



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
CARRERA DE BIOQUIMICA
INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA BOLIVIANO - JAPONES**



FRECUENCIA DE LA RELACION ETIOPATOGENICA ENTRE EL *HELICOBACTER PYLORI* Y LA GASTRITIS, ULCERA PEPTICA Y EL CANCER GASTRICO EN BIOPSIAS HISTOLOGICAS EN EL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA DEL INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA BOLIVIANO - JAPONES DE LA CIUDAD DE LA PAZ DURANTE LOS AÑOS 2005 Y 2006.

**ELABORADO POR:
Claudia Gisela Porcel Castillo**

Tesina para optar al título de Licenciatura en Bioquímica.

**La Paz - Bolivia
2008**



**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICAS
CARRERA DE BIOQUIMICA
INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA BOLIVIANO - JAPONES**



FRECUENCIA DE LA RELACION ETIOPATOGENICA ENTRE EL *HELICOBACTER PYLORI* Y LA GASTRITIS, ULCERA PEPTICA Y EL CANCER GASTRICO EN BIOPSIAS HISTOLOGICAS EN EL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLOGICA DEL INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA BOLIVIANO - JAPONES DE LA CIUDAD DE LA PAZ DURANTE LOS AÑOS 2005 Y 2006.

**ELABORADO POR:
Claudia Gisela Porcel Castillo**

**ASESOR:
Dr. Carlos Trujillo Morales
Prof. Emérito – U.M.S.A.**

Tesina para optar al título de Licenciatura en Bioquímica.

**La Paz - Bolivia
2008**



*Dedico este trabajo al
Ser más bueno y sacrificado de
éste mi mundo: Mi madre,
Miriam Castillo A.
por su apoyo y su infinito amor
A mi familia, mi hermano
Sergio Porcel C. y mi
Abuela Aydee Archondo R.
A Facha*

Gracias.

*Agradezco a Dios por haberme dado la vida, por protegerme
Y llevarme por caminos que sólo el sabe...
A la Virgen María por que nunca me abandona...*

A mi tutor el Dr. Carlos Trujillo, por todo su apoyo y paciencia.

A la F.C.F.B. y al I.G.B.J. por enseñarme tantas cosas.

A mis amigos los Juanes y las Juanas.

RESUMEN

El estómago está compuesto por cinco partes: cardias, fondo, cuerpo, antro y píloro; histológicamente: mucosa, submucosa, muscular externa y serosa.

El *H. pylori*, bacteria Gram-negativa de 0.3 a 1 μm de diámetro y 1.5 a 5 μm , de largo, presenta de 4 a 6 flagelos unipolares, microaerófila que crece de 3 a 5 días a pH 6.5 a 6.9 en medios como Skirrow: colonias pequeñas, translúcidas, de 1 a 2 mm; oxidasa, catalasa, ureasa: positivos.

Los Factores de motilidad y sobrevivencia en el estómago que presenta el *H. pylori* son Flagelinas y Ureasa; los Factores de Adherencia: Adhesinas; los Factores que Deterioran la Mucosa: Proteasas, Lipasa y Fosfolipasas A2 y C; los Factores Antigénicos Bacterianos: Lipopolisacáridos, Citotoxinas y Toxinas Vacuolizantes.

El huésped presenta Factores Defensivos, el *H. pylori* también tiene Factores Defensivos como Catalasa, Superóxido Dismutasa, y Factor Activador de Plaquetas.

El *H. pylori* puede producir Gastritis, inflamación que afecta la mucosa gástrica, y que presenta un infiltrado inflamatorio, se divide en Aguda y Crónica. La Gastritis Crónica es progresiva puede desarrollar Gastritis Crónica Superficial a Profunda con Reacción Folicular Linfoide e incluso llegar a Atrofia y Metaplasia Intestinal.

El *H. pylori* puede producir Úlcera Gástrica, pérdida focal de tejido que compromete el espesor de la mucosa, submucosa, hasta alcanzar o penetrar la Muscular externa, se divide en Aguda y Crónica. La Úlcera Gástrica Crónica puede ser una o dos en antro y cuerpo, existe Hipoclorhidria e hipergastrinemia.

El *H. pylori* puede producir Cáncer Gástrico, comenzando con una Displasia Gástrica. El Adenocarcinoma Gástrico se divide en: A. Tubular: Poco, Mediana y Bien diferenciado; A. Papilar; A. Mucinoso y A. de células en Anillo de Sello. La historia natural de la carcinogénesis gástrica establece la siguiente evolución: Gastritis Crónica Superficial => Gastritis Crónica Atrófica => Metaplasia Intestinal => Displasia Gástrica => Cáncer Gástrico.

El *H. pylori* puede producir Linfoma MALT; MALT, tejido linfoide asociado a mucosas en el intestino. Linfoma MALT, neoplasia maligna extraganglionar no Hodgkin, que se origina en el MALT, de linfocitos B del estómago.

Las vías de transmisión son: Oral-Gástrica, Oral-Oral y Fecal-Gástrica.

Todas las enfermedades gástricas son Diagnosticadas exclusivamente por el Método Histológico, aunque existen otros métodos como el Test rápido de la ureasa, Test del aliento, Serología, Cultivo y Antibiograma y PCR.

El Tratamiento es la triple terapia que incluye dos antibióticos + inhibidor de la Bomba de Protones o Bloqueador de H₂ + Bismuto Coloidal.

El Método del I.G.B.J. es el Histológico con la Tinción Hematoxilina-Eosina al observar a las bacterias y el grado de lesión que presenta la mucosa del estómago.

Se ha establecido que la Frecuencia de la relación etiopatogénica entre la infección por *Helicobacter pylori* y las diferentes enfermedades gástricas fue de 76.04%.

La Frecuencia de la relación etiopatogénica entre la infección por *Helicobacter pylori* y la gastritis fue de 73.7%, en mujeres de 31 a 40 años; Úlcera Gástrica: 1.63%, en varones de 51 a 70 años; Cáncer Gástrico y Linfoma de MALT: 0.71%, en varones de 51 a 70 años.

La frecuencia según la Clasificación Histológica de Gastritis fue la Gastritis Crónica Superficial Erosiva Activa Con reacción Folicular Linfoide; Úlcera Gástrica fue la Úlcera Péptica Activa asociada a Gastritis crónica Superficial Erosiva Activa; Cáncer Gástrico y Linfoma tipo MALT fue el Adenocarcinoma Poco Diferenciado asociado a Gastritis Crónica Superficial Erosiva Activa.

TABLA DE CONTENIDO

	Pag.
1. INTRODUCCION.....	1
2. MARCO TEORICO.....	3
2.1. El Estómago.....	3
2.2. Histología del Estómago.....	3
2.2.1. Mucosa.....	3
2.2.1.1. Células Glandulares.....	3
2.2.1.1.1. Las Células Principales (cimógenas).....	3
2.2.1.1.2. Las Células Parietales (oxínticas).....	4
2.2.1.1.3. Las Células Mucosas.....	4
2.2.1.1.4. Las Células Endócrinas.....	4
2.2.1.2. Lámina Propia.....	5
2.2.1.3. Muscular de la Mucosa.....	5
2.2.2. Submucosa.....	5
2.2.3. Muscular Externa.....	5
2.2.4. Serosa.....	6
2.3. <i>Helicobacter pylori</i>	7
2.3.1. Clasificación Científica.....	7
2.3.2. Origen del Nombre.....	7
2.3.3. Características Morfológicas.....	7
2.3.4. Características Microbiológicas.....	7
2.3.5. Vías de Transmisión.....	8
2.3.5.1. Transmisión vía oral-oral.....	9
2.3.5.2. Transmisión vía oral-gástrica.....	9
2.3.5.3. Transmisión vía fecal-oral.....	9
2.3.6. Patogénesis de la Infección.....	10
2.3.7. Factores de motilidad y sobrevivencia en el estómago.....	10
2.3.7.1. Flagelinas.....	10
2.3.7.2. Ureasa.....	10
2.3.8. Factores de Adherencia.....	11
2.3.8.1. Adhesinas.....	11
2.3.9. Factores que Deterioran la Integridad de la Mucosa.....	12
2.3.9.1. Proteasas.....	12
2.3.9.2. Lipasa y Fosfolipasas A2 y C.....	12
2.3.10. Factores Antigénicos Bacterianos.....	12
2.3.10.1. Lipopolisacáridos (LPS).....	12
2.3.10.2. Citotoxinas y Toxinas Vacuolizantes.....	13
2.3.11. Factores Defensivos del Huésped.....	14
2.3.12. Factores Defensivos del <i>H. pylori</i>	16
2.3.12.1. Catalasa.....	16
2.3.12.2. Superóxido Dismutasa.....	16
2.3.12.3. Factor Activador de Plaquetas (FAP).....	16
2.4. Gastritis.....	19
2.4.1. Gastritis Crónica.....	19
2.4.2. Clasificación Histológica de Gastritis Crónica.....	19
2.4.3. Gastritis Crónica y <i>Helicobacter pylori</i>	25

2.4.3.1. Anatomía Patológica.....	25
2.5. Úlcera Péptica.....	27
2.5.1. Úlcera Gástrica.....	27
2.5.2. Úlcera Gástrica y <i>Helicobacter pylori</i>	28
2.5.3. Anatomía Patológica.....	29
2.6. Cáncer Gástrico.....	29
2.6.1. Displasia Gástrica.....	29
2.6.2. Adenocarcinoma Gástrico.....	29
2.6.3. Tipos Histológicos Principales.....	30
2.6.4. Tipos según nivel de invasión de la pared.....	32
2.6.5. Cáncer Gástrico y <i>Helicobacter pylori</i>	32
2.7. Linfoma tipo MALT.....	33
2.8. Linfoma Gástrico MALT y <i>Helicobacter pylori</i>	35
3. DIAGNOSTICO.....	36
3.1. Test Rápido de la Ureasa.....	36
3.2. Método Histológico.....	36
3.3. Test del Aliento.....	36
3.4. Serología.....	36
3.5. Cultivo y Antibiograma.....	37
3.6. PCR.....	37
4. TRATAMIENTO.....	38
5. MATERIAL Y METODOS.....	39
5.1 Recepción y Procesamiento de las Biopsias Gástricas.....	39
6. JUSTIFICACION.....	42
7. OBJETIVOS.....	44
7.1. Objetivo General.....	44
7.2. Objetivos Específicos.....	44
8. DISEÑO METODOLÓGICO.....	45
8.1. Descripción del Ambiente de Estudio.....	45
8.2. Determinación de la Población en Estudio.....	45
8.3. Métodos de Investigación.....	45
8.3.1. Tipo de Investigación.....	45
8.3.2. Métodos generales de Investigación.....	45
9. RESULTADOS.....	46
10. DISCUSION.....	53
11. CONCLUSIONES.....	57
12. BIBLIOGRAFIA.....	58
13. ANEXOS.....	63

1. INTRODUCCION

Sin duda siempre se aceptó que la vida celular del organismo humano implica la necesidad de un pH alrededor de 7, interno y externo, por lo que la acidez de la secreción gástrica con pH de 1.5 a 2, era suficiente y necesaria para la destrucción de microorganismos y casi se consideró a la mucosa gástrica como un medio estéril y sólo modificable por circunstancias patológicas, que abatieran esta acidez. (3)

Pero se presentó un hecho histórico, un descubrimiento indiscutible y contundente llevado a cabo por los investigadores australianos Barry Marshall y Robin Warren en 1983, quienes demostraron la presencia de cepas bacterianas en la mucosa gástrica al lograr identificarlas y cultivarlas. Estas bacterias eran Gram negativas, microaerofilas, y presentaban formas espirales, (2)(5)(6) además, colonizaban y desarrollaban en la mucosa gástrica, por todo ello éstas bacterias representaban un factor etiopatogénico indiscutible para ocasionar Gastritis, Úlceras Duodenales y Gástricas, (6) procesos linfoproliferativos, Linfoma MALT, e incluso ser un factor facilitador de Adenocarcinoma Gástrico. (8)

Y junto a un segundo aporte hecho por Pelayo Correa en 1979 para tratar de comprender mejor el proceso de patogénesis del cáncer gástrico sobre el complejo de la evolución de las enfermedades gástricas comenzando por una gastritis, pasando a Atrofia Gástrica, Metaplasia Intestinal, Displasia y finalmente Cáncer Gástrico; ratificando así que la gastritis crónica es un eslabón en la cadena etiológica del cáncer gástrico. (7)

Gracias a estos descubrimientos científicos, en 1994, una conferencia de Institutos Nacionales de la Salud concluye que el *H. pylori* era la mayor causa de enfermedades de úlcera péptica y la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer clasificó la infección por *H. pylori* como causa primaria del cáncer gástrico. (1)

Es así que en 2005 Marshall y Warren reciben el premio Nobel en Medicina y Fisiología por sus descubrimientos y aportaciones sobre *Helicobacter pylori* o "*Campylobacter Like Organisms, CLO's*" como lo llamaron en ese entonces, y su relación causal en patologías gastroduodenales.

Todo esto provoca un cambio radical en el ambiente científico de la Medicina, de la Bacteriología y la Gastroenterología, sobre todo en los conceptos de las enfermedades gástricas, su epidemiología y obviamente su diagnóstico y tratamiento.

Además implica un cambio de actitud drástica de todos aquellos que consideraban que el estómago lograba mantener una barrera antimicrobiana mediante la secreción de ácido clorhídrico responsable de la eliminación de muchos de los posibles agentes infecciosos que se ingieren con los alimentos demostrando así que en el estómago y sobre todo la mucosa gástrica viven bacterias que colonizan y lesionan al epitelio y afectan a su conjunto.

Es así que se han desarrollado numerosas investigaciones más profundas para conocer a esta bacteria de manera detallada, sus características inmunológicas y metabólicas, su patogenicidad, su interrelación con la mucosa gástrica, su microambiente y su mecanismo de transmisión, infección y reinfección. (5)(1)(3) sin embargo los resultados han sido muchas veces controversiales y contradictorios, además que han estado en constante renovación en los últimos años. Aún así, falta mucho por conocer y no deja de sorprender que actualmente los antibióticos sean el tratamiento de elección para tratar enfermedades gástricas. (9)(3)

Por otro lado, el diagnóstico histológico suele representar el diagnóstico definitivo de la mayor parte de éstas patologías gástricas y de esta manera determinar el tratamiento más efectivo. Con el uso de métodos sencillos y de bajo costo se puede determinar en las biopsias gástricas, la existencia de infección por *Helicobacter pylori*, el grado inflamatorio de la mucosa, ulceraciones y lesiones malignas.

El presente estudio retrospectivo, determina la frecuencia de los hallazgos histológicos de las biopsias gástricas de pacientes que han recibido los servicios del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto de Gastroenterología Boliviano - Japonés y la asociación etiopatogénica entre la infección por *Helicobacter pylori* y las patologías gástricas. Además se trata de difundir más ampliamente los conocimientos que hasta ahora han arribado varios científicos, y personas relacionadas, ya que en algunos países latinoamericanos los resultados obtenidos no concuerdan entre unos y otros aunque la mayoría revela que la infección con *H. pylori* es más común en países vías de desarrollo que en los desarrollados, debido a muchos factores del ambiente como hacinamiento, disponibilidad de agua potable, nivel socioeconómico, contaminación fecal y el tipo de cepa. (4)

2. MARCO TEORICO

2.1. El Estómago

Es una dilatación del tracto gastrointestinal en forma de J. La porción superior del estómago es una continuación del esófago y la parte inferior desemboca en el duodeno, primera parte del intestino delgado. Posee una curvatura interna cóncava hacia la derecha, llamada curvatura menor y una convexa hacia la izquierda, curvatura mayor. Se divide en cardias, fondo, cuerpo, antro y píloro.

El cardias rodea la abertura superior del estómago y contiene células de la mucosa. La porción redondeada situada por encima y a la izquierda del cardias es el fondo, por debajo del fondo se encuentra la gran porción central del estómago, el cuerpo; las células parietales y células principales se encuentran en el fondo y en el cuerpo. En la región inferior del estómago se sitúa el antro que contiene células de la mucosa y células G, el antro está separado del duodeno por el píloro, un esfínter muscular.

Cuando el estómago está vacío, la mucosa está dispuesta en grandes pliegues, se denominan pliegues gástricos. (10)(35)

2.2. Histología del Estómago.

La pared del estómago está formada por las mismas cuatro capas al igual que el resto del tracto gastrointestinal, con algunas modificaciones. Consta de:

2.2.1. Mucosa

Contiene una capa de epitelio cilíndrico simple (células mucosas superficiales) que contiene muchos canales estrechos, denominados criptas gástricas, que se extienden hasta la lámina propia.

2.2.1.1. Células Glandulares

Las glándulas contienen cuatro tipos de células secretoras: las células principales, las células parietales y las células mucosas que secretan sus productos en la luz gástrica, y las células G que secretan la hormona gastrina a la sangre.

2.2.1.1.1. Las Células Principales (cimógenas)

Se encuentran en la base de las glándulas fúndicas y corporales y secretan el precursor de la principal enzima gástrica, el pepsinógeno que es liberado de los gránulos del citoplasma y se activa a pepsina en presencia de pH ácido y se inactiva en pH mayor a 6 al penetrar al duodeno.

También secreta una enzima de menor importancia denominada lipasa gástrica.

2.2.1.1.2. Las Células Parietales (oxínticas)

Situadas en su mayoría en la parte superior de las glándulas del fondo y el cuerpo. Secretan el ácido clorhídrico gracias a que contiene la enzima $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPasa}$ de la bomba de protones que bombea el hidrógeno a través de las membranas, intercambiándolo por iones potasio. El ácido clorhídrico participa en la conversión del pepsinógeno a pepsina.

Las Células Parietales también secretan el factor intrínseco, que interviene en la absorción de la vitamina B12 para la producción de eritrocitos.

2.2.1.1.3. Las células Mucosas

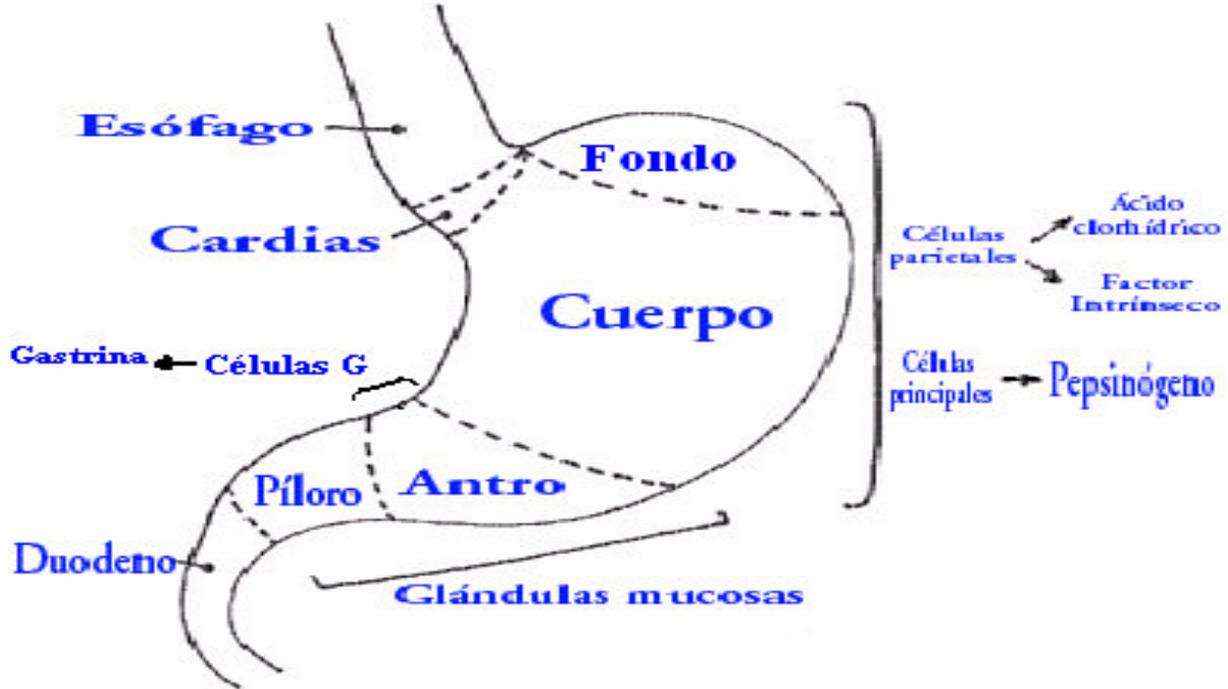
Pueblan las glándulas del cardias y el antro y en menor cantidad en el cuerpo y el fondo. Secretan moco; que es una sustancia semi-líquida, viscosa, translúcida, compuesta por agua, un compuesto lípido-gluco-proteico, sales inorgánicas, etc.

Las secreciones de los tres tipos de células reciben el nombre de: Jugo gástrico cuya cantidad total es de 2000 a 3000 mL al día.

2.2.1.1.4. Las células Endócrinas

Están diseminadas en las glándulas del antro, y menor cantidad en el cuerpo y fondo, entre las principales tenemos: células G (secretan la hormona gastrina que estimula la secreción del ácido clorhídrico), células D (secretan la hormona somatostatina que inhibe la secreción del ácido clorhídrico).

Gráfico N° 1. Las 4 partes principales del Estómago



2.2.1.2. Lámina propia

Viene a continuación de la Mucosa, está formada por tejido conjuntivo laxo que contiene vasos sanguíneos, los cuales le proporciona vascularización sanguínea al epitelio.

2.2.1.3. Muscular de la mucosa

Es la tercera capa delgada y está formada por fibras musculares lisas.

2.2.2. Submucosa

Está formada por tejido conjuntivo laxo, que une la mucosa a la muscular externa.

