

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNAN MANAGUA
HOSPITAL ESCUELA ALEMAN NICARAGUENSE



TEMA: Determinar la presencia de *Helicobacter Pylori* en biopsias de mucosa gástrica teñidas con el método de GIEMSA atendidos en el del Hospital Alemán Nicaragüense periodo de Julio a Septiembre del año 2012.

Autora: Fabiola María Zapata Salinas
Médico Residente de 4 año de Cirugía.

Tutor: Dr. Rafael Román
Medico y Cirujano
Cirujano General y endoscopista

Asesor metodológico: Dra. Alicia Rivas

Dedicatoria

A Dios por ponerme obstáculos difíciles en la vida pero acompañándome y aguantando el peso de los mismos para lograr terminar con éxito la ardua tarea de la vida.

En este trabajo he invertido tiempo valioso del cual le he quitado a mi hijo, por lo cual se lo dedico al gran amor de mi vida mi primogénito.

A mi madre por ser siempre un ejemplo a seguir por su ternura, lealtad y entrega a sus hijos.

Agradecimiento

Les agradezco a todos los pacientes pues gracias a su colaboración logre finalizar el estudio.

Al Dr. Rafael Román por brindarme tiempo e información valiosa para terminar esta investigación.

A todas aquellas personas que me ayudaron con la recolección de la información personal de endoscopia, estadística y patología.

Opinión del tutor

En el Hospital Alemán Nicaragüense se encuentra el centro Nacional de endoscopia por lo que se atiende a una gran cantidad de pacientes tanto de la institución como de otras instituciones de todo el país.

A pesar de que existen múltiples dificultades para el procesamiento de las biopsias en general de todos los pacientes, los patólogos y endoscopista hacen un gran esfuerzo para que se les logre dar una respuesta positiva a la población que demanda de nuestro servicio.

Considero que este trabajo realizado por la Dra. Fabiola María Zapata es de gran relevancia, ya que actualmente la infección por *Helicobacter pylori* se considera una pandemia y además para conocer la frecuencia de la infección en nuestro hospital en la actualidad.

Dr. Rafael Román

Médico especialista en Cirugía General, Endoscopista

Índice

Introducción.....	1
Antecedentes.....	2
Justificación.....	4
Planteamiento del problema.....	5
Objetivos.....	6
Material y método.....	7
Marco Teórico.....	10
Resultados , Análisis y discusión.....	54
Conclusiones.....	56
Recomendaciones.....	57
Bibliografía.....	58
Anexos.....	60

Introducción

La prevalencia mundial de la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es aproximadamente del 80 al 90% en la población, donde cerca del 3% de los individuos presentará, en algún momento de su vida sintomatología atribuible a dicha infección, tales como gastritis, úlcera péptica, cáncer o linfoma gástrico.

Es una bacteria que cohabita con el [hombre](#) desde hace millones de años y presenta un peculiar modelo de infección "a bajo ruido" y prolongada que puede extenderse durante toda la vida. En este orden de ideas, cada vez se fortalece más el nexo entre [el cáncer](#) gástrico y la infección por *H. pylori*, llegando a plantear la erradicación indiscriminada o la vacunación de la población en zonas de alto riesgo de cáncer gástrico.

Aunque no se ha podido demostrar que esta bacteria produzca sustancias carcinógenas lesivas directamente sobre la mucosa del estómago, se sabe que estarían implicados diversos mecanismos indirectos que actuarían sobre la mucosa gástrica durante la infección. Esto ha estimulado la búsqueda de los cofactores para la progresión de la infección de *H. pylori* a la oncogénesis gástrica. En junio de 1994, la Agencia Internacional para [la Investigación](#) sobre el Cáncer, perteneciente a [la Organización](#) Mundial de la Salud, declara que la bacteria es un carcinógeno de primera [clase](#), lo que lo sitúa entre los agentes tumor génicos más peligrosos .

Entre los principales determinantes de patogenicidad de *H. pylori* pueden mencionarse: urea, flagelos, adhesinas, catalasa, [proteínas](#) del shock térmico, mucinasas y fosfolipasas, citotoxina A , toxina vacuolizante.

La patogenicidad y la [evolución](#) clínica que exhiben las cepas bacterianas difieren, y se han observado amplias variaciones en el [comportamiento](#) de la infección según las regiones geográficas en que ocurren. Según lo indicado por [datos](#) epidemiológicos la incidencia de cáncer gástrico varía según el área

geográfica en relación con [exposición](#) a factores medio ambientales como [tabaco](#), [alcoholismo](#), factores genéticos, dieta, entre otros.

Algunos estudios sugieren que el fumar cigarros puede incrementar el riesgo de *H. pylori* y puede desacelerar la curación de las úlceras pépticas. Tomar bebidas ácidas como jugos de frutas y consumir [alimentos](#) y bebidas que contengan [cafeína](#) puede causar irritación del estómago e incrementar la [producción](#) de ácido estomacal. Esto puede volverlo más susceptible a la infección por *H. pylori*. El [alcohol](#) en grandes cantidades puede irritar su estómago. Se ha encontrado que los AINES (aspirina) pueden incrementar el riesgo de úlceras pépticas. Estos medicamentos son responsables de al menos la mitad de todas las úlceras pépticas en la población.

El reto actual en el ámbito de la salud está en fijar las condiciones dietéticas y el estilo de vida para disminuir el riesgo de enfermedades que puedan ser secundarias a la infección por *H. pylori*.

Antecedentes

Desde que los investigadores australianos Barry Marshall patólogo – biólogo y Robín Warren gastroenterólogo clínico en 1982 identificaron y cultivaron a la bacteria, a nivel internacional existen numerosos estudios en relación a *Helicobacter Pylori* como factor etiopatogenico indiscutible para ocasionar dispepsia, gastritis, ulceras duodenales y gástricas, procesos linfoproliferativos parecidos a los Linfomas e incluso ser un factor facilitador de Adenocarcinoma.

Esta bacteria encubierta por Warren y Marshall, ocupara un papel protagónico en el interés progresivo de investigadores de todo el mundo , en diversos campos :clínico, bacteriológico, anatomía patológico, epidemiológico, farmacológico, inmunológico, genético, como lo demuestra el hecho de que basta solicitar en un servidor de internet información sobre las palabras *Helicobacter pylori* , para que la respuesta inmediata sea de miles de publicaciones en los últimos 25 años.

El descubrimiento mencionado, dado a conocer por la revista LANCET, en donde su cuerpo editorial se interesa por el hecho fundamental y con base científica, de que por primera vez se tuvieran las evidencias e que las gastritis y las ulceras pépticas , pudieran tener una etiología infecciosa y por supuesto recibir tratamiento con antibióticos . Esta posibilidad al inicio no fue aceptada fácilmente ya que desde el principio del siglo XIX, se asocio a la enfermedad ulcerosa péptica gastroduodenal , a factores etiopatogenico directos o primarios como el acido gástrico en pacientes hipersecretores y al estrés vinculado a una vida angustiante dando forma a teorías psicomaticas y factores secundarios como el alcohol, tabaquismo , medicamentos , alimentos irritantes café , personalidad y predisposición familiar ulcero génica , pero antes de 1982 no se pensó en la etiología bacteriana .

Pero los investigadores australianos, no solo dieron un papel protagónico a la bacteria *Helicobacter pylori*, sino que también se lo dieron a la mucosa gástrica en relación a sus funciones secretoras , hormonales y nerviosas con la producción del acido clorhídrico en situaciones normales , de hipersecreción y las formas de

disminuirlos . las investigaciones llevaron a sus autores a tres premios Nobel, uno a principios del siglo XX en 1904 a I:P:Pavlov. Estimulación neuro-refleja de la secreción del ácido gástrico.

Actualmente se conoce que el *Helicobacter pylori* es el responsable de la infección bacteriana crónica más común en el mundo , estimándose que la prevalencia esta por arriba del 50 %, y aun cuando este microorganismo está presente en gran parte de la población mundial , no se ha podido considerar como microbiota habitual , por el hecho de que su presencia siempre produce una respuesta inflamatoria en grado variable de los infectados , lo que representa un verdadero problema de salud , que es diferente para países desarrollados con prevalencias que varían 5-10 % en comparación con las reportadas en países de desarrollo con cifras que alcanzan un 90 % , como es el caso de los países de África y de Latinoamérica . En relación a estas diferencias los factores que más se mencionan son el nivel socioeconómico y el de salud ambiental.

En Nicaragua se han efectuado numerosos estudios en relación al *Helicobacter pylori*, enfocados a determinar su erradicación, prevalencia y la asociación entre este y ciertas patologías gástricas.

Roa Traña en 1994, realizó un estudio sobre *Helicobacter* asociado a patologías de la mucosa gástrica, encontrando que el *Helicobacter* se asocio en un 100% con pólipos hiperplásicos, 66.6% con úlceras gástricas y 52.5% con gastritis crónica.

Rivas Alfaro 1995 sobre la asociación entre *Helicobacter* y ciertas patologías gástricas donde el 51 % del total de pacientes con gastritis eran positivos para *Helicobacter* y las patologías más frecuentes eran gastritis y úlcera péptica.

Mejía Castro 1996 realizó un estudio sobre endoscopia y prevalencia de *Helicobacter* en pacientes pediátricos donde se obtuvo una prevalencia del 77 % y el hallazgo endoscópico más relevante fue gastritis.

Arce Valle 1997 prevalencia de *Helicobacter* y su asociación con gastritis, el 82,5% de los pacientes de estudio eran positivos para *Helicobacter*.

Venegas Borge 1997 prevalencia de Helicobacter en biopsias gástricas , los pacientes de 18 años ya estaban afectados en un 100% por Helicobacter , el sexo más afectado el masculino 59% , gastritis fue la patología mas asociada con un 64.4 %.

Urbina Martínez 1998 a 1999 sobre la frecuencia de infección por Helicobacter en pacientes con gastritis y úlceras pépticas , del total de pacientes 63,8% presentaron infección por Helicobacter de los cuales el 53,2 % fueron mujeres , factores asociados el alcoholismo 36%, AINES 7% y gastritis .

Rahbar Ashkan 2002 -2003 realizo un estudio de prevalencia del Helicobacter en pacientes pediátricos con dolor abdominal recurrente donde se obtuvo una prevalencia 71% y el hallazgo endoscópico más relevante fue gastroduodenitis .

Bonilla Mora 2005 prevalencia de Helicobacter por el test de ureasa en pacientes con gastritis y ulcera péptica encontrando que la infección por Helicobacter es más frecuente a medida que aumenta la edad, con la prevalencia del 70%, y la gastritis fue el diagnostico endoscópico mas asociado a la infección por Helicobacter.

Reyes Ramírez Francisco 2005 realizo un estudio retrospectivo sobre prevalencia de Helicobacter en pacientes endoscópicamente normales, encontrando que el grupo de edad más afectado 20-40 años 52% en los cuales en el 84.6 % identificaron Helicobacter, test de ureasa fue positivo 82% de los pacientes y el diagnostico histopatológico más frecuente fue la gastritis crónica 70 %, en los cuales se identifico Helicobacter en 91%.

Alvarado Paiz 2009 identificación de Helicobacter utilizando tinción de Giemsa en biopsias de mucosa gástrica en las que se había hecho el diagnostico histopatológico con tinción de hematoxilina eosina encontrando diferencias significativas en los diagnósticos coeficiente kappa 0.20.

Justificación

En nuestro país existen varios estudios que determinan la prevalencia de colonización de *Helicobacter Pylori* en la población adulta; su asociación con patologías gástricas y su erradicación, pero en este Hospital no se encuentran registros ni estudios que demuestre el comportamiento de dicha bacteria en los pacientes a los que se les ha indicado endoscopias por síntomas gástricos y en los que se diagnosticara con tinción de Giemsa. Lo que pretendemos es identificar la proporción de pacientes infectados por *Helicobacter Pylori* en nuestro hospital.

Planteamiento del problema

Existe un alto porcentaje de consultas generales por patología gástricas en el Hospital Alemán Nicaragüense, sin un diagnóstico bien establecido y a los cuales no se les ha realizado estudio endoscópico ni se ha demostrado la presencia de *Helicobacter Pylori* en la mucosa gástrica, implicando más gastos a los pacientes y al sistema de salud por tratamiento inadecuado. Por lo que planteamos identificar *Helicobacter Pylori* y el diagnóstico histopatológico con el método de Giemsa para minimizar los falsos positivos y así suministrar información valiosa para la oportuna intervención.

Objetivo General

Determinar la presencia de infección por *Helicobacter Pylori* en biopsias de mucosa gástrica teñidas con el método de GIEMSA en pacientes del Hospital Alemán Nicaragüense periodo de Julio a Septiembre del año 2012.

Objetivos específicos

1. Mencionar los datos biológicos y demográficos de los pacientes a estudio
2. Determinar el sitio anatómico de la mucosa gástrica más afectado por infección positiva con *Helicobacter Pylori* con tinción de Giemsa
3. Establecer la frecuencia de infección por *Helicobacter Pylori*
4. Describir los hallazgos endoscópicos e histopatológico ante la presencia de *Helicobacter Pylori* con el Método de Giemsa (mucosa normal, gastritis crónica superficial, gastritis crónica difusa, gastritis crónica folicular, otras.)

Material y método

Tipo de estudio: descriptivo de cohorte transversal

El universo: del presente estudio comprendió a todos aquellos pacientes que acudieron a consulta a los que se le realizaron gastroscopias y se les tomo biopsias gástricas fijados con formol 10 % llevadas al laboratorio de patología Hospital Alemán Nicaragüense, para establecer el diagnostico histopatológico y la presencia de Helicobacter Pylori. el período de Julio a Septiembre del año 2012 .

Muestra: se seleccionó una muestra (N) aleatoria simple, de 104 pacientes adultos que presentaron síntomas dispépticos. Muestra por conveniencia.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes atendidos en el Hospital Alemán Nicaragüense ya sea por consulta externa o pacientes hospitalizados en el periodo de estudio.
2. Gastroscopias en las cuales se les indica biopsias
3. Lamina de biopsia gástrica teñida con tinción de Giemsa.
4. Expediente clínico completo en el cual se encuentren resultados de las gastroscopias y biopsias.

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes de otras unidades de Salud que se les realiza Gastroscopia en el Alemán Nicaragüense.
2. Pacientes a los que se les realizo gastroscopia pero no se le indica biopsia
3. Biopsias gástricas teñidas con cualquier otro método de tinción
4. Expedientes incompletos y que no se logren encontrar los resultados de las biopsias en archivo.

Recolección y procesamiento de muestras

Posteriormente, previa anestesia local y sedación consciente, el médico gastroenterólogo realizó una gastroscopia utilizando un equipo de video endoscopia digestiva marca Olympus ® modelo CV-160 con gastroscopio tipo GIF-130. Se obtiene muestra de mucosa gástrica, las cuales se extrajeron de la pinza con una aguja estéril para cada una y se colocó en tubos con Formaldehído al 10% para posterior estudio histopatológico, el cual fue realizado mediante coloración de Giemsa se determinó la presencia del *H. pylori*.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 10.0. Se realizó análisis descriptivo para conocer las frecuencia de infección por *H. pylori* en las muestras estudiadas. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes

Variables de Estudio:

Edad

Sexo

Procedencia

Sitio de toma de muestra

Detección de la bacteria Helicobacter Pylori

Diagnostico endoscópico

Diagnostico Histopatológico (mucosa normal, gastritis crónica superficial, gastritis crónica difusa, gastritis crónica folicular, otras).

Operacionalizacion de las variables

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA	VALOR
Edad	Tiempo transcurrido desde el Nacimiento hasta el día que se le tomo la muestra endoscópica	Años cumplidos por el paciente al momento de la toma de la muestra endoscópica	Ordinal	15-25 26-35 36-45 46-55 56 mas
Sexo	Catecterísticas fenotípicas de pacientes en estudio	Características fenotípicas de los pacientes incluidos en el estudio	Nominal	Femenino Masculino
Procedencia	Origen del paciente	Lugar donde habita	Nominal	Urbano Rural
Sitio de toma de muestra	Sitio anatómico del cual se tomo la muestra	Sitio anatómico de donde se tomo la muestra endoscópica a los pacientes de estudio	Nominal	Antro Antro y cuerpo Antro y fondo Antro y duodeno Antro, cuerpo y fondo
Diagnostico endoscópico	Asignación de patología por el cirujano endoscopista para determinar atraves de visión por endoscopio encontradas en la mucosa gástrica	Entidad patológica asignada a cada paciente de estudio determinadas bajo visión directa por endoscopio	Nominal	Mucosa gástrica normal Gastritis crónica Superficial Gastritis crónica difusa Gastritis crónica folicular Otras patologías

<p>Diagnostico histopatológico</p>	<p>Asignación de patología por parte del patólogo determinada a través de los hallazgos histológicos encontrados en las mucosas gástricas al examen de microscopia óptica al utilizar tinción GIEMSA</p>	<p>Entidad patológica o no , asignada a cada paciente del estudio con el método diagnostico histológico tras el estudio histológico de las biopsias gástricas tenidas con GIEMSA</p>	<p>nominal</p>	<p>Mucosa gástrica normal Gastritis crónica Superficial Gastritis crónica difusa Gastritis crónica folicular Otras patologías</p>
<p>Detección de Helicobacter Pylori</p>	<p>Observación de la bacteria Helicobacter Pylori en biopsias de mucosa gástrica con el colorante de GIEMSA y evaluadas a través de microscopio óptico</p>	<p>Positividad o negatividad en observación del Helicobacter pylori en las muestras de mucosa gástrica según el patólogo con el método de GIEMSA</p>	<p>Nominal</p>	<p>Positivo</p> <p>Negativo</p>

Marco teórico

La demostración indiscutible de que en el estómago y sobre la mucosa gástrica, viven **bacterias** que colonizan y lesionan al epitelio y afectan a toda la economía. El aporte científico, indiscutible, contundente de la presencia de cepas bacterianas en la mucosa gástrica, preparadas para tolerar condiciones extremas de pH de 2 o menos, colonizar y llenar por lo menos dos de tres posibilidades en las relaciones de un hospedero (cuerpo humano y su estómago) y de un huésped (bacteria), comensalismo, parasitismo o simbiosis, lo dieron los investigadores australianos Barry Marshall patólogo-biólogo y Robin Warren gastroenterólogo-clínico, en 1982 que identificaron y cultivaron una bacteria, gram negativa, microaerofílica, de forma espiral y cuya colonización y desarrollo en la mucosa gástrica, representa un factor etiopatogenico indiscutible para ocasionar dispepsias , gastritis, úlceras duodenales y gástricas, procesos linfoproliferativos parecidos a los linfomas e incluso ser un factor facilitador de adenocarcinoma (2, 3). A esta comunicación científica se le reconoce como uno de los fenómenos extraordinarios de las investigaciones biomédicas modernas y que su bacteria la de Marshall y de Warren, ocupara un papel protagónico en el interés progresivo de investigadores de todo el mundo, en diversos campos: clínico, bacteriológico, de anatomía patológica, epidemiológico, farmacológico, inmunológico, genético, etc. como lo demuestra el hecho de que basta solicitar en un servidor de internet información sobre las palabras *Helicobacter pylori*, para que la repuesta inmediata sea de miles de publicaciones en los últimos 25 años, e incluso de que la bacteria tenga el privilegio de una publicación propia y exclusiva.

El descubrimiento mencionado, dado a conocer no en revistas científicas australianas (la sociedad de gastroenterología de Australia no aceptó el informe preliminar en forma de carta) sino por la revista LANCET, en donde su cuerpo editorial se interesa por el hecho fundamental y con base científica, de que por primera vez se tuvieran las evidencias de que las gastritis y las úlceras pépticas, pudieran tener una etiología infecciosa y por supuesto recibir tratamiento con antibióticos. Esta posibilidad al principio no fue aceptada fácilmente ya que desde

el principio del siglo XIX, se asoció a la enfermedad ulcerosa péptica gastroduodenal, a factores etiopatogenico directos o primarios como el ácido gástrico en pacientes hipersecretores (dogma: no ácido no úlcera) y al estrés vinculado a una vida angustiante dando forma a teorías psicosomáticas y a factores secundarios como el alcohol, tabaquismo, medicamentos, alimentos irritantes, el café, e incluso se habló por años de personalidad y predisposición familiar ulcero génica, pero hasta antes de 1982, no se pensó en una etiología bacteriana.

