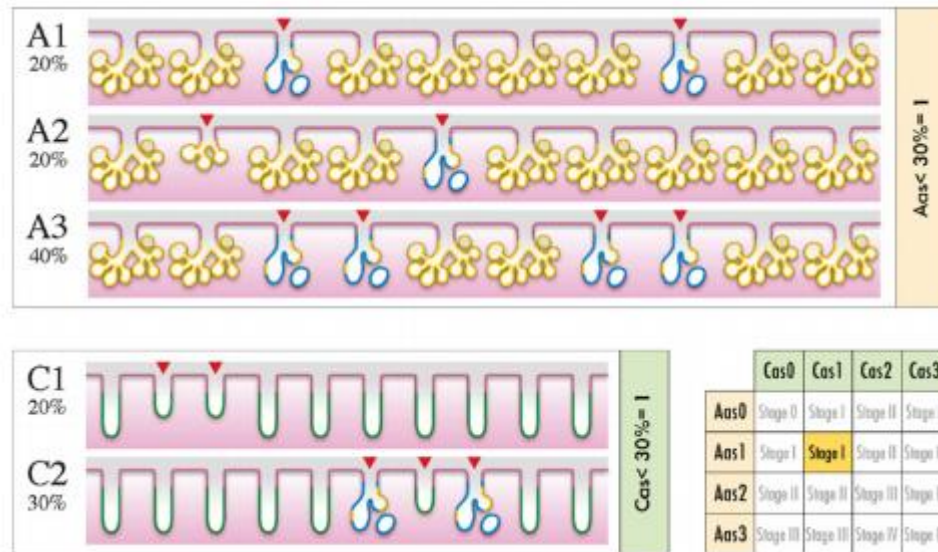
Cualquier signo de inflamación (linfocitos, plasmocitos, granulocitos) no es tomado en cuenta.

El porcentaje dado en la columna izquierda se refiere al porcentaje de glándulas atróficas en un solo nivel de biopsia (en esta imagen el nivel de atrofia es 0 para todas las biopsias).

La prevalencia total de atrofia se señala en el cuadro de la derecha, donde se puede distinguir entre las biopsias de antro y cuerpo.

En la esquina inferior derecha se encuentra el cuadro de estadificación de OLGA, donde el estadio OLGA está dado, en este caso es igual a 0.

FIGURA 3. SCORE OLGA I.



Fuente: 38, 39, 40.

Se muestra el escore de atrofia en cada nivel de biopsia antral/angular (las glándulas atroficas están identificadas por un marcador rojo): A1 = 20%, A2 = 20% and A3 = 40%.

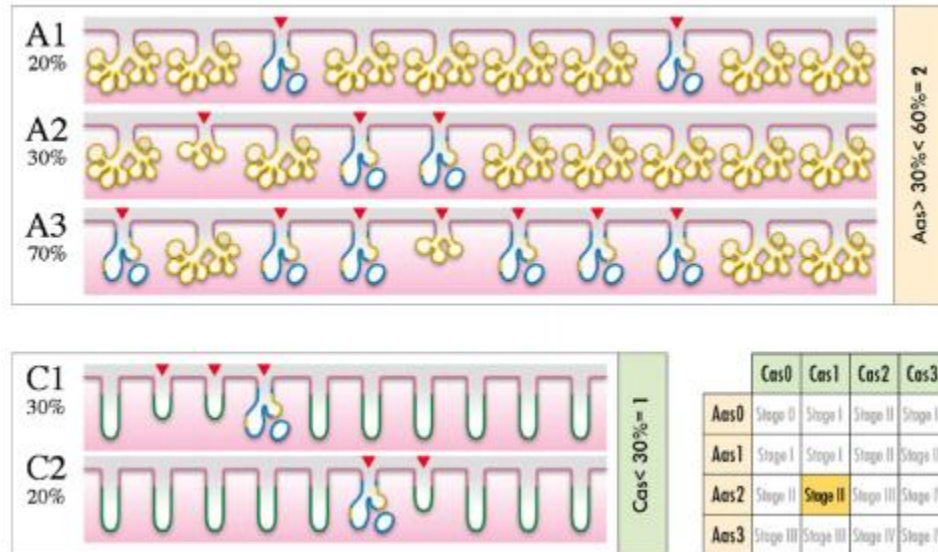
Indicando la atrofia total en la sección superior correspondiente al antro, se divide 80 (=20 + 20 + 40) para 3 (el número de biopsias antrales consideradas), donde la prevalencia final es 27% (menor que 30) lo que da un score de 1.