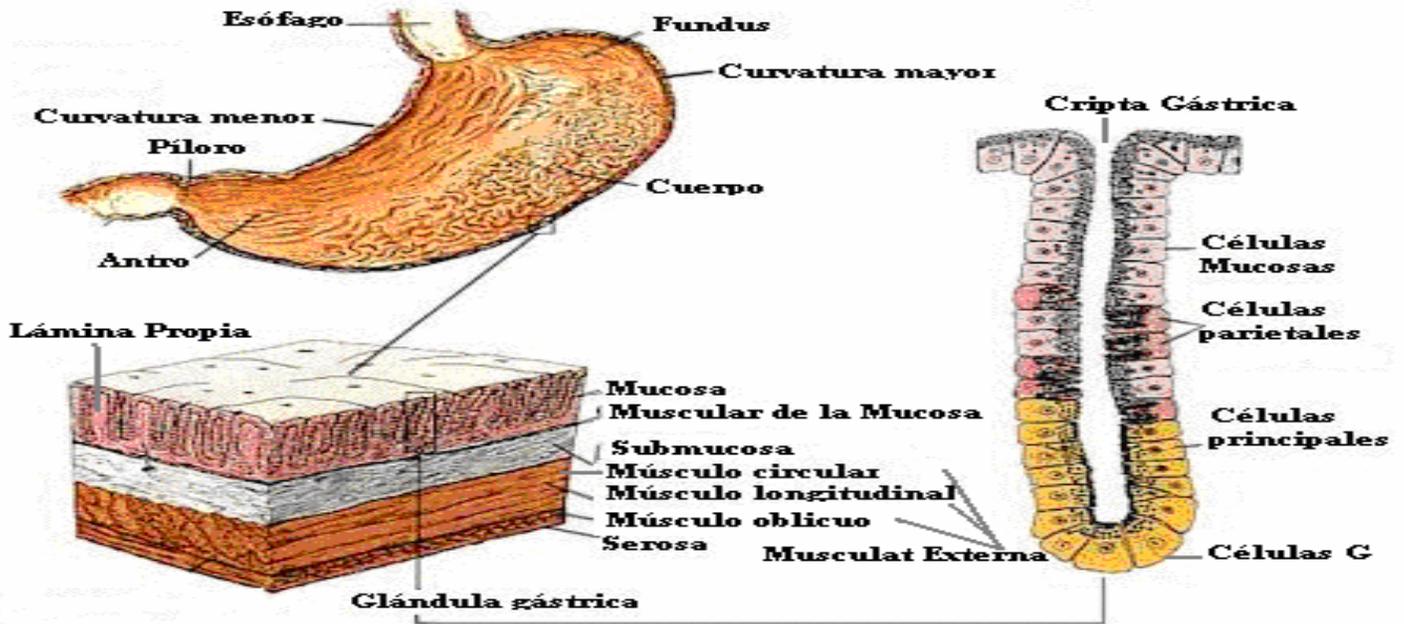
2.2.3. Muscular externa

Está constituida por tres capas de músculo liso: una capa longitudinal externa, una capa circular y una capa oblicua interna. Esta disposición de las fibras permite al estómago contraerse de diversas formas para remover el alimento, fragmentarlo, mezclarlo con el jugo gástrico e impulsarlo al duodeno.

2.2.4. Serosa

Es una membrana formada por una capa de epitelio plano simple (mesotelio) y una capa de tejido conjuntivo que recubre el estómago. (10)(17)(35)(36)

Gráfico N° 2. Histología de la Mucosa Gástrica.



Fotos N° 1 y 2. Histología normal de la Mucosa Gástrica. Tinción Hematoxilina-Eosina. Foto N° 1: 20x, Foto N° 2: 4x

Foto N° 1

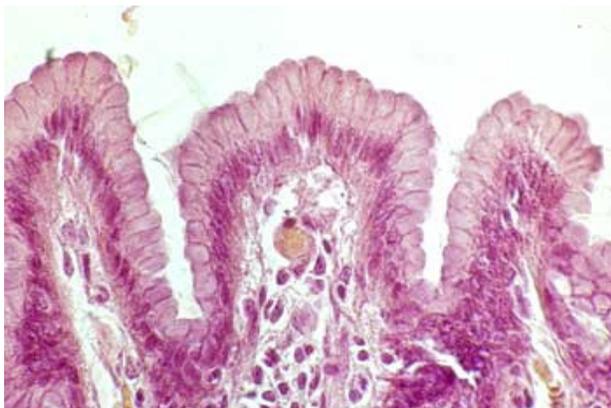
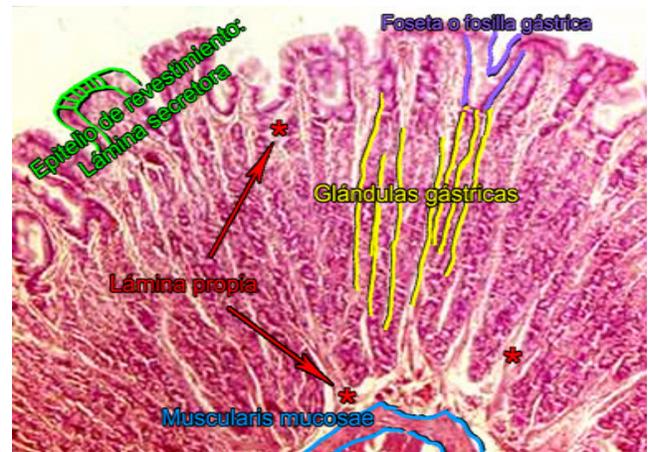


Foto N° 2



2.2. *Helicobacter pylori*

2.2.1. Clasificación Científica

Reino:	<i>Bacteria</i>
Filo:	<i>Proteobacteria</i>
Clase:	<i>Epsilon Proteobacteria</i>
Orden:	<i>Campylobacterae</i>
Familia:	<i>Helicobacteriaceae</i>
Género:	<i>Helicobacter</i>
Especie:	<i>Helicobacter pylori</i>

2.2.2. Origen del Nombre

El nombre “*pylori*” viene del latín “*pylorus*”, que significa “guardabarrera”, y hace referencia al píloro (la apertura circular del estómago que conduce al duodeno).

La bacteria fue llamada inicialmente *Campylobacter pyloridis* y después se cambió a *C. pylori* (al corregirse la gramática latina) y en 1989, después de secuenciar el RNA ribosómico pusieron de manifiesto que el *Helicobacter pylori* que hoy día se reconoce como la especie de mayor interés en las gastropatías es distinto al género *Campylobacter* y fue emplazada dentro del género *Helicobacter*. La diferencia morfológica más importante entre ambos géneros es que el *Helicobacter* tiene flagelos envainados que terminan en una protuberancia y el *Campylobacter* solo presenta un flagelo polar en uno o los dos extremos. (1)(3)

2.2.3. Características Morfológicas

El *Helicobacter pylori* es un bacilo curvado Gram negativo, de aproximadamente 0.3 um a 1 um de diámetro y 1.5 a 5.0 um de largo, presenta de 4 a 6 flagelos unipolares envainados que terminan en una protuberancia que le permite la movilidad.

2.2.4. Características Microbiológicas

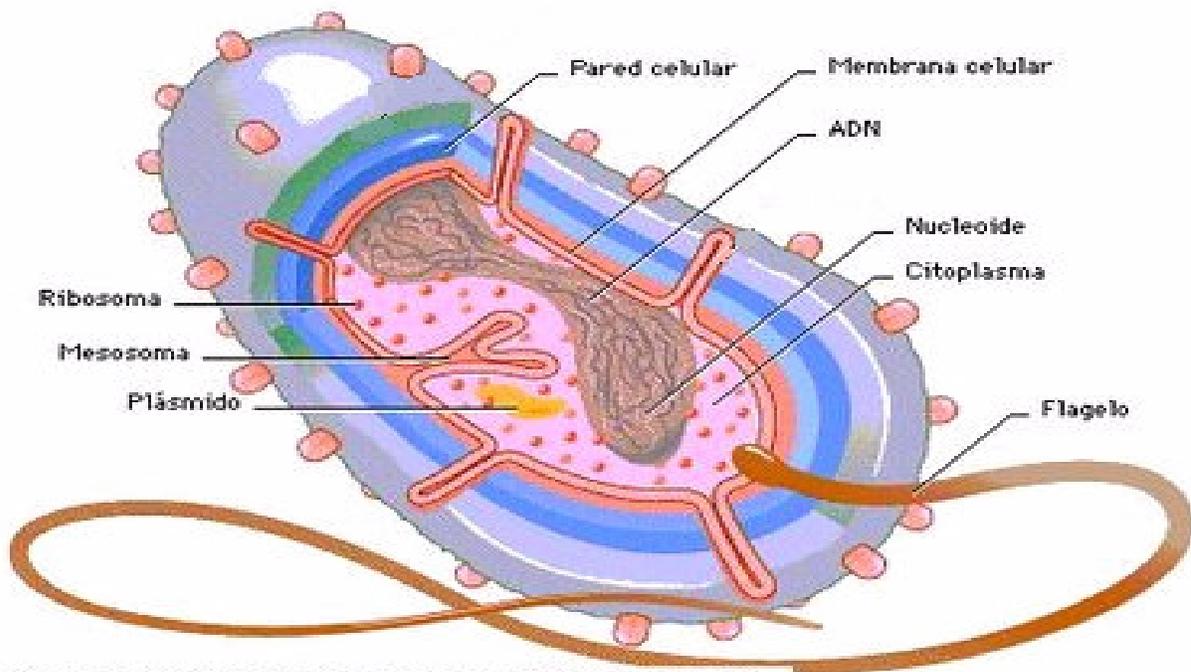
Se conservan en el medio de transporte de Stuart o en solución fisiológica a 15°C por unas horas o a -70°C por varios meses. Para cultivo y aislamiento a partir de biopsias gástricas se requiere de una atmósfera microaerófila, es decir que requiere oxígeno pero a bajas concentraciones: O₂ : 5%; CO₂ : 10%; y N₂ : 85%; requiere medios de cultivo selectivos para inhibir la flora acompañante como Skirrow; temperatura óptima de desarrollo de 42 a 43°C, aunque pueden desarrollar de 35 - 37°C, pH óptimo de crecimiento de 6.5 a 6.9.

Se logra cultivar a éstas bacterias entre los 3 a 5 días y ocasionalmente se han observado colonias con más de 7 días de incubación. Usa hidrógeno y metanogénesis como fuente de energía.

Las colonias son descritas como pequeñas, circulares, translúcidas bordes enteros ligeramente elevadas de 1 a 2 mm de diámetro y se confirman con la tinción Gram y posterior observación microscópica de bacilos Gram-negativos curvados.

Las pruebas Bioquímicas utilizadas son: oxidasa, catalasa y ureasa (Solución de urea al 10%) y para todas éstas pruebas el *H. pylori* da positivo. (11)(37)(43)

Gráfico N° 3. Figura de la bacteria *Helicobacter pylori*.



© Microsoft Corporation. Reservados todos los derechos.

2.3.5. Vías de Transmisión

Se ha postulado que la infección por *Helicobacter pylori* se adquiere temprano en la vida. Y afecta a más de la mitad de la población mundial y se presenta con mayor frecuencia en países en vías desarrollo que en países desarrollados (24); lo que se ha asociado con el nivel sociocultural y económico de la población.

Sabemos que el hábitat específico del *H. pylori* es la mucosa gástrica del hombre, aunque se lo ha encontrado en animales como monos, cerdos y

en gatos domésticos, pero no se tiene seguridad de que éstos animales sean fuente de contagio para el hombre. Aunque el aislamiento de la bacteria en la mucosa gástrica inflamada de gatos domésticos y luego reinfectarlos aumenta la posibilidad de que exista una transmisión desde y hacia animales que están en contacto directo con los humanos. (25)

2.3.5.1. Transmisión vía oral-oral

La base de tal propuesta ha sido el hallazgo de *Helicobacter pylori* en placa dental, en saliva o bien la identificación de su genoma en saliva; también las reacciones positivas de ureasa en muestras de saliva en especial encontradas en mujeres que pre-masticaban alimentos para después darles a sus hijos; pero otras bacterias de la flora oral podrían dar esta prueba positiva, por lo que tal prueba no es muy aceptada ya que se necesitan otras pruebas adicionales para comprobar que se trata del *H. pylori*.

2.3.5.2. Transmisión vía oral-gástrica

Esta posibilidad se apoya en que el material en contacto con la mucosa de una persona es luego puesto en contacto con otra llegándola a infectar esto debido al manejo y desinfección inadecuada de gastroscopios. Además del vómito de parte de personas infectadas.

2.3.5.3. Transmisión vía fecal-oral

Esta vía puede explicar más claramente como, en los países en vías de desarrollo existen altas cifras de personas infectadas con *H. pylori* en comparación con los países desarrollados. La posibilidad que el agua sea contaminada por la bacteria y sea una fuente de contagio, se estableció en 1987, y se ha confirmado en estudios de laboratorio por medio de la identificación de su genoma, además que la bacteria puede sobrevivir en microambientes acuáticos en formas cocoides no cultivables, que son más resistentes a las formas bacterianas normales, y que pueden sobrevivir en ambientes hostiles durante largos periodos de tiempo gracias al desarrollo de un estricto metabolismo endógeno hasta que el ambiente vuelva a ser favorable. Las aguas residuales de pozos, ríos, fuentes, manantiales que mantienen todo el tiempo una temperatura de 4°C a 15°C favorecen la sobrevivencia de éstas formas cocoides. Estas aguas contaminadas utilizadas para el consumo o para el riego las convierten en un vector de transmisión, lo que confirma al agua como reservorio y vector de transmisión. (25)

Otra vía de transmisión de la bacteria en las heces de los pacientes infectados lleva a la posibilidad de que las moscas puedan actuar

como vectores mecánicos de la infección. En tal sentido se ha documentado la sobrevivencia de la bacteria en moscas infectadas experimentalmente, alimentándolas con cultivos de *Helicobacter pylori* e incluso se ha hallado el genoma de la bacteria en moscas infectadas naturalmente con las heces y que transportarían las bacterias y la eliminarían en sus heces sobre comidas o en el agua. (1)(3)(16)(25).

2.3.6. Patogénesis de la Infección

El *H. pylori* infecta sólo la mucosa de tipo gástrico, debido a la estrecha relación con la excreción de la urea efectuada por las células de la mucosa gástrica y por la expresión de receptores específicos tanto de la bacteria como del epitelio gástrico.(16)

2.3.7. Factores de motilidad y sobrevivencia en el estómago

2.3.7.1. Flagelinas

Como ya mencionamos el *H. Pylori* presenta flagelos que están constituidos por unidades proteicas “flagelinas” éstas flagelinas están codificadas por los genes FlaA y FlaB (12) la estructura flagelar es una estructura membranosa que contiene proteínas y lipopolisacáridos similares a su membrana externa (Antígeno flagelar H) que le permite movilizarse.

Ambos genes han sido clonados y se han inducido mutaciones demostrando que ambos genes son esenciales para la movilidad, ésta motilidad es un factor de virulencia importante para conseguir la colonización de la mucosa gástrica. (1)

2.3.7.2. Ureasa

Es una potente enzima que se localiza en el espacio periplásmico y en la membrana más externa de la bacteria; está codificada por siete genes ureA hasta ureG. Ya que el pH del estómago es menor a 2 para adaptarse la bacteria utiliza a ésta enzima que cataliza la hidrólisis de urea que es un producto de deshecho que se excreta por los espacios intercelulares del epitelio gástrico para dar como resultado dióxido de carbono y amonio; éste último volvería más alcalino el medio gástrico haciéndolo propicio para la colonización del epitelio. (11)(13)(16).

En varios trabajos se señala que la ureasa también tiene propiedades citotóxicas y junto al amonio, lesionan la mucosa del

epitelio gástrico, y pueden desestabilizar la interacción entre las fracciones lipídica y proteica del moco. (3)(30)

Otros autores opinan que el amonio en sí no daña la célula sino que el daño es provocado por uno de sus metabolitos (denominado monocloramina), formado por la interacción del amonio con el ácido hipocloroso producido por los neutrófilos activados.

El amonio es capaz de modificar la secreción gástrica al estimular la secreción de gastrina e incrementar la producción de ácido clorhídrico que alteran la barrera mucosa gástrica y con lo cual se favorece la retrodifusión de hidrogeniones y se provoca más daño. (3)

Algunos científicos también señalan que el amonio es un agente necrotizante que altera el funcionamiento mitocondrial, la respiración celular y el metabolismo energético, con lo cual disminuye la vitalidad de las células y se produce su muerte. Y que éste es capaz de modificar la secreción de gastrina e incrementar la producción de ácido clorhídrico debido a la alcalinización del medio, dañando el mucus gástrico y favoreciendo la retrodifusión de hidrogeniones y se provoca más daño a las células epiteliales. (13)(17)

2.3.8. Factores de Adherencia

2.3.8.1. Adhesinas

Para la colonización de la bacteria debe presentarse primero una adhesión al epitelio gástrico, lo cual se efectúa mediante hemaglutininas, varias adhesinas, que son proteínas glicoconjugadas capaces de aglutinar eritrocitos debido a su interacción con glucosaminas de los grupos sanguíneos, algunos de los cuales también se expresan en células epiteliales los cuales presentan receptores específicos para las diferentes adhesinas, algunos de éstos receptores de membrana son la fosfatidil etanol amina y la N-acetil neuraminil lactosa. (3)(14)(16)

Las adhesinas que se mencionan por unos u otros autores con frecuencia son: BabA (adhesina unida al antígeno del grupo sanguíneo), con características similares a las que se observan en los antígenos sanguíneos Lewis b, presentes también en las células epiteliales; SabA (adhesina unida al ácido sialico) que se une al antígeno de Lewis x-sialilado, e IceA (Inducida por contacto con el epitelio).

Al acoplarse a los receptores de las células del hospedero, se activan señales que inducen cambios inmediatos permitiendo la

infiltración de células inflamatorias que no logran controlar la infección ya que se establecen mecanismos para evadir la respuesta inmune dando lugar con el tiempo a la destrucción de la superficie epitelial. (11)(13)(16)

2.3.9. Factores que Deterioran la Integridad de la Mucosa

Para poder romper la capa de moco que protege a las células gástricas del jugo gástrico, el *H. pylori* tiene ciertas enzimas que degradan el moco, entre ellas tenemos:

2.3.9.1. Proteasas

Son enzimas que desintegran la estructura proteínica del mucus y debilita su función como barrera protectora y por la pérdida gradual de su viscosidad, aumenta la retrodifusión del ión hidrógeno. (13)

2.3.9.2. Lipasa y Fosfolipasas A2 y C

Estas enzimas liberadas por la bacteria en el sitio de la lesión, son capaces de degradar los fosfolípidos del mucus y disminuir su hidrofobicidad y alterar la regeneración del mismo.

Además pueden atacar la integridad de la membrana epitelial y favorecer la liberación de ácido araquidónico, con la consiguiente producción de leucotrienos y prostaglandinas que contribuyen a la inflamación y alterando la permeabilidad de la membrana celular. (1)(13)

2.3.10. Factores Antigénicos Bacterianos

Entre los mediadores antigénicos del *Helicobacter pylori* se encuentran: los lipopolisacáridos, citotoxinas y las toxinas vacuolizantes que por mecanismos diferentes son capaces de dañar el funcionamiento y el metabolismo energético celular.

2.3.10.1. Lipopolisacáridos (LPS)

La membrana externa de la bacteria es rica en lipopolisacáridos que poseen en su antígeno "O" los carbohidratos de Lewis "x" (Lex) o Lewis "y" (Ley) o ambos, éstos son similares a antígenos Lewis (Le) que son adquiridos del plasma por las células precursoras de los eritrocitos y presentan diferente número de residuos de fucosa, pueden ser de 4 tipos: Lea, Leb, Lex y Ley. Entonces los antígenos Lewis del *H.pylori* tienen una participación dual en la patogénesis, por un lado, producen un mimetismo

molecular, que posiblemente ayuda al microorganismo a evadir la respuesta inmune en el momento de la colonización en el estómago y con ello favorece su permanencia por tiempo prolongado en el nicho gástrico y por otro, en una infección el huésped produciría anticuerpos contra el *H. pylori* y por una reacción cruzada, los anticuerpos pueden reconocer a los antígenos Lewis, los cuales también se encuentran en la cadena β de la enzima $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ de la bomba de protones de la célula parietal de la mucosa gástrica provocando así un fenómeno de autoinmunidad. (13)(16)

Además la liberación de esta sustancia atrae leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y linfocitos, hacia la parte superior de la lámina propia (quimiotaxis). Este infiltrado celular caracteriza las fases iniciales de la inflamación gástrica. (14)

2.3.10.2. Citotoxinas y Toxinas Vacuolizantes

La gastritis crónica se asocia con un aumento de la presencia de cepas que libera la citotoxina VacA (citotoxina vacuolizante A) codificada por el gen VacA, es una citotoxina que se adhiere a la membrana celular del epitelio y produce: la formación de poros por los que se establece la vacuolización, mediante el vaciamiento del contenido celular, urea entre otros; además induce la pérdida de las uniones celulares provocando la salida de nutrientes. Estudios también indican que ésta toxina impide la maduración fagocítica de los macrófagos impidiendo la presentación antigénica a los linfocitos T, bloqueando su proliferación y controlando la respuesta inmune TH1 impidiendo la estimulación de los fagocitos macrófagos. (13)(15)(16)

Se logra identificar otra citotoxina codificada por el gen CagA (citotoxina asociada al gen A), que forma parte de una isla de genes llamada isla de patogenicidad (Cag-PAI) ésta citotoxina es frecuentemente expresada junto con VacA aunque ésta última es independiente a CagA; la proteína CagA es introducida o inyectada a las células epiteliales produciendo alteraciones morfológicas celulares, la potencia de ésta acción depende en parte de la fosforilación de CagA. (11)

CagA es una proteína fuertemente inmunogénica que desencadena la activación la producción de interleucina-8 (IL-8), y del factor de necrosis tumoral (FNT) con la inmediata infiltración de neutrófilos induciendo la respuesta inflamatoria. (3)(11)

Se ha demostrado que las cepas bacterianas que contienen CagA+ y VacA+ son más virulentas e inducen respuestas inflamatorias más severas y que la presencia de éstas cepas incrementa el riesgo a

desarrollar gastritis atrófica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico.(3)

2.3.11.Factores Defensivos del Huésped

El *H.pylori* libera varias sustancias tóxicas que son capaces de estimular la respuesta inmunológica produciéndose primero el aumento de la IgA que es una inmunoglobulina que inhibe la adherencia de los microorganismos a la superficie de las células de la mucosa gástrica, con el fin de evitar el proceso de infección. (3)

Además, las principales células inflamatorias que participan en este proceso inicial, son los neutrófilos, por lo que su presencia junto a folículos linfoides, son indicativos de signo de actividad. Luego se manifiesta una amplificación de la respuesta inflamatoria, por la presencia agregada de macrófagos y linfocitos, que en el sitio de lesión, liberan una gran variedad de mediadores químicos, como citocinas, Metabolitos Reactivos de Oxígeno (MRO) favoreciendo la permanencia de la inflamación y donde algunos pacientes manifiestan la respuesta a ésta infección persistente sin daños mayores, y otros responden con mayor agresividad e incluso llevan a desarrollar neoplasias. (3)

Entre las citotoxinas con gran capacidad inmunogénica tenemos a la CagA, VacA y la enzima ureasa, todas éstas desencadenan la activación de citocinas, como la interleucina-8 (IL-8) y FNT (factor de necrosis tumoral) que actúan como quimioattractante de neutrófilos, macrófagos y células del linaje linfoide; otra citocina como la interleucina-6 (IL-6) está involucrada en la inducción de inflamación crónica, y de la severa infiltración de neutrófilos y macrófagos. (14).