Pero los investigadores australianos, no sólo dieron un papel protagónico a la bacteria *Helicobacter pylori*, sino que también nuevamente se lo dieron a la mucosa gástrica en relación a sus funciones secretoras, hormonales y nerviosas con la producción del ácido clorhídrico en situaciones normales, de hipersecreción y las formas de disminuirlo. Las investigaciones llevaron a sus autores a tres premios Nobel, uno a principios del siglo XX en 1904 año en que el galardonado fue I. P. Pavlov, por sus investigaciones en relación a la estimulación neuro-refleja de la secreción del ácido gástrico. El segundo premio fue para el investigador J. W. Black, que siguiendo los conceptos de L. Popielski de que la histamina estaba involucrada en la estimulación de la secreción del ácido gástrico, tuvo el mérito de identificar los receptores H₂ de antagonistas de histamina; el descubrimiento de los antagonistas de los receptores H₂, y su utilidad en el control de la secreción gástrica y de la cicatrización de las úlceras pépticas, fue considerado un avance científico sensacional. Después el importante descubrimiento de los más poderosos inhibidores de la bomba de protones de las células parietales gástricas (IBP) y de alta efectividad en la aceleración de la cicatrización de las úlceras pépticas, no fue motivo de merecer un premio Nobel, por lo que el tercer premio y adjudicado en el año de 2005, fue para Marshall y Warren en fisiología y medicina por sus descubrimientos y aportaciones sobre *Helicobacter pylori*, y su relación causal en patologías gastroduodenal.

Actualmente se conoce que el *Helicobacter pylori* es el responsable de la infección bacteriana crónica más común en el mundo, estimándose que la prevalencia está

por arriba del 50 %, y aún cuando este microorganismo está presente en gran parte de la población mundial, no se le ha podido considerar como un microbiota habitual, por el hecho de que su presencia siempre produce una respuesta inflamatoria en grado variable de los infectados, lo que representa un verdadero problema de salud, que es diferente para países desarrollados con prevalencias que varían en cifras de 5 al 10 %, en comparación con las reportadas en países en desarrollo con cifras que alcanzan hasta el 90 %, como es el caso de los países de África y de Latinoamérica. En relación a estas diferencias los factores que más se mencionan son: el nivel socioeconómico y el de salud ambiental.

HISTORIA

Sin duda la asociación entre *Helicobacter pylori* con las gastritis fue observado por primera vez por Warren en 1979, y la bacteria cultivada hasta 1982, pero la historia del microorganismo tiene múltiples antecedentes que se remontan a la importante época de la caza de microbios de los finales del siglo XIX y principios del XX, y de los mencionados unos más que otros son los siguientes:

- En 1875 Bottcher y Letulle investigadores alemanes descubren una bacteria en la base y en los bordes de úlceras gástricas, y sugieren como hipótesis que la bacteria puede ser causa de la enfermedad ulcerosa, pero como no pudieron cultivar a la bacteria, la información no fue motivo de atención y fue olvidada (6).
- En 1893 Bizzozero identifica bacterias de forma espiral en la mucosa gástrica de perros, infiltrando las glándulas e incluso dentro del citoplasma y vacuolas de las células parietales; dicho organismo fue nombrado después *Helicobacter bizzozeroni* en 1996.
- En 1896 Salomon describe la misma bacteria en el estómago de ratas (en otras publicaciones se menciona que fue en gatos).
- En 1899 Walery Jaworski en Cracovia estudiando aspirados gástricos de humanos, describió bacterias alargadas de forma espiral, a las que denominó *Vibrio regula*, siendo el primer investigador en informar la posible participación de este microorganismo en las enfermedades gástricas, y aún

cuando el estudio fue incluido en un libro de gastroenterología, no tuvo la difusión que merecía por que se publicó en polaco.

- En 1906 Krienitz(otras publicaciones lo nombran Karientz) encuentra bacterias espirales en la mucosa de de estómagos de pacientes que tuvieron cáncer.
- En 1921 Edkins describe la presencia de *Helicobacter felis* en gatos. (descubrió a la gastriana en 1905)
- En 1938 la asociación entre espiroquetas e inflamación gástrica en monos macacos es descrita por Doenges; este autor reportó también la presencia de dichos microorganismos en el 43 % de estómagos humanos estudiados en necropsias.
- En 1940 Freedberg y Barron “ confirmó “ que las espiroquetas descritas por Doenges no tienen un papel etiológico en las enfermedades gástricas del hombre.
- Pero también en el mismo año Gorham postuló la hipótesis de que una “ bacteria acidófila “ era la causa de úlceras gástricas.
- En 1979 Robin Warren identifica una bacteria, estudiando las biopsias gástricas de un paciente con gastritis crónica activa, iniciándose en dicho año la era del *Helicobacter pylori*; las investigaciones del patólogo Robin Warren continúan estudiando biopsias de de pacientes con gastritis, describiendo bacterias en forma de espirales localizadas entre la capa mucosa y la superficie del epitelio, y durante dos años confirma dicho hallazgo; pero su mérito lo representó sin duda el asociar la presencia de la bacteria como posible factor etiológico o causal de alteraciones inflamatorias de grado variable de la mucosa gástrica del hombre. En 1981 el gastroenterólogo clínico Barry Marshall confirma y apoya los descubrimientos del patólogo, y en 1982 logran el cultivo de la bacteria del moco obtenido de once pacientes con gastritis demostradas también en biopsias, y lo contrario la ausencia de bacterias en biopsias de estómagos de pacientes normales. En 1983 ambos autores comunican sus observaciones, con estudios histopatológicos y tinciones de plata y al

germen lo denominan *Campilobacter pyloridis* y después *Campilobacter pylori* (corrigiendo la gramática latina). Ese mismo año logran identificar al bacilo en el cultivo de moco gástrico, hecho que en múltiples comunicaciones lo denominan como fortuito, por tratarse de un cultivo olvidado por varios días.

- En 1985 Barry Marsall para demostrar la patogenicidad de la bacteria, se auto infecta ingiriendo una cepa de bacilos cultivada y obtenida de un paciente de 66 años con diagnóstico de dispepsia no ulcerosa, y a las dos semanas tiene la misma sintomatología manifestada por crisis de dolor en epigastrio, nauseas y vómitos, se le realiza endoscopia y en las biopsias de su propia mucosa gástrica se identifican los bacilos; en unas publicaciones se describe que curó espontáneamente y en otras que recibió tratamiento con sales de bismuto y Metronidazol. Independientemente a estas dos aseveraciones, lo importante del mismo hecho, lo representa la contundencia de la comprobación de haber cumplido los postulados relacionados a los padecimientos de origen infeccioso.
- En 1987 Morris también ingiere el bacilo que le ocasiona gastritis requiriendo tratamiento con un antibiótico para lograr su erradicación (13).
- En 1989 en la 2ª Reunión del Grupo Europeo para el estudio del *Campilobacter* en Alemania, y por estudios filogenéticos y del ADN bacteriano se concluyó que el género debería ser el de *Helicobacter*, reconociéndose además como la única bacteria relacionada con las gastropatías, y cuya diferencia principal con el *Campilobacter* es la de que el *Helicobacter* es una bacteria que tiene flagelos en uno de los extremos en número variable de cuatro a ocho.
- La clasificación aceptada:
Reino: Bacteria
Clase: Proteobacteria
Orden: *Campilobacter*
Familia: Spirillaceae,

- Por la demostración inobjetable de múltiples estudios posteriores, se conoció que la presencia de la bacteria es a nivel mundial, que la mayoría de las personas infectadas permanecen asintomáticas, pero que en una proporción variable que puede ser de un 10 a 20 % , sin duda, la infección es causa de gastritis aguda , gastritis crónica persistente, gastritis atrófica, úlceras duodenales y úlceras gástricas; además y que ha sido la preocupación mayor, es de que los adultos infectados y no tratados, tienen de dos a seis posibilidades de riesgo para desarrollar neoplasias gástricas como adenocarcinoma y tumores parecidos a los linfomas. Con los años se ha demostrado su asociación con padecimientos extra gástricos.
- La demostración contundente de que el *Helicobacter pylori* es un factor etiológico en las gastritis, las úlceras gástricas y duodenales, es de que se curan con esquemas de erradicación bacteriana a base de antibióticos y de que las recidivas de las úlceras pépticas han disminuido notablemente, como también han disminuido las indicaciones de cirugía.
- Con los años se ha conocido que los tratamientos de erradicación del *Helicobacter pylori* ha dado grandes beneficios, han disminuido las úlceras pépticas, pero se ha manifestado una situación que amerita ser aclarada, y es la del aumento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el diagnóstico frecuente de epitelio de Barret y del aumento del adenocarcinoma de la unión esofagogástrica.

LA BACTERIA

El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa, curva, espiriforme, muy móvil, no fermentadora, no oxidante que mide de 2.5 a 4 micras de longitud por 0.5 a 1 micra de ancho, con un mechón de flagelos en uno de sus extremos en número de 4 a 8 envainados y que le dan gran movilidad; la forma espiral es más evidente cuando se le identifica en las biopsias, pero cuando se le identifica en los cultivos la morfología es más recta y se aprecian bacterias que han perdido sus flagelos; además de que se han descrito formas redondas como cocos, habiéndose postulado tres posibilidades: una de que son formas de resistencia implicadas en la transmisión, que son formas viables pero no cultivables, o de que son formas de bacterias muertas. Como bacteria gram negativa, comparte características estructurales de ellas, como son la presencia de una membrana plasmática y una membrana externa; su composición interna se caracteriza por un complejo constituido por elementos fibrilares nucleares y ribosomas, que se entremezclan entre sí, pudiendo mostrar en ocasiones bacteriófagos; como hecho importante es de que la vaina de sus flagelos tiene una estructura lipídica exactamente igual a la de la membrana externa, con la misión de proteger a los flagelos de la degradación del ácido. El *H pylori* se cultiva en preparaciones de agar, es de crecimiento lento, necesitando un medio microaerófilo con concentraciones de O₂ de 2 % a 8 % y de CO₂ de 7 % a 10 %, lo que muestra que requiere concentraciones de O₂ menores a las atmosféricas, necesitando además hidrógeno y metano-génesis como fuente de energía; los medios de cultivo selectivos enriquecidos necesitan nutrientes (Campy Bap, el de Dent, medio para cultivo de Brucela, de Skirrow, etc.) y los más mencionados son: peptona, triptona, extractos de levadura, glucosa, sales como cloruro de sodio, bisulfito de sodio, con 1 % a 10 % de sangre de carnero, de caballo y/o suero fetal bovino, en un pH de 6.6 a 8.4 y temperaturas de 33 a 40.5 grados centígrados. Para el desarrollo se necesita por lo menos seis días de incubación, identificándose colonias pequeñas, transparentes y muy similares a las colonias de *Campylobacter*, facilitándose la identificación, mediante la tinción de las

colonias, utilización de reacción de catalasa y de citocromoxidasa positivas y demostrando la acción de ureasa, que rápidamente desdobra a la urea en pocos minutos. Esta prueba es definitiva, ya que no existe otro aislamiento bacteriano de la mucosa gástrica, similar al *Helicobacter pylori* productor de ureasa.

Las dos características fundamentales de la bacteria para lograr un hábitat natural en la mucosa gástrica humana, es la de ser la infección bacteriana crónica más frecuente y extendida y solo superada por el problema de las caries dentarias, y la de mostrar una enorme capacidad de adaptación a la acidez de la superficie gástrica, para lograr un micronicho de colonización permanente. Esto se debe a que dentro de sus genes destaca el que permite la producción a gran escala de una enzima vital y que es la ureasa, enzima que se localiza en la superficie de la bacteria, que con el cofactor níquel catalizan la hidrólisis de urea en bióxido de carbono y en amonio que rodea a la bacteria, como un **halo o nube** protectora que neutraliza el ácido gástrico, elevando el pH de 1.5 a 6 o 7 en el entorno bacteriano, y situarse entre el espesor de la capa de moco y la superficie epitelial, en donde el pH es neutro. La bioquímica de la enzima ureasa revela una extraordinaria eficacia hidroeléctrica que le permite actuar aún con las escasas concentraciones de urea que existe en el estómago; además, en el año 2000, se describió una proteína que fue nombrada ure1 , miembro de las amidoporinas, que regula la transferencia de urea externa del epitelio gástrico, hacia el citoplasma de la bacteria, mediante canales o compuertas transportadores específicos que atraviesan la membrana celular, de tal manera que cuando el medio externo es excesivamente ácido, los canales incrementan notablemente la entrada de urea al citoplasma bacteriano, aumentando la producción de amonio para neutralizar el periplasma (área delimitada por las dos capas de la membrana celular bacteriana); sin la capacidad de la bacteria para llevar a pH neutro al propio periplasma, el microorganismo se hace vulnerable al pH ácido, representando así, el mecanismo extraordinario de adaptación, defensa y sobrevivencia ante condiciones extremas; además, si el pH gástrico se alcaliniza por efecto de una comida, la urea no entra al citoplasma, no es desdoblada por la ureasa, evitándose un posible efecto letal alcalino sobre el *H pylori*. La ureasa es una enzima con alto peso molecular de

600,000 KDa, habiéndose descrito dos subunidades denominadas A y B con pesos moleculares de 33,000 y 66,000 KDa respectivamente, que se activan a pH de 4 a 10 con óptimo de 10 . El H pylori produce otras enzimas como catalasas, proteasas, oxidasas, fosfolipasas, hemoaglutininas, adhesinas que permiten entender su patogenicidad. La adaptación del H pylori al estómago humano por siglos, se ha logrado por su capacidad de desarrollar el mecanismo de neutralizar el ácido gástrico , y como se ha mencionado por la producción de la enzima ureasa, pero también por su capacidad de regular dicha producción e incluso incrementarla, por la capacidad que tiene la bacteria de producir N- metilhistamina, lo que sugiere mecanismos reguladores del pH del micronicho de colonización de acuerdo a sus necesidades; por estas capacidades se ha mencionado que la infección gástrica por la bacteria podría representar una asociación beneficiosa, ya que ante la posibilidad de aumentar la producción de ácido y desde el punto de vista preventivo, se disminuiría la posibilidad de entrada de bacterias enteropatógenas al estómago y que no están preparadas para sobrevivir en el medio hostil gástrico.

En la actualidad se conocen múltiples especies de Helicobacter asociados a la mucosa del tracto digestivo de otros hospederos, y actualmente las listas llegan por lo menos a 24 especies de HELICOBACTER descritas en forma válida, y existe otro número importante en espera de ser identificadas formalmente. Las especies más nombradas son: el H acinonyx aislado de la mucosa gástrica de chitas, H mustelae de hurones, H nemestrinae de monos macaco, H suis de cerdos, H bizzozeronii de perros, H felis de gatos, etc. pero la única especie involucrada en patologías del estómago humano es el H pylori y que tiene gran variedad de cepas.

EPIDEMIOLOGÍA

En veinticinco años de haberse demostrado la colonización bacteriana de la mucosa gástrica humana por el *H pylori*, se conoce por estudios principalmente de prevalencia, que la infección es de distribución mundial, y de que indiscutiblemente se puede adquirir desde la infancia, en relación a dos factores fundamentales y de efecto inversamente proporcional y que son el nivel de desarrollo de los diferentes países y los niveles de sanidad del medio ambiente de los mismos, y como en otras patologías, a la infección por *H pylori* se le califica como indicador de pobreza. Para los países en desarrollo y con condiciones no óptimas de sanidad, para sus poblaciones se reportan frecuencias en forma de tasas o coeficientes a base de prevalencias muy altas de infección en sus infantes, con cifras hasta de 70 % a 80 %; en cambio en países desarrollados y con condiciones sanitarias óptimas, la prevalencia en su población infantil es de sólo 0.5 % a 1 % para menores de diez años; en general se reporta una prevalencia para todas las edades y a nivel mundial con cifras que promedian aproximadamente 50 % o más como se aprecia en las siguientes dos tablas.

TABLA 1 INFECCIÓN POR *H pylori* A NIVEL MUNDIAL

CONTINENTE	%
MÉXICO, AMÉRICA CENTRAL Y AMÉRICA DEL SUR	70 % - 90 %
ÁFRICA	70 % - 90 %
ASIA	70 % - 80 %
EUROPA ORIENTAL	70 %
EUROPA OCCIDENTAL	30 % - 35 %

	%
CANADA Y USA	30 %
AUSTRALIA	20 %

TABLA 2 PREVALENCIA DE HELICOBACTER pylori EN PAÍSES EN DESARROLLO EN ADULTOS E INFANTES

CONTINENTE	PAIS	ADULTOS (>21) %	INFANTES %
AFRICA	ETIOPIA	>95%	48% (2-4) a 80% (6)
	GAMBIA	>95%	95% (5)
	NIGERIA	91%	82% (5-9)
ASIA	BANGLADESH	>90%	58% (0-4) a 82% (8-9)
	CHINA	>55%	41% (3-12)
	INDIA	88%	22% (0-4) a 87% (10-19)
	SIBERIA	85%	30% (5) a 63% (15-20)
	SRI LANKA	72%	67% (6-19)
MEDIO ORIENTE	EGIPTO	90%	50% (3)
	JORDANIA	82%	¿
	LIBIA	94%	50% (1-9) a (10-19)

	ARABIA SAUDITA	80%	40% (5-9)
	TURQUIA	80%	64% (6-17)
AMERICA DEL NORTE	MEXICO	70%	43% (5-9)
AMERICA CENTRAL	GUATEMALA	65%	51% (5-10)
	BOLIVIA	¿	54% (5)
AMERICA DEL SUR	BRASIL	82%	30% (6-8) a (10-19)
	CHILE	72%	36% (3-9)
	PERU	¿	52% (3)

La edad, la etnia y el género son factores que pueden influir en la incidencia y en la prevalencia de la infección por H pylori, pero los que sí las influyen sin duda, lo representa el estado socioeconómico, mencionándose lo representado por situaciones de hacinamiento, la promiscuidad, la vivienda sin servicios básicos, agua de dudosa calidad en lo referente a la potabilización o francamente contaminada, el nulo control de calidad higiénica en el manejo de alimentos y la desnutrición, hablando de países en desarrollo. Esto también se manifiesta en países desarrollados, como es el caso de EEUU, en donde las diferencias entre poblaciones de blancos con prevalencias de menos del 10 % en caucásicos menores de 30 años, para alcanzar cifras de 50 % en los mayores de 60 años, comparadas con sus poblaciones de origen africano, indígenas autóctonos y latinoamericanos, en donde sin duda todos estos grupos tienen mayores prevalencias y desde la infancia por una alta transmisión intrafamiliar, por nivel socio-económico bajo y todo lo que esto representa, sobre todo en los grupos inmigrantes recientes con cifras de mas de 60 % en los mayores de 60 años. Los

estudios epidemiológicos y que son numerosos se han basado principalmente en valores de prevalencia, demostrándose no solo diferencias en relación a países desarrollados y en desarrollo, sino también diferencias por continentes, entre los diversos países que los integran, además de que en cada uno de estos, las diferencias son evidentes por zonas, citadinas de mejor calidad de vida, zonas marginadas de las grandes ciudades y por supuesto en las rurales. Por ser una infección tan extendida y de distribución mundial, los factores de riesgo pueden variar no solo en países sino entre poblaciones, por lo que un factor de riesgo (como es el nivel socioeconómico o el nivel de sanidad ambiental) se ha utilizado y facilitado los estudios de grandes grupos , para determinar prevalencias y no para incidencias, ya que para conocer incidencias, se necesitan estudios de cohorte y se puedan estimar efectivamente otros factores de riesgo para adquirir la infección. Esto se demuestra sin duda en el estudio de infección por H pylori, y en cualquier país en desarrollo en donde al investigar grupos de poblaciones cerradas, como en asilos de enfermos mentales, orfanatos, reclusorios, áreas marginadas y muy confinadas, a los factores de riesgo indudables socioeconómicos y de bajo nivel de sanidad, se agregan otros bien estudiados y siempre se mencionan: promiscuidad, hacinamiento, situaciones de nacimientos en vivienda, niveles de escolaridad y sobre todo dificultad o nulo acceso a **agua potable**. Como resultado de estos informes y haberse demostrado que es una infección de distribución mundial, se acepta actualmente que la transmisión de la bacteria se ocurre de persona a persona, que es entre familiares, de madre a hijo, por vías oral-oral, oral-fecal y oral-aguas contaminadas, por lo que la prevalencia en niños a nivel mundial se estima en 30 %, con cifras de seroprevalencia o seroconversión de 24 % entre los 3 y 5 años, para llegar al 45 % en edades de 16 a 20 años.