Indicando el score de atrofia en el compartimiento correspondiente a las biopsias de cuerpo (glándulas atroficas están señaladas por un marcador rojo) C1 = 20%; C2 = 30%.

Indicando la atrofia total en la sección inferior correspondiente al cuerpo, se divide 50 (=20 + 30) para 2 (el número de biopsias antrales consideradas), donde la prevalencia final es 25% (menor que 30) lo que da un score de 1.

Combinando los scores para el antro (score de atrofia antral (Aas)=1) y de cuerpo (score de atrofia de cuerpo (Cas)=1) da un igual a un estadio de OLGA=1, señalado en la tabla inferior derecha.

FIGURA 4. SCORE OLGA II.



Fuente: 38, 39, 40.

Se muestra el escore de atrofia en cada nivel de biopsia antral/angular (las glándulas atróficas están identificadas por un marcador rojo): A1 = 20%, A2 = 30% and A3 = 70%.

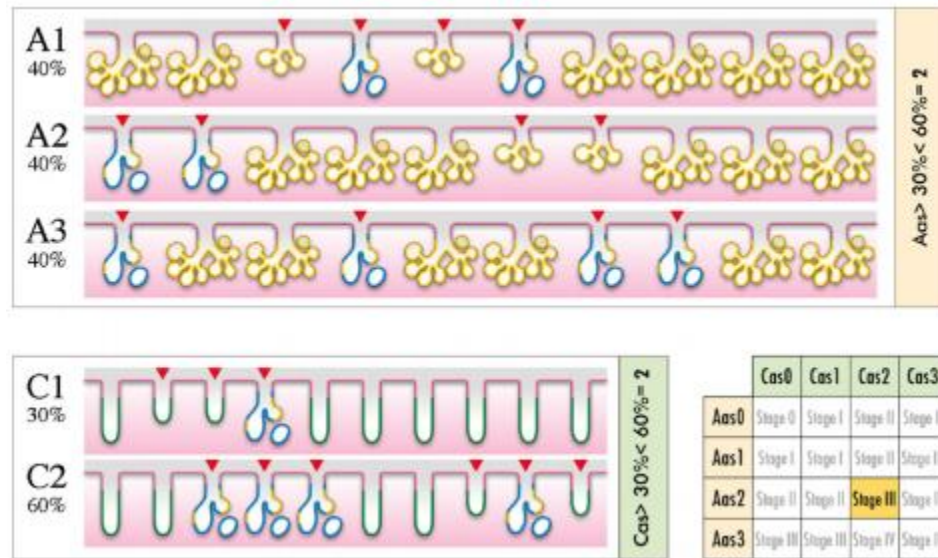
Indicando la atrofia total en la sección superior correspondiente al antro, se divide 120 (=20 + 30 + 70) para 3 (el número de biopsias antrales consideradas), donde la prevalencia final es 40% (mayor 30%) menor que 60% lo que da un score de 2.

Indicando el score de atrofia en el compartimiento correspondiente a las biopsias de cuerpo (glándulas atróficas están señaladas por un marcador rojo) C1 = 30%; C2 = 20%.

Indicando la atrofia total en la sección inferior correspondiente al cuerpo, se divide 50 (=30 + 20) para 2 (el número de biopsias antrales consideradas), donde la prevalencia final es 25% (menor de 30) lo que da un score de 1.

Combinando los scores para el antro (score de atrofia antral (Aas)=2) y de cuerpo (score de atrofia de cuerpo (Cas)=1) da un igual a un estadio de OLGA=2, señalado en la tabla inferior derecha.

FIGURA 5. SCORE OLGA III.



Fuente: 38, 39, 40.

Se muestra el escore de atrofia en cada nivel de biopsia antral/angular (las glándulas atróficas están identificadas por un marcador rojo): A1 = 40%, A2 = 40% and A3 = 40%.