El *H.pylori* también es capaz de promover la activación y diferenciación de linfocitos T Helper (Th) y por la activación de las citocinas como la interleucina-12 (IL-12), interferon gama (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) median la respuesta celular Th-1, o la respuesta humoral Th-2 mediada a través de las citocinas interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5) e interleucina-6 (IL-6). Donde existe predominio de la respuesta Th-1, 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 que puede llevar a la destrucción de las glándulas propias gástricas, y que representa la clásica respuesta inmune tipo Th-2. (3)(53)

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 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 muy potentes, la fagocitosis se ve impedida, volviéndose una respuesta inmunológica no lo suficientemente efectiva como para destruir a la bacteria, quedando sólo como una presentación antigénica; y si se produjeran anticuerpos por la previa estimulación celular o de linfocitos B, éstos no son suficientemente efectivos para controlar la invasión bacteriana por no tener la capacidad para atravesar la capa mucosa gástrica, llegar a las bacterias, controlarlas y evitar más daños. (3)

- La apoptosis: o muerte celular programada está presente para lograr estabilidad numérica celular en la mucosa gástrica, mediante una proliferación y muerte celular balanceada, y regulada por señales controladas para garantizar que las células individuales trabajen para el bien común del organismo. El mecanismo de apoptosis es de tipo citotóxico a través de linfocitos CD8+, que activa la cascada de caspasas y dichas proteínas activan DNAsas citoplasmáticas, que al migrar al núcleo celular degradan el ADN cromosomal. (17)

Científicos han propuesto que en la infección por *H.pylori* de la mucosa gástrica, al presentarse un aumento de FNT α , por respuesta inmune de tipo celular Th1, se contribuye a un aumento de la apoptosis celular, por aumentarse la actividad de las caspasas. Se conocen estudios sobre el posible efecto de la toxina vacuolizante VacA, que dependiendo de su concentración en los micronichos de infección, es capaz de mediar el fenómeno apoptótico de las células del epitelio gástrico con infección. (3)

En un análisis de la proteína p53 se ha demostrado que el gen que la codifica está inactivo en un 50 % de las neoplasias gástricas tal vez afectada por la infección del *H.pylori*. Sabiendo que p53 está encargada del control del ciclo celular, bloqueando la replicación del DNA, si es que éste ha sufrido algún tipo de daño genético, e inducción de la apoptosis, en el caso que las alteraciones sean muy graves. Entonces las células corren un enorme riesgo, cuando el p53 está inactivo o inexistente, de acumular mutaciones en genes importantes para la proliferación y transformarse en cancerosas. (3)(17)(52)

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.

2.3.12. Factores Defensivos del *H. pylori*

2.3.12.1. Catalasa

Enzima producida por la bacteria que desempeña una función importante ya que favorece la sobrevivencia de la bacteria en el tejido inflamado, la protege de las acciones fagocíticas de los neutrófilos, de los metabolitos reactivos de oxígeno (MRO). (13)

2.3.12.2. Superóxido Dismutasa

Es una enzima que se encuentra en altas concentraciones dentro del citoplasma de *H. pylori*, el cual la utiliza como mecanismo de defensa contra el ataque fagocítico de los neutrófilos. Actúa como antioxidante al catalizar los metabolitos reactivos de oxígeno producidos por los neutrófilos, que pudieran dañarla. (1)(13)

2.3.12.3. Factor Activador de Plaquetas (FAP)

El *H. pylori* es capaz de sintetizar y liberar cantidades importantes del (FAP) con potente acción quimiotáctica sobre los neutrófilos y los eosinófilos, así como otras acciones como la proliferación de los linfocitos. (13)

Gráfico N° 4. Patogénesis de la infección.

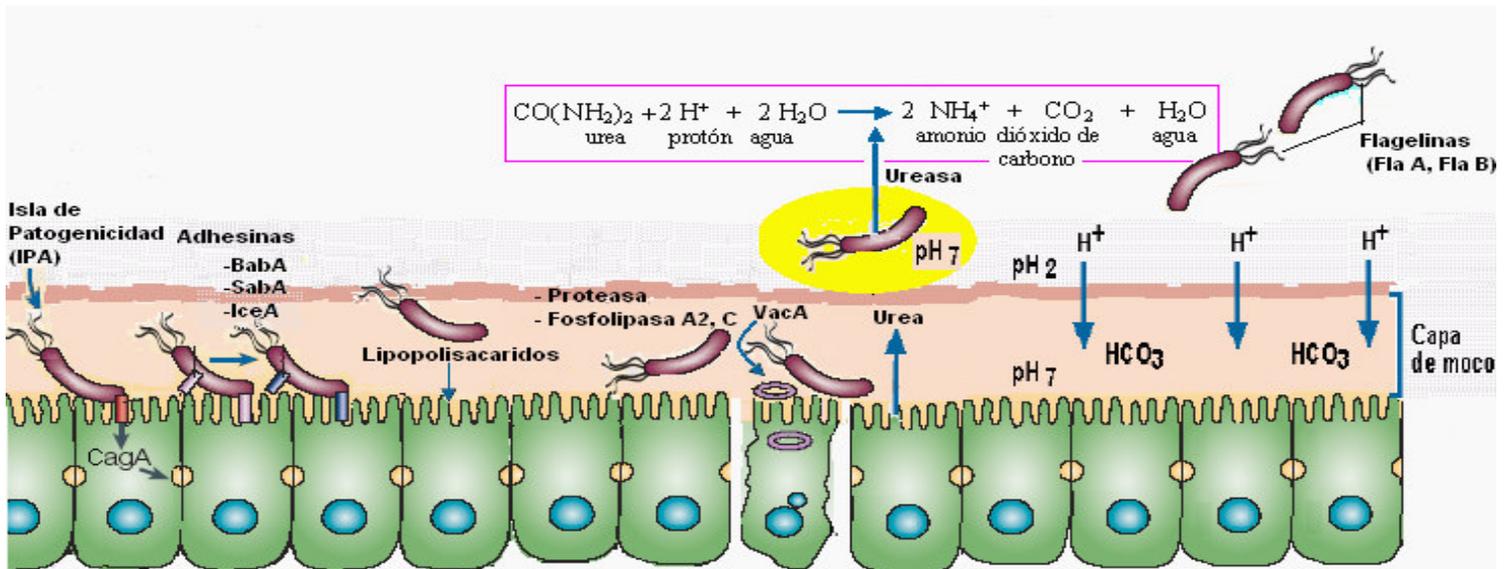
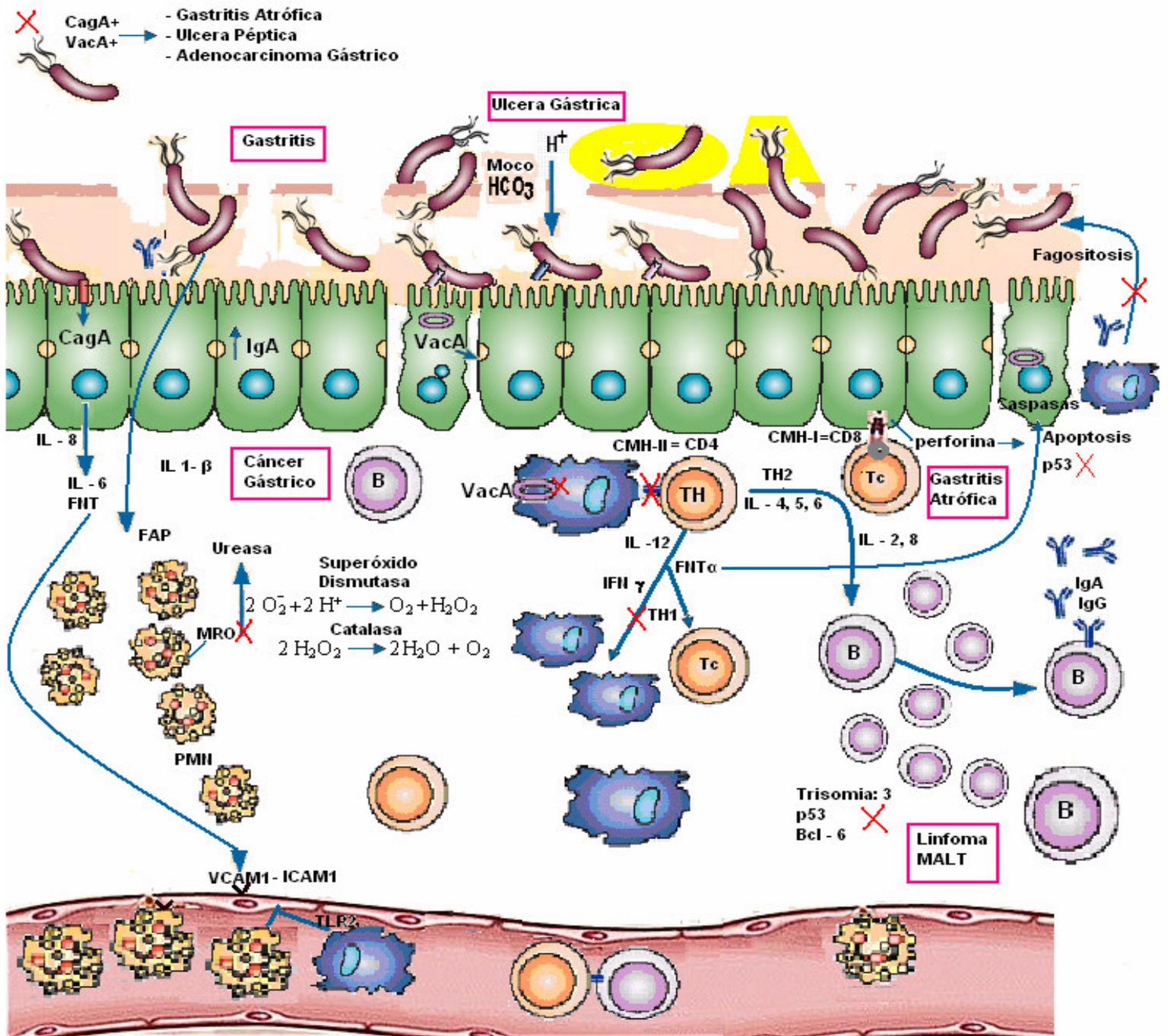


Gráfico N° 5. Patogénesis de la infección (continuación)



Fotos Nº 3 y 4. Presencia de *H. pylori* en biopsias gástricas. Tinción Hematoxilina-Eosina. (100X). (Flechas)

Foto Nº 3

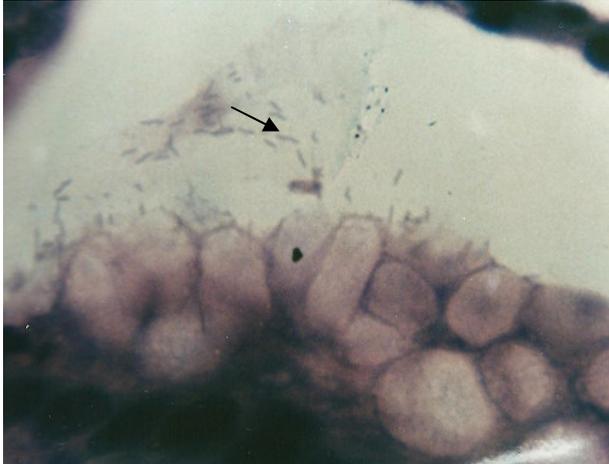
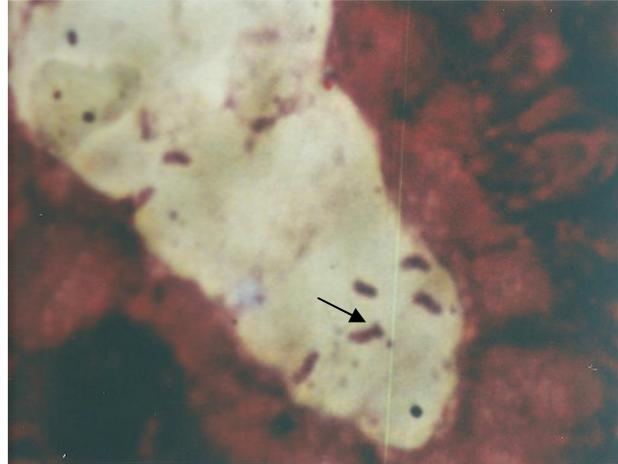


Foto Nº 4



Fotos Nº 5 y 6. Presencia de *H. pylori* en biopsias gástricas. (10x). Foto Nº 5: Tinción Warthin-Starry, Foto Nº6: Tinción Argéntica. (Flechas)

Foto Nº 5

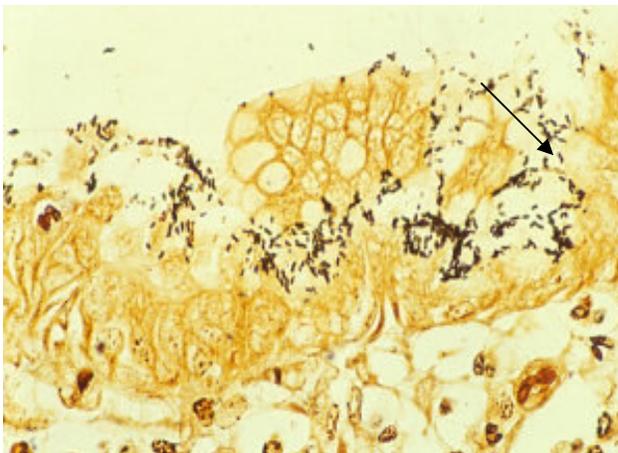
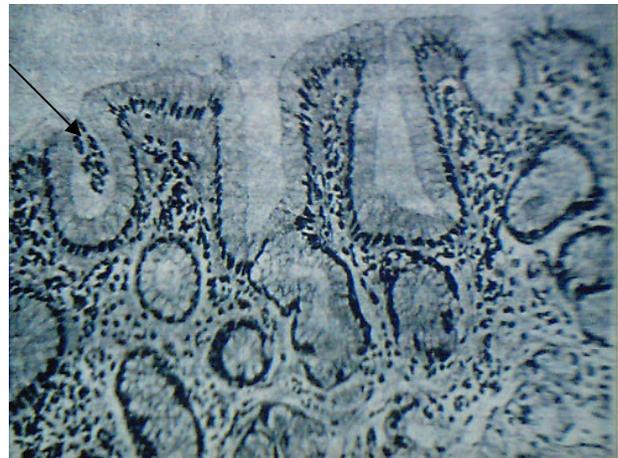


Foto Nº 6



2.4. Gastritis.

El término gastritis significa inflamación que afecta la mucosa gástrica, y que presenta un infiltrado inflamatorio; por lo tanto, su diagnóstico es, sólo y exclusivamente histológico. (20).

Esta inflamación de la mucosa gástrica es el resultado del desequilibrio entre factores agresivos y defensivos de la mucosa gástrica. Dependiendo del grado de desequilibrio se desarrollará una gastritis de intensidad y, en casos más graves, una úlcera e incluso llegar al cáncer.

Desde el punto de vista evolutivo se dividen en agudas y crónicas. Los factores etiológicos difieren en uno y otro tipo es así que desde el punto de vista histopatológico, en las gastritis agudas existen múltiples erosiones superficiales o de focos hemorrágicos predominio de infiltrados de polimorfonucleares; entendemos por erosión a la pérdida localizada y superficial de la mucosa que no penetra hasta la muscular de la mucosa.

Dado que los vasos de calibre significativo se encuentran en la submucosa o más profundos, las erosiones y hemorragias subepiteliales rara vez se asocian a una importante pérdida de sangre. (17)(18)(20)

2.4.1. Gastritis Crónica.

Se denomina gastritis crónica a la inflamación de la mucosa, que se caracteriza por lesiones histológicas crónicas, localizadas en el antro, en el cuerpo gástrico o en ambos.

Su evolución es progresiva, por lo cual algunas lesiones inflamatorias superficiales de la mucosa gástrica pueden terminar en atrofia. (17). No presenta sintomatología definida y puede ser asintomática. Su diagnóstico es generalmente histopatológico. (21)

2.4.2. Clasificación Histológica de Gastritis Crónica:

Según el Congreso Mundial de Gastroenterología celebrado en Sidney en 1990 aprobó la clasificación en donde se tienen en cuenta la etiología, histología y las alteraciones endoscópicas.

Sistema Sidney*

Etiología	Topografía	Morfología	Endoscopia
- <i>H. pylori</i> -Asociaciones patogénicas	- Antro - Cuerpo - Pangastritis	-Actividad inflamatoria - Atrofia - Metaplasia intestinal (Cuantificación en grados: ligero, moderado, grave) - Inflamación específica (tuberculosis, enfermedad de Crohn)	- Topografía - Lesiones endoscópicas

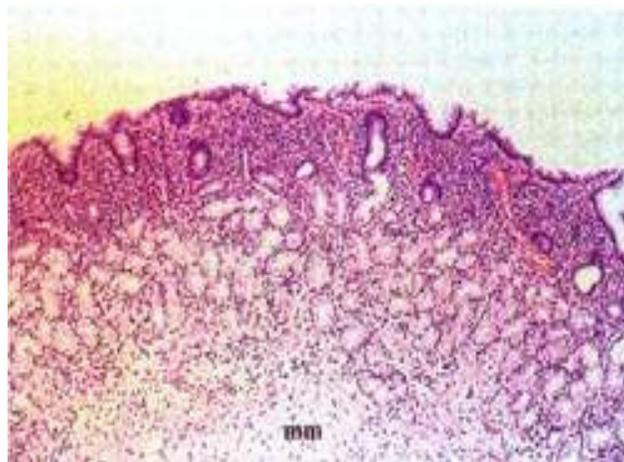
* (17), (20), (52).

Según las características Histológicas y morfológicas de las gastritis crónicas se definirán algunos términos:

- Gastritis crónica superficial: caracterizada por alteraciones degenerativas en las células del istmo, se aprecia un aumento del número de células inflamatorias: linfocitos y monocitos, algunos eosinófilos y neutrófilos, en la lámina propia entre las criptas gástricas, (Reacción Folicular Linfoide)

Foto Nº 7. Gastritis Crónica Superficial Activa. El proceso inflamatorio solo se da en la parte superficial de la mucosa gástrica. (4x). Tinción Hematoxilina - Eosina.

Foto Nº 7



Fotos N° 8 y N° 9. Reacción Folicular Linfoide. Acúmulo denso de neutrófilos, macrófagos y linfocitos ubicado entre glándulas gástricas, reemplazándolas frecuentemente hallados en las gastritis por *Helicobacter pylori*. (10x). Tinción Hematoxilina - Eosina.

