

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA
INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA BOLIVIANO-JAPONES



TESINA DE GRADO

FRECUENCIA E INCIDENCIA DEL CANCER GÁSTRICO ASOCIADO A *Helicobacter pylori* EN EL INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA BOLIVIANO – JAPONES, LA PAZ 1996-2005.

ELABORADO POR :

Univ. PEÑA BARRIOS DARIO SAMUEL

Tesina de Grado para optar al Título de Licenciatura en Bioquímica.

La Paz – Bolivia
2008

UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRES
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICAS
CARRERA DE BIOQUÍMICA
INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA BOLIVIANO-JAPONES



TESINA DE GRADO

FRECUENCIA E INCIDENCIA DEL CANCER GÁSTRICO ASOCIADO A *Helicobacter pylori* EN EL INSTITUTO DE GASTROENTEROLOGIA BOLIVIANO – JAPONES, LA PAZ 1996-2005.

ELABORADO POR :

Univ. PEÑA BARRIOS DARIO SAMUEL

TUTOR:

Dr. TRUJILLO MORALES, CARLOS.

TRIBUNAL JURADO:

Dr. TORRICO ARZADY, BERNARDO; M. Sc.

Dr. SARAVIA DE LA RIVA, LIDO; M. Sc.

Tesina de Grado para optar al Título de Licenciatura en Bioquímica.

La Paz – Bolivia
2008

AGRADECIMIENTO:

A quienes encontré en mi camino y que conmigo construyeron un sueño (el mío) abriendo las manos en los momentos de alegría y de tristeza.

A quienes hoy están felices conmigo, por el fin de esta bella etapa.

A quienes me amaron lo suficiente para aplaudir, llorar, tolerar y dar animo a mi Victoria....

DEDICATORIA:

A mis padres:

Mi gratitud eterna por el empeño puesto en mi educación.

A Dios:

Pues supo protegerme de tiempos malos y ha podido regalarme el don de ser humano y cumplir con mis sueños: Ser mejor día a día.

A mis amigos:

Por sus incalculables respaldos en tiempo y lugar cualesquiera.

A mis docentes:

Por inculcarme el valor de la verdad y la vida. Por mostrarme el rumbo adecuado.
Por darme aliento, fuerza en tiempos de lucha.

TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCION.....	1
II. JUSTIFICACION.....	2
III. OBJETIVOS.....	3
A. OBJETIVO GENERAL.....	3
B. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	3
IV. MARCO REFERENCIAL.....	4
V. MARCO TEORICO.....	6
5.1. ANTECEDENTES.....	6
5.2. GENERO CAMPYLOBACTER.....	12
5.2.1 AISLAMIENTO DE CAMPYLOBACTER.....	13
5.2.2. PRUEBAS DIAGNOSTICAS.....	14
5.2.3. PRUEBAS BIOQUIMICAS.....	14
5.3. GENERO HELICOBACTER.....	14
5.3.1. <i>Helicobacter pylori</i>	14
5.3.2. MORFOLOGIA.....	15
5.3.3. FACTORES DE RIESGO Y MECANISMO DE TRANSMISION.....	17
5.4. MUCOSA GASTRICA.....	18
A. BARRERA AMORTIGUADORA.....	18
B. BARRERA CELULAR O VERDADERA.....	19
C. FLUJO SANGUINEO DE LA MUCOSA.....	20
5.3.5. MECANISMOS DE DEFENSA.....	23
5.3.6. CONCEPTOS GENERALES PARA ENTENDER LA NATURALEZA DE LAS ALTERACIONES QUE DEBEN OCURRIR PARA LA FALLA DE LA DEFENSA DE LA MUCOSA.....	27
5.3.7. FISIOPATOLOGIA DE LA LESION TISULAR POR <i>H. pylori</i>	27
5.3.8. ENFERMEDADES QUE PRODUCE EL <i>H. pylori</i>	30
A. ROL DE <i>Helicobacter pylori</i> EN LA GASTRITIS CRONICA.....	30
B. ROL DE <i>Helicobacter pylori</i> EN LA ULCERA PEPTICA.....	31
C. ROL DEL <i>Helicobacter pylori</i> EN EL CANCER GÁSTRICO.....	33
5.4. METODOS DE DIAGNOSTICO.....	35
5.4.1. METODOS DIRECTOS.....	36
5.4.2. METODOS INDIRECTOS.....	37
5.5. INMUNIDAD.....	38
5.6. TRATAMIENTO.....	38

VI. MATERIAL Y METODOS.....	40
6.1. DISEÑO METODOLOGICO.....	40
VII. RESULTADOS.....	41
VIII. CONCLUSION.....	48
IX. DISCUSION.....	50
X. BIBLIOGRAFIA.....	51



I. INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* es una bacteria gram negativa, que principalmente habita en la mucosa gástrica. Desde su descubrimiento y caracterización ha sido implicada en la fisiopatología de las enfermedades gastroduodenales que incluyen gastritis, úlcera péptica, carcinoma gástrico y el linfoma asociado a la mucosa gástrica (MALT del inglés Mucosa Associated Lymphoid Tissue), dando origen a numerosas hipótesis que traían de explicar los diferentes eventos que ocurren en el proceso inflamatorio del estómago a su llegada, caracterizado por una marcada infiltración de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos).¹⁵

Los primeros informes acerca de la presencia de microorganismos en la mucosa gástrica datan de 1896; sin embargo, hasta hace muy poco tiempo, prevaleció el concepto de que el pH ácido del estómago impedía el crecimiento bacteriano y, por lo tanto, las bacterias halladas ocasionalmente en este órgano, tan sólo reflejaban contaminación procedente de la cavidad oral.

Tal noción sufrió un cambio total en los primeros años de la década de los ochenta, cuando los doctores Robín Warren (patólogo) y Barry J. Marshall (gastroenterólogo), identificaron, en forma casual e irrefutable, la presencia de una bacteria espiral en la mucosa gástrica. Estudios posteriores demostraron que dicho microorganismo, conocido hoy día como *Helicobacter pylori*, estaba presente en más de 80% de los pacientes con úlcera gástrica y duodenal.²²

En la actualidad, después de varios años de estudios e investigaciones exhaustivas, está claro que el microorganismo en cuestión es el agente etiológico de un buen número de entidades en el tracto digestivo superior y desempeña un papel fundamental en el desarrollo de las neoplasias gástricas.

Los datos epidemiológicos revelan hasta la fecha que el *H. pylori* tiene una amplia



distribución mundial y puesto que un porcentaje muy elevado de sujetos son portadores, se considera que la infección es adquirida durante la infancia y persistirá a lo largo de la vida, contribuyendo al desarrollo de la gastritis, enfermedad ulceropéptica y cáncer, en ciertos individuos susceptibles. La tasa de infección aumenta con la edad, de manera que mientras alrededor de 10% de los individuos menores de 30 años están infectados, tal cifra asciende a 60%, entre los mayores de 60 años.^{15, 22}

Según los datos más recientes, 90% a 95% de los pacientes con úlcera duodenal y 60% a 70% de aquellos con úlcera gástrica están colonizados por el germen. Los estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte correlación entre incidencia de cáncer gástrico y prevalencia de infección por la bacteria, e indican que las personas infectadas tienen entre tres y seis veces mayor probabilidad de desarrollar cáncer gástrico que quienes no lo están. No obstante, se ha atribuido un 60 a 80% de riesgo de padecer cáncer gástrico a la infección por *H. pylori*. De cualquier forma, evidentemente no todo paciente con Cáncer gástrico presenta infección por *H. pylori*, ni todo paciente infectado por *Helicobacter pylori* desarrollará un adenocarcinoma gástrico. También se ha demostrado la influencia del microorganismo en el desarrollo de algunas neoplasias de tipo linfoproliferativo, tales como el linfoma asociado a la mucosa gástrica (MALT del inglés Mucosa Associated Lymphoid Tissue) en más de 90% de los casos con Infección por *H pylori*.^{22,24}

II. JUSTIFICACIÓN

Bolivia, uno de los países en vías de desarrollo con alto porcentaje de colonización por *H. pylori* y con índices de tasas alta y media de cáncer gástrico (CG), asociados a un alto consumo de cloruro de sodio, asociados a condiciones higiénico dietéticas precarios en particular en estratos socio-económicos bajos, sugieren uno de los mecanismos necesarios para el origen del CG.

Para establecer las razones de la alta prevalencia de esta enfermedad en nuestro



medio, es necesario conocer algunas características de la bacteria predominante, el papel de la respuesta de defensa del huésped, posibles deficiencias en la inmunidad innata o adquirida, establecer la patogenicidad de la bacteria en relación con la gastritis aguda y crónica de manera contundente, entre otros.

Razones suficientes que justifican la elaboración de este trabajo.

Temas asociados con esta línea:

- Recopilación de datos en libros de registros y archivos de reporte sobre biopsias con diagnóstico de CG por año, desde 1996 a 2005.
- Identificación de la bacteria asociada al CG, por diagnóstico histopatológico.
- La frecuencia e incidencia, las características clínicas y los factores de riesgo del CG en la población.

III. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

- Determinar la frecuencia e incidencia del Cáncer Gástrico asociado al *Helicobacter pylori* en pacientes que consultaron el Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés de La Paz, desde 1996 al 2005.

B. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la incidencia del cáncer gástrico, en pacientes atendidos en el Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés.
- Interpretar el porcentaje de pacientes con *Helicobacter pylori* positivo y/o negativos con relación al Cáncer Gástrico.
- Analizar el porcentaje de pacientes que presentan CG - *H. pylori* positivos (+),



de acuerdo al sexo.

- Analizar el porcentaje de pacientes que presentan CG - *H. pylori* positivos (+) y/o negativos (-), de acuerdo a la edad.
- Determinar la incidencia de infección por *Helicobacter pylori* según patología gástrica en los pacientes estudiados.
- Interpretar la incidencia del sexo según patología gástrica en los pacientes estudiados.

IV. MARCO REFERENCIAL

Autopsia: Examen anatómico y patológico del cadáver para conocer la causa de su muerte.

Adenocarcinoma: Tumor maligno que se desarrolla en las células secretoras de revestimiento de una glándula o tejido con función secretora del tejido epitelial.

Angiogénesis: Es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. La angiogénesis es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de las heridas. Sin embargo también en un proceso fundamental en la transformación maligna del crecimiento tumoral.

Biopsia: Examen microscópico de un fragmento de tejido obtenido de un ser vivo.

Citoquinas: Son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas.

Cáncer: Crecimiento tisular patológico originado por una proliferación continua de células anormales que produce una enfermedad por su capacidad para elaborar sustancias con actividad biológica nociva, por su capacidad de expansión local o por su potencial de invasión y destrucción de los tejidos adyacentes o a distancia.

Células foveolares: Recubren la superficie de los pozos gástricos y son idénticos por todo el estómago.



Catepsinas: Es una proteína con actividad proteolítica (enzima), se encuentra en tejidos animales, cataliza la hidrólisis de proteínas a polipéptidos. Se encuentra en muchos tipos de células, incluyendo células animales.

Dispepsia: Digestión difícil o dolorosa, resultado del fallo de alguna fase del proceso normal digestivo.

Enteritis: Enfermedad inflamatoria del intestino. Se puede manifestar por dolor abdominal, punzadas, fiebre, pérdida de apetito (anorexia), náuseas y diarrea.

Endoscopia: Procedimiento para visualizar estructuras u órganos internos mediante un endoscopio. Es muy útil en el diagnóstico y tratamiento de los procesos que afectan al tracto gastrointestinal.

Gastritis crónica superficial: Caracterizada por alteraciones degenerativas en las células del istmo, infiltración de linfocitos y plasmocitos preponderantemente en la porción superficial de la lámina propia, entre las foveolas gástricas; la infiltración generalmente incluye variable cantidad de neutrófilos.

Gastrectomía: Ablación o resección parcial del estómago.

Gastritis: Inflamación aguda o crónica de la mucosa del estómago.

Hematemesis: Es la expulsión de sangre por la boca, en forma de vómito, procedente del aparato digestivo.

Hipoxia: Es un trastorno en el cual el cuerpo por completo (hipoxia generalizada), o una región del cuerpo (hipoxia de tejido), se ve privado del suministro adecuado de oxígeno.

Hiperplasia: Aumento descontrolado del número de células en un órgano o tejido.

Isquemia: Estado patológico de déficit de aporte sanguíneo a un órgano o tejido.

Infeción: Contaminación patógena del organismo por agentes externos bacteriológicos (hongos, bacterias, protozoos, rickettsias o virus) o por sus toxinas. Una infección puede ser local —confinada a una estructura— o generalizada extendida por todo el organismo.

Mucosa oxíntica: Se define por la presencia de glándulas que contienen células parietales y principales, con ausencia de células mucosas.

Metaplasia: Cambio de un epitelio maduro por otro maduro que puede tener un parentesco próximo o remoto.



Neuropéptidos: Es una cadena de dos o más aminoácidos unidos por puentes peptídicos que se diferencian de otras proteínas sólo por la longitud de la cadena de aminoácidos.

V. MARCO TEORICO

5.1. ANTECEDENTES

La existencia de microorganismo espirilados como el *Campylobacter* en la mucosa del estomago de mamíferos ha sido descrita por primera vez por Bizzozero y Salomón en 1896.¹

En 1906, Krienitz encontró también la forma espirilada pero en el estómago humano.

En 1938 Doenges, reportó bacterias espirales similares al realizar autopsias en estómagos humanos.

Freedburg y Barron en 1940 hallaron espiroquetas en 37% de las piezas de gastrectomía.

En 1954 Plamer, no pudo confirmar estos hallazgos, en biopsias gástricas obtenidas por succión.

Con el advenimiento de la endoscopía de fibra y la posibilidad de hacer biopsias del antro gástrico, Steer Colin Jones en 1975 observaron bacilos curvos gram negativos en 80% de pacientes con úlcera péptica.²

En 1982 Marshall y Warren aislaron una bacteria espirilada gram negativa en 11 pacientes con gastritis y, en estudios ulteriores hasta 1983, hallan bacilos curvados en 135 especímenes de biopsias gástricas, reportando en 1984 la presencia de bacilos curvados en 50% de biopsias de pacientes con gastritis y, posteriormente, en 87% de casos de úlcera péptica y 90% en pacientes con gastritis.^{3,4}



Marshall y Warren luego de estudiar los caracteres de la bacteria aislada la consideran dentro del género *Campylobacter* y por tener diferencias morfológicas con el *Campylobacter jejuni* han sugerido denominarla *Campylobacter pilórico* o *Campilobacter pyloridis* (Hoy *H. pylori*); Marshall también indica que además de gastritis, el microorganismo podría estar asociado aún a adenocarcinoma gástrico.²

En poco tiempo aparecieron otros estudios que trataron de relacionar la severidad de la gastritis y la colonización del microorganismo.

Langenberg et.al., observaron la producción inmediata y abundante de ureasa por el bacilo, en medio de Christensen.⁵

Hunt RH, Dixon MF; indican que la infección por *Helicobacter pylori*, produce una gastritis aguda que evoluciona en un por ciento desconocido a gastritis crónica, y en año o décadas puede llegar a gastritis atrófica lo que se ha relacionado con el carácter gástrico y el linfoma de tipo Malt^{8,9}

Robbins, indica que *H. pylori* está presente en un alto porcentaje de pacientes con gastritis crónica de antro y cuerpo. Los índices de colonización por *Helicobacter pylori* aumentan con la edad alcanzando el 50% en adultos estadounidenses asintomáticos mayores de 50 años, y representan la infección gastrointestinal humana más común, en voluntarios humanos sanos, que han ingerido una gran dosis de *Helicobacter pylori* se ha desarrollado una gastritis con síntomas agudos, en la que éste organismo es el patógeno primario.

Mas verosímil es la teoría de que la colonización por *Helicobacter pylori* de la mucosa gástrica dañada por otros agentes produce un estado de curación retardada e inflamación crónica de la mucosa. La mayoría de las personas infectadas permanecen asintomáticas pero sufren un mayor riesgo de úlcera péptica y, posiblemente de cáncer gástrico.¹⁰



En opinión de Wyatt, el 90% de los pacientes con gastritis crónica, tiene infección por *Helicobacter pylori*. Por tanto un aspecto esencial en la evaluación de una biopsia con gastritis crónica es definir la presencia o ausencia de ésta bacteria. La gastritis crónica asociada a *H. pylori* en la mayoría de los pacientes se localiza o predomina en el antro gástrico. Wyatt menciona que la presencia de 2 o 3 bacterias típicas en un corte histológico es suficiente para hacer el diagnóstico de la infección.

Rugge y Col; en un grupo de pacientes con dispepsia no ulcerosa e infección por *Helicobacter pylori* encontraron gastritis antral en el 83% de los casos, lesión exclusivamente de cuerpo o mucosa oxíntica en el 17% y coexistencia de gastritis antral y de cuerpo del estómago en el 54%; la lesión exclusiva de la mucosa de cuerpo, se presentó en sujetos con metaplasia intestinal de antro y una alta frecuencia de gastritis atrófica.

En la mayoría de los casos de infección por *H. pylori* los microorganismos son numerosos y se distribuyen en toda la superficie gástrica; proliferan en la mucosa con células foveolares, generalmente no se encuentran en las zonas de metaplasia intestinal o se presentan raramente en áreas de metaplasia intestinal incompleta.⁶

Se realizaron 2 estudios bien documentados basados en la autoinfección de voluntarios por *Helicobacter pylori*.

En uno de estos estudios, Marshall y otro voluntario ingirieron las bacterias. La importancia de ambos estudios radica en que contribuyeron decisivamente a establecer la patogenicidad de la bacteria en relación con la gastritis aguda y crónica de manera contundente, al cumplir los postulados clásicos de Koch sobre enfermedades infecciosas ya que el cúmulo de datos que mostraban los mecanismos de acción de la bacteria y su fuerte asociación con la gastritis, no eran suficientes para considerarle como agente causal.