ESTUDIOS GENÓMICOS

Se conoce que existen múltiples cepas del *H pylori*, las que tienen una capacidad variable de mantener la infección por toda la vida de los infectados, distinguiéndose también por su extensa diversidad genética, originada en su capacidad adquirida de borrar, reacomodo y mutaciones del la secuencia del DNA; esta diversidad facilita la adaptación a nuevos hospederos infectados, a la persistencia por años y de la alta prevalencia de infección a nivel mundial; diversidad también evidenciada en múltiples estudios, que han demostrado una amplia variabilidad del genoma (lo que se ha llamado como variaciones genéticas mayores del *H pylori*) de las bacterias que infectan a diferentes individuos no relacionados y la menor diversidad clonal de las bacterias de un mismo individuo y de los relacionados por línea familiar. Estos conocimientos fueron consecuencia de una amplísima información que llevó a conocer la estructura genética del *H pylori* de dos cepas, que confirman la estructura mimetizante de la bacteria, caracterizada por altas frecuencias de mutaciones; la cepa conocida con el numeral 26695, fue aislada en el Reino Unido en 1987 en un paciente con gastritis, y la cepa conocida como J99 se aisló en Estados Unidos de Norteamérica en un paciente con úlcera duodenal; ambas cepas no tienen un origen de replicación identificables, pero se conoce que tienen una longitud promedio de secuencias codificables de 1590 marcas de lectura abierta para la cepa 26695 y de 1495 para la J99, representando el 90.8 % y el 91 % de sus genomas respectivamente. El *H pylori* es una bacteria que se caracteriza por su enorme diversidad genética, y en la mayoría de los genes del *H pylori*, las secuencias de los nucleótidos observados muestran una variación de 3 % a 5 %; además las diferencias en las secuencias de los nucleótidos de los genes individuales, derivan de numerosas mutaciones puntuales (microdiversidad), habiéndose demostrado también diferencias en la organización de los genes (lo que se conoce como macrodiversidad); esta variabilidad de los genes es una característica única del *H pylori*, en comparación con otras bacterias gram negativas. La bacteria es altamente competente para captar ADN, que permite

recombinaciones genéticas entre las cepas, dando lugar a poblaciones con estructura genética recombinante y genes organizados en forma de mosaico.

PATOGENICIDAD

Se tienen evidencias de que existen diversas especies de *H pylori*, que se comportan como flora nativa del estómago de diferentes mamíferos, pero el *H pylori* es habitante exclusivo del estómago de los humanos, estando presente como infectante, por lo menos desde hace cien mil años o más, lo que hace suponer que huésped y hospedero han evolucionado juntos con importantes implicaciones que sólo se conocieron desde 1982. La colonización bacteriana del hospedero, afecta el epitelio gástrico a través de lograr micronichos, utilizando recursos que se pueden considerar como señales para el hospedero, el cual también produce señales para la bacteria en forma de temperatura, medio químico y por supuesto moléculas de defensa; aun cuando estas señales recíprocas pueden ser incoordinadas, la evolución compartida implica un encadenamiento, en donde las señales de ambas partes tienen respuestas recíprocas. Si como se conoce que la colonización se puede dar por diferentes cepas y que es el caso del *H pylori*, que muestra el ejemplo extremo de alto grado de mutaciones y muy alta frecuencia de recombinaciones genéticas, lo habitual es que un hospedero no sea colonizado por un simple o único clon, sino por un racimo de bacterias estrechamente relacionadas, semejando a las **cuasi especies** observadas con RNA viral persistente como en el caso de la hepatitis C y del VIH. Esta variación bacteriológica afecta las señales del hospedero, y como ejemplo dentro de una población bacteriana, las células individuales pueden o no expresar moléculas de interacción específica con el hospedero, y que afectan la biología del hospedero de manera diferente. Como consecuencia las señales del hospedero se muestran desde un aumento de nutrientes a través de efectores inmunes, hasta cambios en el ambiente microscópico gástrico y que son selectivamente diferenciados para genes específicos del *H pylori*. Por lo tanto cada hospedero es colonizado por una combinación de genes bacterianos, con un genotipo dominante determinado por

selección. En suma la alta plasticidad de la población bacteriana sujeta también a la selección específica del hospedero, parece representar una explicación para tratar de entender la facilidad con que la infección por H pylori persista por años, con la presencia de diferentes cepas y con variantes de dichas cepas en un hospedero individual, y la capacidad de la bacteria de colonizar a todos los humanos a pesar de la heterogenicidad racial.

Durante años el H pylori al ser ingerido por un nuevo hospedero, ha logrado establecerse en la interfase muy delgada presente entre la capa de moco y la superficie del epitelio gástrico, iniciándose una selección temprana por señales inmediatas recíprocas de parte del epitelio y de la bacteria, lo que lleva a una ocupación que se podría calificar de estable del micronicho, y posibilidades de transmisión a nuevos hospederos.

CAPACIDAD DEL HELICOBACTER pylori PARA MANTENER INFECCIÓN PERISTENTE

El hecho de que los infectados estén colonizados por una población bacteriana muy versátil, por la presencia de elementos genéticos móviles por su capacidad de mutaciones endógenas y acciones recombinantes, modificaciones o rearrreglos cromosomales a gran escala (que explican diferencias a nivel de genotipo e incluso a nivel de fenotipo), que les da capacidades para responder a señales del microambiente de los micronichos, que favorecen la emergencia de cepas seleccionadas, y el mejor ejemplo, y que se conoció desde el inicio de los esquemas de tratamiento, es la aparición de resistencias a antibióticos y al Metronidazol . Esto se explica por la capacidad y alta competencia que han mostrado las cepas para tomar DNA de otras cepas, de ahí que el estudio de secuencias de genes, muestren fuertes evidencias de recombinaciones entre cepas, hasta el grado de que lo que se podría llamar el linaje clonal es altamente obscurecido. Se presentan también substanciales recombinaciones intragenómicas, con presencia de repetidas secuencias de DNA, borramientos,

duplicaciones y grandes disparidades dentro de una supuesta misma cepa; pero también las cepas muestran cierta competencia en relación a que si algún elemento genético se pierde, por alguna acción externa, aquel se recupera de un sector de bacterias de la población no afectada o de otra cepa. Ante la necesidad de un sistema de reparación desproporcionado, pueden incrementarse las frecuencias de variaciones aleatorias, pero esto también facilita la conversión genética, la cual minimiza la diversidad genómica de aquellos alelos presentes en múltiples copias. Es decir que el *H pylori* puede tener máximas diversidades en secuencias de genes por el efecto de fuertes presiones selectivas, mientras se mantengan los alelos que son indispensables y críticos para su supervivencia y forma de vida. La introducción de una cepa nueva en un hospedero bien colonizado, incrementa la diversidad en la población bacteriana, (variabilidad de las cepas que hace se parezcan a cuasiespecies), pero también la transformación de cepas, al mismo tiempo, tiende a cierto control con la intención de reducir la diversidad de la colonización. Se conoce que todas las cepas de *H pylori* contienen múltiples sistemas de restricción-modificación, pero rara vez dos cepas tienen el mismo complemento, lo que representa barreras restrictivas a las transformaciones, propiedad que puede permitir al máximo la coexistencia de cargas de genes paralelas, mediante un lento intercambio genético. La selección local puede añadir diversidad genética en un estómago específico, e incluso los micronichos gástricos aislados, son comúnmente colonizados por poblaciones bacterianas en mosaico, con atributos particulares, como puede ser que unas bacterias tengan máximo acceso y ligarse a receptores locales y otras no.

En conclusión, los mecanismos descritos para apreciar la diversidad genética que ha mostrado el *H pylori*, desde su identificación a partir de 1982, y en forma sencilla pueden ser los siguientes: a) mecanismos endógenos con mutaciones que ocasionan fenotipos; b) recombinaciones que dan repeticiones aleatorias del DNA, conversión activa de genes y carencia de un sistema de reparación para evitar caminos desorientados en sus genes; c) recombinaciones intergenómicas y gran competencia natural de supervivencia; d) micronichos selectivos que tienen

restricciones para las diversas cepas de H pylori y especificidad de ligandos a receptores específicos.

EVASIÓN INMUNE POR PARTE DEL HELICOBACTER PYLORI

La posibilidad de que una bacteria persista en un hospedero vertebrado está representada por que evite su eliminación por el sistema inmune, y se ha demostrado, que el H pylori es una bacteria que ha evolucionado con los humanos, que se transmite de persona a persona (principalmente vía materna-hijos), que colonizó de por vida al estómago de su hospedero, y hubiera seguido así, sino aparecen los premios Nobel del año 2005. Su estructura poblacional bacteriana representa un modelo ecológico sorprendente, por el equilibrio entre las acciones efectoras como bacteria y las respuestas del hospedero, que permite explicar el hecho de que millones de personas se infecten y de que solo una proporción pequeña, mencionada en múltiples publicaciones con cifras que van del 10 % al 20 % desarrollen enfermedad, es decir que sean sintomáticos. Esto se ha explicado por la presencia de factores bacterianos o huésped, y del organismo u hospedero, que modulan los riesgos de que los menos desarrollen enfermedad; esto ha sido el punto de interés para conocer el porque de que las mayorías integren un sistema de tolerancia, entre las acciones agresivas de la bacteria para su sobrevivencia, y la obligada respuesta inmunológica que trata de evitarlas, dando la impresión de que ambos actores se toleran, en un equilibrio dinámico, que por años se ha demostrado sin duda, por los trabajos que muestran la existencia de pacientes asintomáticos, con mucosa gástrica normal a la endoscopía y con la presencia de la bacteria en las biopsias por prueba rápida de ureasa positiva y por estudios histológicos, como si existiera un comensalismo o simbiosis tolerada por muchos, pero que para algunos se rompe y se presentan procesos patológicos, que se relacionan a inflamación crónica local (gastritis y úlceras), alteraciones hormonales (gastrina, somatostatina), oncogénesis (adenocarcinoma gástrico no cardial y linfoma de células B de la zona marginal de

tejido linfoide asociado a mucosas, conocido como linfoma MALT (por las siglas en ingles), procesos inflamatorios sistémicos extra gástricos.

Se conoce que el H pylori es un habitante nativo y específico del hombre de por lo menos desde hace 100,000 años, y dicha cohabitación histórica se sustenta en que en los micro nichos de colonización del epitelio gástrico se intercambian señales, entre cepas poblacionales bacterianas no clónales y el epitelio gástrico, por lo que ante la presencia bacteriana, se presenta un reconocimiento inmediato por parte del hospedero, en forma innata o adquirida, incluido esto con la generación de anticuerpos locales y sistémicos. Y el primer paso para asegurar la sobrevivencia de la bacteria, y lograr una colonización prolongada y evadir la respuesta inmune del hospedero, es el de no invadir demasiado a la mucosa gástrica, y de que el volumen principal bacteriano se localice adyacente a la capa mucosa (en la delgada interface), como parte de evitar el ser alcanzadas por el reconocimiento inmunológico del epitelio gástrico; pero algunas bacterias que si establecen contacto íntimo con la superficie epitelial, logran que algunas fracciones proteicas bacterianas, atraviesen la barrera epitelial, estimulen a las células epiteliales, las que mediante moléculas de reconocimiento, detecten componentes solubles peptídicos de las bacterias, induciéndose la activación inmediata del sistema inmune natural y adquirido. Aunque el H pylori no es capaz de evitar totalmente la activación inmunológica, ha logrado mecanismos que reducen el reconocimiento de los sensores inmunes, ha logrado reducir la activación de células inmunes y escapar a los actores de defensa, como forma importante de asegurar la sobrevivencia. Una vez que la persistencia de la infección y la cronicidad se ha establecido, la estimulación inmunológica es importante y constante, como lo demuestra la titulación también persistente de anticuerpos.

FACTORES IMPLICADOS EN LA PATOGENICIDAD DEL HELICOBACTER PYLORI

La presencia del H pylori como infección sintomática o asintomática, está en relación al polimorfismo inmune del hospedero, a la presencia del medio ácido gástrico y la habilidad del H pylori para colonizar un micro nicho gástrico y mostrar la virulencia de algunas cepas, lo que representa el factor principal de patogenicidad. La diferente virulencia de las cepas, se ha estudiado centrándose en aspectos, genéticos, microbiológicos, inmunológicos, bioquímicos y clínicos principalmente. Esto indica que para que se manifieste patogenicidad y enfermedad como complicación de la infección por H pylori deben interactuar factores bacterianos y factores del organismo infectado.

FACTORES BACTERIANOS

Los factores bacterianos que influyen en la patogenicidad, son los implicados directamente en la virulencia bacteriana.

UREASA

El primer factor está representado por la capacidad que ha mostrado el H pylori para adaptarse a un micronicho hostil mediante la acción de la enzima ureasa, que como ya se mencionó desdobla a la urea en amonio y CO₂ que neutraliza el ácido gástrico a un pH de 6 a 7, situación que protege a la bacteria y le permite atravesar la capa de moco gástrico. Pero la ureasa también tiene propiedades citotóxicas y junto al amonio, lesionan la mucosa del epitelio gástrico, permitiendo la adhesión de la bacteria, la obtención de nutrientes y permitir su desarrollo. Esta enzima es capaz de estimular la respuesta humoral específica, la quimiotaxis de monocitos, de neutrófilos y de activar las funciones de los macrófagos.

FLAGELOS

La bacteria por su morfología en espiral y al poseer flagelos, tiene gran movilidad que le permite atravesar la capa mucoide, contrarrestando el peristaltismo gástrico y llegar a adherirse a la superficie epitelial; los flagelos están compuestos por proteínas llamadas flagelinas, con peso molecular aproximado de 50,000 a 60,000 KDa, y están codificadas por los genes Fla A y Fla B, que son los elementos reguladores de la función de los flagelos, y su importancia radica en que las cepas carentes de ellos no logran colonizar.

ADHESINAS

Para la colonización por la bacteria debe presentarse primero una adhesión al epitelio gástrico, lo cual se efectúa mediante hemaglutininas, varias adhesinas, que son proteínas glicoconjugadas o por lípidos bacterianos involucrados en el proceso de colonización. Las adhesinas que se mencionan por unos u otros autores y con frecuencia son: BabA, SabA, OMP'S, Hopo, AlpA, AlpB, Hpa; la adhesina que más ha sido estudiado y caracterizado es la BabA, que es una proteína de membrana con características similares a las que se observan en los antígenos sanguíneos Lewis B . Las adhesinas bacterianas al acoplarse a los receptores de las células del hospedero, inducen cambios inmediatos mediante señales de transducción, permitiendo la infiltración de células inflamatorias, pero también estableciendo mecanismos para evadir la respuesta inmune y establecer lo ya mencionado como infección persistente.

FOSFOLIPASAS También existen enzimas como las fosfolipasas A2 y C de membrana externa, que actúan como proteasas, y tienen un papel fundamental en la patogenicidad del H pylori, al degradar el complejo lípido-gluco-proteico de la capa de gel de moco que cubre a las células epiteliales gástricas, y que son los que les dan continuidad y protección.

LIPOPOLISACÁRIDOS

Otro factor de virulencia es el lipopolisacárido LPS, que posee en su antígeno "O" los carbohidratos de Lewis "x" y Lewis "y" o ambos, y cuyo papel fundamental en la patogénesis, es evadir la respuesta inmune durante la colonización del epitelio gástrico, favoreciendo la persistencia bacteriana en el micronicho, equilibrando la acción de inducir la respuesta autoinmune del hospedero contra los antígenos Lewis que expresa el H pylori. También se ha reportado que el lipopolisacárido (LPS/endotoxina) de la bacteria tiene una actividad biológica baja comparada con el LPS de otras bacterias gram negativas, y al poseer antígenos semejantes a los de los grupos sanguíneos de Lewis, como parte de las cadenas de carbohidratos en la región polisacárido de su LPS, se ha sugerido que al compartirse antígenos comunes entre bacteria y hospedero, permite al agente patógeno evadir la respuesta inmune, o por lo menos no estimularla a niveles peligrosos para su supervivencia. Actividad parecida la tienen las llamadas proteínas de choque térmico o de choque por calor descritas como groEL y groES de peso molecular de 58 y 13 KDa respectivamente, y que también tienen la capacidad de aumentar la actividad de la enzima ureasa.

OTRAS ENZIMAS

El H pylori produce otras enzimas que favorecen la virulencia de la bacteria como mucinasas, lipasas, proteasas, catalasas, dismutasas, que protegen a la bacteria de metabolitos tóxicos, secundarios a procesos oxidativos de defensa de los macrófagos y neutrófilos; también produce fosfatasa alcalina y ácida y gamaglutamiltranspeptidasa.

CITOTOXINAS

A pesar de los millones de personas que se encuentran colonizadas por el *H pylori* y de que sólo una proporción de un 10 % desarrollen sintomatología, y de tratar de explicar la **paradoja** del comportamiento de una bacteria con gran capacidad de persistir en la mucosa gástrica y sólo producir daños mínimos o muy severos, se ha centrado en estudiar y conocer diferencias en la virulencia de las cepas, y una de las diferencias más importante, es la presencia o no de genes y de islas de patogenicidad.

CITOTOXINA VACUOLIZANTE VacA

En la actualidad se conoce que todas las cepas de *H pylori* tienen un gen que codifica para una toxina conocida como citotoxina vacuolizante VacA, y que ha sido presentada como el primero de los factores de virulencia y de gran importancia, reportada desde 1988 por Leunk, que fue obtenida de productos sobrenadantes derivados de cultivos; toxina que ha sido purificada, con un peso molecular de aproximadamente 87 KDa con capacidad de inducir la vacuolización citoplasmática en cultivos celulares y la muerte de células epiteliales; entre sus características principal es de que su actividad vacuolizante sólo se presenta en 50 % a 60 % de las cepas de *H pylori*, a pesar de que todas tienen el gen vacA, de que el fenómeno vacuolizante es reversible, por lo que dicha actividad no es consecuencia de efectos cito tóxicos, por lo que se habla de que no es una toxina tradicional. El gen vacA que codifica para la citotoxina vacuolizante, no se ha identificado como un homólogo en otras especies de *HELICOBACTER* o en otras bacterias gram negativas, lo cual confiere gran importancia en la relación específica entre el *H pylori* y el estómago humano. El gen vacA tiene una estructura con alrededor de 1200 aminoácidos, con tres regiones: la N-terminal, la media y la C-terminal; en la región N-terminal se encuentra la señal de secuencias y que pueden ser los tipos s1a, s1b, s1 y s2, y en la región media los tipos m1 y m2. Esto es importante porque en la variación en los tipos de las señales de

secuencia de la región N-terminal y en la secuencia media, son las que determinan la presencia y grado de actividad vacuolizante. Las cepas con tipo de señal de secuencia s1 en el gen si tiene actividad vacuolizante, y la que tienen el s2 carecen de actividad; también se conoce que las cepas que tienen la región m1 tienen más actividad que las cepas que tienen la m2. Desde que se conoció este hecho se pudo asociar la presencia de cepas VacA s1 / m1 con las manifestaciones patológicas gástrica más severas y que las cepas s2 / m2, son las que dan la mayor prevalencia para países desarrollados, en donde las patologías asociadas son menos frecuentes. Se conoce que el gen vacA está presente en todas las cepas de H pylori, pero con la presencia de un alto polimorfismo, ya que los alelos poseen uno o dos tipos de regiones de señal, las mencionadas s1 y s2 y una o dos tipos de regiones medias m1 y m2 también ya mencionadas lo que da múltiples combinaciones, por lo que los estudios se han centrado en las combinaciones más virulentas y vacuolizante, representadas por las cepas s1 / m1. Independientemente de que la producción de vacuolas in vitro sea un fenómeno casi constante y no así in vivo, lo demostrado es que las cepas que si tiene el gen con características para producir la toxina VacA, (principalmente proteólisis), que se adhiere a la membrana celular del epitelio, ocasionan la formación de poros por los que se establece la vacuolización, mediante el vaciamiento del contenido celular, la salida de aniones y de urea, indispensable sustrato para la acción de la ureasa bacteriana; la proteína VacA induce la pérdida de las fuertes uniones epiteliales, facilitando la corriente de nutrientes hacia los micro nichos de colonización. Los estudios sugieren que la proteína ayuda a la persistencia del H pylori por acciones de supresión inmunológica específica, que impide la maduración de fago somas en los macrófagos, inhibiendo selectivamente la presentación antigénica de las células T, bloqueando su proliferación y además de controlar la respuesta inmune de tipo adaptativa (T helper1) mediada por los mismos linfocitos T cooperadores, que secretan principalmente interferon-IFN y cuyas funciones principales, consisten en estimular las defensas por parte de los fagocitos contra las infecciones, en especial las causadas por microorganismos intracelulares. Del conocimiento de las variaciones

en las señales de secuencias, se ha conocido la variabilidad de cepas en relación a zonas geográficas y de grupos étnicos.