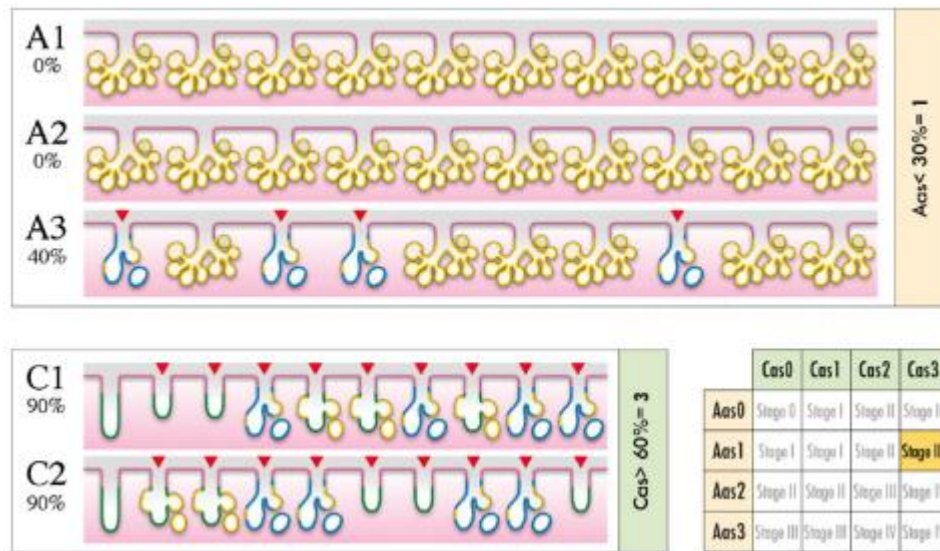
Indicando la atrofia total en la sección superior correspondiente al antro, se divide 120 (=40 + 40 + 40) para 3 (el número de biopsias antrales consideradas), donde la prevalencia final es 40% (mayor de 30% menor de 60%) lo que da un score de 2.

Indicando el score de atrofia en el compartimiento correspondiente a las biopsias de cuerpo (glándulas atróficas están señaladas por un marcador rojo) C1 = 30%; C2 = 60%.

Indicando la atrofia total en la sección inferior correspondiente al cuerpo, se divide 90 (=30 + 60) para 2 (el número de biopsias antrales consideradas), donde la prevalencia final es 45% (mayor de 30% menor de 60%) Lo que da un score de 2.

Combinando los scores para el antro (score de atrofia antral (Aas)=2) y de cuerpo (score de atrofia de cuerpo (Cas)=2) da un igual a un estadio de OLGA=2, señalado en la tabla inferior derecha. El estado de H. pylori identificado mediante tinción especial debe ser reportado.

FIGURA 6. SCORE OLGA III SUGESTIVO DE AUTOINMUNIDAD.



Fuente: 38, 39, 40.

Se muestra el escore de atrofia en cada nivel de biopsia antral/angular (las glándulas atróficas están identificadas por un marcador rojo): A1 = 0%, A2 = 0% and A3 = 40%.

Indicando la atrofia total en la sección superior correspondiente al antro, se divide 40 (= 0 + 0 + 40) para 3 (el número de biopsias antrales consideradas), donde la prevalencia final es 13% (menor que 30%) lo que da un score de 1.

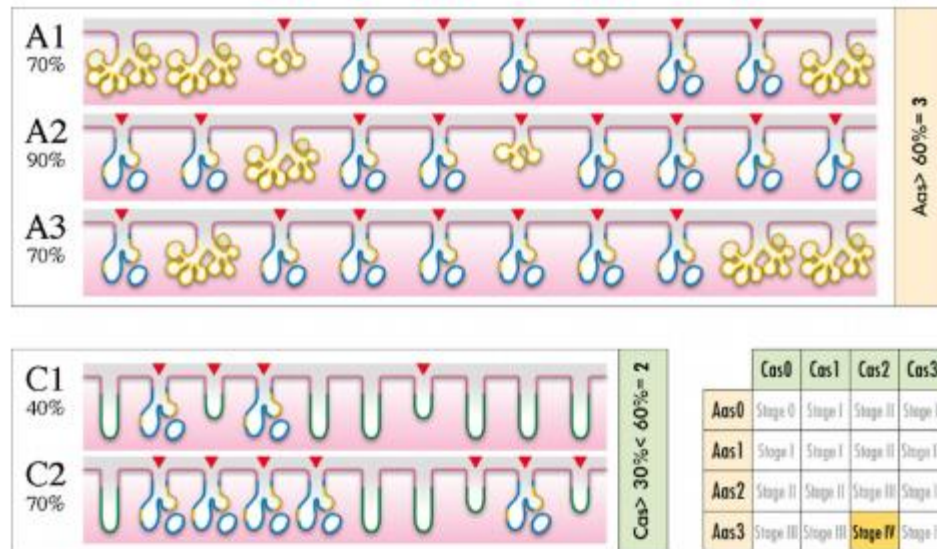
Indicando el score de atrofia en el compartimiento correspondiente a las biopsias de cuerpo (glándulas atróficas están señaladas por un marcador rojo) C1 = 90%; C2 = 90%.