Hoy se sabe que prácticamente todas las personas infectadas por *H. pylori* desarrollan una gastritis crónica superficial.¹¹

En una población de 100 casos consecutivos de gastritis crónica de antro se encontró 4 formas, que constituyen una serie continua por la edad media de los individuos en cada grupo: gastritis crónica superficial, crónica superficial activa, crónica difusa y crónica atrófica. Se observa una prevalencia del 53% de *H. pylori* en la población pero es mayor en la gastritis crónica superficial activa con 67%. Hay incremento de la presencia de bacilo solo hasta los 40 años de edad, y de gastritis crónica hasta los 50 años.¹

Marcia Samada et al, estudiaron a 90 pacientes, 45 de ellos con diagnóstico endoscópico de gastritis eritematosa antral más úlcera gástrica o duodenal (grupo II), tomándoseles biopsias de antro para la prueba de la ureasa y estudio morfológico. Se aplicó la clasificación endoscópica e histológica del Sistema de Sydney, comparándose los resultados de ambos grupos. El agente *Helicobacter pylori* se detectó en el 100% de los pacientes del grupo II y en el 75% de los del grupo I.

La correlación endoscópica e histológica fue mayor en el grupo II (97%) con una intensidad de la gastritis significativamente mayor ($p=0.001$); también en este grupo fue más frecuente la actividad de la gastritis, la atrofia, la presencia de folículos linfoides y de eosinófilos. Se demostró la mayor severidad de la gastritis antral en los pacientes ulcerosos y su asociación con el *Helicobacter pylori*, aunque no se relacionó el grado de inflamación, la actividad y los folículos linfoides con la densidad del germen.

En la úlcera péptica, no está confirmada la patogénia, pero se dan dos hechos de forma constante que son de alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* y una frecuente asociación con gastritis.¹²

Se ha probado bien la frecuente asociación de *Helicobacter pylori* con gastritis, en



pacientes con dispepsia no ulcerosa así como aquellos con úlceras pépticas reales, a pesar de que su verdadero papel en estas enfermedades sigue siendo incierto. Sin embargo en este momento, la infección por *H. pylori* puede probarse en forma verás en el paciente individual mediante endoscopia y biopsia.¹³

En 1994 se efectuó una conferencia concensus por los Institutos Nacionales de Salud, donde *H. pylori* es declarado la principal causa de úlcera péptica y es en éste mismo año que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, declara que *H. pylori* es un cancerígeno en humanos.³⁰

Arturo Ángeles, describe que la carcinogénesis gástrica por *H. pylori* es completa, induce a gastritis inicialmente de tipo superficial y posteriormente atrófica; en ésta última la metaplasia intestinal, generalmente reconocida como lesión premaligna, es constante. En la gastritis atrófica hay disminución de acidez gástrica produciendo incremento en la secreción de la gastrina, que además de que estimula la actividad de las células parietales, es una sustancia inductora de proliferación celular, por lo tanto hiperplasia en la cual puede originarse cambios displásicos.

La atrofia de la mucosa gástrica conduce a una elevación del pH y ello disminuye la concentración del ácido ascórbico. La deficiencia de ésta vitamina, de acuerdo a varios estudios favorece el desarrollo de cáncer gástrico. La disminución de la acidez por la atrofia de células parietales, incrementa la cantidad de nitritos (sustancia carcinogénica) provenientes de los alimentos ingeridos.¹⁴

Piñol y Paniagua; indican que, en la etapa inicial de la infección, la bacteria libera varias sustancias tóxicas que se disuelven en el mucus gástrico y difunden fácilmente a la lámina propia, donde estimulan la migración de neutrófilos, monocitos, linfocitos y otras células inflamatorias hacia el sitio de la lesión, que una vez activadas, comienzan a liberar diversos mediadores químicos como citocinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno, componentes del sistema de



complemento y neuropéptidos que son los encargados de amplificar la respuesta inflamatoria. Entre estos mediadores, las citocinas tienen una función importante en el proceso inflamatorio de la mucosa gástrica.¹⁵

Eduardo López Corella; indica que la primera exposición a *Helicobacter pylori*, sucede habitualmente en la niñez: esto es tanto más cierto, mientras más precarias sean las condiciones socioeconómicas del individuo infectado.

En países pobres la primoinfección es temprana, en países ricos puede suceder aún en la edad adulta. Sin embargo ésta primera incursión del *Helicobacter* rara vez se documenta con estudio histológico, y los niños suelen llegar a la evaluación médica especializada, y a la biopsia, después de un largo periodo sintomático fundamentalmente por el dolor abdominal recurrente, pero también por el retraso en el crecimiento, dispepsia, vómito recurrente y hasta hematemesis.¹⁶

En Bolivia, país en vías de desarrollo, existen informes similares sobre la infección por *Helicobacter pylori*, por ejemplo; En el Departamento de Santa Cruz de la Sierra, se hizo un estudio con el propósito de conocer la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* (H.P.) y su relación con la patología gastrointestinal superior, se estudiaron 306 personas en 4 zonas distintas del departamento incluyendo la ciudad capital (En la ciudad 100 casos, en Vallegrande 34 casos, en Comarapa 116 y en San Carlos 56) de los cuales 178 son del sexo femenino y 128 del sexo masculino, con edad promedio de 40 años, cuyos límites oscilaron entre 14 y 85 años. Se llevó a cabo en cada caso una gastroscopia con biopsia efectuando el test rápido de la ureasa (HP test) para determinar la presencia de *Helicobacter pylori*. Del total de 306 casos estudiados, 226 (73.9%) fueron HP test (+) y 80 (26.1%) fueron HP test (-). En tal estudio se determinó: la prevalencia de *Helicobacter pylori* es similar a la reportada en la literatura extranjera (60 a 80%) para un país en desarrollo. El sexo femenino está menos expuesto frente al masculino, al igual de lo que se reporta en otros estudios, pero no estadísticamente significativo. Referente a la edad el caso de menor edad fue de 14 años y H.P. (+). La relación de *H. pylori*, con la gastritis es



evidente, asimismo con la úlcera duodenal, gastritis erosiva, gastritis hiperplásica y úlcera digestiva, un caso de carcinoma gástrico fue también positivo.¹⁷

En la ciudad de La Paz, se hizo un estudio multicéntrico (Hospital Obrero N°1, Universitario, I.G.B.J., Caja Petrolera), para determinar los valores de test diagnóstico de los métodos de ureasa desarrollados, para la detección de *H. pylori* y su validación. Se estudiaron 117 pacientes, con un promedio de edad de 44.6 años (rango 13-85), de los cuales 56 fueron hombres (47.8%) y 61 mujeres (52.2%). En dicho estudio la prevalencia por *H. pylori* fue de 53% a 56%.¹⁸

5.2. GENERO CAMPYLOBACTER

La clasificación de las bacterias en el género *Campylobacter* ha cambiado, en la actualidad existen 18 especies. Algunas de ellas previamente clasificadas como *Campylobacter*, se han reclasificado al género *Helicobacter*.

Dentro del género *Campylobacter* están principalmente:

- *Campylobacter jejuni*
- *Campylobacter coli*
- *Campylobacter fetus*

Los dos primeros surgen como patógenos humanos comunes, causan principalmente enteritis y en ocasiones infección sistémica, en EUA se estima que ocurren dos millones de casos cada año.²⁴

Tiene la forma de “coma” o “S”, están dotados de motilidad con un solo flagelo polar y no forman esporas.

La infección se contrae por vía oral a partir de alimentos, bebidas, contacto con animales infectados o actividad sexual anal-genital-oral.³⁹

La *Campylobacter jejuni* es susceptible al ácido gástrico y habitualmente es



necesario ingerir alrededor de 10^4 microorganismos para producir la infección.

Los microorganismos se multiplican en el intestino delgado invaden el epitelio y producen inflamación que da lugar a la aparición de leucocitos y eritrocitos en las heces. En ocasiones invade el torrente sanguíneo y se desarrolla un cuadro clínico de fiebre entérica.

Estructura antigénica de la toxina

Las campilobacterias poseen lipopolisacáridos con actividad endotóxica, se han encontrado toxinas extracelulares citopáticas y enterotoxinas, pero aún no se conoce bien el significado de las toxinas en la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas son inicio agudo de dolor abdominal tipo cólico, diarrea profusa que puede ser macroscópicamente sanguinolenta, la enfermedad dura de 5 a 8 días pero en ocasiones se prolonga, la mayor parte de los casos se resuelven sin tratamiento.

El *Campylobacter fetus* es un patógeno oportunista, que causa infección en pacientes inmunodeficientes, da cuadros en el ganado bovino, causando la muerte en un gran porcentaje de animales.

5.2.1. AISLAMIENTO DEL CAMPILOBACTER

Para su aislamiento se requieren medios selectivos y la incubación se efectúa en atmósfera con O_2 (5% O_2 reducido y adición de CO_2 (10% CO_2), crece bien entre 36 y 37°C en la actualidad se utiliza el medio de Skirrow que incorpora vancomicina, polimixina B, trimetoprim, las colonias tienden a ser incoloras o grises.

5.2.2. PRUEBAS DIAGNOSTICAS

El diagnóstico se realiza en frotis de heces teñidos con tinción de Gram.