GEN *cagA* ASOCIADO A LA CITOTOXINA CagA

Otra forma de explicar la baja prevalencia de sintomatología en la mayoría de las personas colonizadas por el *H pylori*, es por el conocimiento que se tuvo, de que las cepas de la bacteria muestran grandes diferencias en su ámbito genético, por la presencia de elementos genéticos móviles y otras diferencias a nivel del genotipo, y del fenotipo; una de las diferencias más importante y estudiada, es la relacionada a la presencia o ausencia de una isla de patogenicidad denominada *cag*, que se menciona como el segundo factor de virulencia y de gran importancia desde el punto de vista de epidemiología y de patología. Este factor de virulencia representa un fenotipo que diferencia a ciertas cepas de *H pylori*, ya que solo el 60 % de las mismas expresan una proteína de alto peso molecular de 120 a 140 KDa, denominada CagA . La localización del gen *cagA* es crítica para expresarse, formando parte de una isla de DNA de cerca de 40 Kb conocida como isla de patogenicidad (*cag* IPA) y que se compone por lo menos de 32 genes. La isla de patogenicidad *cag* fue descrita en 1989 , como un gen específico de *H pylori* y que rápidamente fue identificado como marcador de cepas , que tienen la capacidad de aumentar el riesgo de enfermedad ulcerosa péptica y de neoplasias gástricas en los infectados; y como en el caso del gen *vacA* un gen homólogo para el *cagA* en otras especies de *HELICOBACTER*, o en otras bacterias gram negativas, tampoco ha sido identificado, lo que sugiere que dicho gen hace sentir o es reflejo de un gen gástrico humano específico. La isla de patogenicidad (IPA) tiene varios genes que codifican los componentes de un aparato secretor sistema secretor del tipo IV, que como en otras bacterias gram negativas *Echerichia coli*, *Brucella suis*, *Bordetella pertussis* y *Agrobacterium tumefaciens*, logran la introducción o inyección de macromoléculas: DNA y proteínas parecidas a la toxina del *HEMOPHILUS pertussis* en las células infectadas), y la proteína que en

el caso del H pylori, se presenta como mediador para que actúe el sistema secretor, está representado por el producto CagA (antígeno fuertemente inmunogénico que desencadena la activación de interleucina IL-8 y de factor de necrosis tumoral FNT, con la inmediata infiltración de neutrófilos e inducción de la respuesta inflamatoria) que es inyectado a las células epiteliales infectadas y ya dentro del citoplasma celular, la proteína CagA es fosforilada, reconocida y unida a un complejo de tirosina-fosfatasa, que estimula la producción de citoxinas por la célula del hospedero, e induce cambios en el comportamiento celular, que explican las consecuencias que habitualmente se aprecian en pacientes infectados por cepas de H pylori que si producen la proteina CagA y se califican como cepas CagA positivas (también denominadas cepas tipo I o CagA +) y negativas a las que no (cepas tipo II o CagA -). Es evidente y se ha demostrado que las cepas de H pylori CagA + son más virulentas, que inducen respuestas inflamatorias más severas , que en general las cargas bacterianas de colonización son seis veces o mayores en los antros gástricos y producen **in vivo e in vitro** niveles más altos de citotoxinas que las cepas CagA -. La asociación entre la presencia de anticuerpos específicos para la proteina CagA y úlcera péptica duodenal ha sido confirmada, como que también la asociación entre la colonización de cepas de H pylori CagA +, representan riesgos mayores para el desarrollo de gastritis atrófica y adenocarcinoma gástrico antral. Se conoce que existe una importante interrelación entre la producción de citotoxina vacuolozante VacA y la presencia de la proteina CagA, pero que su expresión es independiente, pero sin duda que ambas se han mostrado como factores de virulencia específicos, que incrementan el riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico, riesgo que se aumenta notablemente, si además existe predisposición genética de los hospederos, como es por ejemplo la presencia de polimorfismos proinflamatorios en varias citocinas.

Los múltiples factores de virulencia que manifiestan las diferentes cepas de H pylori, son de máxima utilidad durante las fases de colonización, para adjudicarse un micronicho y asegurarse la persistencia, y son marcadores del potencial que tienen algunas cepas, que al ser más virulentas son causa de enfermedad, pero a

diferencia de otros factores de virulencia conocidos en otras bacterias gram negativas, a la fecha y en el caso del H pylori, no se tienen explicaciones satisfactorias para las sintomatologías tan proteiformes que manifiestan algunos infectados, e incluso y en contraste a lo dicho, para los años 2000, se presentaron trabajos que mencionaron el hecho de que la colonización por cepas de H pylori CagA +, podrían considerarse como una marca de protección para posible desarrollo de patologías esofágicas, específicamente la esofagitis por reflujo y su complicación, el epitelio de Barrett.

REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD ÁCIDO-PÉPTICA GÁSTRICA POR EL HELICOBACTER pylori

Después de la ingestión y de la colonización del H pylori con predilección al antro gástrico, situación facilitada por los mecanismos de patogenidad y de virulencia descritos, se va a lograr una infección persistente, que va a durar toda la vida, propiciando una respuesta inflamatoria y daños a la mucosa. Pero también, la bacteria es un agente causal involucrado en modificar los mecanismos reguladores de la secreción ácido-péptica gástrica, alterando las relaciones entre las hormonas gastrina y somatostatina, cambios en la motilidad antro-pilórica, y que explican la presencia de enfermedades gastroduodenales.

Los procesos inflamatorios inducidos por las citotoxinas bacterianas, afectan a todos los tipos celulares de la mucosa gástrica, y por supuesto a las células involucradas en la homeostasis de la secreción ácido-péptica, las células D productoras de somatostatina, a las células G de la gastrina y a las células parietales productoras de ácido; por lo que de inicio la gastritis antral ocasiona una inmediata reducción de los niveles de somatostatina, y como esta hormona regula la producción de gastrina, en respuesta inmediata se presenta una hipergastrinemia; además la producción de gastrina puede elevarse por efecto estimulante directo de citocinas pro inflamatorias sobre las células G, de que la gastrina es por si misma un factor de crecimiento para el H pylori, (constituyendo un efecto de retroalimentación positivo) efecto que se conoce puede revertirse

mediante un tratamiento de erradicación. La consecuencia de los niveles elevados de gastrina dependen de las áreas gástricas colonizadas por la bacteria, por lo que en una gastritis de predominio antral, las células enterocromafines y las parietales del cuerpo gástrico no están afectadas, por lo que a los niveles elevados y persistentes de gastrina, corresponde un incremento de la masa de células parietales, con aumento en la producción de ácido, con un aumento de la carga de acidez al duodeno, que induce a la metaplasia gástrica como efecto protector, y como el *H pylori* no puede colonizar al duodeno normal, coloniza las zonas de metaplasia, lo que lleva a la inflamación y a la clásica ulceración péptica. Si la inflamación se extiende al cuerpo y se manifiesta en forma de pangastritis, los procesos inflamatorios inducidos por la bacteria, ocasionan una disminución importante e indirecta en la producción de ácido, por inhibirse la producción de histamina de las células enterocromafines, y directamente por inhibirse las funciones de las células parietales. La reducción en la producción de ácido ocasiona aumento en los niveles de gastrina, niveles que no tienen respuesta en la producción de ácido por parte de la mucosa gástrica inflamada del cuerpo, pero si se evidencia un estímulo proliferativo y regenerativo ascendente sobre las células epiteliales gástricas. El efecto continuo de proliferación, regeneración y de inflamación, afecta las características del ciclo celular epitelial, que lleva a una pérdida progresiva de las estructuras glandulares, a la atrofia gástrica y a un aumento de posibilidades de formación de úlceras pépticas gástricas y al adenocarcinoma no cardial. También se ha insistido en mencionar que la disminución en la producción de ácido, protege contra la ulceración duodenal, y de que también protege de las complicaciones inducidas por el reflujo gastroesofágico. Como argumento a favor de esta posibilidad, se menciona el aumento considerable de las esofagitis, que ha seguido a los tratamientos de erradicación de la bacteria, y de que el efecto protector sería mayor para pacientes portadores de infección por cepas de *H pylori* CagA +, debido a la mayor inflamación del cuerpo gástrico, que acelera la progresión a gastritis atrófica multifocal.

En resumen los mecanismos patógenos implicados y que se enlistan con más frecuencia a los ya mencionados son: producción de toxinas (citotoxina, ureasa, mucinasas, lipasas, lipopolisacaridasas, hemolisinas, fosfolipasas, etc.), mediadores de la inflamación por activación de neutrófilos, de monocitos y macrófagos, estimulación de la producción de leucotrienos, de fenómenos autoinmunes, infiltración y de granulación de eosinófilos y la capacidad de regular la actividad ácido-péptica gástrica a la alta o a la baja.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA DE LA MUCOSA GÁSTRICA DEL HOSPEDERO A LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

La infección por H pylori induce una respuesta inmunológica sistémica y a nivel de la mucosa gástrica, que son importantes en la patogénesis, y aun cuando la producción de anticuerpos, que se ha visto es importante, su acción es limitada, ya que no ha conducido a la erradicación de la infección. A pesar de los mecanismos que el H pylori ha desarrollado para evitar o disminuir la respuesta inmune del hospedero, esta sí se presenta y se activa desde que se establece la infección, la que se manifiesta por respuesta o señal de citocinas epiteliales y por infiltración de la mucosa gástrica por neutrófilos, macrófagos y linfocitos (lo cual es más evidente si la colonización se realizó por cepas CagA +), que representa una respuesta inmune adquirida específica, que incluye la generación de anticuerpos, activación de linfocitos T, con respuestas tipo Th1 (helper 1) y Th2 (helper 2), con predominio de la respuesta Th1, lo cual es inusual para las bacterias productoras de toxinas extracelulares, las cuales usualmente son confrontadas por la activación de linfocitos B y una alta producción de anticuerpos, y que representa la clásica respuesta inmune tipo Th2; pero el grado de activación de la respuesta inmune y que representa el sustento de las patologías asociadas a la infección por H pylori, dependen de los dos factores ya mencionados: las cepas y los factores genéticos del hospedero, por lo que el efecto combinado de ambos factores, con sinergismo explican los grados de patologías o que los infectados se muestren asintomáticos. Esto se ejemplifica al demostrarse que en humanos la úlcera péptica es rara durante la supresión inmunológica con ciclosporina y durante el

embarazo, en donde las respuestas inmunológicas tienen predominio de respuesta adaptativa tipo Th2; también el hecho de la poca frecuencia de enfermedades gástricas en las poblaciones africanas a pesar de la alta prevalencia de infección por H pylori con cifras por arriba del 90 %, en donde predomina una respuesta adaptativa de tipo Th2; se piensa que esta respuesta disminuida parece estar inducidas por parasitosis endémicas (helmintiasis y paludismo constituyendo lo llamado como enigma africano).

Una vez que el H pylori se ha establecido en la interface entre la capa mucosa y el epitelio gástrico , se manifiesta la capacidad de mediar procesos de supervivencia, (sistema enzimático de ureasa) de adhesión, colonización y multiplicación, seguidos del inicio del daño tisular localizado y mediado principalmente por residuos de ureasa, mucinasas, fosfolipasas, las proteínas CagA y VacA, y lo importante, que junto con el polisacárido bacteriano y la misma ureasa, estimulan inmediatamente la respuesta de tipo inflamatorio. La patogénesis de dicha respuesta incluye una primera fase caracterizada por la liberación de sustancias tóxicas, que estimulan la respuesta inmunológica local, expresada en un aumento de la inmunoglobulina IgA (que representa la inmunoglobulina principal de las mucosas), con el objetivo de impedir la infección; las principales células inflamatorias participantes en este proceso inicial, son los neutrófilos, por lo que su presencia junto a folículos linfoides, son indicativos de signo de actividad, e incluso en esta fase es frecuente observar invasión intracelular epitelial de bacterias. En una segunda fase se manifiesta una amplificación de la respuesta inflamatoria, por la presencia agregada de linfocitos, macrófagos y mastocitos, que en el sitio de lesión, su papel es el de liberar una gran variedad de mediadores químicos, como citocinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno en forma de radicales libres de oxígeno y de activar el sistema de complemento C, y favorecer la permanencia de la inflamación; se menciona que en esta segunda fase también participan neuropéptidos liberados por las neuronas del sistema nervioso entérico, que contribuyen a ampliar la respuesta inflamatoria y propiciar trastornos funcionales del estómago colonizado por H pylori. Esta última etapa es importante en la patogénesis de la inflamación gástrica, resaltando la participación del

sistema inmune local y sistémico en el intento de controlar la infección y de la neutralización de las citotoxinas bacterianas, lo que además, potencia la destrucción hística, la que según la duración puede llevar a la gastritis de grado variable y la producción de úlceras pépticas.

En la defensa del organismo frente al H pylori, se originan varias respuestas en forma de citocinas, como la interleucina-8 (IL-8), que actúa como quimioatrayente en la inmunopatogénesis de las gastritis, al atraer neutrófilos, macrófagos y células del linaje linfoide; otra citocina como la interleucina-6 (IL-6) que está involucrada en la inducción de inflamación crónica, y de la severa infiltración de polimorfonucleares y de células mononucleares. El H pylori es capaz de activar y promover la diferenciación de linfocitos T0 (helper 0) y en relación a las citocinas presentes y a las condiciones inmunológicas propias de cada individuo, se pueden diferenciar en Th1 mediando una respuesta de tipo celular o bien Th2 con respuesta de tipo humoral. La respuesta celular mediada a través de citocinas tipo Th1 como interferon gama (IFN-g), interleucina-2 (IL-2) y factor de necrosis tumoral alfa (FNTa), en tanto que las citocinas de tipo Th2 como interleucina-4(IL-4) e interleucina-5 (IL-5) como respuesta de tipo humoral. Se pretende reconocer como posibilidad, que la respuesta inmune derivada de la invasión por la bacteria a la mucosa gástrica, al parecer se realiza mediante un equilibrio entre las respuestas de la línea celular y de la humoral, que expresan las acciones inflamatorias características inducida por el H pylori. Esto se hace evidente al conocerse sin duda, que algunos pacientes manifiestan respuesta inflamatoria ***persistente*** sin daños mayores, y otros con respuestas humorales o celulares más agresivas que incluso llevan a desarrollar neoplasias.

Para la respuesta celular siempre se mencionan dos mecanismos: uno representado por la ***fagocitosis*** y el otro por la ***apoptosis***. La fagocitosis se efectúa mediante células mono nucleares del tipo de los macrófagos, que actúan como células presentadoras de antígenos (CPA), cuya función es precisamente presentar los antígenos del H pylori a los linfocitos T circulantes; pero como los macrófagos no resisten el ácido clorhídrico y los factores de virulencia y de

patogenicidad de la bacteria son extraordinariamente potentes, la fagocitosis se ve impedida, representando una fase efectora no lo suficientemente efectiva como para destruir a la bacteria, lo que muestra que la respuesta inmunológica iniciada, queda sólo como presentación antigénica, y si se producen anticuerpos por la previa estimulación celular o de linfocitos B, también los anticuerpos no son suficientemente efectivos para controlar la invasión bacteriana, además, de que los anticuerpos no tienen capacidad para atravesar la capa mucosa gástrica, llegar a las bacterias, controlarlas y evitar más daños. La apoptosis o muerte celular programada, está presente para logra estabilidad numérica celular en la mucosa gástrica, mediante una proliferación celular balanceada, y regulada por señales e interacciones célula-célula, como parte de un control social que garantice que las células individuales trabajen para el bien común del organismo como un todo. El mecanismo de apoptosis es de tipo citotóxico a través de linfocitos CD8+, activando caspasas (principalmente caspasa-3) y que representan un eslabón importante en la cascada apoptótica, ya que dicha proteína activa DNAsas citoplasmáticas, que al migrar al núcleo celular degradan el ADN cromosomal. Se ha propuesto que en la infección por H pylori de la mucosa gástrica, al presentarse un aumento de FNTa, por respuesta inmune de tipo celular Th1, se contribuye a un aumento de la apoptosis celular, por aumentarse la actividad de caspasa-3, vía de la activación de la caspasa-8. Se conocen estudios sobre el posible efecto de la toxina vacuolizante VacA, que dependiendo de su concentración en los micro nichos de infección, es capaz de mediar el fenómeno apoptótico de las células del epitelio gástrico con infección, que puede favorecerse por dos factores conocidos: la duración por años de la infección y posibles concentraciones altas de la toxina VacA que aumentarían el proceso apoptótico, y lo contrario haría que disminuyera dicho efecto (57). En el estudio de los mediadores moleculares de la apoptosis se ha demostrado un aumento de la expresión del supresor tumoral p53 y de la proteína pro-apoptótica BaK en respuesta a la infección por H pylori. La proteína p53 es esencial para la inducción de apoptosis como respuesta a un daño cromosómico, actuando por bloqueo de la replicación del ADN de las células dañadas, y sí las lesiones del cromosoma no pueden ser reparadas en cierto

tiempo, las células mueren por apoptosis. El gen que codifica el p53 está inactivado en un 50 % de las neoplasmas humanas incluyendo las gástricas, permitiendo a las células neoplásicas sobrevivir y reproducirse aún en presencia de su ADN dañado, favoreciendo futuras mutaciones.

La respuesta humoral desde que se establece la infección por el H pylori, se producen inmunoglobulinas diversas, y que actúan activando mecanismos efectores; así la IgA es la inmunoglobulina principal de las mucosas, actuando como la primera línea de defensa ante diversos agentes patógenos, desempeñando un papel importante al facilitar la fagocitosis, siendo de gran utilidad en el diagnóstico no invasivo de infección detectándola en muestras de saliva en niños. La IgG activa la clásica vía del complemento C, que favorece opsonización y también la fagocitosis, y es la inmunoglobulina empleada en el diagnóstico y en el seguimiento. La IgM se presenta en los pacientes que cursan con primo infección de H pylori, lo cual es poco frecuente en los países en desarrollo por la habitual infección desde temprana edad y a la falta de investigaciones. La IgE y que representa la mediadora de los procesos de hipersensibilidad de tipo 1 en relación a las reacciones alérgicas, y que ha tomado importancia al conocerse que el H pylori se asocia a enfermedades extra gástricas, las que se iniciaron con aceptar que la infección cursa con procesos alérgicos como la urticaria crónica idiopática; sin embargo se ha aceptado que los niveles de IgE específica anti-H pylori, no se asocian proporcionalmente a la severidad de las patologías y a la respuesta de erradicación.

CUADROS CLÍNICOS

Como se mencionó, de la mayoría de las personas infectadas en todo el mundo por el H pylori, la proporción de personas que desarrollan cuadros clínicos con sintomatología y complicaciones representa sólo del 10 al 20 % ; además de que la sintomatología inicial es muy inespecífica, difícil de investigar para determinar los momentos de inicio de la infección, sobre todo, por que para la mayoría la

situación pasa desapercibida, y en la mayoría de la población mundial, la infección cursa por años asintomática. Las manifestaciones clínicas son las digestivas: gastritis, úlcera péptica, dispepsia no ulcerosa, adenocarcinoma, el linfoma gástrico tipo MALT y las manifestaciones extragástricas.