Foto N° 8

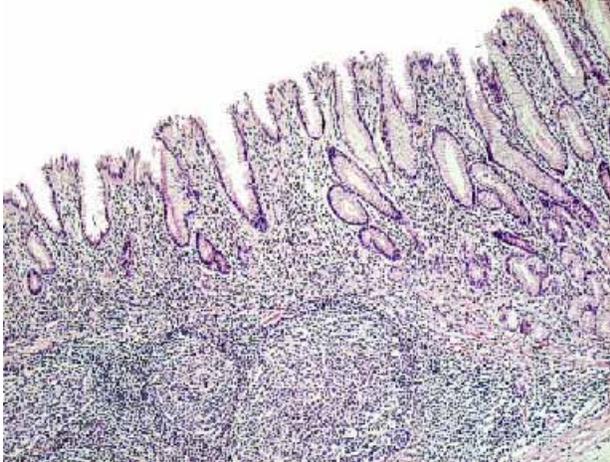
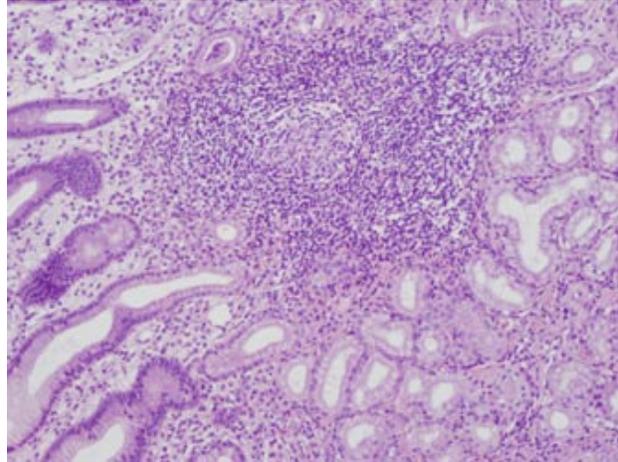


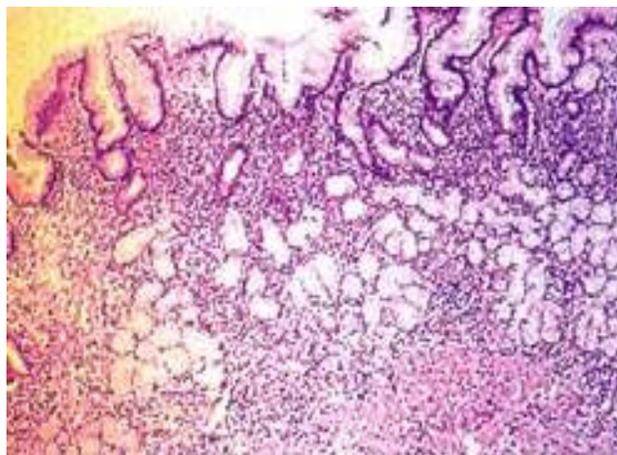
Foto N° 9



- Gastritis crónica profunda: en la que el infiltrado de células inflamatorias pasa la zona de la foveola y llega a las porciones profundas de la mucosa.

Foto N° 10. Gastritis Crónica Profunda. Infiltración leucocitaria del estrato de la mucosa. También se observa Gastritis Superficial Crónica Activa. (10x). Tinción Hematoxilina - Eosina.

Foto N° 10



- Gastritis crónica atrófica: La mucosa gástrica atrófica ha sido clásicamente definida como una mucosa con pérdida glandular, es decir que existe destrucción y desaparición de las glándulas, mucosa adelgazada y simplificación de las glándulas remanentes. Infiltración de linfocitos y monocitos acompañada de neutrófilos se extiende en todo el espesor de la lámina propia llegando a formar en ocasiones folículos linfoides; y se la clasifica en leve, moderada y severa. (17)(21)

Es así que estudios científicos proponen que en las lesiones producidas por *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica y que conllevan a la Gastritis Crónica Atrófica, existen dos etapas:

- En la primera etapa, se ha observado que la lesión primordial que afecta sólo la porción superficial de las células de la mucosa gástrica comprometiéndola hasta los cuellos glandulares, esta lesión es producida por la acción enzimática citotóxica bacteriana que estimula una reacción inflamatoria de tipo infeccioso que es predominantemente conformado por neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Diagnosticada por los patólogos como: Gastritis Crónica Superficial Activa por *Helicobacter pylori*
- La segunda etapa de la gastritis por *Helicobacter pylori*, se caracteriza por producir además la inflamación crónica de las glándulas del antro y/o del cuerpo. Esta lesión es diagnosticada por los patólogos como: Gastritis crónica profunda. Esta inflamación crónica presenta algunos macrófagos y eosinófilos, ausencia de neutrófilos con predominio de linfocitos, éstos últimos se encuentran en múltiples áreas en íntimo contacto con las células epiteliales de la mucosa gástrica. Y se propone que la Gastritis Crónica Atrófica, es producida por agresión a los epitelios parenquimatosos por células linfoides hipersensibilizadas por el *H.pylori*.

Ante la presencia del *Helicobacter pylori*, ha sido propuesto que la célula epitelial gástrica se convierte en célula presentadora de antígeno al introducir los antígenos bacterianos a su citoplasma, la célula epitelial gástrica produce un receptor del tipo MHC – I (Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo I) para presentar los antígenos a los linfocitos T CD8+, también se activan las demás células glandulares gástricas para su conversión en células presentadoras de antígeno, creándose una cascada inflamatoria que conlleva a la pérdida de las células de las glándulas gástricas, por daño directo del linfocito T citotóxico CD8+, al producir perforinas en la pared de la célula que contienen antígeno de *Helicobacter pylori*. A lo que los patólogos llaman Gastritis Crónica Atrófica. (3)(53)

Figuras Nº 1 (Antro) y Nº 2 (Cuerpo). Grados de Atrofia en la Mucosa Gástrica en sus diferentes grados: Leve, Moderada, Severa.

Figura Nº 1

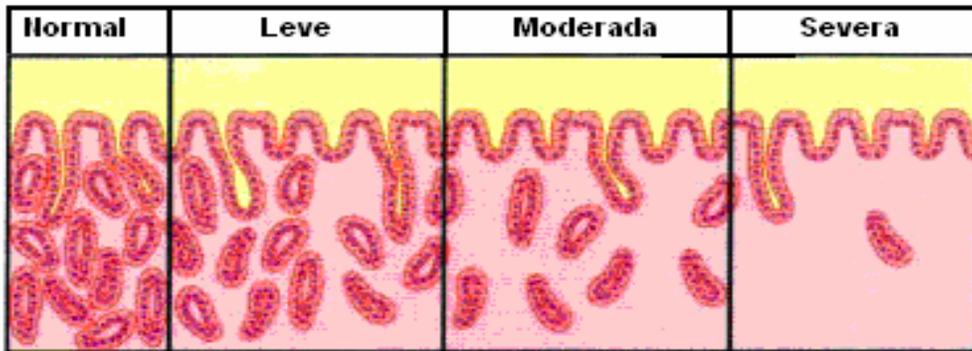


Figura Nº 2

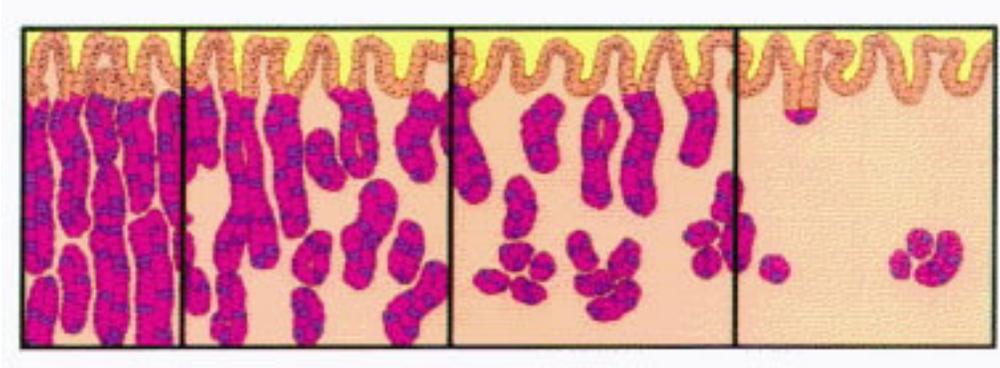
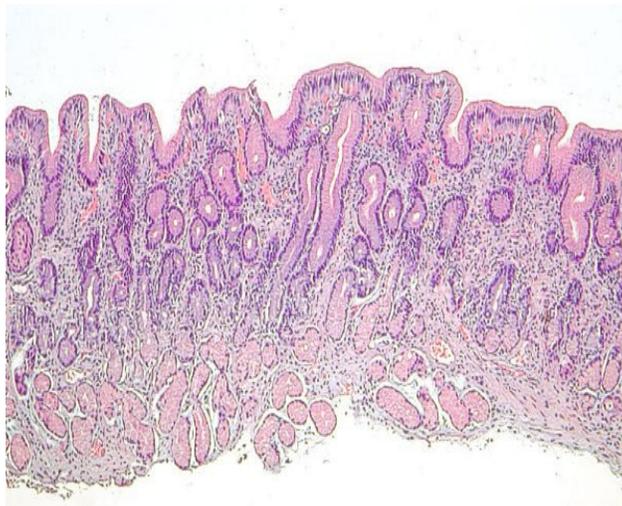


Foto Nº 11. Gastritis Crónica Atrófica. (10x).Tinción Hematoxilina- Eosina.

Foto Nº 11



- Metaplasia intestinal: Es el cambio de las células de la superficie y del epitelio de las criptas gástricas por células de morfología similar a células del intestino; se clasifica en: Completa (Tipo I) similares a células del intestino delgado, e incompleta (Tipo II) similares a células del intestino grueso; puede haber en una misma muestra una combinación de los dos tipos de metaplasia que se denomina tipo mixta. (17)

Este fenómeno suele ser más intenso cuanto mayor es el grado de atrofia glandular, y puede llegar a ser casi total, dando una apariencia de la mucosa totalmente de tipo intestinal.

- Focal: En el que sólo se aprecia el daño en una zona del epitelio; ésta a su vez puede ser parcial o total.

- Multifocal: En el que el daño se aprecia en varias zonas del epitelio gástrico; igualmente puede ser parcial o total.

- Difuso: En el que se aprecia una depleción amplia y extendida de las zonas del epitelio gástrico. (17)

La metaplasia Intestinal, puede representar una sustitución adaptativa de células más sensibles al stress, en éste caso la infección por *H. pylori*, por otro tipo de células más capaces de sobrellevar el medio adverso, en éste caso, células del intestino que no presentan receptores para *H.pylori*, y que además absorben todo el amonio originado a partir de la urea por acción de la flora bacteriana intestinal por difusión pasiva.

Sin embargo, la metaplasia es una espada de doble filo, porque si las agresiones a las células gástricas son persistentes, éstas pueden inducir transformaciones neoplásicas en el epitelio metaplásico, esto implica que la metaplasia intestinal, puede comenzar como un fenómeno regenerativo transitorio, pero si se produce una lesión repetida (infección sostenida) la metaplasia puede extenderse y ser permanente. (54)

Figuras Nº 3. Grados de Metaplasia Intestinal en la Mucosa Gástrica en sus diferentes grados: Focal, Multifocal, Difuso.

Figura Nº 3

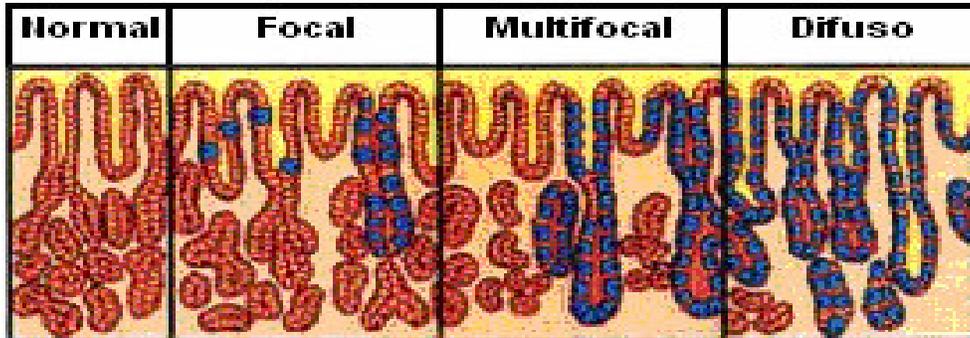
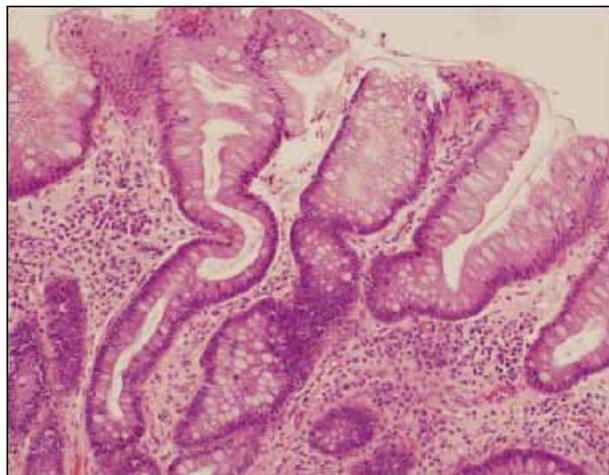


Foto Nº 12. Metaplasia Intestinal Completa. (20x). Tinción Hematoxilina – Eosina.

Foto Nº 12



2.4.3. Gastritis Crónica y *Helicobacter pylori*.

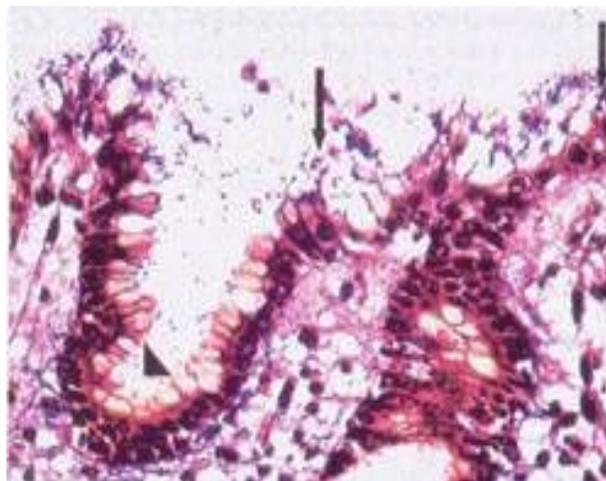
El germen de mayor prevalencia que puede causar lesiones inflamatorias crónicas es el *H. pylori* por tanto un aspecto esencial en la evaluación de una biopsia con gastritis crónica es definir la presencia o ausencia de ésta bacteria y que es necesario la presencia de 2 a 3 bacterias típicas en un corte histológico para el diagnóstico de la infección. (19)

2.4.3.1. Anatomía Patológica.

Las lesiones afectan el epitelio superficial y las capas más profundas en relación con la progresión y evolución. El *H. pylori* produce degeneración citoplasmática, en las cuales los restos celulares son sustituidos por colonias bacterianas, lo que da origen a pequeñas erosiones. Además está constituida por los infiltrados con predominio de neutrófilos, monocitos y de linfocitos en proporción variable; las células neutrófilos se desplazan desde los capilares de la lámina propia hasta el epitelio superficial, al que atraviesan para depositarse en la luz de las foveolas en cambio los linfocitos y las células plasmáticas permanecen en la lámina propia, en cantidad abundante y constituyen los folículos linfoides. (17)

Foto N° 13. Daño de las células de la Mucosa Gástrica, producido por *Helicobacter pylori*. Se observa la destrucción de la porción mucinosa (flechas). Preservación de la mucina epitelial (Cabeza de flecha). (10x). Tinción Hematoxilina - Eosina.

Foto N° 13



2.5. Úlcera Péptica

La úlcera péptica es una enfermedad de origen multifactorial que se caracteriza desde el punto de vista anatomopatológico como pérdida focal de tejido que compromete el espesor de la mucosa del estómago o del duodeno y que se extiende a la submucosa, pudiendo extenderse en profundidad hasta alcanzar o penetrar la Muscular; se cura por reparación de las tunicas por debajo de la mucosa y por regeneración atípica de ésta. Se diferencia de la erosión gástrica, en que ésta es una pérdida focal de tejido que compromete solamente parte del espesor de la mucosa, con destrucción de epitelios y lámina propia, que cura por regeneración de la porción de la mucosa perdida. (17)(21)(22).

2.5.1. Úlcera Gástrica

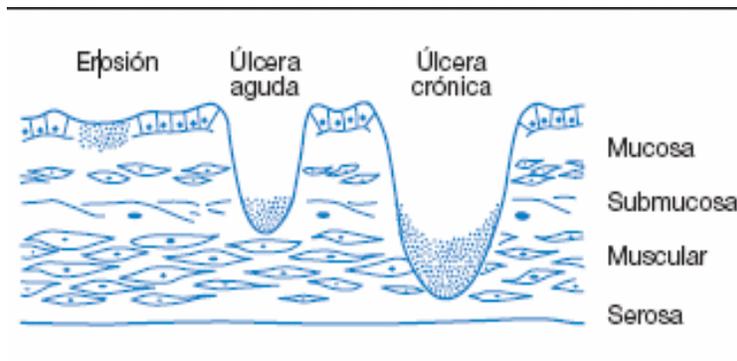
Las Úlceras Gástricas se clasifican en Úlceras asociadas a Gastritis Agudas y Crónicas. Las úlceras gástricas asociadas a Gastritis agudas se tratan en general de úlceras únicas o múltiples, situadas en cualquier zona del estómago, suelen ser pequeñas, circulares u ovaladas (miden algunos milímetros y en general menos de un centímetro), histológicamente son más profundas que las erosiones, extendiéndose al menos hasta la muscular de la mucosa; en el fondo de la úlcera puede observarse algo de tejido de granulación. (17)(21)

Las Úlceras gástricas asociadas a gastritis crónicas son únicas, aunque no es infrecuente la existencia de dos, miden 1 a 3 cm. de diámetro, son circulares u ovaladas. (21) Por lo general se asientan en el cuerpo gástrico o en la zona de transición antro-cuerpo donde la gastritis con atrofia y metaplasia intestinal es más severa es por eso que suele asociarse con niveles normales o bajos de secreción ácida (Hipoclorhidria). (3)(17)(52)

Esto se explica a que el principal mecanismo de regulación de la liberación de gastrina es la acidez gástrica. Entonces se da una hipergastrinemia por el estímulo constante de la hipoacidez sobre la regulación de la secreción de gastrina. (17)(52)

La lesión puede penetrar la mucosa, la submucosa, hasta la capa muscular externa; histológicamente se caracterizan por la existencia de fibrosis en su base, que puede impedir la regeneración del tejido. (17)(21)

Figura N° 4. Esquema de las diferencias entre erosión, úlcera aguda y úlcera crónica



2.5.2. Úlcera Gástrica y *Helicobacter pylori*

Como ya se mencionó: el *H. pylori* daña la capa de moco que recubre las células del epitelio gástrico, luego se fija a su superficie o a las uniones intercelulares, después utiliza su potencial ulcerogénico al producir la citotoxina CagA, que entre otras funciones, aumenta la permeabilidad de las membranas a la acción de la citotoxina vacuolizante VacA, que provoca lesiones graves en la célula. (3)(14)(17).

Así, los efectos citotóxicos, sumados a una mayor inducción en la producción de interleucinas, producen una inflamación más intensa, se disminuye la producción de moco y bicarbonato dejando las áreas del epitelio desprotegidas haciendo que la agresión ácida, la acción catalítica de la pepsina y diferentes agentes nocivos del lumen gástrico puedan dañar el epitelio más profundamente. Es así que este desbalance entre factores agresivos (incrementados) y defensivos (disminuidos), pueden expresarse como una lesión ulcerada. (3)(14)

Si bien gran parte de los pacientes presentan solo úlcera gástrica, existen pacientes con úlcera doble gástrica y duodenal que presentan un incremento de la secreción de gastrina y, por consiguiente, la secreción ácida (Hiperclorhidria) con una disminución de las células D (productoras de somatostatina) que es provocado por la inflamación producida por el *H.pylori*, dañando así las células desprotegidas

Fotos Nº 14 y Nº 15. Úlcera Péptica Asociada a Gastritis Crónica que penetra hasta la Muscular Externa. Foto Nº 14: Tinción Hematoxilina – Eosina (4x). Foto Nº 15: (2x)

Foto Nº 14

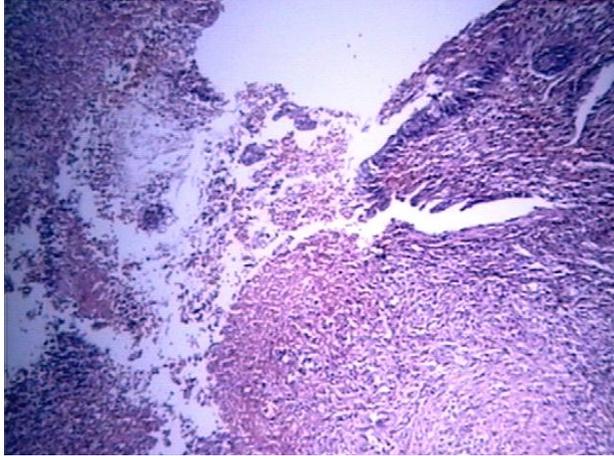


Foto Nº 15



2.5.3. Anatomía Patológica

Desde el punto de vista morfológico e histológico, el aspecto característico de una úlcera activa es el siguiente: el fondo de la úlcera está formado, desde la superficie a la profundidad, por las siguientes capas: tejido necrótico y fibrina; polimorfonucleares; tejido granular; tejido conectivo fibroso y una capa de epitelio aplanado que comienza a reepitelizar el fondo de la úlcera. (21).

2.6. Cáncer Gástrico

2.6.1. Displasia Gástrica

Se define como una alteración en la proliferación celular, pérdida de la diferenciación citoplasmática de éstas, atipia y pérdida de la arquitectura de la mucosa. Se le considera como una lesión precancerosa. Lamentablemente el diagnóstico de la Displasia Gástrica continúa siendo complicado por: su baja frecuencia que condiciona al patólogo en su reconocimiento, semejanza de ésta con la atipia de tipo regenerativo y dificultades en distinguir la Displasia Gástrica con el carcinoma. (17)

2.6.2. Adenocarcinoma Gástrico

Es el tumor maligno formado por las células epiteliales neoplásicas de la mucosa que puede originarse en cualquier zona del estómago.