Indicando la atrofia total en la sección inferior correspondiente al cuerpo, se divide 180 (=90 + 90) para 2 (el número de biopsias antrales consideradas), donde la prevalencia final es 90% (mayor que 60) Lo que da un score de 3.

Combinando los scores para el antro (score de atrofia antral (Aas)=1) y de cuerpo (score de atrofia de cuerpo (Cas)=3) da un igual a un estadio de OLGA=3, señalado en la tabla inferior derecha. El estado de *H. pylori* identificado mediante tinción especial debe ser

reportado. En este caso el patrón de gastritis atrófica (atrofia predominante en el cuerpo) debe sugerir una etiología autoinmune.

FIGURA 7. SCORE DE OLGA IV.



Fuente: 38, 39, 40.

Se muestra el escore de atrofia en cada nivel de biopsia antral/angular (las glándulas atróficas están identificadas por un marcador rojo): A1 = 70%, A2 = 90% and A3 = 70%.

Indicando la atrofia total en la sección superior correspondiente al antro, se divide 230 (= 70 + 90 + 70) para 3 (el número de biopsias antrales consideradas), donde la prevalencia final es 77% (mayor que 60%) lo que da un score de 3.

Indicando el score de atrofia en el compartimiento correspondiente a las biopsias de cuerpo (glándulas atróficas están señaladas por un marcador rojo) C1 = 40%; C2 = 70%.

Indicando la atrofia total en la sección inferior correspondiente al cuerpo, se divide 110 (=40 + 70) para 2 (el número de biopsias antrales consideradas), donde la prevalencia final es 55% (>30% < 60%) lo que da un score de 2.

Combinando los scores para el antro (score de atrofia antral (Aas)=3) y de cuerpo (score de atrofia de cuerpo (Cas)=2) da un igual a un estadio de OLGA4, señalado en la tabla inferior derecha. El estado de *H.pylori* identificado mediante tinción especial debe ser reportado.

ANEXO # 2. SCORE DE ATROFIA GÁSTRICA SEGÚN OLGA.

Atrophy Score		Corpus			
		No Atrophy (score 0)	Mild Atrophy (score 1)	Moderate Atrophy (score 2)	Severe Atrophy (score 3)
A n t r o p h y	No Atrophy (score 0) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	Mild Atrophy (score 1) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	Moderate Atrophy (score 2) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	Severe Atrophy (score 3) (including <i>incisura angularis</i>)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Fuente: Rugge, M., Pennelli, G., Pilozi, E., Fassan, M., Ingravallo, G., Russo, V. M., & Di Mario, F. (2011). Gastritis: the histology report. *Digestive and Liver Disease : Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 43 Suppl 4, S373–84. doi:10.1016/S190-8658(11)60593-8