GATRITIS

La gastritis que se origina después de la infección por H pylori, puede evolucionar sin sintomatología, o bien manifestar la expresión clínica propia de las gastritis aguda: dolor en epigastrio, náuseas, vómitos, anorexia, malestar general y en algunos casos fiebre, sintomatología que se prolonga por una semana, para desaparecer habitualmente sin tratamiento, es decir en la primo infección el cuadro es auto limitado. La infección permanecerá indefinidamente con o sin sintomatología, evolucionando a la forma crónica, ocasionando: gastritis crónica superficial difusa, que puede evolucionar a gastritis atrófica en parches o multifocal, a una verdadera atrofia gástrica y a metaplasia gástrica

ÚLCERAS PÉPTICAS

Actualmente se conoce que más del 90 % de los pacientes con úlcera duodenal y de 50 % a 80 % de los pacientes con úlcera gástrica están infectados con el H pylori; pero lo que siempre ha sido un enigma es el de que sólo el 10 % de todos los infectados, pueden desarrollar úlceras pépticos por lo que se acepta, el que deban existir otros factores etiopatogenico necesarios para que se presente la complicación ulcerosa, centrándose las investigaciones en la infección por cepas bacterianas más virulentas, la susceptibilidad o la resistencia del hospedero a la infección, una susceptibilidad genética y por supuesto factores ambientales. La edad en que se adquiere la primo infección por H pylori, puede influir en la posibilidad de que se desarrollen úlceras pépticas duodenales y gástricas; si la infección se adquiere en edades tempranas existen más posibilidades de desarrollar gastritis crónica atrófica, con una disminución de la secreción ácida

gástrica, lo que favorece la formación de úlceras gástricas y menor posibilidad de desarrollar úlceras duodenales; y si la infección se adquiere en edades tardías en donde la gastritis afectará predominantemente el antro gástrico, la secreción ácida estará aumentada, lo que favorece la formación de úlceras duodenales. Se conoce por años que los individuos portadores del grupo sanguíneo O, tienen una frecuencia de úlcera duodenal de 30 % a 40 % más elevada que los individuos con grupos A, B o AB, pero no se ha demostrado o encontrado diferencias en las prevalencias de infección, ni en la magnitud de la infección inducidas por H pylori, en relación a los diferentes grupos sanguíneos o del factor de Rh. Al parecer y como ya se mencionó, el potencial ulcero génico de las diferentes cepas de H pylori depende de la producción de la proteína CagA, asociada a toxicidad y que representa el efecto lesivo característico del H pylori sobre las células epiteliales, aumentando la permeabilidad de las membranas a la acción de la citotoxina vacuolizante VacA también secretada por la bacteria. Así las cepas CagA +, se han asociado a una mayor densidad bacteriana en la mucosa gástrica, mayor inducción en la producción de interleucinas y producir más inflamación que las cepas CagA - . El grado y la distribución de la gastritis ocasionadas por el H pylori será un factor determinante en las alteraciones de la secreción ácida y contribuir a la patogenia de la ulcero génesis.

Un hecho importante es el ya mencionado de que la prevalencia de infección para la úlcera duodenal es de 95 % o más en diferentes zonas del mundo, excepto en algunos países desarrollados como los EEUU en donde se reportan cifras menores (10 % a 60%), lo que se relaciona a que también la prevalencia de infección para toda su población también es menor, demostrándose que la tasa de prevalencia de úlcera duodenal, atribuible a infección por H pylori, disminuye cuanto es menor la prevalencia de la infección por H pylori en la población general. Esto es lo que ha sucedido en los países desarrollados en donde el problema de la úlcera duodenal ha disminuido, ya sea por efectos de terapias de erradicación o por sus mejores condiciones socioeconómicas y de salud ambiental. En síntesis entre los factores de virulencia y patogenicidad del H pylori, que contribuyen directamente a las alteraciones de la barrera mucosa, a la lesión

del epitelio y a la ulcero génesis, destacan: las toxinas, los mediadores de la inflamación y la secreción ácida gástrica

DISPEPSIA NO ULCEROSA

La dispepsia no ulcerosa es una entidad clínica que forma parte de los cuadros de los trastornos funcionales del aparato digestivo, y cuyo diagnóstico implica necesariamente una ausencia de alteraciones anatomopatológicas con métodos de ayuda diagnósticos convencionales. La dispepsia no ulcerosa es muy frecuente y se caracteriza por sintomatología digestiva alta muy heterogénea, que incluye molestia o dolor franco en epigastrio, sensación de plenitud postprandial, saciedad digestiva con poco alimento, eructos, náusea, pirosis o simplemente expresada como mala digestión. El síndrome de dispepsia no ulcerosa es diagnóstico de exclusión, y sobre todo con la endoscopia, que reporta mucosa gastroduodenal normal. Ante esta contundencia, se han atribuido como factores causales o etiopatogénicos, a trastornos motores gástricos, alteraciones emocionales e incluso psiquiátricas, inflamación microscópica de la mucosa y a la presencia de colonización por *H pylori*; esto se ha demostrado por la identificación de la bacteria en biopsias de antro por prueba rápida de ureasa y lo significativo con reportes endoscópicos de normalidad macroscópica y en pacientes con dispepsia no ulcerosa, y que por sintomatología incapacitante se llegó a la endoscopia. Los reportes en pediatría han sido más frecuentes que en adultos, pero en la mayoría de estos, e incluso en trabajos de revisión publicados en el año 2007, se demuestra la asociación de *H pylori* y dispepsia no ulcerosa y con endoscopias normales, con frecuencias que van de 60 % a 90 % de los grupos estudiados, con el hecho a valorar de corresponder a países en desarrollo, que como se conoce tienen altas prevalencias de infección por *H pylori*. Al reconocerse las dificultades que siempre se han tenido, en el manejo de los pacientes con síndrome de dispepsia no ulcerosa y no identificarse patologías, rápidamente se trató de implicar al *H pylori* como otro causante de los síndromes de dispepsia no ulcerosa, pero el problema surgió cuando existiendo reportes que muestran mejoría de la

sintomatología con los tratamientos de erradicación, también aparecieron reportes que reportan que no hay mejoría. Las controversias persisten cuando se trata de valorar los costos y los beneficios de tratamientos de erradicación, en pacientes con síndrome de dispepsia no ulcerosa, pero que pertenecen a países de muy alta prevalencia y sobre todo en los estratos socioeconómicos bajos. Pero en general se recomienda que todo paciente con síndrome dispepsia no ulcerosa de más de tres meses de evolución, y de la tercera edad en adelante, deberán ser sometidos a endoscopia, y aún cuando el endoscopista reporte aspecto macroscópico normal de la mucosa gástrica, se deberán tomar biopsias de antro, cuerpo, incisura angulares y del fondo gástricos, para investigar H pylori, efectuando prueba rápida de ureasa y estudios histopatológicos.

ADENOCARCINOMA

El papel de la infección crónica por H pylori en la producción de adenocarcinoma gástrico, tiene por antecedente a la gastritis crónica secundaria a la infección por la bacteria, lo que se ha demostrado en países con alta prevalencia de adenocarcinoma gástrico, y con una alta prevalencia de infección por H pylori; se conoce también que en las regiones con alta prevalencia de adenocarcinoma gástrico, la infección se adquiere desde la infancia, situación que se ha demostrado en México, por estudios realizados en el estado de Chiapas. Los estudios epidemiológicos transversales que han valorado la coexistencia de infección con adenocarcinoma gástrico a partir de biopsias de mucosa gástrica, obtenidas en el momento del diagnóstico de las neoplasias, muestran una cifra significativamente mayor en relación a controles sin neoplasias. Cuando la prevalencia de la infección se ha investigado por estudios de anticuerpos serológicos en lugar de la histología, la prevalencia es aún más significativa; la explicación que se informa en relación a las diferencias entre los estudios histológicos y a favor de los serológicos, es de que la mayoría de los pacientes llegan a la gastritis crónica atrófica, con focos de metaplasia intestinal, lo que implica una disminución de la identificación de la bacteria en las biopsias . Los

estudios más concluyentes son los prospectivos, que investigan la serología en pacientes sanos antes de que desarrollen adenocarcinoma gástrico, con seguimiento hasta de 25 años, que demuestran que la prevalencia de la infección por H pylori, es sin duda muy superior a las cifras obtenidas de controles, hecho que se hace más evidente según se alargue a 15 años o más el seguimiento. No obstante que estos estudios epidemiológicos transversales y prospectivos parecen demostrar una relación causal, que puede ser circunstancial y no definitiva, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1994, clasificó al H pylori como agente carcinógeno en la categoría I. Así, la infección por H pylori se convirtió en un modelo de estudio de desarrollo de cáncer, como consecuencia de una infección crónica, siendo el responsable del 5.5 % de los 1.9 millones de tumores malignos ocasionados por agentes carcinógenos infecciosos. Actualmente se acepta que la infección por H pylori representa un riesgo 6 a 8 veces mayor para el desarrollo de tumores gástricos, más para el adenocarcinoma de tipo intestinal que con el difuso, lo que se ha demostrado por la prevalencia de H pylori en 80 % o más en los adenocarcinoma de tipo intestinal, y de sólo 30 % para los de tipo difuso ; la prevalencia de la infección también se ha demostrado diferente en función de la localización de la neoplasia en el estómago, en donde la localización en el cardias sin duda no se relaciona a la infección, como si lo es para las localizaciones en cuerpo y sobre todo en el antro. Sin duda sólo una minoría de los pacientes infectados desarrollarán adenocarcinoma gástrico, y para los que lo hacen, se debe a la capacidad que tiene la bacteria para ocasionar gastritis crónica y metaplasia intestinal, que se consideran lesiones precursoras, a las que se pueden agregar otros factores que predisponen, como la edad, el reflujo biliar, hereditarios y sobre todo el que las cepas infectantes expresen el gen cagA . Las bacterias más patógenas se caracterizan por tener un racimo de genes que integran la ya mencionada isla de patogenicidad, que codifica la proteína CagA, que es responsable de su traslocación a las células epiteliales gástricas del hospedero; la proteína ya dentro de la célula, induce la producción de citocinas pro inflamatorias: interleucina-1beta (IL-1b) y sus receptores antagonistas , la interleucina-8 (IL-8), la interleucina-10 (IL-10), el factor de necrosis tumoral alfa (

FNTa) y otras citocinas, que activan y reclutan células inflamatorias en la mucosa, ocasionando gastritis severa y alteraciones en la secreción del ácido; el polimorfismo específico de la interleucina-1beta (IL-1b) por agrupación de genes, incrementa el riesgo de adenocarcinoma gástrico. Se supone que a la inflamación gástrica con severo daño epitelial y repetidos procesos de reparación, pueden condicionar errores en los procesos de mitosis de las células epiteliales, con proliferación de células que muestren alteraciones cromosomales, que finalmente llevan al adenocarcinoma. Se han mencionado otras alternativas para explicar la relación causa efecto de la presencia del H pylori y el adenocarcinoma gástrico, teniendo en cuenta que no todos los infectados y aun con cepas CagA + desarrollarán neoplasias. Una de ellas menciona como factor, y que influye en la carcinogénesis en relación a la infección crónica por H pylori, es la disminución del índice de apoptosis, con un incremento de la proliferación celular en los pacientes infectados por cepas CagA +, respecto a los pacientes CagA - o los pacientes no infectados. Otra alternativa es la de reconocer que el medio de la mucosa infectada e inflamada por el H pylori, promueve mensajeros para que se injerten en ella células pluripotenciales de la médula ósea, células que ante un ambiente inhóspito y extraño, inicien alteraciones en su crecimiento y diferenciación, que lleven al desarrollo de cáncer. La carcinogénesis también puede relacionarse a otros mecanismos: toxinas bacterianas y proteínas dañinas secretadas por el H pylori o por el propio hospedero, en respuesta inmunológica desencadenada por la infección, como la expresión de proto-oncógenes, el incremento de las concentraciones de las lipasas y de proteasas derivadas del metabolismo bacteriano, la disminución de la secreción del ácido ascórbico, que como potente antioxidante es capaz de eliminar radicales libres de oxígeno y nitritos, así como el de impedir la formación de nitrosaminas, y que son los que más se mencionan en la literatura . En conclusión, el clásico modelo aceptado desde la década de los años 70s, con una concepción lógica y sencilla para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico: mucosa normal, gastritis crónica, gastritis atrófica, metaplasia, displasia y cáncer, ya no es suficiente, que la temporalidad prolongada de los procesos de carcinogénesis también tienen etapas, que son multifactoriales,

y que como en el caso del adenocarcinoma gástrico participan: el momento de la infección por H pylori, la genética de la bacteria (cepas CagA, las dietas, la genética y la herencia del hospedero.

LINFOMA

Se reconoce la asociación de infección por H pylori con el linfoma gástrico asociado a mucosas (MALT por sus siglas en ingles), representando el 10 % de todos los linfomas, y el 3 % de todas las neoplasias gástricas. Estos tipos de linfomas gástricos son consecuencia de un estímulo autoinmune antigénico crónico, como es el caso del H pylori, y se originan de linfocitos B y son calificados como de bajo y alto grado, de acuerdo a su extensión y morfología, localizándose casi siempre en la región del antro. Wotherspoon en 1991 publicó por primera vez en la revista Lancet la asociación entre la infección por H pylori, y la respuesta inflamatoria de linfocitos B, en la forma clásica de gastritis folicular y las neoplasias MALT. A diferencia en relación a los adenocarcinoma gástricos, para fines del siglo XX la evidencia epidemiológica que apoyara a la asociación de linfomas e infección por H pylori, era sin duda menor, y las evidencias de esta asociación entre H pylori y neoplasias MALT, se iniciaron con los resultados de publicaciones, que documentaron la remisión o regresión total de los linfomas de bajo grado, ya que para los linfomas de alto grado y aún asociados a la infección, se ha requerido siempre tratamiento oncológico, además del de erradicación de la bacteria, y desde el diagnóstico inicial. A la fecha sin duda, se acepta, que las personas infectadas con H pylori, tienen seis veces más de posibilidades de adquirir un linfoma asociado a mucosas, en relación a las personas no expuestas a la infección, como se publicó desde 1994 en el trabajo clásico de Parsonnet. Además existe el hecho de que las incidencias de linfomas gástricos de bajo y de alto grado, son superiores en poblaciones con alta prevalencia de infección por H pylori, y de que la identificación de la bacteria se obtiene hasta en el 90 % de los pacientes con linfoma MALT de bajo grado. El crecimiento neoplásico de este tipo de linfomas, se relaciona al estímulo antigénico por parte del H pylori sobre los

linfocitos T, células que producen citocinas como las IL-2 e IL-8, responsables de la estimulación de los linfocitos B localizados en el borde externo de los folículos linfoides, induciendo degeneración maligna en células centrocitoides marginales monoclonales, que infiltran y destruyen el epitelio gástrico, dando lugar a las lesiones linfoepiteliales características de este tipo de linfomas. La afectación histológica de la gastritis crónica asociada a infección por H pylori, se evidencia por proliferación linfoide o hiperplasia linfoide focal, lo que explica en ocasiones las dificultades para diferenciarla del linfoma MALT. Si el estímulo antigénico sigue evidenciándose, el linfoma MALT de bajo grado, evoluciona a linfoma MALT de alto grado, lo que se caracteriza por la presencia de células gigantes: centroblastos e inmunoblastos. La regresión de los linfomas MALT después del tratamiento habitualmente es lenta, reportándose tasas de remisión del 60 % a 70 % de los de de bajo grado, y en general las remisiones son estables al año de seguimiento a los tratamientos de erradicación; los linfomas MALT que afectan sólo la mucosa y a la submucosa responden mejor al tratamiento, y que la presencia de un patrón infiltrante difuso y la localización proximal del cuerpo gástrico, son factores de pronóstico negativo. Después de la remisión completa de un linfoma MALT, en la mitad de los pacientes, la monoclonicidad desaparece, indicando remisión molecular y remisión completa, pero en la otra mitad persiste el estado monoclonal, que encubre altos riesgos de recidiva del linfoma, por lo que todos los pacientes, ameritan control estricto (36, 81). Existe la tendencia a sustituir la denominación de linfoma asociado a mucosas (MALT) por el de linfoma gástrico tipo B de la zona marginal o maltoma.

SÍNDROMES ANÉMICOS

Anemia ferropénica idiopática, habiéndose demostrado niveles bajos de ferritina sérica con títulos elevados de anticuerpos anti-H pylori, además de que el tratamiento de erradicación y aun sin tratamiento complementario con hierro, mejora el síndrome anémico. En esta enfermedad extra digestiva, si se ha demostrado una relación entre la infección por H pylori y la presencia de anemia ferropriva, respaldada por trabajos que permiten obtener nivel de evidencia 1, de

acuerdo con el III Consenso de Maastricht sobre H pylori del 2006. Los demás padecimientos que se han ido acumulando a la lista de asociación con la bacteria entran a los niveles de evidencia 4 (serie de casos) y 5 (opiniones de expertos), con grados de recomendación C y D.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES. Tiroiditis autoinmune, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica autoinmune, síndrome de Sjögren.

ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS.- Urticaria crónica, rosácea, alopecia areata, dermatitis atópica, púrpura de Henoch-Schöenlein.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. Isquemia coronaria, accidentes cerebro-vasculares, migraña, fenómeno de Raynaud. La infección por H pylori se ha reportado asociado a un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, asociación que es independiente a otros factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión arterial, hiperlipidemias), y una de las hipótesis que más se mencionan es la de que se presentan modificaciones al metabolismo lípidico con aumento de triglicéridos y una reducción del colesterol; la inflamación persistente de la mucosa gástrica por la infección crónica por H pylori incrementa la concentración de proteínas como el fibrinógeno y ácido siálico que son predictores de enfermedad coronaria; se han reportado niveles elevados de homocisteína en pacientes infectados, relacionados a un incremento de riesgo de arterioesclerosis prematura, lo que se debe a que dicha proteína inhibe la secreción de óxido nítrico por las células endoteliales, que facilita la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, además de que altera el balance entre los favorecedores e inhibidores de la coagulación sanguínea. La elevación de la homocisteína en la sangre se relaciona a deficiencias de vitamina B6, B12 y de ácido fólico, que son necesarios para los diferentes pasos de remetilación y transulfuración de la homocisteína; esto es importante porque los pacientes infectados con H pylori, tienen absorción deficiente de ácido fólico y de cobalamina, lo que es causa de cuadros de polineuropatías, sobre todo si se

asocia infestación con *GIARDIA lamblia*, la que predispone a la acumulación de hemocisteína.

OTRAS ENFERMEDADES.- Se mencionan también otras enfermedades como la diabetes mellitus, tiroiditis, glaucoma crónico de ángulo abierto, encefalopatía amoniaca y obesidad, para las cuales la información sobre el papel que pueda tener la infección crónica por *H pylori*, está tomando interés creciente (15, 16).

EFFECTOS DEL H PYLORI SOBRE LAS HORMONAS LEPTINA Y GRELINA

Últimamente se ha mencionado hechos de observación de que la colonización por *H pylori*, ha afectado la expresión de las hormonas que controlan el apetito y la saciedad; se conoce que la leptina es secretado por el tejido adiposo y en el estómago por las células principales y las células parietales, liberada en respuesta a los alimentos y estímulos hormonales asociados; la leptina señala la sensación de saciedad al hipotálamo, ocasionando una inmediata reducción de la ingesta de alimento, aumenta la utilización de energía, reduce la secreción de gastrina y del ácido gástrico y aumenta la proliferación de células de la mucosa gástrica. La ghrelina se produce en las glándulas oxínticas y se libera durante el ayuno y su producción es bloqueada por la leptina y la ingesta de alimentos. Azuma en el 2001 (84), reporta que los niveles de leptina gástrica son más elevados en los individuos colonizados por *H pylori* en comparación con los no colonizados, y que el tratamiento de erradicación de la bacteria disminuye los niveles a cifras normales; teniéndose la evidencia opuesta de que los niveles de ghrelina son mas altos en individuos sin infección bacteriana, y que además dichos niveles se aumentan más en los individuos que se someten a tratamiento de erradicación. Es un hecho conocido que se gana peso después de los tratamientos de erradicación, lo que seguramente tiene una franca relación hormonal; también se conoce que la obesidad como problema de salud se ha incrementado notablemente en los países desarrollados, situación que va aparejada a la demostrada disminución de las prevalencias de la infección por *H pylori*; es un hecho de que en los países en

desarrollo, la mayoría de los infantes adquieren la infección antes de los 5 años y que a los 10 años casi el 100 % están infectados, en cambio en los países desarrollados pocos infantes están infectados. Parecería que los genes del H pylori representan una contribución para complementar el papel de los genes humanos para el ahorro vigoroso de calorías, y que cuando el H pylori desaparece, la ausencia puede tener un papel importante en la magnitud de la adiposidad de infantes y de adultos; esta situación no ha sido suficientemente investigada .