2.6.3. Tipos Histológicos Principales

La clasificación histopatológica del Carcinoma Gástrico se basa en la morfología de las células tumorales que individualmente se caracterizan por alteraciones en la forma y el tamaño celular, aumento del volumen nuclear, aumento de la relación núcleo-citoplasma, hipercromatismo, mitosis atípicas y hasta multinucleación. (17)

Adenocarcinoma: Comprende cuatro variedades:

- Adenocarcinoma Tubular: Es el tipo histopatológico más frecuente de tumor. Las células carcinomatosas son cúbicas o cilíndricas y se disponen alrededor de un lúmen. Puede presentar tres grados: bien diferenciado, medianamente diferenciado o poco diferenciado según la mayor o menor semejanza que guarde el tumor con el epitelio del órgano normal.

Fotos Nº 16 y Nº 17. Adenocarcinoma Tubular: Tinción Hematoxilina – Eosina. (10x).
Foto Nº 16: Bien Diferenciado, Foto Nº 17: Poco Diferenciado

Foto Nº 16

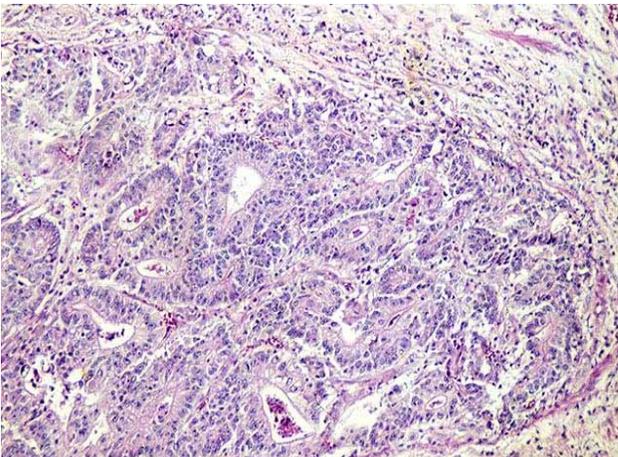
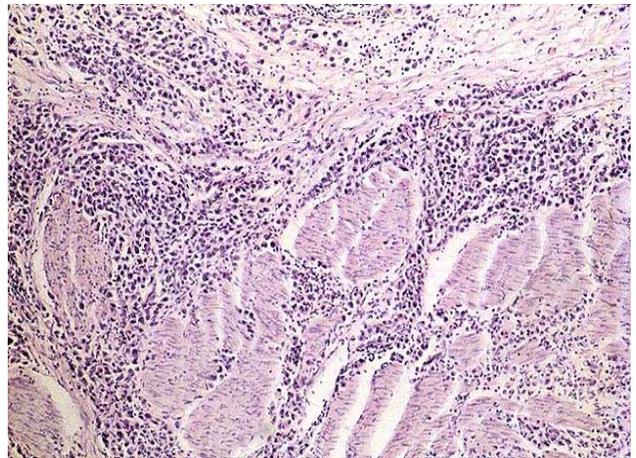


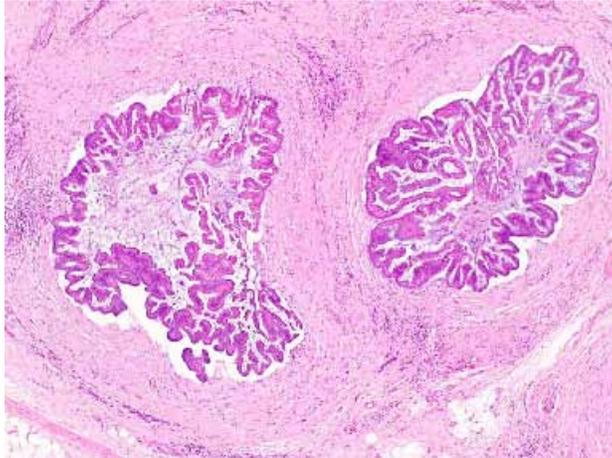
Foto Nº 17



- Adenocarcinoma Papilar: Las células tumorales se disponen revistiendo ejes de tejido conjuntivo. Estas células son generalmente cilíndricas en forma de cerdas de cepillo con secreción de mucina.

Foto N° 18. Adenocarcinoma Papilar. Tinción Hematoxilina – Eosina. (4x).

Foto N° 18.



- Adenocarcinoma Mucinoso: Las células tumorales secretan gran cantidad de mucina, que eliminan fuera del citoplasma, de modo que el aspecto histológico es de células tumorales aisladas o en grupos, flotando en un lago de mucina.

Foto N° 19. Adenocarcinoma Mucinoso. Tinción Hematoxilina – Eosina. (4x).

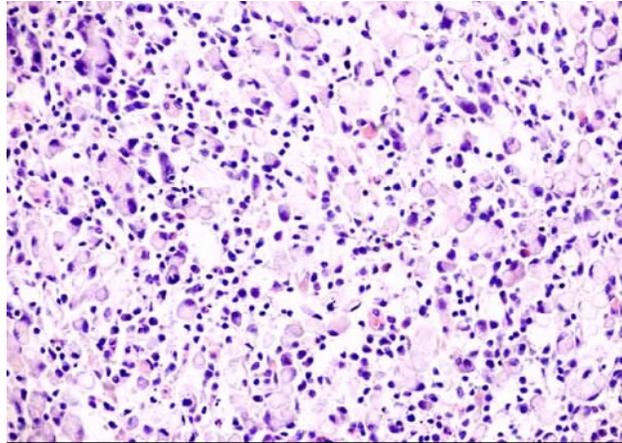
Foto N° 19



- Adenocarcinoma de células en anillo de sello: En esta variedad, las células tumorales también secretan mucina, pero ésta queda retenida en el citoplasma formando una vacuola que rechaza al núcleo hasta la periferia. (21)(34)

Foto N° 20. Adenocarcinoma en anillo de sello. Tinción Hematoxilina – Eosina. (4x).

Foto N° 20



2.6.4. Tipos según nivel de invasión de la pared

- Carcinoma incipiente: Invade sólo la mucosa (intramucoso), o bien la mucosa y la submucosa (submucoso); el término "incipiente" se refiere a que se trata de un tipo de cáncer que se puede tratar.
- Carcinoma avanzado: Invade hasta la muscular externa (intermedio), e incluso alcanza la serosa. Es un tipo de cáncer difícil de tratar.

2.6.5. Cáncer Gástrico y *Helicobacter pylori*

La historia natural de la carcinogénesis gástrica establece la siguiente evolución: Gastritis crónica superficial => Gastritis crónica atrófica (GCA) => Metaplasia Intestinal (MI) => Displasia Gástrica => Cáncer Gástrico. (19)

Se ha demostrado que las cepas bacterianas que contienen CagA+ y VacA+ son más virulentas e inducen respuestas inflamatorias más severas y que la presencia de estas cepas incrementa el riesgo a desarrollar adenocarcinoma gástrico. El genoma del *H. pylori* que codifica la proteína CagA, que ingresa a las células epiteliales gástricas del hospedero; una vez dentro de la célula, induce la producción de citocinas proinflamatorias, en especial polimorfismos de la interleucina-1Beta (IL-1

β), que provoca un efecto inhibitor muy potente de la secreción ácida gástrica. Se estima que es 100 veces más potente que los fármacos inhibidores de la bomba de protones y unas 6000 veces más potente que los antagonistas de la Histamina, ésta citocina provoca hipoclorhidria, y una respuesta inflamatoria intensa 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 conducirían a la aparición de Cáncer Gástrico.(3)

Además la respuesta inflamatoria intensa provocada por el *H. pylori* provoca un estallido oxidativo excesivo que podría dañar el ADN e inducir mutaciones en las células epiteliales de la mucosa, que de no repararse culminaría con la aparición del Cáncer Gástrico.

El amonio, abundantemente liberado por la acción ureasa producida por *H. pylori*, es otra sustancia que se ha implicado en la acción estimuladora de la replicación celular, produciendo asimismo un efecto mutagénico. (3)

Estudios recientes han demostrado que *H. pylori* induce autoanticuerpos contra la mucosa gástrica que pueden desempeñar un papel crucial en la patogénesis de la atrofia gástrica. Este fenómeno de autoinmunidad puede desempeñar un papel importante en la carcinogénesis gástrica asociada a la infección por *H. pylori*. (3)

En cualquier caso, la totalidad de los mecanismos carcinogénicos estarían estrechamente interrelacionados aunque posiblemente no serían condiciones suficientes ni absolutamente necesarias para la carcinogénesis gástrica, puesto que el Cáncer Gástrico aparece solamente en una pequeña proporción de personas infectadas; aunque la opinión general es que el *H. pylori* juega un papel relevante y definitivo en el proceso y de hecho ha sido reconocido su potencial carcinogénico por la OMS (1)(3).

2.7. Linfoma tipo MALT

El tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) es un componente del sistema inmune, que se encuentran en la lámina propia del intestino delgado y grueso cuya función es proteger las superficies mucosas de organismos patógenos provenientes del ambiente externo. (17)

El Linfoma tipo MALT es una neoplasia maligna extraganglionar que se origina en el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). Pero paradójicamente el sitio de origen más frecuente de este linfoma es el estómago, donde normalmente el tejido MALT es casi inexistente y es aquí donde surge un nuevo concepto, y es el que se asocia a inflamaciones crónicas en la mucosa circundante de la neoplasia; esta inflamación se asocia a *Helicobacter pylori*.

Es un linfoma de células B extraganglionar de la zona marginal de bajo grado No Hodgkin. También se han descrito en el estómago a linfomas MALT transformados en difusos de alto grado (LMTAG) y los linfomas difusos de células grandes B (LDCGB).

El origen de los LMTAG y los LDCGB no está bien establecido y es aún tema de debate aunque se supone que los LMTAG se originan de la transformación histológica de los linfomas MALT de bajo grado, ya que estos se componen de células de linfoma MALT más grupos de células linfoides blásticas grandes. La división en linfomas de bajo y alto grado se hace según la proporción de células blásticas en la lesión. Según varios estudios concluyeron que los LMTAG y los LDCGB originados en el estómago son clínicamente agresivos y tienen peor pronóstico que los linfomas MALT puros. (28)(31)

La morfología histológica de las células tumorales; son linfocitos B de tamaño pequeño-mediano con citoplasma algo abundante y claro con un núcleo de forma irregular, denominados linfocitos centrocitoides. Menos frecuentemente pueden ser monocitoides que están en la lámina propia alrededor de folículos no neoplásicos, habitualmente sin infiltrado de células neoplásicas en la porción más superficial de la mucosa. (28)

Fotos N° 21 y N° 22. Linfoma MALT de bajo grado. Tinción Hematoxilina – Eosina. (40x)

Foto N° 21

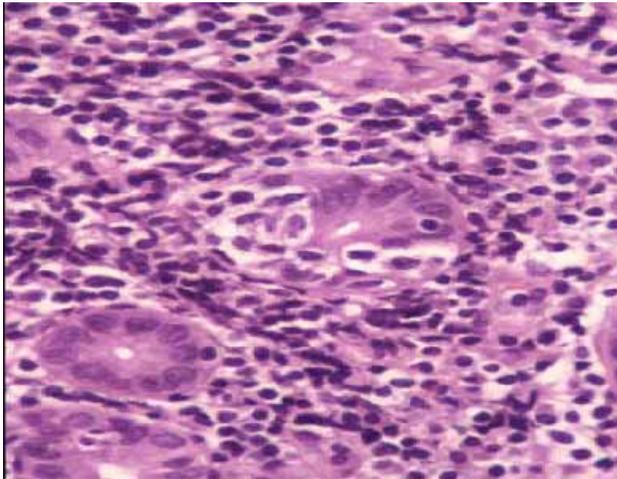
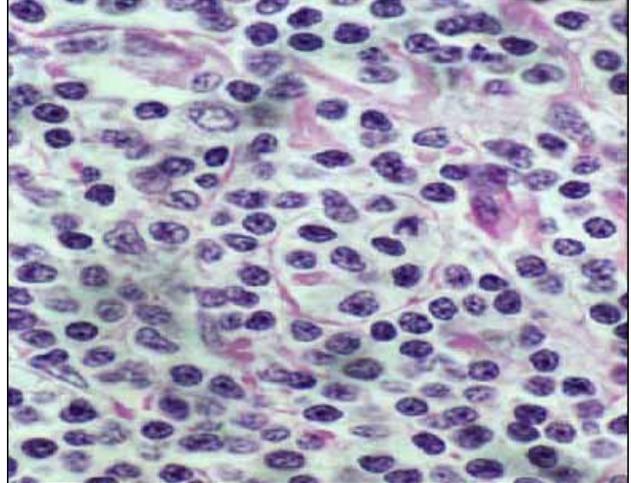


Foto N° 22



2.8. Linfoma Gástrico MALT y *Helicobacter pylori*

El estómago normal carece de tejido linfoide organizado, siendo la infección crónica por el *Helicobacter Pylori* la responsable de la aparición de tejido MALT en la mucosa gástrica; en el curso de la gastritis crónica pueden aparecer folículos linfoides en la base de la mucosa gástrica, lo que constituye el llamado tejido MALT, éste tejido linfoide adquirido es abundante y puede degenerar hasta desarrollar un linfoma MALT. (3)(31) (MALT, mucosa – associated lymphoid tissue), a veces reciben el nombre de MALTomas. Dichos tumores son histológicamente linfomas No Hodgkin.

Se cree que la estimulación persistente de antígenos a partir de subproductos de la infección crónica por *H. pylori* induce la producción de células T reactivas frente al microorganismo y que éstas células activan a la población policlonal de células B a través de los factores solubles que secretan.

Las células B de las que proceden estos linfomas residen normalmente en las zonas marginales de los folículos linfoides, de donde reciben su nombre alternativo de linfoma de la zona marginal.

Después de que el tejido linfoide es estimulado, formando MALT, con el tiempo surge una población monoclonal de células B proliferantes, pero que aún dependen de las células T. Es probable que ésta proliferación monoclonal de células B ceda cuando el tratamiento con antibióticos contra la infección por *H. pylori* conlleve a la regresión del linfoma y elimine el estímulo antigénico para las células T; de lo contrario, las células B proliferantes comienzan a acumular mutaciones entre las cuales se ha encontrado trisomía del cromosoma 3, además de alteraciones de las proteínas proapoptóticas Bcl-6 y p53, que conducirán al desarrollo de linfoma gástrico y éstas se independizarán de las células T. (14)(38)

3. DIAGNOSTICO

Existen varios métodos de diagnóstico para la detección de la infección por *H. pylori*, casi todos ellos con alta sensibilidad y especificidad:

3.1. Test rápido de la ureasa

Es un test rápido y sencillo. Se basa en la capacidad del *H. pylori* de producir ureasa. Se lo realiza con una biopsia gástrica, tomada endoscópicamente, se la coloca en un tubo con una solución de urea al 10% y un indicador de pH como el rojo fenol. El *H. pylori* descompone la urea dióxido de carbono y amoníaco, lo cual genera un pH básico que va a ponerse en evidencia y el indicador cambia el color de la solución. Pueden producirse resultados falsos negativos si la cantidad de bacterias en el estómago es pequeña. (29)(48)

3.2. Método Histológico

Consiste en la observación de los microorganismos en los cortes histológicos de las biopsias. Informa sobre el daño producido que pudiera ser gastritis, úlcera o cambios celulares en la pared gástrica que pueden ser condiciones precancerosas como metaplasia intestinal incompleta, displasia o cáncer. Según la mayoría de los autores están de acuerdo en que el método más adecuado de detección de *H. pylori* es el histológico y que tiene además la ventaja de que permite evaluar las alteraciones morfológicas de la lesión; aunque su desventaja es el alto precio en algunos laboratorios. (19)(27)(43)

3.3. Test del aliento

Se basa en la capacidad de la ureasa producida por el *H. pylori* para hidrolizar una solución ingerida de una solución de urea marcada con ¹³C o ¹⁴C y liberar CO₂. El CO₂ marcado se absorbe, difunde a la sangre, es transportado a los pulmones y de allí excretado a través del aire espirado. El ¹³C y el ¹⁴C son isótopos no radioactivos por lo que se puede repetir la prueba tantas veces como sea necesario, incluso a niños y embarazadas. (29)

3.4. Serología

Consiste en la detección de anticuerpos frente a antígenos del *H. pylori*, usualmente mediante ELISA. (27). El *H. pylori* provoca una respuesta inmunitaria y el sistema inmune responde con un aumento transitorio de IgM, seguido de un aumento de anticuerpos IgG e IgA que persisten durante la infección. La principal respuesta inmune es de tipo IgG por lo que la detección de éstos anticuerpos es la más utilizada para el diagnóstico aunque se pueden dar falsos positivos ya que no se podrías diferenciar la infección activa de la exposición previa del microorganismo. Los test pueden relativamente baratos y se puede utilizar sangre, plasma o suero. (29)(48)

3.5 Cultivo y antibiograma

Si bien existe varios protocolos para el cultivo de *H. pylori* la guía para el aislamiento de ésta bacteria del Hospital Gastroenterológico Boliviano-Japonés consiste:

- Espécimen: Biopsia Gástrica.
- Medios de Transporte: El medio de transporte de Stuart, así como solución fisiológica a 15°C por unas horas o -70°C por varios meses.
- Los medios de cultivo: recomendados en éste protocolo son Skirrow, Blazer, o medio *Helicobacter pylori* selective.
- Incubación: Es a 37°C por 4 a 7 días, en ambiente de microaerofilia (10% a 12% de CO₂ usando una jarra más generador de gas, el uso de vela y lata de leche también permite su crecimiento.
- Colonias: a los 5 días de incubación las colonias deberán ser circulares, translúcidas, de bordes enteros ligeramente elevadas de 1 a 2mm de diámetro.
- Test de ureasa, catalasa, oxidasa: positivo. (37)

Si bien es una técnica compleja nos puede dar una pauta para el tratamiento antibiótico pero aún conociendo la sensibilidad bacteriana se podría alcanzar una eficacia erradicadora del 100% pues no hay total correlación entre la sensibilidad antibiótica in Vitro e in vivo. (27)

Además se puede usar en estudios epidemiológicos asociando la virulencia con características de la enfermedad. Este método es relativamente caro; y no se ha establecido con exactitud todavía una estandarización en el método de cultivo. (29)(37)

3.6. PCR

Es un método altamente sensible que puede detectar la presencia de *H. pylori* en fluidos corporales, tejidos e incluso el agua. También nos puede proporcionar puntos de mutaciones en su ADN el cual le podría conferir a la bacteria alguna resistencia a los antibióticos, además de los factores de virulencia. Es un método caro y corre un alto riesgo de que las muestras puedan contaminarse. (29)

4. TRATAMIENTO

Las pautas de tratamiento para erradicar el *H. pylori* son utilizar la "Triple-terapia" combinando dos ó tres antibióticos para aumentar la efectividad y reducir la resistencia del *H. pylori*, se combinan 2 o 3 antibióticos junto con un inhibidor de la bomba de protones o ATP-asa de H^+/K^+ (IBP), éstos son el Omeprazol y más recientemente el Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol o Esomeprazol, los cuales logran suprimir la secreción de ácido en casi un 100%, además pueden potenciar la acción al asociarse con los antibióticos, también se puede utilizar un bloqueador H_2 , de la Histamina como la Ranitidina, Cimetidina o Famotidina. Por último también se puede utilizar Bismuto coloidal que recubre la úlcera al combinarse con las proteínas del borde ulceroso e inactiva a la pepsina, protegiéndola de su acción enzimática.

Los antibióticos más utilizados contra el *H. pylori* son el Metronidazol, Amoxicilina, Claritromicina, Tetraciclina entre otros. Si bien in Vitro, el *H. pylori* es sensible a éstos antibióticos, in Vivo no ocurre lo mismo ya que éstos son inestables al ácido gástrico, entonces al elevar el pH gástrico, se tornan más estables posibilitando la destrucción de la bacteria.

Esto se explica porque el *H. pylori* sobrevive al pH entre 4 a 8 y con un pH de 4 a 6 no se divide, su síntesis proteica ocurre en un pH de 6 a 8 entonces se encuentra en su fase replicativa, los bloqueadores de la bomba de protones, al elevar el pH pueden facilitar la fase replicativa e incrementar la acción de los antibióticos. (47)(48)(49)

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo. Para llevarlo a cabo se revisaron los informes de los libros de registro así como los archivos de órdenes médicas y reportes histológicos de las biopsias tomadas mediante endoscopia digestiva alta (EDA) y de piezas operatorias gástricas en el Departamento de Anatomía Patológica del Instituto de Gastroenterología Boliviano-Japonés de la ciudad de La Paz, realizadas en los años 2005 y 2006. De éstos informes se buscó el diagnóstico, los hallazgos histológicos y la presencia de *Helicobacter pylori*.

Los datos fueron transcritos a fichas especiales de datos que se diseñaron para cada paciente. Posteriormente se creó una base de datos en el programa informático Microsoft Excel para Windows 2003 en el se ingresaron los datos de las fichas. Se utilizó el programa estadístico SPSS 11.5 para el procesamiento estadístico de la base de datos.

5.1. Recepción y Procesamiento de las Biopsias Gástricas

- Método Endoscópico: Es un método que por medio de instrumentos ópticos sofisticados, que proporcionan información visual acerca de órganos internos que de otro modo son inaccesibles a la exploración directa.
- Endoscopia Gastrointestinal: En el campo de gastroenterología moderna éste método se ha vuelto indispensable ya que permite un diagnóstico más preciso y optimiza los resultados del tratamiento.