El cultivo sobre medio selectivo es la prueba definitiva para el diagnóstico de enteritis



por *C. jejuni*.

5.2.3. PRUEBAS BIOQUIMICAS

C. jejuni y otras Campilobacterias son:

- Oxidasa (+)
- Catalasa (+)

Para la identificación subsecuente de la especie puede emplearse la prueba de hipurato y susceptibilidad a los antimicrobianos.¹⁹

5.3. GENERO HELICOBACTER

El género *Helicobacter* comprende un grupo de bacterias ureasa positivas o negativas.

Las especies que infectan al hombre son: *H. pylori* y *Gastropirillum hominis* o *H. heilmanii* (designadas especies gástricas).

Gatrospirillum hominis mide 10 micras en forma de tirabuzón con 4 o 9 espirales, bacteria animal que ocasionalmente infecta al humano, produce gastritis que suele ser leve, no guardan tanta relación en la capa de moco ni se adhieren tanto a la superficie celular.

H. fennilae, *H. cinadei* (aisladas del intestino delgado). Crecen en medios selectivos de 4 a 7 días entre 36 a 37°C en un ambiente microaerobio, son catalasa y oxidasa positivos. Son ureasa negativas lo que los distingue del *H. pylori*.^{16,19}

5.3.1. *Helicobacter pylori*

Es una bacteria, que vive en la mucosa del estómago, se vincula con gastritis antral, úlcera péptica, gástrica y posiblemente cáncer.

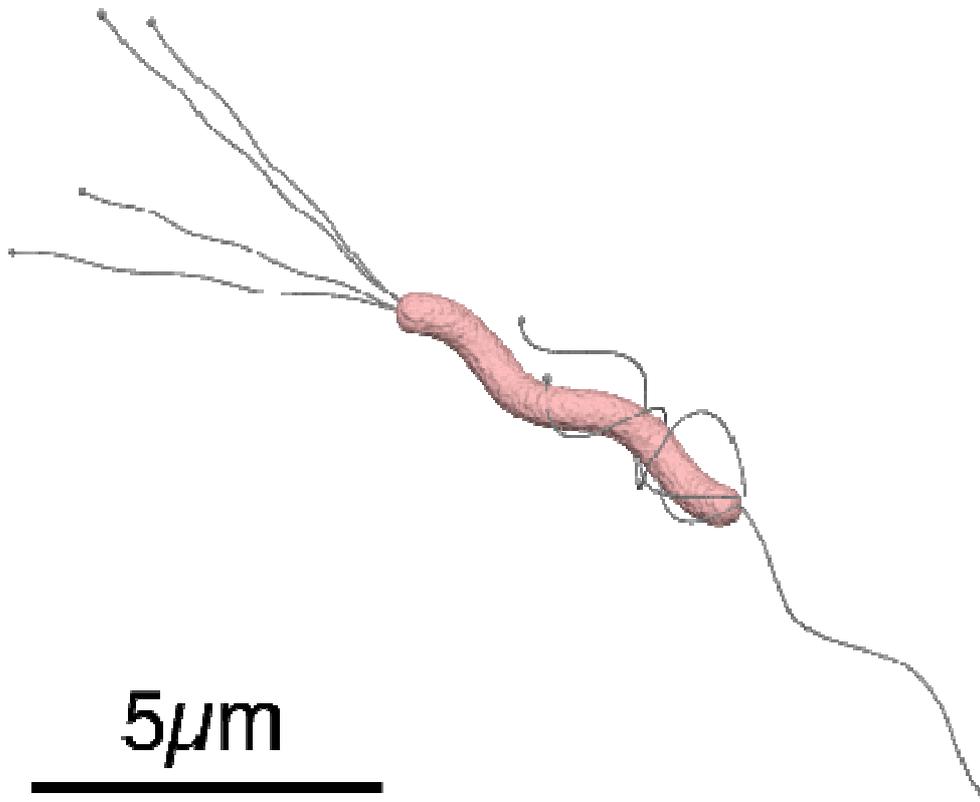


Figura 1.- La imagen muestra el aspecto de *H. pylori*
Helicobacter_pylori_diagram.png (480 × 360 pixels)

5.3.2. MORFOLOGÍA

Es un bacilo Gram-negativo en forma de “S”, “coma”, o “ala de gaviota”, no esporulado que mide aproximadamente 3.5x0.5 μm , tiene múltiples flagelos (3 a 7) estudios mediante microscopio electrónico de los flagelos de *H. pylori*, revelan que los mismo son la continuación de otros componentes de la pared, los flagelos tienen 30 nm de diámetro por 2,5 nm de largo, los cuales son empleados para desplazarse sobre la superficie de la mucosa, muestra preferencia por un ambiente microaerófilo y tiene gran movilidad. La membrana externa tiene canales especiales constituidos por moléculas de proteínas denominadas porinas, es rica en lipopolisacáridos (posee en su antígeno “O” lipoproteínas) que son capaces de estimular la respuesta inflamatoria. Estos 3 componentes yacen sobre el péptidoglicano compuesto por N-



acetilglucosamina y ácido N-acetil murámico. Es un microorganismo de crecimiento lento (5 a 7 días) a 37°C en medios sólidos, en condiciones de microaerofilia (5% de O₂), (10% de CO₂ y medios selectivos (Skirrow incorpora vancomicina, polimixina B y trimetoprim y otros) . La característica bioquímica más sobresaliente de las cepas de *H. pylori* oxidasa y catalasa positivas, es la abundante producción de ureasa, ésta enzima tiene un peso molecular de 550 kDa se localiza en la membrana más externa de la bacteria. ^{10,19,22,23,24}

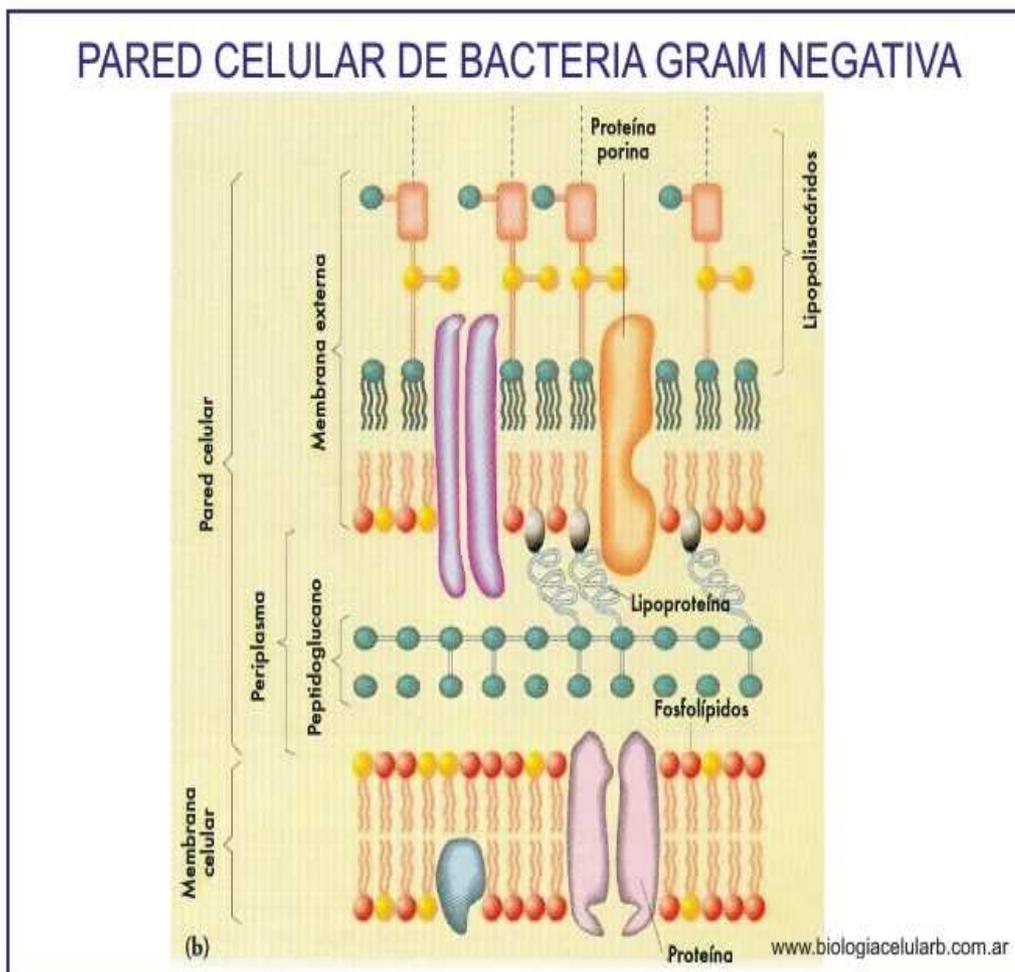


Figura 2.- Bacteria gram-negativa, rodeada de dos membranas. La membrana externa funciona como una barrera eficiente porque contiene lipopolisacáridos (LPS) y porinas. (Electron micrographs of bacterial cell, Cortesía de Linda M. Standard. 2007).