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

De acuerdo a lo ya expresado, a que son múltiples los factores de patogenicidad de la bacteria, y de las respuestas inmunes del hospedero, que determinan el estado de portador asintomático o de enfermo, la metodología de los estudios a seguir, deberá tener por objetivos, el de lograr un diagnóstico adecuado, ofrecer el mejor y adecuado tratamiento y sólo en los casos que efectivamente lo ameriten. A medida que se avanzó y con rapidez en los conocimientos sobre el comportamiento biológico, la forma de lograr un habitat adecuado para la sobrevivencia, la permanencia y defensa de la bacteria ante la respuesta inmune, también rápidamente se desarrollaron diferentes pruebas, y que son de gran utilidad para establecer con alto grado de confiabilidad y de certeza la presencia del H pylori. Las pruebas diagnósticas se han basado en considerar hechos fundamentales derivados de haber conocido mejor a la bacteria como son: única bacteria que coloniza el estómago por su capacidad de producir ureasa, de que se localiza de preferencia y mayor densidad de población del bacilo en el antro y mucho menos en el cuerpo y fondo gástricos, que se ha mostrado al H pylori en la placa dental y en las heces, de que se identifica en pacientes asintomáticos, en la mayoría con gastritis crónica y úlcera péptica duodenal, menos en la úlcera gástrica, adenocarcinoma y tumor MALT, y todavía para el año 2007, su relación con los trastornos funcionales del aparato digestivo, principalmente la llamada dispepsia no ulcerosa, no se ha aclarado y es motivo de controversias.

Con estos antecedentes, se han reportado múltiples estudios que comparan los principios y las indicaciones de las varias pruebas de diagnóstico con que se cuentan en la actualidad, para el ejercicio de la medicina al respecto, y el eje del diagnóstico fue tomado por la endoscopia, a partir de la cual, los métodos que derivan de su aplicación se calificaron de invasivos y no invasivos a los que no dependen de ella.

PRUEBAS INVASIVAS

La endoscopia, prueba rápida de ureasa, biopsias de mucosa gástrica para estudios histológicos convencionales o muy complejos (inmune-histoquímica, técnicas moleculares) y cultivo de biopsias, que se toman de preferencia del antro gástrico y citología por cepillado. Estos métodos tienen la indicación precisa en pacientes con enfermedad ácido-péptica con fuerte base clínica y ante casos que implica la necesidad de una endoscopia, como ante la presencia de sintomatología de alarma que obligue a pensar en proceso neoplásico. Es decir que los métodos invasivos, no tienen lugar en estudios de prevalencia que incluyen a individuos asintomáticos.

ENDOSCOPIA. Sin duda, desde la aparición de los endoscopios de fibra óptica y de gran flexibilidad, el diagnóstico de las gastritis, se basó en las observaciones macroscópicas, en los acuerdos para establecer clasificaciones y dar uniformidad a los reportes, con las ventajas de tomar biopsias para identificar a la bacteria, efectuar interpretaciones histopatológicas, seguidas de también de clasificaciones y de tratar de establecer correlaciones clínicas. Gracias a dichos recursos, y en pocos años se conocieron las gastritis secundarias a la infección por H pylori. Los reportes de las interpretaciones dadas por los endoscopista, en relación a los aspectos de las mucosas gástricas en pacientes infectados por H pylori, y basadas en la comprobación en por lo menos dos pruebas positivas, casi todos describen a las gastropatías por la bacteria como: nodular, folicular, eritematosa, erosiva, petequeial, atrófica, localizada, multifocal, pangastritis, duodenitis erosiva,

duodenitis con metaplasia e incluso mucosa normal hasta en el 10 % o más de las series. En relación a las clasificaciones en el tema de las gastritis, la más utilizada, y desde 1994, es la de Sídney, dándole importancia a la integración de los reportes, con la información macroscópica, topográfica, morfológica y etiológica, para lograr un diagnóstico clínico integral. Se definieron tres grandes grupos de gastropatías.

GASTRITIS CRÓNICA NO ATRÓFICA

- a. Inflamatoria
- b. Multifocal o autoinmune

GASTRITIS CRÓNICA ATRÓFICA

- a. Gastritis atrófica asociada a metaplasia

GASTRITIS CRÓNICAS INDETERMINADAS O NO CLASIFICABLES

Cuando procede, se informa la etiología, como en el caso del H pylori, agregándose los conceptos de leve, moderada y severa, para conocer la magnitud de la colonización y distribución de la bacteria. También se agregan a los informes histopatológicos el grado de actividad en relación a la inflamación: ausente, leve, moderada o intensa.



Gastropatía varioliforme.
Gastritis crónica por H. pylori



Gastropatía varioliforme.
Gastritis crónica por H. pylori



Gastropatía varioliforme.
Gastritis crónica por H. pylori

Imagen de Mucosa con
aspecto de "empedrado".
Gastritis crónica por H. pylori



Gastritis crónica de fondo
gástrico por H. pylori



Gastritis crónica de fondo
gástrico por H. pylori



Duodenitis superficial por H. pylori



Duodenitis superficial no erosiva por H. pylori



Úlcera duodenal y duodenitis por H. pylori



Úlcera gástrica y gastritis crónica por H. pylori



Linfoma (MALT) de cuerpo gástrico asociado a H. pylori



Linfoma (MALT) de cuerpo gástrico asociado a H. pylori

PRUEBA RÁPIDA DE UREASA.- Se basa en el conocimiento que se tiene de que sí la biopsia tiene H pylori, la ureasa hidroliza un sustrato comercial de urea, para convertirla en amonio y en anhídrido carbónico, reacción que es alcalina, lo que permite modificar el color de un indicador de pH con rojo fenol agregado, cambiando de color amarillo a bugambilia; este cambio puede ser rápido (fast), que se debe a una mayor densidad bacteriana, o tardío dentro de 24 hora posteriores a la toma de la biopsia. Al principio se hacían preparaciones en los laboratorios de bacteriología y que no era difícil, pero en la práctica clínica actual todos los endoscopistas, utilizan soluciones o gelatinas de firmas comerciales y las más utilizadas son: CLO-test, Cu-test, JATROX-tes y el Pylori-test. En general su utilidad es similar y se reportan sensibilidades de 90 % a 95 %, con especificidades de 95 % a 100 %, con el inconveniente de que aun cuando los sustratos comerciales de urea son accesibles, es necesario agregar el costo de la endoscopia. En general los resultados falsos + con la prueba rápida de ureasa son poco frecuentes, (se menciona como causas de falsos + la posible presencia de contaminación de las biopsias por otras bacterias productoras de ureasa especialmente estreptococos y estafilococos, sobre todo cuando el sustrato de urea se administraba por vía oral; e incluso algunas falsos + se atribuyen a otras bacterias de género HELICOBACTER como el H heilmanni que se ha considerado como agente causal de gastritis , situación muy rara. La sensibilidad de la técnica dependen de la densidad de las bacterias, considerando un mínimo de 10, 000 bacterias en la muestra para que el resultado sea positivo; también pueden presentarse falsos - , si el número de bacterias en la muestra es muy escaso, por colonización disminuida a consecuencia de tratamientos previos inmediatos con inhibidores de la bomba de protones, sales de bismuto, antibióticos e incluso sucralfato; por supuesto que la sensibilidad aumenta si se toman más de una biopsia, sobre todo en pacientes con atrofia y metaplasia gástricas severas, que no tienen H pylori en las muestras, lo que ocasiona falsos - , y se conocen como errores de muestra. La sensibilidad de la prueba también disminuye en forma significativa en al presencia de hemorragia digestiva y sin antecedentes de tratamiento previo de erradicación, lo que se atribuye al efecto tampón de la

albúmina sobre el indicador de pH, mas que por un efecto directo sobre la inhibición de la actividad de ureasa.

CULTIVOS.- El cultivo es el método con máxima especificidad de 100% para el diagnóstico de infección por H pylori, lo que le confiere superioridad comparada con las otras pruebas disponibles, llegándose a considerarla como el estandar de oro, pero la sensibilidad se reporta con variaciones importantes que varían de 60 % a 90 %, lo que se debe a que su realización no es fácil; en la sensibilidad influyen la densidad bacteriana, las condiciones del transporte de las muestras, del tiempo que transcurre desde la toma y el procesado, las condiciones de incubación y los tratamientos previos con omeprazol, antibióticos, sales de bismuto, sucralfato e incluso benzocaina. El cultivo tiene la ventaja de que permite la realización de antibiogramas y estudiar las resistencias bacterianas a diversos antibióticos, en casos clínicos específicos o en estudio de poblaciones muy limitadas. Como en todas las infecciones el cultivo de H pylori, es el método para el diagnóstico válido, para poder tipificar, y por ahora es el único método que permite analizar la sensibilidad a los antibióticos, permite estudiar factores de virulencia y obtener nuevos antígenos para técnicas de diagnóstico serológicos. Para conseguir los mejores resultados con el método, y lograr mejores desarrollos de la bacteria, en general se recomienda la utilización de dos medios de cultivo, uno no selectivo suplementado con sangre, y otro selectivo con diferentes antibióticos que inhiban la flora bacteriana bucal. Es conocido que la bacteria es muy sensible a los cambios de temperatura durante su cultivo, a la necesidad del adecuado medio microaerófilico, de que las colonias tienen crecimiento lento, con aparición de las primeras colonias a partir del 5º día e incluso aparecer hasta el 10º día, siendo indispensable la identificación de enzimas ureasa, oxidasa y catalasa. El cultivo de las biopsias gástricas es el más estudiado para aislar H pylori, pero también es el más caro, por que se necesita agregar el costo de la endoscopia, por lo que se ha intentado y logrado el cultivo de la bacteria en muestras de jugo gástrico, de heces fecales y del material obtenido de hilo dental. Sin duda, al aislamiento del H pylori de la placa dental, incluso en individuos sanos asintomáticos, ha ocupado un papel clave en la epidemiología de la infección, haciéndolo responsable de las no

raras recidivas postratamiento, y de representar una posible vía de adquisición de la infección.

HISTOLOGÍA.- La identificación del H pylori en biopsias, se puede lograr mediante técnicas de microscopía directa con procesado de las muestras con tinciones de Gram, procedimiento fácil y rápido con sensibilidades cercanas al 90 % y especificidades también cercanas al 100%, sobre todo si se logra el estudio de biopsias múltiples y simultaneas del antro y del cuerpo gástrico. También se ha utilizado la tinción con azul de metileno, que es más sencilla, que obtiene los mismos resultados que con la tinción de Gram y sin embargo en nuestro medio no ha tenido la aceptación de otros países. La histología con técnicas llamadas convencionales ha permitido el diagnóstico de infección, es decir la identificación de la bacteria, pero además proporciona valiosa información sobre las alteraciones de la mucosa gástrica, evaluar la densidad bacteriana en el epitelio gástrico en forma semicuantitativa, la magnitud y características de la gastritis, la actividad inflamatoria aguda y crónica, la atrofia de la mucosa, la metaplasia intestinal y la presencia de folículos linfoides; estas ventajas se amplían cuando un endoscopista experimentado tiene la precaución de tomar biopsias numerosas de antro, incisura angulares, cuerpo y fondo, teniendo el cuidado de que el antro sea el mas muestreado, por el conocimiento que se tiene, de que es la zona habitual de máxima colonización por el H pylori. Con histopatólogos experimentados sus sensibilidades alcanzan hasta 96 % y especificidades de casi 100 %.

Las biopsias deben ser conservadas en formaldehído al 10 % amortiguado antes de su procesamiento, y la elección del método de tinción casi siempre se debe a la experiencia y preferencias de los histopatólogos. Las más utilizadas son la tinción convencional de hematoxilina y eosina y tinciones especiales como la de Giemsa y la de Genta, muy similar a la de Warthin-Starry, que permiten una rápida identificación de la bacteria; con todas se reportan resultados convincentes, sin diferencias importantes, salvo los costos que son mayores para las tinciones especiales. Los resultados falsos - por histología son raros y habitualmente obedecen a errores de muestreo, ya que la colonización bacteriana es por parches

o focal, y las biopsias pueden tomarse en areas de metaplasia intestinal y de atrofia gástrica; también por la presencia escasa de bacterias debida a medicación previa antes de la endoscopia. Aquí también el costo de la endoscopia que se agrega, hace que el método actualmente pierda competitividad con otros métodos no invasivos.

Se han logrado técnicas de inmunohistoquímica e inmunofluorescencia, utilizando anticuerpos monoclonales y policlonales frente al H pylori, aplicados directamente en el material fresco de las biopsias, en cortes por congelación y en muestras fijadas en formaldehído, habiéndose informado alta especificidad y lo más importante muy pocas diferencias entre los histopatólogos. Por ser procedimientos de alta complejidad y realizados por expertos en inmunohistoquímica, su disposición es limitada, los costos se elevan notablemente, de ahí que su utilidad se limita a protocolos de investigación y no a la clínica diaria.

La infección por H pylori puede cursar sin manifestaciones clínicas y en los sintomáticos, el diagnóstico se sustenta en un buen número de pacientes con la endoscopía, la prueba de ureasa rápida y la identificación de la bacteria en las biopsias, pero también se incluye el conocer la apariencia macroscópica de la mucosa gástrica, que puede estar alterada en forma evidente, mínima o normal; es decir que unas biopsias se destinan a estudios histopatológicos convencionales o especializados, para conocer la magnitud y las características del daño que el H pylori produce en forma directa e indirecta de la mucosa gástrica.

CAMBIOS SUGESTIVOS DE INFECCIÓN AGUDA POR H PYLORI.- Pérdida de la secreción apical de moco, apoptosis en el epitelio de la críptica, erosión de la mucosa, ulceración, infiltraciones celulares principalmente neutrófilos (actividad) y se hace diagnóstico morfológico de GASTRITIS AGUDA.

Al daño sigue una reparación inmediata que se inicia en el cuello de las glándulas, en forma de regeneración epitelial que se identifica fácilmente en los cortes y tinciones convencionales, y su magnitud se relaciona directamente al daño, y se conoce que el recambio celular de la mucosa gástrica infectada es dos veces más

que en la no infectada, proceso que se desencadena por acción del amonio y de múltiples reactantes químicos producidos durante el proceso inflamatorio y que son capaces de inducir una respuesta alterada de la mucosa. La regeneración se establece a través de células totipotenciales, situadas en el cuello de las glándulas, que es una zona proliferativa, en donde también se pueden originar eventualmente células mucosas, parietales y neuroendócrinas. Si la regeneración se limita a un tercio de la longitud de la cripta, se le considera regeneración típica, pero si se extiende a la mitad de la cripta, se le considera regeneración atípica. Las células con cambios regenerativos muestran núcleos vesiculosos, situación descrita en situaciones preneoplásicas de la mucosa gástrica: metaplasia intestinal, gastritis crónica atrófica, en mucosa de estómagos operados con resecciones, en mucosa vecina a úlceras gástricas y en mucosa cercana a un adenocarcinoma (95).

CAMBIOS CARACTERÍSTICOS DEL DAÑO CRÓNICO POR INFECCIÓN POR H PYLORI.-

Cambios regenerativos típicos, cambios regenerativos atípicos, displasias en grado variable, metaplasmas, infiltraciones celulares: linfocitos, células plasmáticas, monocitos, macrófagos, menos neutrófilos y eosinófilos, haciendo el diagnóstico de GASTRITIS CRÓNICA que puede ser: no activa, activa leve, activa moderada y crónica activa intensa.

La displasia leve implica cambios proliferativos evidentes en el epitelio de revestimiento de las criptas, con glándulas deformadas con aspecto estrellado y formación de puentes celulares intraglandulares por la proliferación del epitelio. La displasia severa se caracteriza por franca estratificación celular, con núcleos irregulares y con pérdida de polaridad en el espesor del epitelio; a la displasia severa se le considera carcinoma in situ. La displasia severa, muestra franca transformación neoplásica del epitelio gástrico, delimitada al espesor de la cripta, sin interrupción de la membrana basal. La displasia severa se clasifica como Tipo I adenomatosa que se parece al adenoma tubular del colon, acompaña a la

metaplasia intestinal, y es precursor del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal. La displasia Tipo II que ha sido poco estudiada no se asocia específicamente a un tipo de adenocarcinoma. Se ha demostrado que en las gastritis crónicas por *H pylori*, el daño de la mucosa por acción de la bacteria no tiene duda, pero el acelerado recambio del epitelio, quizá obedezca a que la mucosa está también expuesta a otros mutágenos, a variaciones individuales en los procesos de reparación del DNA y a posibles oncógenos. En los casos de displasias severas no hay duda en diagnosticar neoplasia, pero en los casos de displasias leves y con regeneraciones atípicas, los cambios morfológicos obtenidos por microscopia de luz, requieren de estudios más complejos, como pueden ser marcadores de proliferación celular y cuantificación de DNA, con el objeto de intentar determinar el potencial neoplásico de dichas alteraciones.

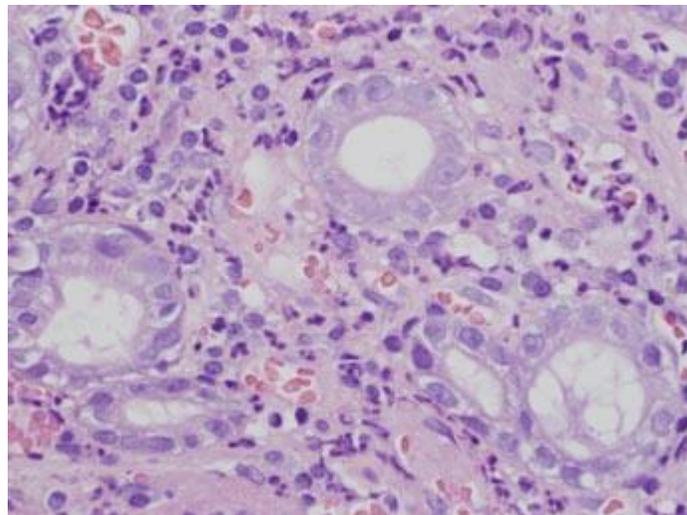


Foto 13.- Hematoxilina-eosina, 40X. Zonas de actividad, neutrófilos en la lámina propia y en las células epiteliales de las glándulas gástricas.

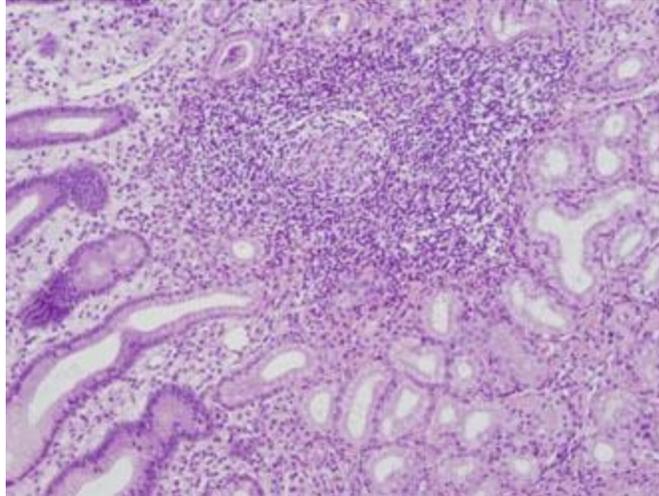


Foto 14.- Hematoxilina-eosina 40X. Gastritis crónica folicular. Se observa un folículo linfoide con centro germinal hiperplásico.

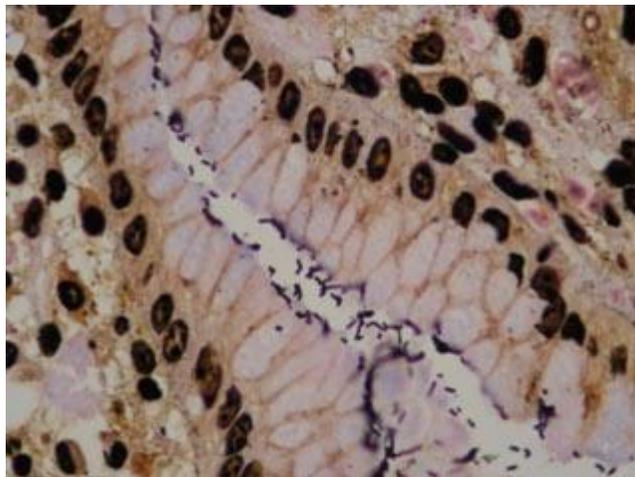


Foto 15.- Tinción de Genta, 100X, inmersión en aceite. Numerosos bacilos de *Helicobacter pylori* en el moco del epitelio de superficie, se tiñen de color negro.

CITOLOGÍA POR CEPILLADO. La citología mediante el cepillado de la mucosa gástrica durante las endoscopias, y posterior observación con técnica de Papanicolaou, es un método que sin duda ha permitido identificar a la bacteria, pero el mismo cepillado sobre la mucosa gástrica provoca la ruptura de la capa mucosa y lesiona directamente el epitelio, por lo que la bacteria queda expuesta a la acción del ácido gástrico. Esto representa una posible explicación para la variabilidad de los reportes en relación a sensibilidades y especificidades, por lo que es un método que se aplica cada vez menos, además de que el resultado se informa dos o tres días posteriores a la endoscopia y de que las variaciones entre los observadores como en todos los estudios de frotis son evidentes. En la práctica clínica el método resulta costoso y ha sido sustituido por métodos no invasivos.