La exploración se realiza con un endoscopio con luz fría para observar directamente la mucosa del tracto digestivo superior: esófago, estómago, y parte del duodeno en busca de posibles alteraciones. El videoendoscopio que se introduce es delgado, flexible y equipado con sistema fotográfico y de vídeo. El panendoscopio tiene un canal de trabajo para introducir unas pinzas para tomar biopsias para su análisis y detectar la presencia o no de *Helicobacter pylori*.

- Preparación del paciente:
 - Paciente en ayunas 8 horas antes del estudio.
 - Se administra diazepam 5 a 10mg por vía intravenosa y la faringe es anestesiada con lidocaína al 1%, para disminuir al reflejo nauseoso causado por la introducción del endoscopio.
 - Se recuesta al paciente en una camilla en posición decúbito lateral izquierdo.
 - Se introduce el endoscopio por la boca y pasará a través de la faringe.
 - Debe deglutir para facilitar el paso del endoscopio.
 - Se visualiza la faringe, esófago, estómago y parte del duodeno.

- Se tomaran las biopsias necesarias para el estudio.
- Procesamiento de las biopsias
 - Registro: Registrar los datos completos del o la paciente en un libro de registro del Departamento de Patología, a la vez codificar el nombre, edad sexo, espécimen remitido, y fecha de obtención de la muestra.
 - Macroscopía:

Las biopsias Gástricas deben ser no menores a 5mm sobre papel filtro y deben estar fijados en formol al 10 %.
 - Procesamiento de Tejidos:

Las biopsias deben permanecer en formol al 10% a temperatura media durante 12 horas luego lavar con abundante agua el exceso de formol.
 - Colocar las muestras en una de las rejillas en el AUTOTECNICOM (proceso que durará 16 horas) ésta rejillas serán introducidas en doce cubetas; cada cubeta contiene aproximadamente un litro y medio de diferentes soluciones:
 - 1° cubeta: contiene alcohol etílico al 70% deshidratante (2 horas)
 - 2° cubeta: contiene alcohol etílico al 70% deshidratante (1 hora 30min.)
 - 3° cubeta: contiene alcohol etílico al 80% deshidratante (1 hora)
 - 4° cubeta: contiene alcohol etílico al 90% deshidratante (1 hora)
 - 5° cubeta: contiene alcohol etílico al 96% deshidratante (1 hora)
 - 6° cubeta: contiene alcohol etílico al 96% deshidratante (2 horas)
 - 7° cubeta: contiene alcohol etílico al 96% y 15 mL d acetona (1 hora)
 - 8° cubeta: contiene xilol aclarador (1 hora)
 - 9° cubeta: contiene xilol aclarador (1 hora)
 - 10° cubeta: contiene xilol aclarador (1 hora)
 - 11° cubeta: contiene parafina fundida (2 horas)
 - 12° cubeta: contiene parafina fundida (1 hora 30min.)
 - Realizar la Inclusión de las biopsias en parafina fundida una vez solidificadas se cortan en bloques y se adhiere a los tacos de madera con una espátula caliente.

- Microtomía:

Se enfría con hielo las biopsias para que el corte sea rápido y con la ayuda del micrótopo se realizan cortes delgados de aproximadamente de 3 a 4µm.

- Se coloca en agua fría y luego en agua caliente a no más de 50 °C para estirar el tejido. Y por último se acomoda los cortes en portaobjetos y se lleva a la estufa para que la parafina restante se escurra.

- Coloración: La tinción utilizada es la Tinción Hematoxilina –Eosina, la batería consta de:

- Xilol aclarador (pasada de 15 min.)
- Xilol aclarador (pasada de 5 min.)
- Xilol aclarador (pasada de 5 min.)
- Xilol aclarador (pasada de 5 min.)
- Secar a temperatura ambiente.
- Alcohol etílico al 96 % hidratante (pasada de 3 min.)
- Alcohol etílico al 90 % hidratante (pasadas)
- Alcohol etílico al 80 % hidratante (pasadas)
- Alcohol etílico al 70 % hidratante (pasadas)
- Lavar en agua corriente
- Hematoxilina de Harris, colorante del núcleo (1 a 3 min.)
- Alcohol-ácido diferenciador; constituido por ácido clorhídrico al 1% y alcohol etílico al 70% (pasadas)
- Colocar al chorro de agua (por 1 min.)
- Alcohol etílico al 70% deshidratante (pasadas)
- Eosina, colorante citoplasmático (2 a 5 min.)
- Alcohol etílico al 70% deshidratante (pasadas)
- Alcohol etílico al 80% deshidratante (pasadas)
- Alcohol etílico al 90% deshidratante (pasadas)
- Alcohol etílico al 96% deshidratante (pasadas)
- Secar en estufa o a temperatura ambiente
- Xilol aclarador (4 pasadas)
- Dejar secar a temperatura ambiente

- Montaje.

Consiste en colocar sobre las muestras en un portaobjetos y cubrir con Bálsamo de Canadá y sobre el mismo colocar un cubreobjetos previniendo a que se formen burbujas ya que interfieren en la observación y posterior diagnóstico.

6. JUSTIFICACION

Actualmente, nadie pone en duda que *H. pylori* desempeña un papel etiopatogénico fundamental en la gastritis y úlcera gástrica. La erradicación de ésta bacteria no sólo consigue una curación y cicatrización más rápida de las lesiones producidas, sino que se acompaña de una reducción drástica en las tasas de recurrencia de éstas enfermedades, logrando una disminución importante de las recidivas, una clara mejoría de la "calidad de vida" de éstos enfermos y una considerable reducción de costos en el tratamiento de éstas enfermedades.

Además, diversos estudios han demostrado casi con certeza que la inflamación producida por *H. pylori* en la mucosa gástrica contribuye al desarrollo del adenocarcinoma gástrico, habiéndose relacionado también esta infección con el linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado.

La infección por *H. pylori* está ampliamente diseminada, su prevalencia a nivel mundial es del 30 % al 50 %. Existe una relación inversa entre el grado de infección con ésta bacteria y el nivel socioeconómico de la región.

En los países desarrollados, la infección por este agente patógeno es poco frecuente en niños y aumenta gradualmente en función de la edad, llegando a alcanzar niveles del 30 % a 40% de infestación a los 30 años de edad, valor que se mantiene constante a edades mayores.

En los países en vías de desarrollo como Bolivia según un estudio realizado por el Programa ARCAL (Acuerdo Regional de Cooperación para la Promoción de la Ciencia y Tecnología Nucleares en América Latina y el Caribe), la mayor parte de sus habitantes se encuentran infectados independientemente de la edad y el sexo llegando la infección al 70 % de los pacientes. La bacteria se suele contagiar en la infancia principalmente debido al consumo de agua contaminada.

Entre un 10% y un 15% de las personas infectadas desarrollan en algún momento de su vida una gastritis; en Bolivia un 84 % de éstos pacientes presentan gastritis hasta una úlcera gástrica en un 59,5 % cuyas localizaciones más frecuentes son el estómago y el duodeno y que en sus formas más agudas suelen provocar hemorragias y complicaciones crónicas importantes como cáncer gástrico que en Bolivia presentan un 68 % de los pacientes.

Un 85,7 % de los pacientes tiene *H. pylori* entre 20 a 40 años de edad y de los pacientes que complicaron a Cáncer gástrico un 95 % tenía *H. pylori*.

Antes del descubrimiento de la bacteria, se consideraba al estrés y el estilo de vida la mayor causa de las enfermedades gástrica. Pero en la actualidad se ha establecido con certeza que la *Helicobacter pylori* causa más del 90% de las gastritis, úlceras y hasta el 80% de las úlceras gástricas. Hoy, las úlceras de estómago ya casi no necesitan cirugía y los cánceres estomacales disminuyeron, aunque no dejaron de ser la forma de tumor que ocupa el segundo lugar entre las más mortales en el mundo.

La bacteria se transmite en su mayoría por vía oral – fecal, en el agua contaminada, o por consumo de vegetales regados por agua contaminada; especialmente en los países en vías de desarrollo, en especial en niños con carencias nutricionales ya que el *H. pylori* impide asimilar las vitaminas y minerales además hay contagio de la madre al hijo durante el embarazo, en los países con mejores sistemas sanitarios.

La infección puede permanecer en estado latente, y depende de otros factores, como la predisposición genética o la dieta, el que produzca la inflamación que desencadena la úlcera, y por último llegaría a cáncer, por mecanismos que todavía no se conocen con certeza.

Es por eso que el impacto para la sociedad sería otorgarles un mejor conocimiento sobre lo anterior ya mencionado que sin duda favorecería un mejor abordaje diagnóstico, educativo y terapéutico. La trascendencia sería una disminución considerable y evidente de secuelas socio-familiares y personales. Además es importante realizar estudios comparativos a partir del presente trabajo que incluyan varias zonas del país y donde existen grandes contrastes geográficos y socioculturales

Por otro lado el impacto hacia la ciencia es de poder usar los conocimientos generados en la presente investigación para así ésta pueda luchar contra las enfermedades producidas por ésta bacteria con una perspectiva más amplia y a la vez se puedan obtener nuevas armas

La trascendencia de la presente investigación en el campo de la ciencia es la de ayudar a mejorar los recursos y medios informativos con los que cuentan los profesionales en este campo para el diagnóstico y seguimiento con vistas a plantear soluciones y alternativa.

Pero además se deben continuar los estudios que nos ayuden a proporcionar aún más claridad sobre la relación *H. pylori*: gastritis, enfermedad úlcera péptica, cáncer gástrico y linfoma tipo MALT.

El presente trabajo de investigación ha elegido la población de estudio que son las mujeres y hombres de todas las edades que han recibido los servicios del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto de Gastroenterología Boliviano – Japonés y que fueron diagnosticados con gastritis, úlcera gástrica, cáncer gástrico o linfoma tipo MALT asociados a *Helicobacter pylori*.

Los métodos de investigación fueron en un principio documental para luego pasar a ser una investigación retrospectiva.

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo General.

- Determinar la frecuencia de la relación etiopatogénica entre la infección por *Helicobacter pylori* y la gastritis, úlcera gástrica y cáncer gástrico incluyendo el linfoma de MALT en pacientes que recibieron los servicios del Hospital Gastroenterológico Boliviano –Japonés de la ciudad de La Paz durante los años 2005 y 2006.

7.2. Objetivos Específicos.

- Determinar la frecuencia de la infección por *Helicobacter pylori* según la edad en pacientes con Gastritis, Úlcera Gástrica, Cáncer Gástrico y Linfoma tipo MALT.
- Determinar la frecuencia de la infección por *Helicobacter pylori* según el sexo en pacientes con Gastritis, Úlcera Gástrica, Cáncer Gástrico y Linfoma tipo MALT.
- Determinar el tipo de Gastritis según la Clasificación Histológica asociado al *Helicobacter pylori* más frecuente.
- Determinar el tipo de Úlcera Gástrica según la Clasificación Histológica asociado al *Helicobacter pylori* más frecuente.
- Determinar el tipo de Cáncer gástrico y Linfoma tipo MALT según la Clasificación Histológica asociado al *Helicobacter pylori* más frecuente.

8. DISEÑO METODOLOGICO

8.1. Descripción del ambiente de estudio.

El Departamento de Anatomía Patológica se encuentra en el primer piso del Instituto de Gastroenterología Boliviano – Japonés que está en el interior del complejo hospitalario del Hospital General de la Av. Saavedra de la ciudad de La Paz. Cuenta con un médico patólogo y dos biotecnólogos.

8.2. Determinación de la población en estudio

Se estudiaron, específicamente todos los tipos de biopsias gástricas con *Helicobacter pylori* positivo y negativo independientemente de la edad y el género y así determinar las diferentes enfermedades gástricas asociadas al *Helicobacter pylori*, en pacientes internos y externos que acuden al Departamento de Anatomía Patológica del Instituto de Gastroenterología Boliviano - Japonés en los años 2005 y 2006.

8.3. Métodos de investigación

8.3.1. Tipo de investigación

La investigación por tratarse de un estudio en el que toda la información se obtuvo de los datos obtenidos en los dos últimos años en el Departamento de Anatomía Patológica del Instituto de Gastroenterología Boliviano – Japonés es una investigación Retrospectiva.

8.3.2. Métodos generales de investigación

La investigación cuenta con una investigación documental realizada en la Biblioteca de F.C.F.B. y la Biblioteca de I.G.B.J. e Internet, etc.

También contiene una investigación documental realizada en el archivo del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto de Gastroenterología Boliviano – Japonés.

9. RESULTADOS

Para éste estudio se tomó en cuenta a todos los pacientes que padecían gastritis, úlcera gástrica, displasia o sospecha de malignidad, cáncer gástrico, y linfoma tipo MALT y que recibieron los servicios del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Gastroenterológico Boliviano–Japonés en las gestiones 2005 y 2006.

Se pudo determinar que de un total de 2696 pacientes; 2050 pacientes es decir el 76.04% fueron diagnosticados con la presencia de *Helicobacter pylori*, de los cuales 1987 pacientes, 73.70%, padecían Gastritis, 44 pacientes, 1.63%, padecían Úlcera Gástrica, y 19 pacientes, 0.71%, padecían Cáncer Gástrico o Linfoma tipo MALT.

De los restantes 646 pacientes es decir el 23.96% diagnosticados con ausencia de *Helicobacter pylori*, 622 pacientes, 23.07%, padecían Gastritis, 7 pacientes, 0.26%, padecían Úlcera Gástrica, y 17 pacientes, 0.63%, padecían Cáncer Gástrico o Linfoma tipo MALT (Tabla N° 1).

Además en ésta tabla se puede apreciar que el mayor porcentaje se encuentra en los pacientes diagnosticados con la presencia de *H. pylori* y que padecían Gastritis, Úlcera gástrica, Cáncer Gástrico o Linfoma tipo MALT.

TABLA N° 1. Frecuencia de los resultados de los pacientes con diagnóstico de presencia o ausencia de *H. pylori* (columnas), y los tipos de enfermedades gástricas padecidas por éstos pacientes (filas) que han recibido los servicios del Departamento de Anatomía Patológica en los años 2005 a 2006.

TABLA N° 1

Tipo de Enfermedad Gástrica	N° de Pacientes		Total
	<i>H. pylori</i> (+)	<i>H. pylori</i> (-)	
Gastritis	73.70	23.07	96.77
Úlcera Gástrica	1.63	0.26	1.89
Cáncer Gástrico, o Linfoma tipo MALT	0.71	0.63	1.34
Total	76.04	23.96	100%

Para determinar la frecuencia que existe entre los pacientes diagnosticados con Gastritis y la presencia o ausencia de *H. pylori*; se hizo el análisis a partir de 2609 pacientes que han recibido los servicios del Departamento de Anatomía Patológica.

Para pacientes que presentaron *H. pylori* positivo (+) con relación a la edad y género se encontró que en un 45.23% de los casos, la enfermedad de la Gastritis afecta al género femenino y que el rango de edad en los que se encuentra la mayoría de los casos está entre los 31 a 40 años con un 9.58%. (Tabla N° 2).

Tabla N° 2. Frecuencia de los resultados de los pacientes con Gastritis y la presencia o ausencia de *H. pylori* frente a las variables género (columnas) y edad (filas) de los pacientes que han recibido los servicios del Departamento de Anatomía Patológica durante los años 2005 y 2006.

Edad (años)	GASTRITIS				Total
	FEMENINO	MASCULINO	FEMENINO	MASCULINO	
	<i>H. pylori</i> (+)		<i>H. pylori</i> (-)		
0 a 10	0.42	0.31	0.46	0.42	1.61
11 a 20	2.72	1.99	1.15	0.61	6.47
21 a 30	8.97	6.06	2.38	1.30	18.71
31 a 40	9.58	6.02	2.84	1.61	20.05
41 a 50	8.36	6.06	2.53	1.30	18.25
51 a 60	8.62	4.71	2.76	1.23	17.32
61 a 70	3.87	3.49	1.84	1.04	10.24
71 a 80	2.22	2.03	1.38	0.46	6.09
81 a 90	0.46	0.23	0.42	0.12	1.23
91 a 100	0	0.04	0	0	0.04
Total	45.23	30.93	15.75	8.09	100%

Para determinar la frecuencia que existe entre los pacientes diagnosticados con Úlcera Gástrica y la presencia o ausencia de *H. pylori*; se hizo el análisis a partir de 51 pacientes que han recibido los servicios del Departamento de Anatomía Patológica.

Para pacientes que presentaron *H. pylori* positivo (+) con relación a la edad y género se encontró que en un 47.06% de los casos, la enfermedad de la Úlcera Gástrica afecta al género masculino y que el rango de edad en los que se encuentra la mayoría de los casos está entre los 51 a 60 y 61 a 70 años con un 11.77%. (Tabla N° 3).

Tabla N° 3. Frecuencia de los resultados de los pacientes con Úlcera Gástrica y la presencia o ausencia de *H. pylori* frente a las variables género (columnas) y edad (filas) de los pacientes que han recibido los servicios del Departamento de Anatomía Patológica durante los años 2005 y 2006.

Edad (años)	ULCERA GÁSTRICA				Total
	FEMENINO	MASCULINO	FEMENINO	MASCULINO	
	<i>H. pylori</i> (+)		<i>H. pylori</i> (-)		
0 a 10	0	0	1.96	0	1.96
11 a 20	0	0	0	0	0
21 a 30	3.92	1.96	0	0	5.88
31 a 40	5.88	5.88	0	3.92	15.68
41 a 50	7.84	5.88	1.96	1.96	17.64
51 a 60	3.92	11.77	0	0	15.68
61 a 70	3.92	11.77	3.92	0	19.60
71 a 80	7.84	3.92	0	0	11.77
81 a 90	5.88	5.88	0	0	11.77
91 a 100	0	0	0	0	0
Total	39.22	47.06	7.84	5.88	100%

Para determinar la frecuencia que existe entre los pacientes diagnosticados con Cáncer Gástrico o Linfoma tipo MALT y la presencia o ausencia de *H. pylori*; se hizo el análisis a partir de 36 pacientes que han recibido los servicios del Departamento de Anatomía Patológica.

Para pacientes que presentaron *H. pylori* positivo (+) con relación a la edad y género se encontró que en un 47.06% de los casos, la enfermedad del Cáncer Gástrico o Linfoma tipo MALT afecta al género masculino y femenino que el rango de edad en los que se encuentra la mayoría de los casos está entre los 51 a 60 y 61 a 70 años con un 8.34%. (Tabla N° 4).

Tabla N° 4. Frecuencia de los resultados de los pacientes con Cáncer Gástrico o Linfoma tipo MALT y la presencia o ausencia de *H. pylori* frente a las variables género (columnas) y edad (filas) de los pacientes que han recibido los servicios del Departamento de Anatomía Patológica durante los años 2005 y 2006.

TABLA N° 4

Edad (años)	CANCER GÁSTRICO O LINFOMA TIPO MALT				Total
	FEMENINO	MASCULINO	FEMENINO	MASCULINO	
	<i>H. pylori</i> (+)		<i>H. pylori</i> (-)		
0 a 10	0	0	0	0	0
11 a 20	0	0	0	0	0
21 a 30	0	0	0	0	0
31 a 40	2.78	5.56	2.78	5.56	16.67
41 a 50	0	5.56	2.78	8.34	16.67
51 a 60	5.56	8.34	5.56	5.56	25.0
61 a 70	8.34	5.56	2.78	5.56	22.22
71 a 80	2.78	2.78	0	0	5.56
81 a 90	0	5.56	5.56	2.78	13.89
91 a 100	0	0	0	0	0
Total	19.45	33.34	19.45	27.78	100%

Para determinar el grado de la frecuencia que existe entre los resultados de la Clasificación Histológica de la Gastritis y presencia de *H. pylori* con la edad y el género de los pacientes se encontró que la mayoría de los pacientes presentaron Gastritis Crónica Superficial Erosiva Activa con Reacción Folicular Linfoide con un 55.71% de los casos. (Tabla N° 5).

Tabla N° 5. Frecuencia de los resultados de Clasificación Histológica de la Gastritis (columnas) frente a las variables edad y género (filas) de los pacientes que han recibido los servicios del Departamento de Anatomía Patológica durante los años 2005 y 2006.