5.3.3. FACTORES DE RIESGO Y MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Las malas condiciones de higiene ambiental, directamente relacionadas con el nivel socioeconómico, constituyen el mayor factor de riesgo para adquirir la infección.

En los países en vías de desarrollo casi todos los niños menores de 10 años ya han sido infectados y cifras similares se detectan entre los menores de bajo estrato socioeconómico en las naciones industrializadas. La bacteria en el estómago posee características muy particulares para adaptarse a este medio hostil.

En una valiosa experiencia, efectuada por investigadores del Centro Medico Santa Isabel de Boston (Estados Unidos), quedó demostrada la participación de la mosca doméstica como transportador de la bacteria, al tomarla de comidas contaminadas o heces.^{14,9.}

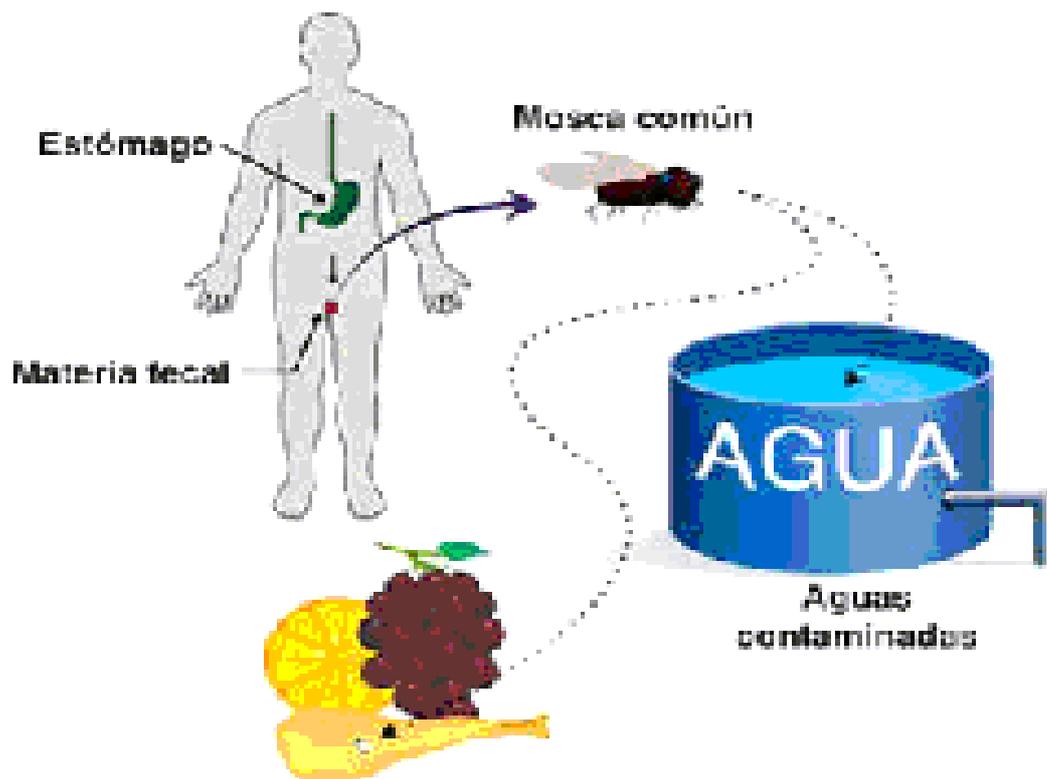


Figura 3.- Esquema de los mecanismos involucrados en la transmisión de la infección por *H. pylori*. Estudios recientes han demostrado que la mosca común es un eficiente transportador de la bacteria y cumple un papel importante al contaminar los alimentos.



Se considera a la vía fecal- oral, como la principal ruta de transmisión.

La difusión a partir de reservorios de aguas de consumo, tratadas de forma inapropiada, es otra posibilidad y está respaldada por la alta prevalencia de la infección en comunidades que carecen del servicio de agua potable.²⁴

Para comprender los hechos fisiopatológicos que ocurren para que se produzcan el daño de la mucosa en el estómago es necesario describir lo siguiente:

5.3.4. MUCOSA GÁSTRICA

La mucosa gástrica se encuentra en forma permanentemente en un ambiente hostil, en el que existen factores irritantes exógenos, como los alimentos picantes y/o irritantes, el alcohol, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y factores endógenos como el ácido clorhídrico, la pepsina, bilis, lisolecitina etc. Ante la presencia de estos factores, se encuentra una barrera, que es capaz de mantener a la mucosa intacta y funcionando adecuadamente. Esta barrera desde el punto de vista teórico tiene 3 elementos o sectores, funcionalmente bien definidos que interactúan y son interdependientes uno del otro y son:

5.3.4. a BARRERA AMORTIGUADORA

Esta capa esta formada principalmente por moco sin embargo no es idéntica en su composición en todo su espesor, ya que tiene dos partes claramente definidas. La primera más hacia la luz del estómago constituida por un moco soluble, fácilmente removible y la segunda localizada más profundamente, se encuentra adherida a las células epiteliales, y es insoluble, adherente difícilmente removible.

Químicamente tiene un alto poder amortiguador y está compuesto principalmente por:

- Glucogalactosaminas.
- Sialomucinas
- Acido neuramínico



- Substancia proteicas
- Bicarbonato de sodio

Este último compuesto tiene una concentración decreciente, de la zona más cercana de las células, a la superficie, sin embargo no es tal, que neutralice molécula a molécula al ácido clorhídrico, por lo que se puede deducir que el efecto tampón no es total y no es precisamente el bicarbonato, por ésta razón la mayor defensa contra el ácido, es la consistencia del moco, con sus uniones sulfidrhilicas en los polisacáridos lo que impiden la retrodifusión de hidrogeniones.

El pH, medido en el espesor de la capa de moco varia de 6.7 a 7.0 en la parte más interna, pegada a las células epiteliales y entre 1.5-3.5 en el moco más cercano a la luz.

5.3.4.b BARRERA CELULAR O VERDADERA

En ésta barrera intervienen activamente los siguientes elementos:

- Células del epitelio de revestimiento
- Uniones intercelulares (estrechas)
- Capacidad de síntesis del moco
- Capacidad de renovación celular.

A este nivel el elemento primordial es la célula epitelial, productora del moco y bicarbonato. El mantenimiento de ésta función es el principal mecanismo de protección.

La función del moco en su capa más externa es la de lubricante, y en general, es una barrera mixta que la protege contra el ácido y otras sustancias irritantes, (pH, de 2.36 a 7.59) y contra la actividad de las enzimas proteolíticas.

El bicarbonato solo actúa en el ámbito de la barrera mucosa y no en la luz intestinal.



Para que ésta barrera funcione adecuadamente es imprescindible:

- Que exista integridad de la membrana
- Que las uniones intercelulares (uniones estrechas) estén intactas.
- Que los mecanismos de migración celular de restitución, división celular y regeneración, actúen pronta y adecuadamente.^{20,25}

En otras palabras producida la lesión que provoca una pérdida de sustancia las células inmediatamente vecinas a ella, mediante movimientos de pseudopodia expansora, tratan de llenar el espacio creado, simultáneamente y por un mecanismo desconocido (humoral o neural ¿?), las células que se encuentran en la parte media de las glándulas o criptas, inician un proceso de división, generando básicamente dos tipos de células, unas que migran hacia la superficie, que serán las futuras células parietales o principales con funciones ya conocidas (células parietales secretan ácido clorhídrico, células principales secretan enzimas proteolíticas pepsinógeno I y II en forma de proenzima)

Finalmente a nivel de la capa basal se operan un mecanismo de regeneración de éstas células, con formación de un tejido de granulación y angiogénesis que completa éste fenómeno de migración celular.

Para que exista una adecuada restitución, división y regeneración, es necesario que exista una tercera línea de defensa, constituida por el flujo sanguíneo.