PRUEBAS NO INVASIVAS

También llamadas indirectas o no endoscópicas, ya que sólo requieren de una muestra de sangre, de aire espirado, saliva, heces u orina, con la ventaja de que son pruebas más accesibles, que se aplican en situaciones en que no sea fácil una endoscopia en adultos y sobre todo en niños, teniendo su máxima utilización en pacientes tratados y se desea demostrar una erradicación efectiva; en pediatría para estudiar niños con síndrome de dolor abdominal crónico y en estudios de muestreo en poblaciones muy específicas.

PRUEBAS SEROLÓGICAS.

Se basan en la identificación de anticuerpos específicos enfrentados a antígenos del H pylori, y desde hace varios años, se tiene la posibilidad de determinar inmunoglobulinas séricas tipos IgG, IgA, IgM e IgE específicas para H pylori; la inmunoglobulina predominante en los anticuerpos es la IgG y después la IgA; el valor de sus cuantificaciones y también sus limitaciones, es de que sólo permiten conocer exposición a la bacteria reciente o antigua, por lo que no permiten la discriminación entre una posible infección activa con exposición previa e incluso

con individuos asintomáticos. De los múltiples métodos serológicos el que más se utiliza es el de enzimo-inmuno-análisis (EIA-ELISA), que es sencillo, rápido, que da resultados cuantitativos, por lo que se pueden establecer diferentes puntos de corte de positividad para diferentes grupos de población., que seguramente tienen diferentes prevalencias. Esta prueba mide la respuesta inmune del hospedero, y no indica la presencia o ausencia de la bacteria en el momento en que se tomó la muestra, por lo que un resultado positivo sólo muestra anticuerpos específicos, y al no confirmar la infección, menos permite eliminar otra patología gástrica; desde su utilización las interpretaciones de los resultados, han sido muy cuidadosas, ya que en países en desarrollo como es el caso de México, en donde la prevalencia de la infección se de 70 % o más, las probabilidades de que las pruebas den resultados positivos son altas, afectando los valores predictivos positivos y en consecuencia las especificidades. La prueba ha sido útil en países desarrollados con prevalencias menores de infección por H pylori, por lo que en países en desarrollo, sólo será aplicable en jóvenes y niños pertenecientes a las clases socioeconómicas altas, en donde se ha demostrado prevalencias menores. Existen numerosos preparados comerciales, que son accesibles en costos, e incluso actualmente se cuenta con métodos de consultorio, que sólo necesitan una gota de sangre, obteniéndose resultados inmediatos y fáciles de interpretar. Con los preparados independientemente de la razón comercial, se logra una sensibilidad alta de 90 % a 100 %, pero todos tienen una especificidad que es variable de 76 % a 96 %. La rentabilidad de los estudios serológicos para monitorizar los resultados de la terapia de erradicación, se debe relacionar directamente con los niveles de anticuerpos existentes en la prueba de diagnóstico o muestra pretratamiento y la de postratamiento; en general se acepta que a las seis semanas posteriores al tratamiento los niveles de anticuerpos descienden independientemente de la efectividad de la terapia, y a lo que se le ha dado máximo valor, es de que a los 6 meses postratamiento, el descenso ostensible y continuo de anticuerpos, sólo se mantiene en los pacientes realmente curados. Esta necesidad de repetir estudios serológicos ha sido una limitante importante,

además de que la prueba de aliento ha mostrado superioridad en el control de erradicación.

PRUEBA DE ALIENTO O DE AIRE ESPIRADO.

La prueba fue desarrollada por Graham y Klein en 1987 y la utilización y efectividad se la da la presencia del mismo *H pylori*, por la característica que tiene de producir ureasa y de actuar sobre un aporte de urea marcada con un radioisótopo, que puede ser C13 O C14, que se integra al CO₂, que se produce al desdoblarse la urea por acción de la enzima que es exclusiva de la bacteria y de no existir en la mucosa gástrica. Para la realización de la prueba, al paciente con 5 o 6 horas de ayuno, se le toman dos o más muestras basales de aliento que son almacenadas en recipientes adecuados y cerrados herméticamente, se le hace ingerir una solución con ácido cítrico, con el objeto de retardar el vaciamiento gástrico y luego otra solución o cápsula que contiene 100 mgs. de urea marcada con C13 o C14 (los dos marcadores son útiles, pero se prefiere al C13 por su menor costo y no expone a radioactividad). Si existe colonización bacteriana la urea se desdobla por acción de la ureasa del *H pylori*, liberándose amonio y CO₂ marcado que pasa a la circulación, después es eliminado por las vías respiratorias; el paciente permanece de preferencia sentado y a los 30 minutos se toman muestras de aliento en los mismos recipientes, se etiquetan y se envían al laboratorio especializado, donde se cuantificará la presencia del CO₂ marcado utilizando un espectrómetro de masas y últimamente con espectroscopia con rayos infrarrojos. El resultado se informa en unidades de uso internacional que son la expresión de los tantos por mil de la relación C13 / C12 de la muestra basal con respecto a la muestra problema; si la diferencia entre el valor basal y el valor de 30 minutos, es mayor de 5 unidades, la prueba se considera positiva y representa infección actual. Existen en el mercado varias presentaciones, que incluyen los elementos de trabajo, e incluso existen equipos integrados para uso en consultorio. La prueba además de identificar la infección, tiene las ventajas de proporcionar también respuesta inmediata en estudio de control de tratamiento y de identificar reinfecciones. Esta prueba no invasiva actualmente es la más

utilizada, recomendada por ser incruenta e ideal para verificar erradicación, tiene sensibilidad de 88 % a 100 % y una especificidad de 100 %. A pesar de estas ventajas, tiene inconvenientes como son: los costos elevados, de que se necesita laboratorios especializados, de que pueden ocurrir falsas positivas por la contaminación de otras bacterias productoras de ureasa, como bacterias orofaríngeas que contaminan el sustrato de urea, sobre todo cuando se administra en solución, por su presencia en estómagos con aclorhidria secundaria a gastritis crónica atrófica, y por consumo prolongado de bloqueadores de la bomba de protones, en donde el llamado medio hostil ha desaparecido; otro inconveniente es de que también se presentan falsos negativos, como en el caso de pacientes que estuvieron en tratamiento, con antibióticos, sales de bismuto y por supuesto bloqueadores de la bomba de protones; por este último inconveniente se recomienda suspender todo tratamiento de supresión de ácido quince días antes del estudio. Los métodos que miden el CO₂ marcado en muestras de sangre y no en aliento, no han mostrado mejores índices de sensibilidad y especificidad.

ANTÍGENO Ag de H. pylori EN HECES FECALES.

Con base en la posición aceptada de que el H pylori se elimina por las heces, el siguiente paso fue el diseñar una prueba que tuviera capacidad de encontrar antígenos bacterianos específicos, e incluso se cuenta con equipos comerciales. A diferencia de las pruebas serológicas que detectan anticuerpos, la investigación de antígenos en heces, demuestra de manera directa la presencia de infección, pero no indica necesariamente, que el cuadro clínico sea por dicha infección. Tiene además la ventaja de que solo requiere de una muestra de materia fecal, de ser aplicable sobre todo en pediatría, en donde para los niños menores es difícil la realización de prueba de aliento y en donde la endoscopia tiene que tener indicaciones precisas, además de recursos idóneos para las endoscopias en pediatría. Desde que se generalizó su uso se reportan sensibilidades de 94 % y especificidades de 90 %, la utilidad en niños ha sido prometedora y seguramente lo será en estudios clínicos y epidemiológicos. Otro valor agregado a la prueba es la de poder confirmar las erradicaciones postratamiento, sobre todo si la prueba se

aplica a partir de la segunda semana de haber concluido los tratamientos. Dentro las limitaciones, están sus costos, que a veces la disponibilidad es difícil, de que el resultado no es inmediato y de que también tiene resultados falsos negativos, por tratamientos previos con inhibidores de la bomba de protones, antibióticos y derivados de bismuto (98, 99).

ANTICUERPOS EN SALIVA.- A partir del conocimiento de que el H pylori ha sido identificado en la placa dental, se desarrollaron pruebas inmunológicas con técnica de ELISA, para la detección de anticuerpos IgG contra la bacteria en la saliva, que se hicieron rápidamente accesibles en costos, y de poderse aplicar en el consultorio, y sobre todo en la práctica pediátrica; su máxima utilidad sería en niños que viven en países desarrollados, por las bajas prevalencias de la infección , y tal vez también en niños que viven en países en desarrollo, pero en ambientes de alto nivel socioeconómico, utilidad derivada de baja probabilidad pre prueba que se esperaría. El inconveniente deriva de su disponibilidad no es fácil, de que la sensibilidad y especificidad se han mostrado menores a las reportadas en las pruebas serológicas, y a la fecha la prueba no ha tomado lugar en el trabajo clínico, incluso en pediatría que sería lo ideal.

ANTICUERPOS EN ORINA.- Como la determinación de anticuerpos en saliva, la determinación en orina, puede ser útil en comunidades donde la prevalencia de la infección es baja; también se considera que su máxima utilidad es en niños, su sensibilidad es aceptable, pero tampoco está claro que pueda ser una prueba utilizable para conocer erradicaciones postratamiento, además de que los anticuerpos pueden permanecer por más de un año en muestras de orina.

REACCIÓN DE POLIMERASA EN CADENA (RPC).- La reacción en cadena de la polimerasa (polymerasa chain reaction PCR) representa una biotecnología que logra amplificar o reproducir in vitro un número de copias de una región específica del ADN, con la finalidad de reproducir cantidad suficiente de un fragmento para su evaluación, y a su alta especificidad y sensibilidad, se debe su utilización en el diagnóstico de virus, parásitos y bacterias de difícil cultivo, como es el caso del H

pylori, ofreciendo un diagnóstico confiable, rápido y menos laborioso que los cultivos normales, con la ventaja adicional, de que la cantidad de material necesario para el inicio de la reacción es muy pequeña, ya que sólo es necesario la cantidad de ADN contenida en una sola célula. Se han reportado diferentes métodos moleculares para detectar la presencia de H pylori en biopsias, saliva, jugo gástrico y heces, pero para su realización como método diagnóstico, requiere de tecnología y equipos altamente especializados, por lo que su utilización se ha limitado a investigaciones, permitiendo conocer características de las cepas infectantes, principalmente la virulencia y las resistencias a los antibióticos. Por la existencia de múltiples cepas y con variabilidad genética, su utilidad en la clínica es limitada, teniendo sus aplicaciones para conocer las cepas infectantes de diversos grupos humanos, para el estudio de contaminación por H pylori en aguas potables, e incluso ha permitido determinar corrientes migratorias intercontinentales. Sin duda es una prueba de alta sensibilidad y especificidad, pero la limitación son los costos y su disponibilidad mínima.

Es importante señalar que la selección de las pruebas diagnósticas para apoyar el diagnóstico de infección por H pylori, no es pensando en cual es la mejor de todas, sino seleccionarla con base a estudio clínico, conocimiento de prevalencias de la zona donde se trabaja, niveles socioeconómicos y sobre todo disponibilidad por recursos y costos. Esto último es importante, ya que los costos implican disponibilidad en función de niveles de atención, como en el caso de pruebas invasivas, que ameritan gabinetes de endoscopia perfectamente equipados; y de las no invasivas como en el caso de la prueba de aliento, en México, tienen las limitaciones del costo y de la alta prevalencia de infección, por lo que se puede anticipar altos resultados positivos y no necesariamente por infección activa, en el momento de la prueba. Lo mismo se puede decirse para las pruebas serológicas que aunque por costos son accesibles, se pueden anticipar también altos resultados positivos (prevalencia a priori) por la frecuencia de cicatrices serológicas.

En conclusión los conocimientos actualizados de la infección por el H pylori, el estudio clínico, la situación de cada paciente, las edades, los niveles de atención, los recursos disponibles y los costos, permiten una selección de adecuada de cada prueba y para cada paciente, e incluso indicar un tratamiento de erradicación sin llegar a la endoscopia, y esta emplearla sólo con justificación plena. De los métodos invasivos destacan el estudio histopatológico, considerado como el estándar de oro, la prueba de ureasa rápida y el cultivo, con las ventajas de que diagnostican infección y enfermedad, con sensibilidad reportada desde 80 % hasta 90 %, y especificidad de 95 % a 100 %; los estudios no invasivos tienen la ventaja de que son económicos, pero con la gran desventaja de que sólo diagnostican infección y no enfermedad, reportándose sensibilidad de 86 % a 96 % y especificidad de 74 % a 98 % .

La **tinción de Giemsa** es un método habitual para el examen de [frotis](#) sanguíneos, cortes y otro tipo de muestras biológicas. Este método tiene utilidad sobre todo para poner de manifiesto las [rickettsias](#) localizadas dentro de las células huéspedes. La coloración de giemsa se emplea también para teñir frotis de sangre en el examen para protozoos. Se puede emplear, como variaciones, otras coloraciones como es la técnica de citoconcentración para parásitos sanguíneos, la cual tiene un bajo coste y ofrece la posibilidad de aislar e identificar en el mismo sedimento el parásito principal, con excepción de los trofozoitos jóvenes y el *plasmodium falciparum*. También se emplea la modificación de Wright. Este método de tinción permite también la tinción diferencial de zonas con un alto contenido de [ADN](#), y concretamente de uniones A-T. Esto permite distinguir perfectamente en microscopio óptico el [núcleo](#) celular, los [cromosomas](#) durante la [mitosis](#), y en algunos casos, incluso el ADN mitocondrial ([kinetoplasto](#) de algunos protozoos, como [Trypanosoma](#)). Los [cromosomas](#) pueden ser tratados con varios compuestos químicos que producen la alternancia de bandas claras y oscuras a lo largo de los cromosomas. Cada cromosoma tiene un patrón de bandas característico, permitiendo que [aberraciones estructurales](#) como borrados, duplicaciones o sutiles

translocaciones sean detectadas, al igual que permite la identificación de cromosomas marcadores.

Estos organismos adquieren una coloración diferencial y se ven dentro del citoplasma de la célula huésped. La técnica de Giemsa está formada por varios colorantes: los tintes neutros utilizados combinan el azul de metileno como tinte básico y la eosina como tinte ácido, lo que da una amplia gama de colores. El azul de metileno es un colorante metacromático, de ahí que muchas estructuras se tiñan de púrpura y no de azul. El pH de la solución de coloración es crítico y se debe ajustar idealmente según diversos fijadores. La gama del pH debe estar entre 6.4 y 6.9.

Para muestras histológicas, los mejores resultados se obtienen en muestras fijadas con formol, incluidas en parafina y cortadas entre 3 y 6 micras. Las reacciones metacromáticas, se definen como colorantes que al entrar en contacto con la sustancia a teñir cambian su color original. el prototipo de esta característica son el azul de metileno como bien dice la bibliografía y el azul de toluidina. Su aspecto en el corte histológico es púrpura - rojizo. Es usado además de los extendidos de sangre en los cortes de cartílago Hialino por la gran carga de glucosaminoglucanos ácidos ya que estas dos sustancias son básicas.

Procedimiento:

1. Desparafinar e hidratar.
2. Aplicar solución de trabajo de Giemsa durante 10 minutos.
3. Deshidratar con alcohol absoluto, 3 cambios.
4. Aclarar con xilol, 3 cambios.

Resultados

1. Citoplasma: rosa
2. Núcleos: azul
3. Eritrocitos: rosa - naranja
4. Gránulos de las células cebadas: púrpura
5. Bacterias: azul
6. Parásitos: azul

Tinción de Giemsa:

1. Fijar el frotis con alcohol metílico absoluto durante 3 minutos.
2. Preparar en un tubo de ensayo una solución con una proporción de 1:9 con Giemsa y tampón PBS (1ml Giemsa).
3. Sumergir la muestra de forma vertical en la solución preparada durante 10 minutos.
4. Lavar el portaobjetos con agua destilada.
5. Dejar secar.
6. Aplicar el cubreobjetos sobre la preparación.
7. Listo para su observación en el microscopio.

Resultados, Análisis y Discusión de los resultados

A continuación detallo los resultados y su análisis:

La grafico numero 1 nos demuestra que el sexo femenino corresponde a 69 pacientes de los 104 en estudio (66.3%). y 35 casos fueron varones para un (33.65%). De estos pacientes 46 femeninas presentaron infección por *Helicobacter pylori* y 20 masculinos

En el grafico numero 2 se describe los grupos etareos, encontrando que la distribución del número de casos adulto 52 que equivale a 50%, adulto joven 28 casos (26.92%), adulto mayor fueron 24 (23,04%), no encontrándose ningún caso menor de 18 años.

En el grafico numero 3 podemos señalar la procedencia de los pacientes los cuales corresponde a 70 pacientes del área rural (67.30%), y al área urbana 34 pacientes que corresponden (32.69%).

Con relación al sexo , grupo etareo y procedencia de los pacientes incluidos en el estudio podemos decir que el sexo femenino en la edad adulta joven fue el que más demanda presento solicitando una biopsia endoscópica para su estudio por síntomas gastrointestinales , lo cual no concuerda con la literatura consultada ya que hablan de predominio del sexo masculino y la presencia de infección se puede presentar a cualquier edad , lo que se puede interpretar que la demanda de atención fue mayor en las mujeres factor que se debe estudiar.

La grafico numero 4, muestra el sitio de la toma de la muestra de la biopsia endoscópica en la cual encontramos que 60 pacientes se tomo la biopsia del antro y cuerpo gástrico (57.69%), en antro gástrico a 30 pacientes (28.84%), cuerpo gástrico a 9 pacientes (8,65%), en fondo gástrico a 4 pacientes (3,84%) y solo a un paciente se tomo muestra en duodeno (0.96%). Las biopsias endoscópicas se

tomaron del sitio donde se encontraron hallazgos endoscópicos de enfermedad gastroduodenal causada probablemente por la bacteria para el examen histológico. Aunque se señala en la literatura que una endoscopia estándar deben de realizarse 5 tomas de biopsias dos de antro y cuerpo y muestras de la incisura para así valorar atrofia, metaplasia y displasia según el Sistema Sídney renovado, 2005.

La tabla numero 5 demuestra la frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* de los cuales se encontró 66 casos positivos para infección por la bacteria que equivale a (63.4%) del total de pacientes estudiados y en 38 casos negativos (36.53%) en los que se utilizo tinción de GIEMSA. El alto porcentaje de positivos con Tinción de GIEMSA sugiere la superioridad de dicha tinción para la detección del *Helicobacter pylori* ya que cuando la bacteria es observada al microscopio existe la certeza de que está presente, sin embargo la no observación de este no significa que no esté presente. Actualmente se conoce que el *Helicobacter pylori* es el responsable de la infección bacteriana crónica mas común del mundo , estimándose que la prevalencia está arriba del 50% , por lo que los resultados del estudio concuerdan con la literatura.

En la tabla numero 6 se estable un comparativo de los diagnósticos endoscópicos encontrados en los pacientes y la presencia de *Helicobacter pylori* en 28 pacientes (26,92%) con gastritis crónica folicular con flora bacilar adherente positiva , 23 pacientes (22.11%) con gastritis crónica difusa de moderada a severa no activa con actividad leve asociada a *Helicobacter pylori*, 14 pacientes(13.46%) con gastritis crónica superficial con flora bacilar adherente positiva y un caso de carcinoma gástrico difuso células en anillo de sello y gastritis crónica folicular asociada a *Helicobacter pylori*. De los pacientes en los que no se observo la presencia de la bacteria se encontraron 20 pacientes con gastritis superficial, 12 pacientes con mucosa sana y 6 pacientes con otras gastropatías. La bacteria *Helicobacter pylori* es causante de gastritis agudas y crónicas, habiéndose detectado que la mitad de la población mundial presenta algún grado de

inflamación gástrica asociada al microorganismo lo que concuerda con nuestro estudio.

Dentro de las limitantes encontradas fue el almacenamiento de los expedientes en el departamento de estadísticas ya que algunos pacientes tienen hasta dos expedientes o el número de expediente no coincide con el del resultado de la biopsia y/o endoscopia. Por lo tanto hay paciente que tienen resultados pero no se logra encontrar el expediente. Además hay paciente que solo describen un nombre y un apellido por lo que es casi imposible buscar en la base de datos de estadística.