TABLA N° 5

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LA GASTRITIS																								
		Gastritis Crónica Superficial Erosiva Activa																						
				Metaplasia Intestinal				Con Atrofia																
				Metaplasia Intestinal				Metaplasia Intestinal				Metaplasia Intestinal				Metaplasia Intestinal								
		Erosiva Activa	con RFL	Focal	Focal con RFL	Multi-focal	Multi-focal con RFL	Leve	Leve con RFL	Leve; Focal	Leve; Focal con RFL	Leve; Multi-focal	Leve; Multi-focal con RFL	Leve; Difusa	Leve; Difusa con RFL	Modera-da	Modera-da con RFL	Modera-da; Focal	Modera-da; Focal con RFL	Modera-da; Multi-focal	Modera-da; Multi-focal con RFL	Mar-cada; Difusa	Mar-cada; Difusa con RFL	Total
Edad (años)	0 a 10	0.35	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.96
	11 a 20	1.81	4.33	0.05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6.19
	21 a 30	6.34	13.08	0.2	0.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19.73
	31 a 40	6.6	12.93	0.15	0.45	0	0	0.05	0.1	0	0	0	0.05	0	0	0.05	0.05	0	0	0	0.05	0	0	20.48
	41 a 50	7.15	10.47	0.2	0.25	0.15	0.1	0	0	0	0.15	0	0.1	0	0	0	0	0	0	0.2	0.05	0.05	0.05	18.92
	51 a 60	6.34	8.86	0.25	0.6	0.05	0	0.15	0.1	0.1	0.05	0	0.2	0.05	0.05	0	0.05	0	0	0.25	0.35	0.05	0	17.51
	61 a 70	3.17	3.67	0.2	0.35	0.1	0.05	0.2	0.1	0.15	0.1	0.2	0.15	0.1	0	0.05	0.05	0.15	0.05	0.35	0.2	0.15	0.1	9.66
	71 a 80	2.36	1.41	0.25	0.05	0	0.1	0.05	0.05	0.1	0.05	0.1	0.25	0	0	0	0.05	0.05	0.05	0.35	0.25	0.05	0	5.59
	81 a 90	0.35	0.35	0	0.1	0	0	0	0	0.05	0	0	0	0	0	0	0.05	0	0	0	0	0	0	0.91
	91 a 100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.05	0	0	0	0	0.05
Total		34.47	55.71	1.31	1.91	0.3	0.25	0.45	0.35	0.4	0.35	0.3	0.75	0.15	0.05	0.1	0.25	0.2	0.1	1.21	0.91	0.3	0.15	100%
Género	Femenino	19.88	33.52	0.6	1.16	0.1	0.15	0.3	0.2	0.2	0.25	0.15	0.6	0.15	0.05	0.1	0.25	0.15	0.05	0.65	0.6	0.15	0.1	59.39
	Masculino	14.6	22.19	0.71	0.76	0.2	0.1	0.15	0.15	0.2	0.1	0.15	0.15	0	0	0	0	0.05	0.05	0.55	0.3	0.15	0.05	40.61
Total		34.47	55.71	1.31	1.91	0.3	0.25	0.45	0.35	0.4	0.35	0.3	0.75	0.15	0.05	0.1	0.25	0.2	0.1	1.2	0.9	0.3	0.15	100%

Para determinar el grado de la frecuencia que existe entre los resultados de la Clasificación Histológica de la Ulcera Gástrica y presencia de *H. pylori* con la edad y el género de los pacientes se encontró que la mayoría de los pacientes presentaron Ulcera Péptica Activa asociada a Gastritis Crónica Superficial Erosiva Activa con un 36.36% de los casos. (Tabla N° 6).

Tabla N° 6. Frecuencia de los resultados de la Clasificación Histológica de la Ulcera Gástrica (columnas) frente a las variables edad y género (filas) de los pacientes que han recibido los servicios del Departamento de Anatomía Patológica durante los años 2005 y 2006.

TABLA N° 6

CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LA ULCERA GASTRICA															
		Ulceras Pépticas Activas													Total
		Asociado a GCSEA	Asociado A GCSEA RFL	Asociado A GCSEA RFL metaplasia intestinal focal	Asociado GCEA Atrófica leve	Asociado A GCEA Atrófica leve RFL	Asociado a GCEA Metaplasia Intestinal focal, Atrófica leve	Asociado a GCEA Metaplasia intestinal multifocal, Atrófica leve RFL	Asociado a GCEA Atrófica moderada RFL	Asociado a GCEA Metaplasia intestinal multifocal, Atrófica moderada RFL	Asociado a GCEA Metaplasia intestinal multifocal, Atrófica marcada	Asociado a GCEA Metaplasia intestinal multifocal, Atrófica marcada RFL	Asociado a GCEA Metaplasia intestinal difusa, Atrófica marcada	Asociado a GCEA Metaplasia intestinal difusa, Atrófica marcada RFL	
Edad (años)	21 a 30	2.27	4.55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6.82
	31 a 40	2.27	6.82	0	0	0	2.27	0	0	2.27	0	0	0	0	13.64
	41 a 50	4.55	2.27	0	2.27	0	0	4.55	0	2.27	0	0	0	0	15.91
	51 a 60	11.36	2.27	0	0	0	0	2.27	0	0	0	0	0	2.27	18.18
	61 a 70	6.82	4.55	2.27	0	0	0	2.27	2.27	0	0	0	0	0	18.18
	71 a 80	4.55	0	0	0	0	0	0	0	2.27	2.27	2.27	2.27	0	13.64
	81 a 90	4.55	2.27	0	0	2.27	0	0	0	0	2.27	0	2.27	0	13.64
Total		36.36	22.73	2.27	2.27	2.27	2.27	9.09	2.27	6.82	4.55	2.27	4.55	2.27	100%
Género	Femenino	13.64	6.82	0	2.27	0	2.27	6.82	0	2.27	4.55	2.27	4.55	0	45.45
	Masculino	22.73	15.91	2.27	0	2.27	0	2.27	2.27	4.55	0	0	0	2.27	54.55
Total		36.36	22.73	2.27	2.27	2.27	2.27	9.10	2.27	6.82	4.55	2.27	4.55	2.27	100%

Para determinar el grado de la frecuencia que existe entre los resultados de la Clasificación Histológica del Cáncer Gástrico y Linfoma tipo MALT y presencia de *H. pylori* con la edad y el género de los pacientes se encontró que la mayoría de los pacientes presentaron Adenocarcinoma Poco Diferenciado asociado a Gastritis Crónica Superficial Erosiva Activa con un 31.58% de los casos. (Tabla N° 7).

Tabla N° 7. Frecuencia de los resultados de la Clasificación Histológica del Cáncer Gástrico y Linfoma tipo MALT (columnas) frente a las variables edad y género (filas) de los pacientes que han recibido los servicios del Departamento de Anatomía Patológica durante los años 2005 y 2006.

TABLA N° 7													
CLASIFICACION HISTOLOGICA DEL CANCER GASTRICO Y LINFOMA TIPO MALT													
		Adenocarcinoma									Linfoma		Total
		Poco Diferenciado						Moderadamente Diferenciado		Bien Diferenciado		MALT	
		Asociado a GCSEA	Asociado a GCSEA RFL	Asociado a GCSEA RFL Metaplasia intestinal focal	Asociado a GCEA Metaplasia Intestinal focal, Atrófica leve RFL	Asociado a GCEA Metaplasia Intestinal Focal, Atrófica moderada RFL	Asociado a GCEA Metaplasia intestinal Multifocal, Atrófica moderada	Asociado a GCA	Asociado a GCEA Metaplasia Intestinal difusa, Atrófica leve	Asociado a GCA	Linfoma linfoblástico difuso asociado GCEA	Linfoma No Hodgkin Variedad inmunoblástica, Cel. grandes	
Edad (años)	31 a 40	5.26	5.26	5.26	0	0	0	0	0	0	0	0	15.79
	41 a 50	5.26	5.26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10.53
	51 a 60	10.53	5.26	0	5.26	0	5.26	0	0	0	0	0	26.32
	61 a 70	10.53	0	0	0	0	0	0	5.26	0	5.26	5.26	26.32
	71 a 80	0	0	0	0	5.26	0	0	0	5.26	0	0	10.53
	81 a 90	0	0	0	0	0	0	10.53	0	0	0	0	10.53
Total		31.58	15.79	5.26	5.26	5.26	5.26	10.53	5.26	5.26	5.26	5.26	100%
Género	Femenino	21.05	5.26	0	0	0	0	0	5.26	5.26	0	0	39.13
	Masculino	10.53	10.53	5.26	5.26	5.26	5.26	10.53	0	0	5.26	5.26	60.87
Total		31.58	15.79	5.26	5.26	5.26	5.26	10.53	5.26	5.26	5.26	5.26	100%

10. DISCUSION

El presente estudio determino la frecuencia de enfermedades gástricas tales como Gastritis, Úlcera Péptica, Cáncer Gástrico y Linfoma tipo MALT asociados al *Helicobacter pylori* en relación al género e intervalo de edad que son mas comúnmente afectado por cada una de éstas enfermedades.

En éste entendido se realizó un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo. Para llevarlo a cabo se revisaron los informes de los libros de registro así como los archivos de órdenes médicas y reportes histológicos de las biopsias tomadas mediante endoscopia digestiva alta (EDA) y de piezas operatorias gástricas en el Departamento de Anatomía del Instituto de Gastroenterología Boliviano- Japonés de la ciudad de La Paz, realizadas en los años 2005 y 2006 con el fin de que los resultados del estudio tengan significación estadística.

En éste estudio se encontró que la frecuencia de la presencia de *Helicobacter pylori* en las mucosas gástricas de la enfermedad gástrica no neoplásica (Gastritis) corresponde al 73.70% (Tabla N° 1) es así que en un estudio realizado en Perú en el Hospital Cayetano Heredia en 1997 por TORREZ y Cols. hallaron una frecuencia de *Helicobacter pylori* en mucosa gástrica en la enfermedad no neoplásica en este caso Gastritis del 78.69%, teniendo entonces resultados parecidos al estudio de TORREZ y Cols. (39).

En cuanto al intervalo de edad de 31 a 40 años fue en el que más se presentaron éstos casos con un 9.58%, además el 45.23% de los casos eran mujeres y el 30.93% de los casos eran varones (Tabla N° 2); comparando con el estudio realizado por TORREZ y Cols., éstos encontraron que la mayoría de los casos estaban entre los 41 a 50 años con un promedio de edad 44.41 años, y que el 52.64% eran mujeres, y el 47.36% de los pacientes eran varones; al respecto podemos observar que la frecuencia en el intervalo de edad fue menor en nuestro trabajo y con respecto al género si bien el género femenino fue el más afectado en ambos estudios, los datos reportados por TORREZ y Cols. demuestran que no hay mucha diferencia en el porcentaje entre los pacientes mujeres y los pacientes varones. (39)

Además en un estudio retrospectivo realizado en Chile el año 2000 en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Regional de Temuco por ARRAYA y Cols. (40), de 200 biopsias de pacientes diagnosticados con Gastritis el 86% de los pacientes estaban infectados con *H. pylori*, y el promedio de edad de los pacientes con presencia de *H. pylori* fue de 55.6 años, en un intervalo de edad de 51 a 60 años y el 38.6% de los casos eran del género femenino y 44.9% del género masculino, es así que comparando con los resultados obtenidos éstos son contradictorios ya que en el presente trabajo las mujeres son las más afectadas con Gastritis y presencia de *H. pylori* con un intervalo de edad de 31 a 40 años. (Tabla N° 2)

En el presente trabajo se encontró que el hallazgo histológico más frecuente fue la Gastritis con presencia de *H. pylori* con un 73.70% y según la Clasificación Histológica, la Gastritis más frecuente fue la Gastritis Crónica Superficial Erosiva Activa con

Reacción Folicular Linfoide con 55.71% (Tabla N° 5) al igual que en el estudio realizado por TORREZ y Cols. en donde la Gastritis fue el diagnóstico Histológico más frecuente (91.05%), aunque la Gastritis Crónica Erosiva Activa fue la más frecuente con 91.9%. (39)

En el estudio realizado también en Perú pero en la Clínica Nacional Cayetano Heredia el año 2005 por SALAS-SÁNCHEZ(41) y Cols. de enero de 1999 y julio del 2002 se encontró una frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* de 64,78%, menor a la encontrada en el presente trabajo y el tipo de Gastritis, según la Clasificación histológica, más frecuente fue la Gastritis Crónica Activa con un total de 386 biopsias con presencia de *H. pylori* (88,5%) y en menor proporción se encontró la Gastritis Crónica con Reacción Folicular Linfoide con 255 biopsias (58,5%); en este caso también ocurre algo inverso a nuestro estudio el cual encontró que la Gastritis Crónica con Reacción Folicular Linfoide fue la más frecuente con un 55.71% seguida de una Gastritis Crónica Activa con un 34.47%. (Tabla N° 5)

Además en el estudio de SALAS-SÁNCHEZ (41), el estudio con respecto a la edad demostró que la quinta década fue el intervalo de edad más representativo debido probablemente, a que a esa clínica solo asisten personas adultas.

BRAVO y Cols. (42) en un estudio realizado el año 2003 en Colombia, halló que de un 99.7% de los pacientes de los pacientes que padecían la presencia de Gastritis y *H. pylori* el 52.6% eran del género femenino en la región andina; coincidiendo con nuestro estudio en donde las mujeres representaban el 45.23% (Tabla N° 2), aunque en la costa atlántica de Colombia, el género masculino se impuso con un 53.3%; la edad promedio en hombres fue 50.3 años, y en mujeres el promedio de edad fue de 48.6 años; datos superiores a los hallados.

El diagnóstico histopatológico más frecuente en el estudio de BRAVO y Cols. fue Gastritis con 36.4%, éste fue menor a nuestro estudio en donde el 73.70% de los pacientes padecían Gastritis, (Tabla N° 1).

Según nuestro estudio hubo una frecuencia de Úlcera Gástrica de 1.63% y un 0.71% de Cáncer Gástrico y Linfoma tipo MALT con presencia de *H. pylori* (Tabla N° 1) y según los resultados que BRAVO y Cols. obtuvieron hubo una frecuencia del 9.3% de pacientes con Cáncer Gástrico y un 5.1% de pacientes con Úlcera Gástrica. Nuestros resultados fueron muy inferiores a los de BRAVO y Cols.

Además en el estudio de BRAVO y Cols. el 96.9% de los tumores malignos fueron carcinomas y sólo 3.1% Linfomas, en cambio en nuestro estudio el 89.48% de los tumores malignos fueron algún tipo de Adenocarcinoma y el 10.52% correspondían a Linfomas. (Tabla N° 8).

En los hombres fue más frecuente el diagnóstico de Úlcera Gástrica, Cáncer Gástrico o Linfoma tipo MALT y coincidiendo ampliamente con los resultados de BRAVO y Cols.

Por otra parte la mayoría de los sujetos con diagnóstico de Úlcera Gástrica y Cáncer Gástrico o Linfoma tipo MALT se encontraron después 50 años, aunque en el estudio de BRAVO y Cols., éstos diagnósticos se encontraron después de los 40 años. (42)

Por último señalar que en el estudio realizado por MONCAYO y Cols. el año 2003 también en Colombia en donde se comparan los diferentes métodos de diagnóstico y con lo referido al diagnóstico Histológico; de 73 pacientes, 68 pacientes (97.1)% que tenían Gastritis e infectados por *H. pylori* de los cuales, 19 pacientes (26%) eran hombres y 54 pacientes (74%) eran mujeres, es así que casi todos los pacientes se ubicaron en un rango de edad entre 31 y 40 años lo que coincide con nuestros resultados en el intervalo de edad y en el género aunque a lo que hay que agregar que es mucho mayor la cantidad de mujeres en el estudio de MONCAYO que en nuestro estudio. Finalmente, en los dos estudios realizados en Colombia los resultados son relativamente diferentes. (43)

En éste estudio de comparación entre los diferentes métodos de diagnóstico de *H. pylori* se encontraron que para los resultados del método histológico en biopsias produjo un mayor número de casos y se podría utilizar como único sistema diagnóstico de rutina; este método es de bajo costo, de uso fácil y la coloración con Hematoxilina-Eosina es una técnica rápida, barata y los reactivos son estables. Es por todo eso que es considerado en el mejor método como prueba diagnóstica individual. (43)

En lo referente al análisis de la enfermedad de Úlcera Gástrica se encontró que la mayor frecuencia de Úlcera Gástrica con presencia de *Helicobacter pylori* fue de un 1.63% y que un 47.06% de los casos correspondía al género masculino y el intervalo de edad en la que se presentan la mayoría de éstos casos está comprendido entre los 51-60 años y 61 a 70 años con un 11.77% (Tabla Nº 3), es así que en un estudio realizado en Perú por MONTES TEVES y Cols. (44), durante el periodo de Enero del 2000 a Diciembre de 2005 en Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Daniel A. Carrión de Lima donde encontraron una frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con Úlcera Gástrica de 55.4%, éstas cifras son mucho mayores a las cifras halladas en nuestro estudio.

Con respecto al Cáncer Gástrico y el Linfoma tipo MALT, en nuestro estudio se encontró que un 33.34% de los pacientes enfermos e infectados por *H. pylori* pertenecían al género masculino y que el rango de edad más frecuente era entre 51 a 60 años y 61 a 70 años. Comparándolo con un estudio realizado por DE LA VEGA y Cols. (45) en Argentina en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Escuela "Gral. José Francisco de San Martín" entre los años 1999 a 2005, de un total de 68 pacientes diagnosticados con neoplasia maligna 8 pacientes (11,8%) fueron positivos para *Helicobacter Pylori*, en donde la mayoría correspondieron al género masculino y en donde el intervalo de edad más frecuente fue entre 50 a 59 años, además de los 8 pacientes, 7 pacientes presentaron algún tipo de Adenocarcinoma y 1 paciente presentó linfoma tipo MALT. En nuestros resultados se encontraron 17 pacientes con algún tipo de Adenocarcinoma y 2 pacientes que presentaron linfoma tipo MALT y al igual que en el estudio de DE LA VEGA los porcentajes fueron relativamente bajos.

Pero con respecto al estudio realizado por Pizcota y Cols. en Perú el año 2001 sobre el cáncer gástrico en donde se encontraron la mayoría de los pacientes enfermos a partir de la quinta década de vida con predominio del sexo femenino con 62,7% frente al 37,3% del sexo masculino, coincidiendo así en la edad pero no en el género en donde nuestro estudio encontró que el género masculino es el más afectado.(51)

Con respecto a nuestro país en un estudio de Trabajo Dirigido realizado también en el Departamento de Anatomía Patológica en el Instituto Gastroenterológico Boliviano-Japonés el año 2001 por RUTH MORALES (46) se hizo una comparación entre el estudio Histológico y el estudio de cepillado Citológico para el diagnóstico del *Helicobacter pylori* asociado a las enfermedades gástricas de un total de 100 casos en el 73% presentaban el *H. pylori*, coincidiendo con nuestros estudios en donde el 76.04% de los pacientes padecían *H. pylori* (Tabla N° 1)

Como observamos en la mayoría de los estudios, en los resultados, las frecuencias sobre la infección por *H. pylori* varía ampliamente entre los diferentes grupos de la población, no existiendo ninguna relación en edad o en género, aunque tal vez haciendo un análisis entre éstas variables éstos sean independientes para la colonización por *H. pylori* es decir que en varios países de Latinoamérica si bien las enfermedades pre-malignas o malignas gástricas con presencia de *H. pylori* se diagnostican a avanzada edad, en el género la infección se da por igual tanto en mujeres como en varones y a cualquier edad.

Además factores exógenos o ambientales e incluso hábitos de vida, higiene personal y condiciones socioeconómicas y hasta condiciones genéticas podrían explicar una predisposición de una parte que es la mayoría en éste caso de la población en relación al resto, a la infección gástrica por *H. pylori*.

11. CONCLUSIONES

- Se determinó que la frecuencia de la relación etiopatogénica entre la infección por *Helicobacter pylori* y su asociación con la Gastritis, Úlcera Gástrica y Cáncer Gástrico incluyendo el linfoma tipo MALT se presenta en un 76.04% del total de los pacientes que recibieron los servicios del Departamento de Anatomía Patológica.
- En cuanto a la frecuencia en el intervalo de edad y las diferentes enfermedades gástricas asociadas a *H. pylori* se obtuvo que: en la enfermedad de Gastritis el intervalo de edad más frecuente fue de 31 a 40 años con 9.58%; en la Úlcera Gástrica el intervalo de edad con más frecuencia fue de 51 a 60 y 61 a 70 años ambos con un 11.77%; y en el caso de los pacientes con Cáncer Gástrico o Linfoma tipo MALT el intervalo de edad más frecuente fue de 51 a 60 y 61 a 70 años ambos con un 8.34%.
- Se determinó que en cuanto a la frecuencia en el género y las enfermedades gástricas asociadas a *H. pylori* se obtuvo que: en los pacientes que padecían Gastritis el género más afectado fue el femenino con un 45.23%; y con relación a los pacientes que padecían Úlcera Gástrica el género más afectado fue el masculino con un 47.06%; por último en los pacientes que padecían Cáncer Gástrico o Linfoma tipo MALT también el género masculino fue el más afectado con un 33.34%.
- En cuanto a la frecuencia de resultados según la clasificación histológica de la Gastritis más frecuente asociada a *Helicobacter pylori* se pudo observar claramente que ésta fue la Gastritis Crónica Superficial erosiva Activa Con reacción Folicular Linfoide con 55.71% de los casos.
- En cuanto a la Clasificación Histológica más frecuente, la Úlcera Gástrica más frecuente asociada a *Helicobacter pylori* fue la Úlcera Péptica Activa asociada a Gastritis crónica Superficial Erosiva Activa con un 36.36% de los casos.
- En el caso de la Clasificación Histológica más frecuente del Cáncer Gástrico y del Linfoma tipo MALT asociado a *Helicobacter pylori* fue el Adenocarcinoma Poco Diferenciado asociado a Gastritis Crónica Superficial Erosiva Activa con 31.58% de los casos.