5.3.4. c. FLUJO SANGUINEO DE LA MUCOSA

La mucosa gástrica tiene una reserva de glucógeno limitada para crear energía en condiciones de privación de oxígeno y es por eso que requiere de éste elemento y glucosa en forma permanente, de tal manera que como se ha demostrado en trabajos de experimentación animal la hipoxia tisular, como la que se produce en el estado de choque con una duración de más de 15 min., provoca una caída en los niveles de ATP, produciendo una necrosis de las células epiteliales. Los mecanismos responsables de la lesión celular que conducen a la muerte de la célula son



complejos. Sin embargo hay una serie de consideraciones que conviene recordar. Hay cuatro sistemas que son particularmente vulnerables ante cualquier agente lesivo: a) Mantenimiento de la integridad de las membranas celulares, de la que dependen la homeostasis iónica y osmótica de la célula y sus gránulos; 2) La respiración aeróbica que afecta a la fosforilación oxidativa y a la producción de trifosfato de adenosina (ATP); 3) la síntesis de proteínas enzimáticas y estructurales; 4) La conservación de la integridad del aparato genético de la célula. En la secuencia de cambios morfológicos y bioquímicos el primer punto de ataque de la hipoxia es la respiración aeróbica de la célula, esto es, la fosforilación oxidativa por la mitocondria a medida que la tensión de oxígeno en el interior de la célula disminuye, hay una pérdida de la fosforilación oxidativa (proceso de síntesis de ATP a partir de ADP y Pi, catalizado por la ATPasa) y la generación de ATP (fuente de energía) se lentifica o se detiene. El descenso del ATP celular y el aumento asociado de monofosfato de adenosina (AMP) estimula la actividad de la fosfofructocinasa y la fosforilasa. Esto da lugar a un aumento de la velocidad de la glicólisis anaerobia con el fin de mantener las fuentes de energía de la célula mediante la generación de ATP a partir del glucógeno. El glucógeno experimenta, por tanto, una rápida depleción. El ATP también se genera en forma anaeróbica a partir del fosfato de creatina, a través de la acción de la enzima creatín-cinasa. La glicólisis da lugar a la acumulación del ácido láctico y fosfatos inorgánicos a partir de la hidrólisis de ésteres de fosfato. Esto reduce el pH intracelular. En etapas precoces se produce también de forma precoz una aglutinación de la cromatina nuclear, aparentemente ocasionada por el reducido pH. La depleción del ATP es la principal responsable del hinchazón celular agudo (edema celular), uno de los acontecimientos más precoces de la lesión isquémica. Está producido por un deterioro en la regulación del volumen celular por la membrana plasmática. Hay que recordar que las células de los mamíferos poseen una presión coloidal osmótica elevada, ejercida por una mayor concentración intracelular que extracelular de proteínas. Para equilibrar esto, el sodio se mantiene a una concentración intracelular menor que la extracelular mediante una bomba de sodio energético dependiente (Na^+K^+ -ATPasa sensible a la ouabaína), que también mantiene la concentración de potasio significativamente mayor a nivel intracelular



que extracelular.

El fracaso de este transporte activo, debido a una disminución de la concentración de ATP y un aumento de la actividad de la ATPasa, hace que el sodio se acumule a nivel intracelular con difusión de potasio fuera de la célula. La ganancia neta de soluto se acompaña de una ganancia isoosmótica de agua, hinchazón celular y dilatación del retículo endoplásmico (RE). Un segundo mecanismo de hinchazón celular en la isquemia es el aumento de la carga osmótica intracelular engendrada por la acumulación de catabolitos como por ejemplo fosfatos inorgánicos, lactato y nucleosidos de purina. El siguiente fenómeno que ocurre es el desprendimiento de los ribosomas en monosomas, debido probablemente a la interrupción de las interacciones energeticodependientes entre las membranas del RE y sus ribosomas. Si la hipoxia continua tiene lugar otras alteraciones y nuevamente, son el reflejo del aumento de la permeabilidad de la membrana y la disminución de la función mitocondrial. Pueden formarse vesículas a nivel de la superficie celular, figuras de mielina, se piensa que son el resultado de la disociación de lipoproteínas, que favorecen la captación y la intercalación de agua entre las pilas laminares de membranas. En este momento, las mitocondrias están habitualmente hinchadas, debido a la pérdida de control de volumen por éste orgánulo; el RE permanece dilatado; y toda la célula está intensamente tumefacta, con aumento en las concentraciones de agua, sodio, cloro y descenso en la concentración de potasio. Hasta cierto punto, todos éstos trastornos son reversibles si se restaura la oxigenación. Si la isquemia persiste sobreviene la lesión irreversible, no existe una explicación bioquímica universalmente aceptada para la transición desde una lesión reversible a la muerte celular. La lesión irreversible, sin embargo, se asocia morfológicamente con una intensa vacuolización de las mitocondrias que abarca a sus crestas, lesión extensa de las membranas del citoplasma e hinchazón de los lisosomas, en la matriz mitocondrial se desarrollan densidades grandes, floculentas y amorfas, a continuación tiene lugar una afluencia masiva de calcio dentro de la célula. Hay una pérdida continuada de proteínas, enzimas, coenzimas y ácidos ribonucleicos por la hiperpermeabilidad de membranas. Las células también dejan



escapar metabolitos, lo cuales son vitales para la reconstitución del ATP y deplecionando, por tanto, a la larga, los fosfatos de alta energía intracelulares netos. En esta etapa se produce la lesión de las membranas lisosomales, seguida por la salida de sus enzimas al citoplasma y la activación de sus hidrolasas ácidas. Los lisosomas contiene ARNasa, ADNasa, proteasa, glucosidasas y catepsinas. La activación de éstas enzimas conduce a una digestión enzimática de los componentes celulares que se pone de manifiesto por pérdida de ribonucleoproteína, desoxirribonucleoproteína y glucógeno. Existe un escape generalizado de enzimas celulares hacia el espacio extracelular y, a la inversa, entrada de macromoléculas extracelulares desde el espacio intersticial a las células agonizantes. Finalmente la célula muerta es reemplazada por grandes masas compuestas de fosfolípidos en forma de figuras de mielina. Estas son entonces fagocitadas por otras células o degradadas a ácidos grasos. Sin duda alguna, la normal oxigenación de la mucosa dependiente de un flujo sanguíneo también normal en la mucosa, regulará equilibradamente los procesos bioquímicos del cual depende la vida celular.

Por otra parte un adecuado flujo sanguíneo, remueve el ácido que logró atravesar la mucosa.^{20,26}

Para un correcto funcionamiento de ésta barrera intervienen 3 elementos o sustancias naturales que son:

- Las prostaglandinas
- El factor de crecimiento epidérmico
- La dopamina

5.3.5. MECANISMOS DE DEFENSA DE LA MUCOSA

Las prostaglandinas (eicosanoides) se sintetizan a partir de precursores que corresponden a ácidos grasos esenciales de 20 átomos de carbono, llamados esenciales porque, no son sintetizados en el organismo, por lo que deben ser ingeridos a través de la dieta y se almacenan en los fosfolípidos de las diversas membranas celulares. Las prostaglandinas son derivadas del ácido araquidónico, el



cuál es liberado de los fosfolípidos presentes en la membrana celular por acción de la fosfolipasa A2. La cuál hidroliza la unión ester en la posición 2 de los fosfolípidos (particularmente a la fosfatidilcolina)

El metabolismo del ácido araquidónico a prostaglandinas ocurre por la vía de la ciclooxigenasa, a los primeros compuestos verdaderos de prostaglandinas formados son la PGG2, que se forman por la dioxigenación del ácido araquidónico y a partir de ésta se forma por reducción la PGH2, mediante una reacción de peroxidación (endoperóxidos cíclicos) ambas catalizados por la ciclooxigenasa. Estos endoperóxidos son químicamente inestables, pero pueden sufrir una transformación enzimática convirtiéndose en PG12 (prostaciclina) TXA (tromboxano), PGE2 y PGF2 alfa.