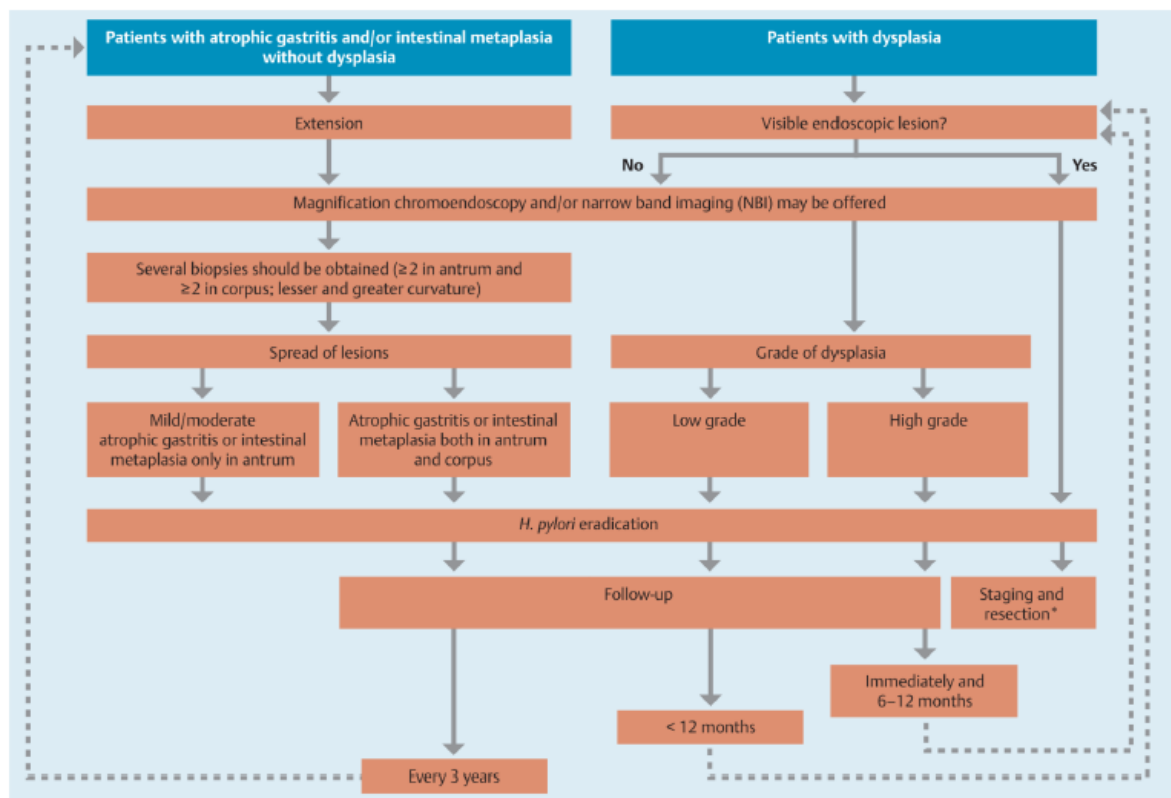
ANEXO#3. CLASIFICACIÓN DE LA GASTRITIS CRÓNICA SEGÚN EL CONCESO DE SÍDNEY ACTUALIZADO.

Tipo	Factores etiológicos	Sinónimos
No atrófica	H. pylori ¿Otros?	Superficial Antral difusa Folicular Hipersecretora Tipo B
Atrófica Autoinmune	Autoinmunidad	Corporal difusa Asociada a anemia perniciosa Tipo A
Multifocal	H. pylori Dieta ¿Factores ambientales?	Ambiental Metaplásica Tipo AB
Formas especiales Gastritis química	Irritación química Bilis AINE	Reactiva De reflujo AINE
Por irradiación Linfocítica	Irradiación ¿Idiopática? Mecanismo inmune Gluten Farmacos ¿H. pylori?	Varioliforme (endoscópica) Asociada a enfermedad celíaca
Granulomatosa no infecciosa	Enfermedad de Crohn Sarcoidosis Síndrome de Wegener Cuerpos extraños	Granulomatosa
Eosinofílica	Alergia alimentaria ¿Otras alergias?	Alérgica
Otras gastritis infecciosas	Bacterias Virus Hongos Parásitos	Flemonosa

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Fuente: Roldán, M. V. (2011). Gastritis y gastropatías. Rev. Gastroenterol. Perú, 8(2), 62–68. doi:10.1016/S0304-5412(00)70013-8

ANEXO#4 ALGORITMO DE MANEJO DE LESIONES PRE MALIGNAS GÁSTRICAS.



Fuente: Angulo, J., & Link, O. (2009). Concordancia en el diagnóstico de atrofia gástrica entre patólogos según el sistema OLGA. Retrieved from http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13149893&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=288&ty=164&accion=L&origen=gastromexico&web=www.revistagastroenterologiamexico.org/&lan=es&fichero=288v74n02a13149893pdf001.pdf