Los resultados muestran la alta frecuencia de esta bacteria en sujetos aquejados de alguna enfermedad gástrica y que puede abarcar una gama de lesiones que van desde la gastritis, hasta la úlcera péptica gastroduodenal. Este hecho, asociado con la presencia en un grupo de edades donde principalmente se encuentran sujetos jóvenes en pleno desarrollo de sus capacidades productivas e intelectuales, alerta sobre la importancia de la búsqueda del *Helicobacter pylori* en todo aquél que presente algún tipo de molestia con el objetivo de imponer una terapia de erradicación de éste y evitar su evolución hacia formas de lesiones más graves como cáncer gástrico y linfoma y la pérdida, por tanto, de la capacidad y productividad laboral. (50)

12. BIBLIOGRAFIA

1. Cava F, Cobas G. **Dos Décadas de *Helicobacter pylori***. Rev. VacciMonitor. 2003. N°1. P.1-4.
2. Disponible en:
<http://www.wikipedia.com/helicobacter>
3. Torres F, García A, Zarate A. ***Helicobacter pylori* (H. pylori)**. Rev. Facmed. 2008. Vol.1. P.1-15
4. Hernández-Chavarría F, Rivera P. **Historia natural de la infección por *Helicobacter pylori*, su tratamiento antimicrobiano y el empleo de plantas medicinales**. Rev. Costarric. Cienc. Méd. 2003. Vol.24. P.3-4
5. Marshall B. **Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis**. Rev. Lancet. 1983. P.1273-1275.
6. Marshall B, Warren J. **Unidentified curved bacilli in the stomach patients with gastritis and peptic ulceration**. Rev. Lancet. 1984. P.1311-1315.
7. Bravo L. ***Helicobacter pylori* y la patogénesis de la gastritis y la úlcera. Premio Nóbel en Medicina y Fisiología**. Rev. Colombia Médica. 2006. Vol.37. P.175.
8. Parsonnet J. **Clinician -Discoverers- Marshall, Warren, and *H. pylori***. Rev. NEJM. 2005. Vol.353. P.2421-2423.
9. Valenzuela M. **The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005: awarded to Barry J. Marshall and J. Robin Warren “for their discovery of the bacterium *Helicobacter pylori* and its role in gastritis and peptic ulcer disease”**.
10. Tortora G, Reynolds S. **Principios de Anatomía y Fisiología**. 1996.
11. Castillo G, Mazarí M, Lopez Y. ***Helicobacter pylori*: Focus on CagA and VacA major virulence factors**. Rev. Salud Pública de México. 2004. Vol.46. P.538-548.
12. Vizcaíno A, Fochesatto N, Guayán V, Moran E. ***Helicobacter pylori* y Enfermedad Gastroduodenal, Bases para el Diagnóstico y Tratamiento**. Rev. Postgrado de Cátedra de Medicina. 2004. Vol.38. P.11-17.
13. Piñol F, Paniagua M. **Mediadores bacterianos de la inflamación en la gastritis crónica por *Helicobacter pylori***. Rev. Cubana Med. 1999. Vol.38. P.276-283.
14. Frisancho O. ***Helicobacter pylori* y la fisiopatogenia de la úlcera péptica**. Rev. De la Sociedad Peruana de Medicina Interna. 1996. Vol. 9.

15. Aravena E. ***Helicobacter pylori* y cáncer gástrico**. Rev. Gastroenterología Latinoamericana. 2007. Vol.18. P.129-132.
16. Rivas-Traverso F, Hernández F. ***Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico**. Rev. Biomedica. 2000. Vol.11. P.187-205.
17. Farreras-Rozman. **Medicina Interna**. 1996. Edición en CD-ROM. 13ª Ed.
18. Cilleruelo L, Rivero M. **Gastritis, Ulcus gástrico y duodenal**. Rev. De Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en pediatría. 2002. P.111-118.
19. Aguirre J. **Gastritis Crónica por *Helicobacter pylori***. Rev. De Patología. 1997. Vol. 35. P.89-91.
20. Soriano A, Sans M, Elizalde J, Bessa X. **Gastritis y gastropatías**. Rev. Medicine. 2000. Vol.8. P.62-68.
21. Durarte I. **Lecciones de Anatomía Patológica: Patología del Estómago. Universidad Católica de Chile**. Cap.4.
22. Rodríguez- Ulloa. **Medicina interna, Gastroenterología: Ulcera Péptica**. 2006. Cap. 11. P.162-176. Disponible en:
http://www.upch.edu.pe/famed/pregrado/asignaturas/contenidos/Climedl/lecturas/Gastro/ULCERA%20PEPTICA%20TOPICOS%20SELECTOS%20Med_Int_2006
23. Hernández F, Freer E. ***Helicobacter pylori*, cáncer gástrico y dispepsias no ulcerosas: los nuevos motivos de discusión**. Rev. Costarricense Ciencia Médica Scielo. 1997. Vol.18.
24. Suerbaum S, Michetti P. ***Helicobacter pylori* Infection**. Rev. NEJM. 2002. Vol. 347. P.1175-1186.
25. Parra T, Carballo F. **Reservorios y vías de Transmisión por *Helicobacter pylori***. Rev. Anales. 2002. Vol.2.
26. Garza E. ***Helicobacter pylori* y Cáncer Gástrico**. Boletín Oncológico del área Sanitaria de Teruel. 2008. Disponible en:
<http://www.boloncol.com/boletin-5/helicobacter-pylori-y-cancer-gastrico.html>
27. Disponible en:
http://www.personal.us.es/calarcon/doctorado/pbl_1/diag_trat_elicobacter
28. Baena J, Martínez A, Echeveste J, García F, Sola I, Toledo G, Pardo J. **Linfomas MALT gástricos: Evaluación de las alteraciones morfológicas asociadas de la mucosa gástrica**. Rev. Española de Patología. 2004. Vol.37.

29. Gold B, Colletti R, Abbott M, Czinn S, Elitsur Y, Hassall E, Macarthur C, Snyder J, Sherman P. ***Helicobacter pylori*, Infection in Children: Recommendations for Diagnosis a Treatment.** Rev. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2000. Vol.3. P.490-497
30. Delgado Bellido J. **Patogenia y fisiopatología de la infección por *Helicobacter pylori*.** 1997.
31. Ferreyra P, Teramoto S. **Linfoma MALT Gástrico: Revisión.** Rev. de Postgrado de Cátedra de Medicina. 2002. N°119.
32. Disponible en:
<http://www.boloncol.com/boletin-5/helicobacter-pylori-y-cancer-gastrico.html>
33. Disponible en:
http://www.bago.com.bo/sbp/revista_ped/index.htm
34. Smok G. **Estudio Anatomopatológico del Cáncer Gástrico.** 1990. Cap.12. P.111-121.
35. Robbins. **Patología.** 6ª Ed. P.821- 836
36. Disponible en:
<http://www.es.wikipedia.org/wiki/Est%C3%B3mago.htm>
37. Benítez A, Antequera M. ***Helicobacter pylori*: Guía para su Aislamiento (Hospital Gastroenterológico Boliviano–Japonés; Laboratorio de Microbiología)**
38. Soriano C. **El rol del *Helicobacter pylori* en la Fisiopatología de la enfermedad Ulcerosa Duodenal y el Cáncer Gástrico.** Rev. Del Departamento de Enfermedades del Aparato Digestivo. 1998. Vol.1. Núm.2.
39. Torres E, Cabello J, Salinas C, Cok J, Bussalleu A. **Endoscopías digestivas altas y biopsias gástricas en la Clínica Médica Cayetano Heredia.** Rev. Med. Hered. 1997. Vol.8. P.58-66.
40. Araya J, Villaseca M, Roa I, Roa J. ***Helicobacter pylori* y gastritis crónica: relación entre infección y actividad inflamatoria en población de alto riesgo de cáncer gástrico.** Rev. Médica de Chile Scielo. 2000. Vol.128.
41. Salas-Sánchez W, Benites M, Salinas C. **Asociación de *Helicobacter pylori* y patología gástrica no neoplásica en una clínica privada de Lima Norte.** Rev. Medica Heredia. 2005. Vol.16. P.89-96

42. Bravo L, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García L, Bravo P, Badel A, Bravo P. ***Helicobacter pylori*: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia.** Rev. Colombia Médica. 2003. Vol. 34. P.124-131
43. Moncayo J, Santacruz J, Alvarez A, Franco B, Lopez M, Angel A, Gallego M, Serrano H. **Comparación de métodos diagnósticos en la infección por *Helicobacter pylori* en Quindío, Colombia.** Rev. Colombia Médica. 2006. Vol. 37. P.203-212.
44. Montes P, Salazar S, Monge E. **Cambios en la Epidemiología de la Úlcera Péptica y su Relación con la Infección con *Helicobacter Pylori*.** Hospital Daniel Carrion 2000-2005. Rev. Gastroenterológica Perú. 2007. Vol.27. P.382-388.
45. De la Vega R.B., De la Vega R, González J, Stupka S. **Relación entre Neoplasia Gástrica Maligna, *Helicobacter pylori*, y Otros Factores Asociados.** Rev. De Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina. 2006. Vol.162. P.8-10
46. Morales R. **Estudio Comparativo de la “Citología de Cepillado Endoscópico” con la “Histología de Biopsias Gástricas” para la Detección de *Helicobacter pylori*.** Trabajo Dirigido. 2001.
47. Disponible en:
http://www.geocities.com/ciencia_farma/af_helic.htm
48. Alarcón T, Baquero M, Domingo D, López-Brea M, Royo G. **Diagnóstico Microbiológico de la Infección por *Helicobacter pylori*.** Rev. De Procedimientos en Microbiología Clínica en España. Documento Científico. 2004. P.1-23.
49. Disponible en:
http://www.encolombia.com/gastro_eficacia_II.htm
50. Brizuela R, Fábregas C, Angulo O, Perez M, García E, Díaz M. ***Helicobacter pylori* y enfermedad ulcerosa.** Rev. Cub. Med. Mil. 1999. Vol.28. N°1.
51. Piscoya A, Bussalleu A, Cok J, Combe J. **Comparación de los hallazgos Histopatológicos entre las biopsias de la mucosa gástrica no neoplásica de pacientes con cáncer gástrico y las biopsias de la mucosa gástrica de pacientes dispépticos sin cáncer gástrico.** Rev. de Gastroenterología del Perú. 2001. Vol.21. P.107-114.
52. Masson. **Medicina Interna.** 1997. Tomo 1. Edición en CD-ROM.

53. Recavarren R, Recavarren S. **Gastritis Crónica Atrófica: Mecanismos Patogénicos por Hipersensibilidad Celular.** Rev. de Gastroenterología del Perú. 2002. Vol.22. N° 3.
54. Barreda F, Sánchez J, Tello W, Gómez R, Díaz del Olmo M. **Metaplasia Intestinal en la Unión esófago – gástrica, frecuencia y correlaciones.** Rev. de Gastroenterología del Perú. 2001. Vol.21. N°3

13. ANEXOS

- Preparación de colorantes:

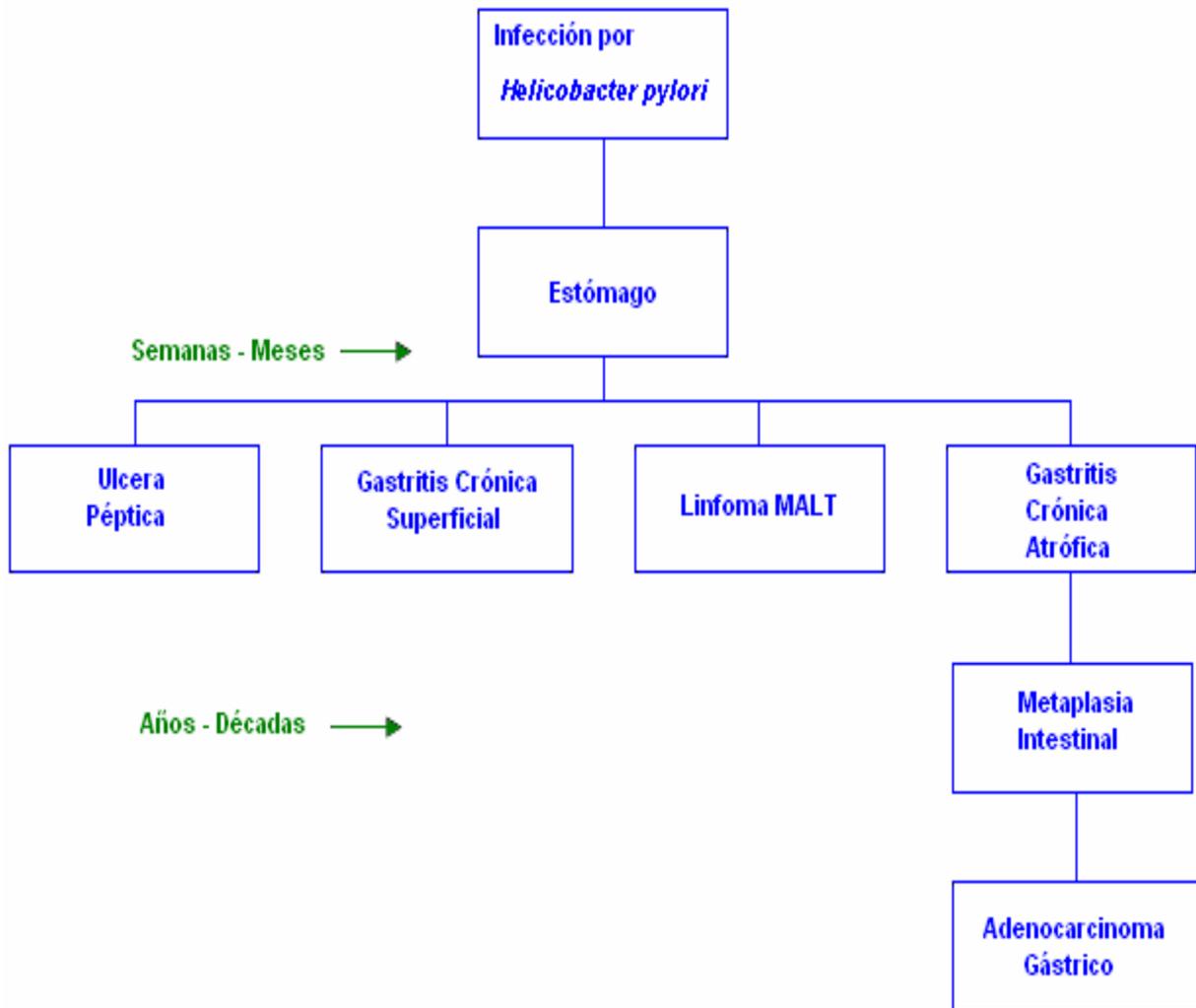
- Hematoxilina de Harris
 - ◆ Hematoxilina 5.0 g
 - ◆ Alcohol al 96% 50.0 mL
 - ◆ Alumbre potásico o amoniacal 100.0 g
 - ◆ Agua destilada 1.000.0 g
 - ◆ Oxido Amarillo de mercurio 2.5 g

Disolver la hematoxilina en alcohol, el alumbre en agua con ayuda del calor y mezclar las soluciones o llevar ésta solución hasta la ebullición rápida y agregar el óxido de amarillo de mercurio. La solución adquiere un color oscuro, retirar la solución de la llama y enfriarlo en agua fría.

- Eosina
 - ◆ Eosina Amarilla 10 g
 - ◆ Agua destilada 100 mL
 - o Solución al 0,5 % en alcohol de 95° 100 mL
 - ◆ Acido acético glacial 1 gota

Mezclar todas las soluciones en un vaso de precipitados; una vez preparada la eosina al 1%. Añadimos una gota de ácido acético glacial. Se pone en una estufa a unos 60° durante 30 minutos. Después se retira, se echa en un frasco de vidrio oscuro y se guarda herméticamente tapado(46).

Esquema N° 1. Complejo de la Evolución de las enfermedades gástricas producidas por *H. pylori* propuesto por Pelayo Correa. Demostrado por Warren y Marshall.



Esquema Nº 2. Microfotografía electrónica de una biopsia gátrica en donde se aprecia 4 bacterias *H. pylori* localizadas en el espacio intercelular adheridas a las células epiteliales.

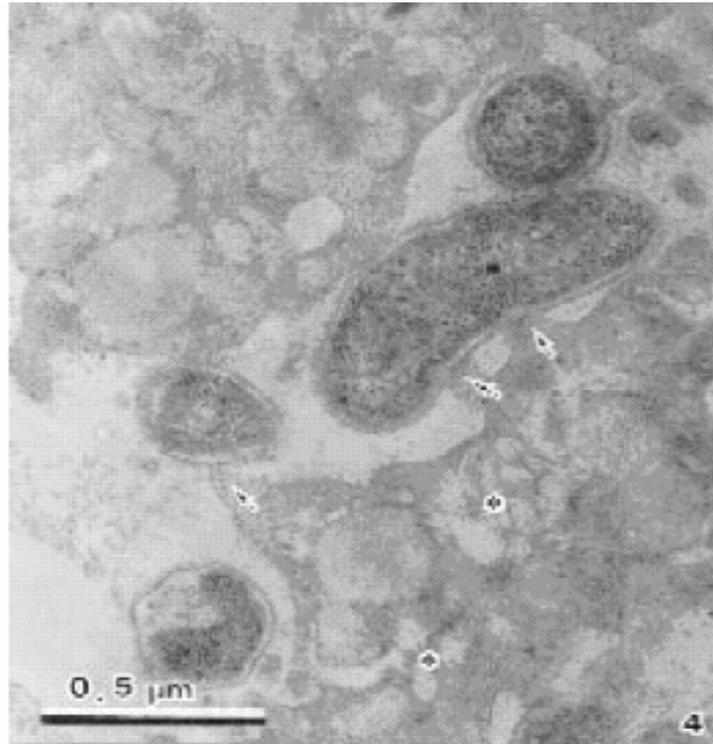


Imagen N° 1. Endoscopia. Toma de Muestras por Biopsia Gástrica.

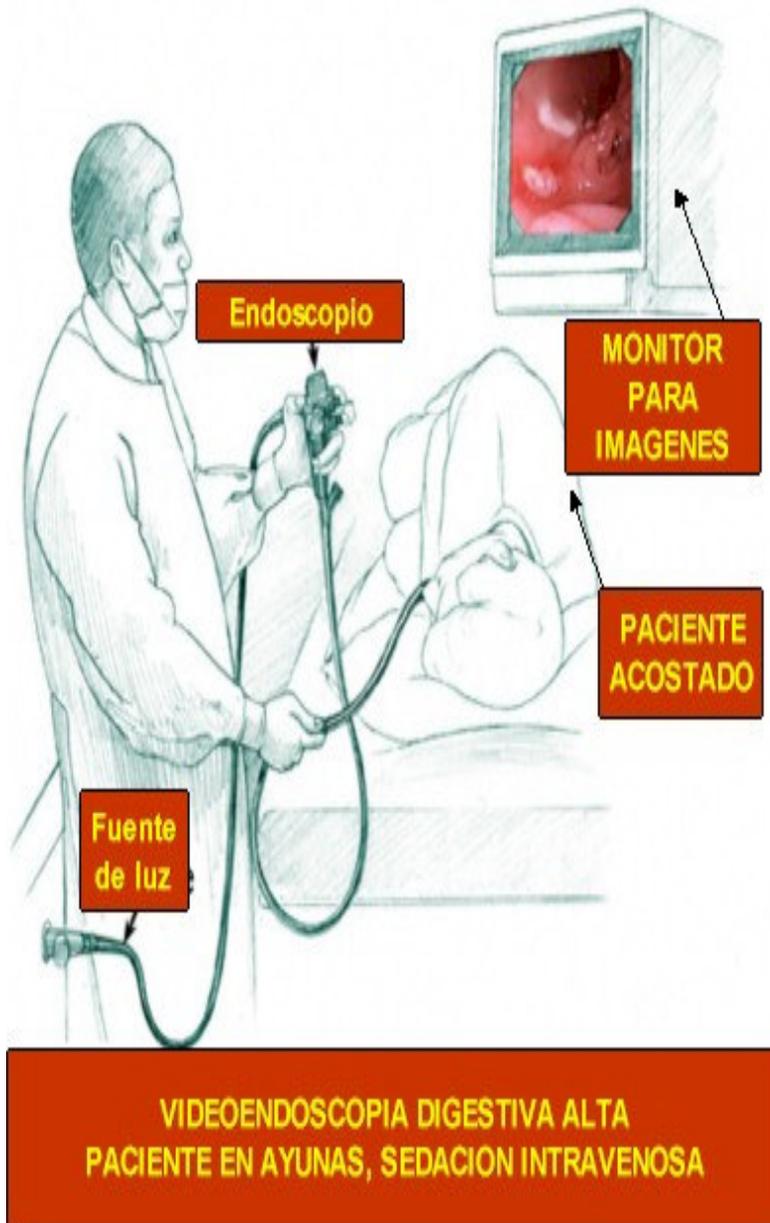


Imagen N° 2. Cortes Histológicos realizado por el micrótopo de aproximadamente 3 a 4um.



Imagen N° 3. Estiramiento del tejido en un portaobjetos, para llevar a la estufa y que la parafina se disuelva.



Imagen N° 4. Batería de Tinción: Hematoxilina – Eosina. Proceso de Coloración de los tejidos.



Imagen N° 5. Lamina Coloreada con Tinción Hematoxilina – Eosina y montada con Bálamo de Canadá.

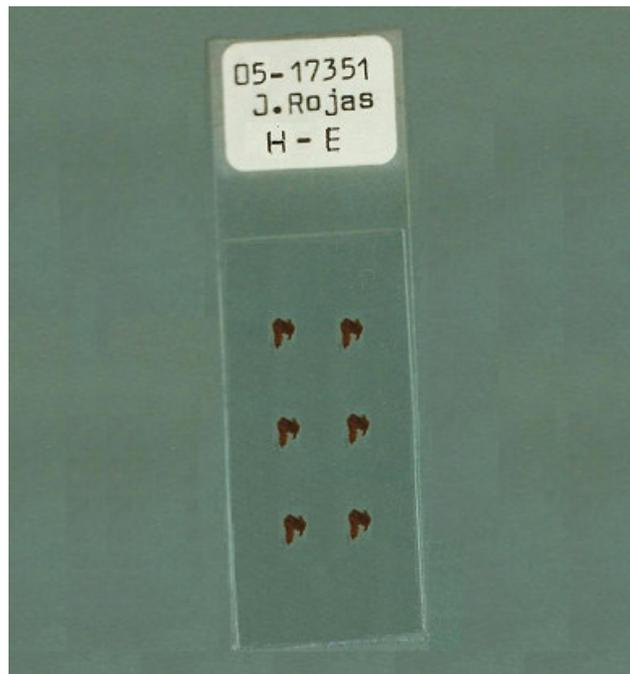


Imagen Nº 6. Observación al Microscopio de enseñanza de las biopsias histológicas del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Boliviano- Japonés