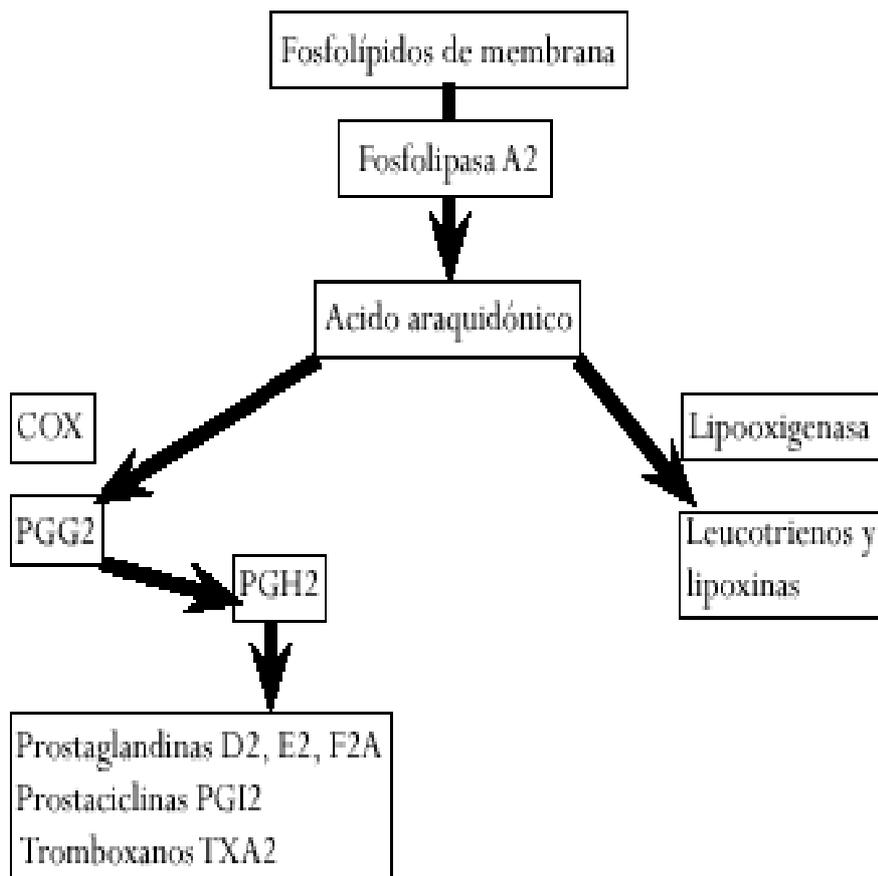


Figura 4.- Ciclo de las prostaglandinas

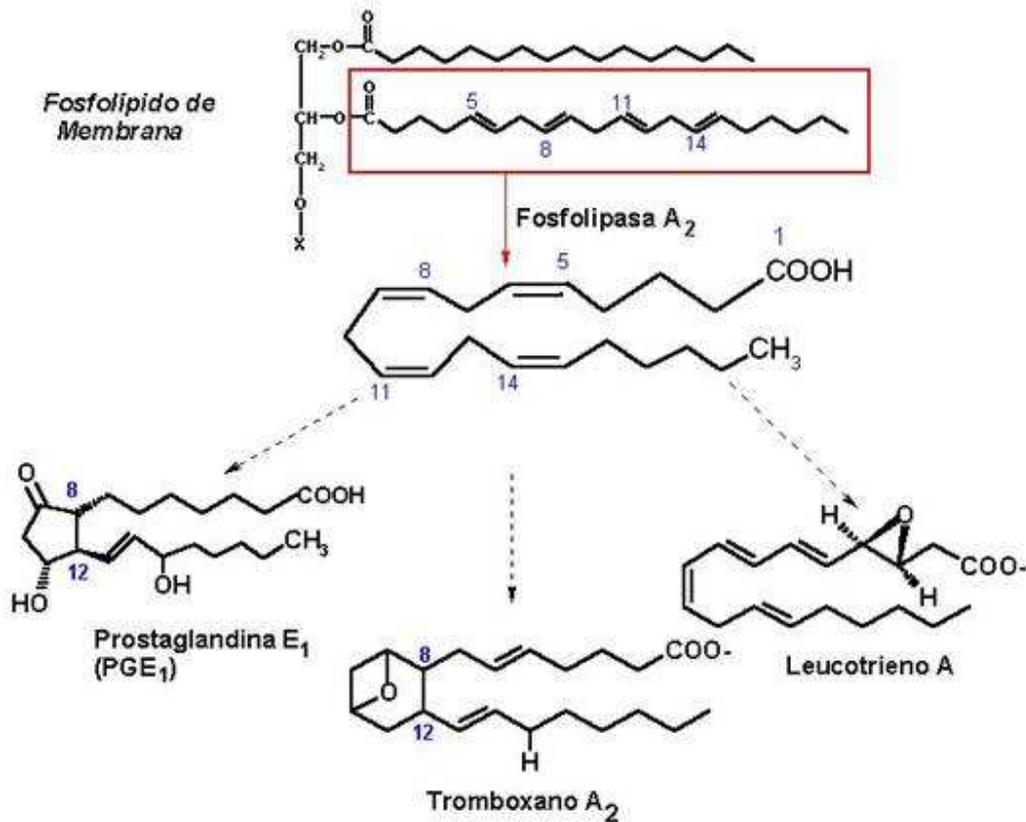


Figura 5.- Estructura y mecanismo de la ciclooxygenasa.

Las prostaglandinas y leucotrienos son mediadores o moduladores de mecanismos biológicos, que se manifiestan tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, dicho de otro modo permiten mantener la normalidad, y si por diversas razones se alteran, facilitan o participan en la etiopatogenia de algunas enfermedades.

Las prostaglandinas son sustancias de vida media corta, que forman parte fundamental del mecanismo de protección de la mucosa, pues mantienen su vitalidad, Actúan:

- Promoviendo la renovación celular
- La PGE₂ aumenta la secreción de moco y bicarbonato (HCO₃)



- La PGI₂ disminuye la secreción de ácido (PGI₂)
- La PGE₂ y la PGI₂ aumentan el flujo sanguíneo a nivel de la mucosa (vasodilatación).^{20,27,28}

El factor de crecimiento epidérmico, es un polipéptido de 6000 Daltons (6 Kd) y 53 Angstroms, producido por las glándulas salivales y de Brunner, tiene también una vida media corta y es principalmente degradado por ácidos y proteasas, Actúa:

- Inhibiendo la secreción ácida.
- Acelerando la renovación celular en la criptas.
- Mejorando la producción del moco y bicarbonato.

La dopamina, es un neurotransmisor que tiene receptores periféricos en el tubo digestivo, sobre el que actúa de dos maneras diferentes:

- Ejercer un efecto inhibitorio sobre la motilidad intestinal
- Estimula la producción de prostaglandina

De todo lo anterior se pueden sacar dos conceptos muy importantes: el de citoprotección y el de citoprotección adaptativa.

CITOPROTECCIÓN se entiende por la “capacidad de proteger la mucosa por mecanismos diferentes a la inhibición de la secreción ácida”. Está dada por:

- Regeneración epitelial
- La secreción de moco
- La secreción de bicarbonato
- Por un adecuado flujo sanguíneo de la pared gástrica.

CITOPROTECCIÓN ADAPTATIVA. Efecto que ocurre cuando la síntesis de prostaglandinas es estimulada en respuesta a la presencia de un agente irritante local. Un defecto de la citoprotección adaptativa provocaría la formación de úlcera péptica.



5.3.6. CONCEPTOS GENERALES ACERCA DE LA NATURALEZA DE LAS ALTERACIONES QUE DEBEN OCURRIR PARA LA FALLA DE LA DEFENSA DE LA MUCOSA.

- Ruptura de la barrera de la mucosa: Por reflujo biliar, con acción detergente sobre la mucosa provocando retrodifusión de hidrogeniones (RDH). Por presencia de amonio en la mucosa que degrada la calidad del moco provocando RDH. (ej. *H. pylori* con la ureasa que produce desdobra la urea en amonio)
- Falla del metabolismo celular, principalmente por hipoxia.
- Isquemia mucosa local (choque, quemaduras)
- Falla en la secreción de moco y bicarbonato
- Aceleración en la descamación
- Disminución en la velocidad de renovación.

5.3.7. FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN TISULAR POR *H. pylori*.

Helicobacter pylori crece óptimamente en pH de 6.0 a 7.0 y muere o no se desarrolla en el pH de la luz gástrica. El moco gástrico es relativamente impermeable al ácido y muestra gran capacidad amortiguadora. El moco del lado luminal tiene pH bajo, 1.0 a 2.0; en el lado epitelial el pH es de casi 7.4; el *H. pylori* se sitúa profundamente en la capa mucosa cerca de la superficie epitelial donde el pH es fisiológico. Como rasgo característico presenta varios cilios en uno de sus extremos, los cuales le brindan una gran movilidad. De esta forma, puede ubicarse dentro de la capa de moco que recubre las células epiteliales de las mucosas gástrica y duodenal, o migrar hacia el interior de la mucosa y colonizar el hospedero, situándose entre las uniones intercelulares del epitelio. Así como los flagelos le permiten movilizarse a través de la capa de moco, la ureasa que produce mantiene un pH casi neutro a su alrededor, para evadir las propiedades bactericidas del ácido clorhídrico.

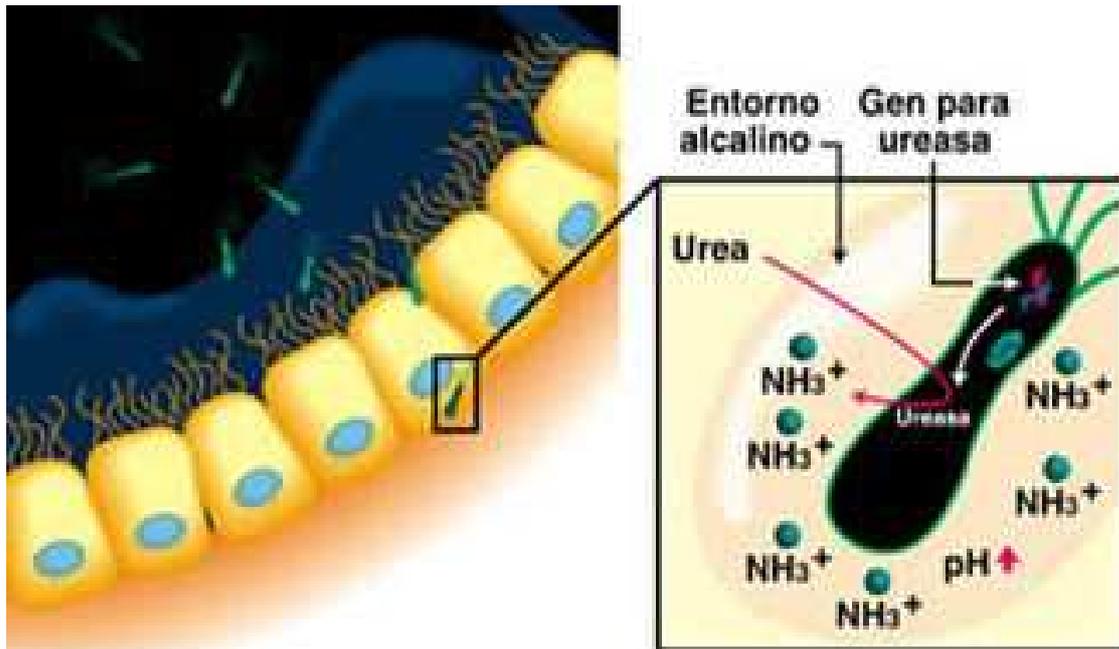


Figura 6.- Principales mecanismos de virulencia de *H. pylori*. Gracias a los flagelos puede movilizarse a través de la capa de moco, y la ureasa mantiene un pH neutro, e incluso alcalino, en torno a la bacteria.