Otra limitante es el tiempo de realización de la biopsia ya que muchas de ellas se están analizando en otras unidades de salud por los patólogos.

Conclusiones

1. En el presente estudio el sexo femenino en edad adulta según la clasificación de la OMS para grupos etareos y proveniente del área rural son los más afectados por la infección por Helicobacter Pylori.
2. En las biopsias endoscópicas teñidas con el método de GIEMSA el sitio anatómico donde más se encontró la bacteria es en el Antro y Cuerpo gástrico.
3. Del total de pacientes estudiados en el 66% de los casos se encontró positivo la presencia de la Bacteria Helicobacter Pylori en las biopsias endoscópicas con el método de GIEMSA
4. Se encontró una fuerte asociación entre Gastritis crónica Folicular y Gastritis crónica difusa con la presencia de infección gástrica por Helicobacter Pylori.

Recomendaciones

1. Equipamiento adecuado del servicio de patología para poder realizar las biopsias en esta unidad de salud, tomando en cuenta que en este Hospital poseemos el Centro Nacional de Endoscopia, para la detección temprana de patologías precursoras del Cáncer gástrico y otras entidades patológicas de interés.
2. Que para finalidad diagnostica deberían obtenerse por duplicado biopsias del antro, cuerpo e incisura tanto para la detección del *Helicobacter pylori* como para evaluar lesiones histológicas ya que en el antro, cuerpo e incisura son los sitios más frecuentes de infección por la bacteria y de displasia y así permitiremos intervenciones medicas tempranas lo que conlleva a un ahorro económico para el paciente y la institución.
3. Proponemos la realización de estudios comparando los métodos de diagnostico invasivos con los no invasivos para la detección del *Helicobacter Pylori*.
4. El fortalecimiento del nexo entre patologías benignas e incluso el Cáncer Gástrico con la infección por *H pylori* nos hace llegar a plantear la erradicación indiscriminada o la vacunación de la población en zonas de alto riesgo del Cáncer gástrico.

Bibliografía

1. Torres Valadez Fernando, Garcia Menendez Alberto, Zarate osrno Alejandra , “El Ejercicio actual de la Madicina : Helicobacter pylori”Facultad de Madicina UNAM, 2007.
2. “Programa anual 2000-2008 de formación continua acreditada para médicos de atención primaria
<http://medinet.com/elmedico/aula/teña9/ulcerahtm>.
3. J .Mones ,J.P.Gisbert , E Domínguez Muñoz y Grupo conferencia Española de consenso sobre Helicobacter pylori , “Indicaciones ,Métodos diagnósticos y tratamiento erradicadora de Helicobacter pylori “,Revista Española de enfermedades digestivas 2005,97(5):348-394.
4. Roa Traña Ediviges Jovany “Helicobacter pylori asociado a patologías de la mucosa gástrica, HEODRA “Tesis para optar a título de especialista en patología ,1994.
5. Rivas Alfaro , “Asociacion entre Helicobacter Pylori y dispepsia no ulcerosa , ulcera gástrica y duodenal y cáncer gástrico”, Hospital Dávila Bolaños , Managua ;1995.

6. “ Mejía Castro “Endoscopia y prevalencia del Helicobacter pylori en pacientes pediátricos infantil “Manuel de Jesús Rivera , Managua , Tesis para optar a especialista en Pediatría , 1996.
7. González Moncada Martha MD .Msc.Ph.D.Epidemiología , Alfaro Manuel Salvador MD Msc. Epidemiología .Manual de la maestría en Salud Publica del Modulo “Intervenciones eficaces en Salud “CIES, Managua ,Nicaragua ,2207.
8. Arce Valle Gallego Solórzano y Espinoza Cerda “Helicobacter pylori en la gastritis y las enfermedades ulcero péptica en los pacientes atendidos por el servicio de Gastroenterología , Hospital Morales Peralta ,Managua, Mayo-Agosto1997.
9. Vanegas Borge ,Orozco Membreño ,”Prevalencia de Helicobacter pylori a través de biopsias gástrica en el paciente atendido en el Hospital Aleman Nicaraguense, Managua, Julio – Septiembre 1997.
- 10.Urbina Martinez Augusto,“Frecuencia de infección de Helicobacter pylori en pacientes con gastritis y úlceras pépticas “, Hospital Manolo Morales Peralta , Managua , 1999.
- 11.Bonilla Mora Darell y Esquivel Paramo Karen Massiel , “Prevalencia de Helicobacter pylori por test de ureasa en pacientes con gastritis y/o ulcera gástrica atendidos en la consulta externa .Hospital Gaspar Garcia Laviana ,Rivas ,Monografía para optar al título de médico y cirujano.
- 12.Reyes Ramírez Francisco , Prevalencia de Helicobacter Pylori en pacientes endoscópicamente normales atendidos en el Hospital

Escuela Alejandro Dávila Bolaños de Mayo a Octubre de 1998, monografía para optar a título de patólogo, 2005.

13. Gustavo Nariño .MD.et al Concordancia endoscópica –histologica de la gastritis crónica en Cali Colombia .Revista Colombiana Medica .Vol 29.No1 ,1998.
14. Martínez Leiva Luidmila Especialista en Gastroenterología ,González Carvajal Pascual.”Helicobacter pylori en la patología gastroduodenal .Infomed Especialidades Red Telemática de Salud .Centro Nacional de información de ciencias medicas .Habana Cuba.2009.
15. González Carvajal Miguel , Sevilla Mederos Fausto y col .Articulo “Alteraciones histológicas de la mucosa gástrica y prevalencia de Helicobacter pylori en pacientes dispépticos “.Revista panamericana de infectologia Vol 7 ,pag 8-15. 2004.
16. Sanz Anquela JM, Blasco Martínez A. y cols. Revision “Lesiones precursoras de Cáncer Gástrico “Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitario Príncipe de Asturias , Madrid , España 2005

Ficha de recolección de datos

Hospital Escuela Alemán Nicaragüense

Datos generales

Nombre del paciente

Edad del paciente

15-25

26-35

36-45

46-55

56 más

Sexo del paciente

Femenino

Masculino

Procedencia

Urbana

Rural

Sitio de toma de la biopsia

CuerpoAntro piloro Incisura

Diagnostico endoscópico

Mucosa gástrica normal

Gastritis crónica superficial

Gastritis crónica difusa

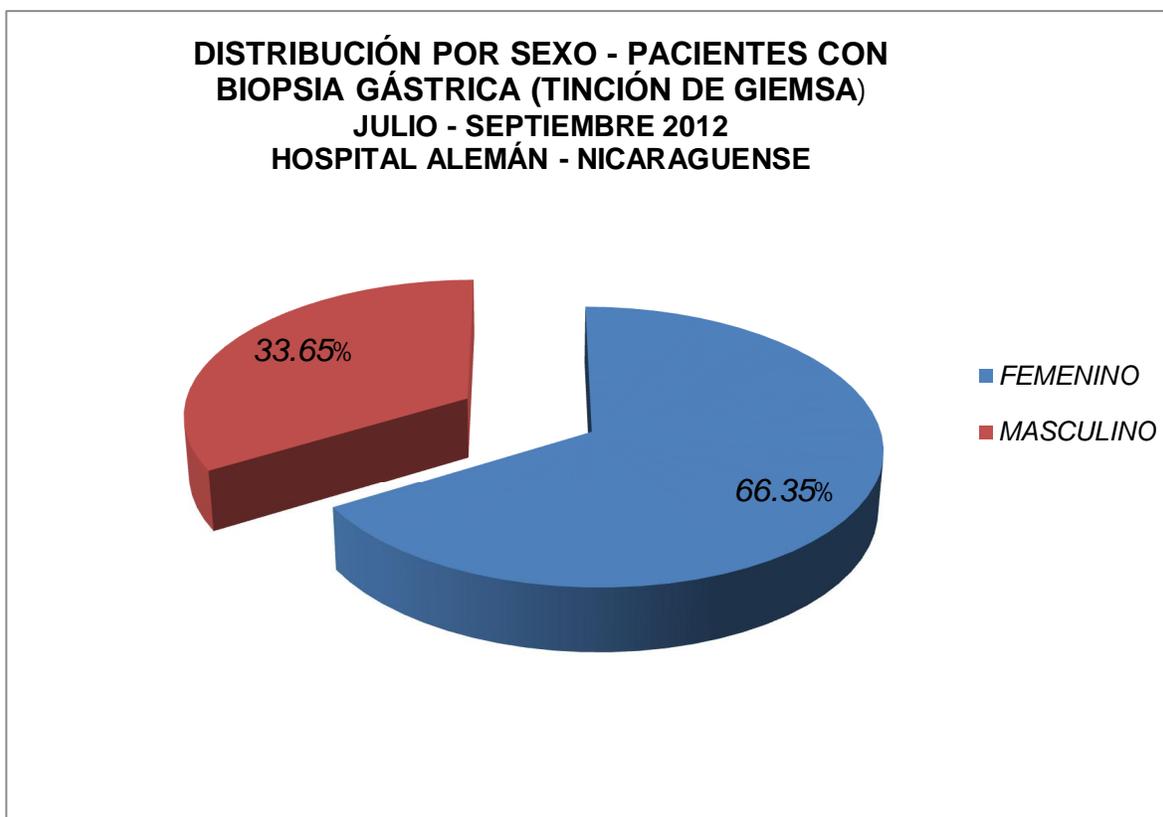
Gastritis crónica folicular

Otras patologías

Diagnostico histopatológico

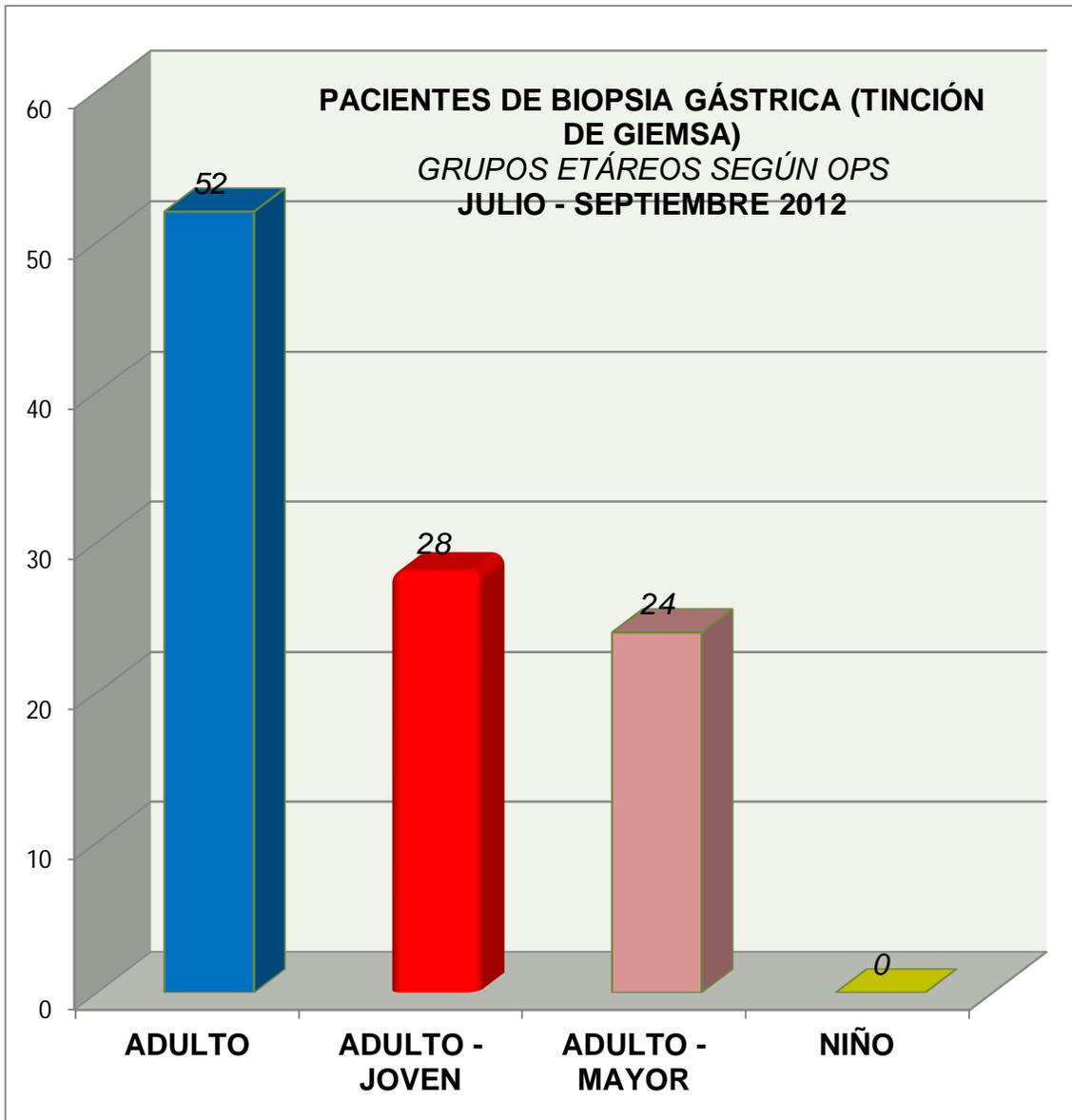
Helicobacter pylori por método de GIEMSA positivo negativo

Grafico numero 1: Distribución por sexo de los pacientes a los que se le realizo biopsia gástrica con tinción de Giemsa en el hospital alemán nicaragüense en el periodo de julio a septiembre del año 2012.



Fuente: expediente clínico.

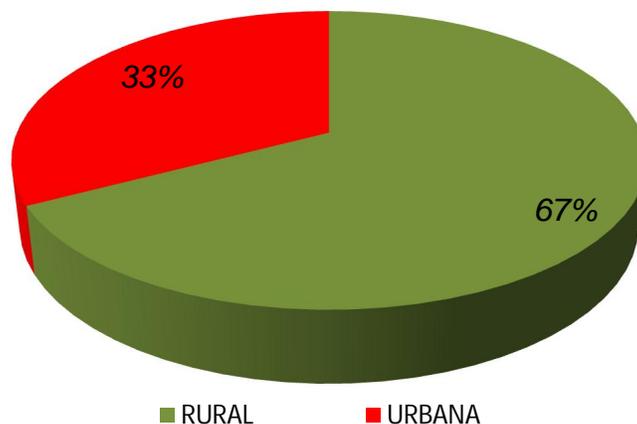
Grafico numero 2: Distribución por grupos etareos de los pacientes a los que se le realizo biopsia gástrica con tinción de Giemsa en el hospital alemán nicaragüense en el periodo de julio a septiembre del año 2012



Fuente expediente clínico.

Grafico numero 3: Distribución de la procedencia de los pacientes a los que se le realizo biopsia gástrica con tinción de Giemsa en el hospital alemán nicaragüense en el periodo de julio a septiembre del año 2012.

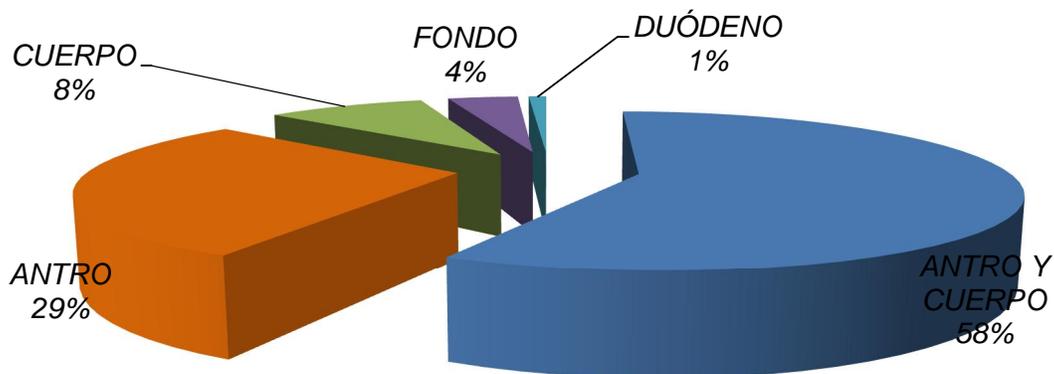
**Procedencia de Pacientes
(incluidos en estudio)
Julio - Septiembre 2012
Hospital Alemán - Nicaraguense**



Fuente: expediente clínico.

Grafico numero 4: Distribución según sitio anatómico de toma de la muestra endoscópica de los pacientes a los que se le realizo biopsia gástrica con tinción de Giemsa en el hospital alemán nicaragüense en el periodo de julio a septiembre del año 2012

**Sitio anatómico de toma de muestra
pacientes de Biopsia Gástrica (tinción de giemsa)
julio - septiembre 2012
Hospital Alemán - Nicaraguense**

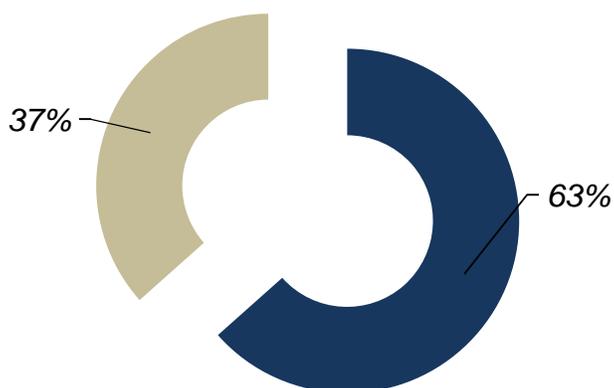


Fuente: expediente clínico.

Cuadro numero 5: Frecuencia de infección por Helicobacter Pylori encontrado en los pacientes que se les realizo biopsia gástrica con tinción de GIEMSA en el periodo de Julio Septiembre del 2012.

**Frecuencia de Infección por Helicobacter Pylori
Pacientes de Biopsia Gástrica (tinción de giemsa)
julio - septiembre 2012
Hospital Alemán - Nicaraguense**

■ POSITIVO ■ NEGATIVO

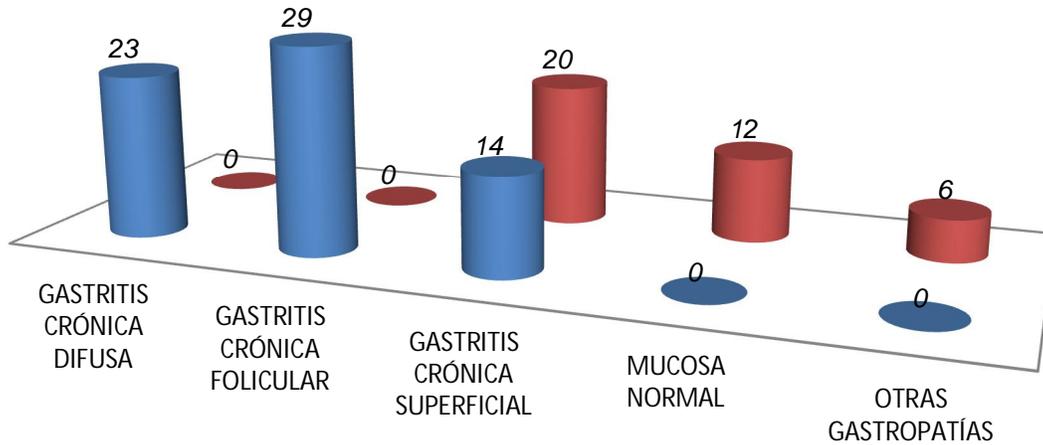


Fuente: Expediente Clínico

Cuadro n° 6: Comparativo de los diagnósticos encontrados en los pacientes a los que se les realizó biopsia gástrica y la presencia de Helicobacter demostrado con tinción de GIEMSA en el periodo de Julio a Septiembre de 2012.

Comparativo de Diagnóstico Histopatológico y presencia de Helicobacter Pylori en mucosa gástrica (tinción de giemsa) julio - septiembre 2012 Hospital Alemán - Nicaraguense

■ H. PYLORI POSITIVO ■ H. PYLORI NEGATIVO



Fuente : Expediente Clínico

Tabla N°1 correlación del sexo de los pacientes a estudio y la presencia de Helicobacter Pylori realizo biopsia gástrica con tinción de Giemsa en el hospital alemán nicaragüense en el periodo de julio a septiembre del año 2012.

Helicobacter Pylori	Sexo femenino	Sexo Masculino
Positivo	46 (44.2 %)	20 (19.23%)
Negativo	24 (23.07%)	14 (13.46%)
Total	70 (67.30%)	34 (32.69%)