Por otra parte, la bacteria exhibe una gran diversidad genética, de modo que algunas cepas tienen mayor virulencia y capacidad ulcerogénica que otras, de acuerdo con su potencial individual para producir enzimas vacuolizantes y otros fermentos citotóxicos, así como mediadores inflamatorios y otras sustancias que alteran la defensa de la mucosa intestinal. Por ejemplo, las cepas portadoras del gen *cagA* ocasionan formas severas de enfermedad gastroduodenal, también el gen *vac A* que induce la vacuolización en las células epiteliales.^{23,24}

La presencia del *H. pylori* trastorna el delicado equilibrio entre los mecanismos de defensa de la mucosa gástrica y los estímulos agresores. Ello se produce gracias a la actividad de una serie de enzimas de adaptación (ureasa, mucinasa, lipasa y fosfolipasa A_2) y toxinas, cuya función es asegurar la supervivencia del microorganismo en la mucosa gastrointestinal.



Las enzimas de adaptación comprenden, en primer lugar una potente actividad de la ureasa, zimógeno que hidroliza o desdobla la urea en amoníaco y dióxido de carbono generando una capa de cargas positivas alrededor de la bacteria que rechaza a los hidrogeniones del ambiente gástrico, proporcionando un entorno, casi neutro e incluso alcalino para que el germen pueda crecer y reproducirse.

Su importancia como factor de virulencia es tal que las bacterias manipuladas genéticamente para que no produzcan dicha enzima, pierden por completo la capacidad de colonizar la mucosa gástrica; dicha enzima, además, tiene un efecto citotóxico directo sobre la mucosa. Las altas concentraciones de amonio sobre la mucosa gástrica tiene, a su vez, dos efectos nocivos de gran importancia. En primer lugar, la acumulación de este compuesto favorece la retrodifusión de iones hidrógeno hacia el epitelio y, por otra parte, lesiona la integridad de la capa de moco.

Otras enzimas propias de la bacteria, tales como mucinasa, lipasa y fosfolipasa A₂, (ataca los fosfolípidos de las membranas celulares) contribuyen a lesionar las células epiteliales de la barrera mucosa, en tanto que los tetrapéptidos bacterianos ejercen un importante efecto quimiotáctico sobre eosinófilos y neutrófilos. La posterior activación de éstas células, con el subsecuente incremento en las concentraciones locales de citocinas, contribuye al desarrollo de una excesiva y persistente respuesta inflamatoria, que lesiona, aún más la mucosa.

Luego de entrar en contacto con lipopolisacáridos bacterianos, los neutrófilos liberan sus gránulos citoplasmáticos, que contiene grandes cantidades de mediadores inflamatorios tales como metabolitos del ácido araquidónico (productos intermedios o finales), proteasas (enzimas que hidrolizan enlaces peptídicos, degradan las proteínas del moco gástrico), radicales libres, fosfolipasas y activadores de plaquetas.

Más aún, tanto el microorganismo como sus productos metabólicos inducen la expresión de receptores para diversos mediadores infamatorios, en la membrana



celular de los monocitos y estos, al ser estimulados, liberan grandes cantidades de interleucina 1, factores de crecimiento celular y radicales libres oxidantes. Al mismo tiempo, por la activación de los eosinófilos aparecen otras sustancias mediadoras de la inflamación tales como proteína básica mayor (situada en el centro de los gránulos del eosinófilo), que también es un agente nocivo para la mucosa gástrica.

Por lo tanto la presencia de bacterias como *Helicobacter pylori* con la formación de amonio, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el H⁺ y otros, provocan inflamación con presencia de leucocitos y consecuentemente todas las alteraciones anteriormente mencionadas. En otras palabras el elemento final que provoca la lesión es la hipoxia, secundaria a las lesiones del endotelio vascular submucoso, con la pérdida de la reserva de glucógeno y el daño celular subsecuente.

5.3.8. ENFERMEDADES QUE PRODUCE *H. pylori*

5.3.8. a ROL DE *Helicobacter pylori* EN LA GASTRITIS CRÓNICA

Se ha observado en pacientes colonizados por *Helicobacter pylori* signos de gastritis crónica que comprometen fundamentalmente la región del antro pudiendo extenderse incluso hacia el cuerpo gástrico en individuos de edad avanzada. Existen dos formas de gastritis crónicas.

Tipo A: Se localiza a nivel del cuerpo gástrico y suele acompañar a la anemia perniciosa. Esta respondería en su génesis a mecanismos autoinmunes.

Tipo B: De localización antral, que suele asociarse a úlcera duodenal y presentaría una fuerte asociación con la infección de *Helicobacter pylori*.

Histológicamente, la gastritis se caracteriza por inflamación crónica y activa.

El proceso inflamatorio crónico se explica, debido a que el sistema inmunológico es totalmente incompetente para eliminar al microorganismo y con el correr del tiempo este proceso evolucionaría hacia una atrofia de la mucosa gástrica lo que implicaría



la pérdida de glándulas normales, seguida de la alteración en la secreción gástrica de ácido, pepsinógeno y factor intrínseco.

5.3.8. b. ROL DE *Helicobacter pylori* EN LA ULCERA PEPTICA

En conjunto, la presencia de sustancias con actividad citotóxica, de enzimas que procuran un ambiente adecuado para la bacteria y de mediadores inflamatorios (ya sea producidos por el microorganismo o por el sistema inmunológico del hospedero) neutralizan los sistemas de defensa de la mucosa gástrica, permite la penetración tisular y estimulan la inflamación local, todo lo cual hace posible que la colonización evolucione hacia infección y de allí a gastritis y ulceración.

Aunque se requiere la confluencia de otros factores, *Helicobacter pylori* es, también, el principal agente etiológico de la úlcera duodenal. En esta entidad, como resultado de fenómeno de metaplasia, células epiteliales gástricas aparecen en el duodeno y con ellas, viene la bacteria, causando una intensa inflamación local que deteriora la resistencia de la mucosa, permitiendo el ataque del ácido clorhídrico y conduciendo finalmente a la ulceración.

En el origen de la úlcera duodenal es muy importante la ya mencionada interferencia de *H. pylori* con los mecanismos que controlan la producción del ácido clorhídrico.

Los pacientes infectados por el microorganismos sufren marcada hiperproducción de gastrina.

La gastrina es una hormona peptídica producida por las células G, que se encuentra principalmente en el antro del estómago. Las dos formas biológicamente más activas de gastrina son la G17 (de 17 aminoácidos) y la G34, (de 34 aminoácidos) siendo sus pesos moleculares de diferencia entre ellas. La gastrina estimula la secreción de ácido gástrico y también actúa como una hormona trópica ante las células parietales secretoras de ácidos en el cuerpo gástrico. Una prolongada hipergastrinemia (hipersecreción de ácido gástrico por la sobreproducción de gastrina) subsiguiente a



una infección por *H. pylori* puede dar por resultado un incremento en el número y masa de células parietales. Desde hace tiempo se conoce que esta condición está presente en los pacientes de úlcera duodenal, pero su origen apenas ha empezado a comprenderse con el descubrimiento de los efectos que produce *H. pylori* en la fisiología gástrica.³⁹

Los componentes proteicos de los alimentos estimulan a las hormonas G productoras de gastrina para la liberación de la hormona gastrina. Esta hormona pasa a la circulación sistémica y estimula las células parietales en el cuerpo del estómago para secretar ácido. Cuando aumenta el ácido en el antro del estómago, éste ejerce un control inhibitorio negativo para prevenir mayor secreción de ácido el cual puede dañar al estómago y al duodeno. Además como el pH en el antro baja, este descenso en el pH estimula la liberación de somatostatina de las células D, las cuales están en estrecha relación con las células G. Además cuando las proteínas y la grasa contenida en los alimentos junto con el ácido gástrico entran al duodeno estimulan la liberación de colecistoquinina, la cuál inhibe la liberación de gastrina por estimulación de la somatostatina. La somatostatina es la clave para el control inhibitorio y ahora es claro que la infección por *H. pylori* interrumpe este importante mecanismo control.²²

El amonio producido a partir de la urea secretada por las células epiteliales por acción de la ureasa producida por la bacteria, provoca una inflamación mucosa, la misma que deprime la producción de somatostatina liberándose la producción de gastrina, ya que el amonio generado por la bacteria, interfiere con la señal ácida que, en condiciones normales, sirve como mensaje de retroalimentación negativa sobre las células G del antro, creando un falso ambiente de alcalinidad. Así, aumenta la liberación de gastrina y es mayor el estímulo sobre las células parietales, de manera que éstas liberan altas cantidades de ácido clorhídrico.^{22,10.}

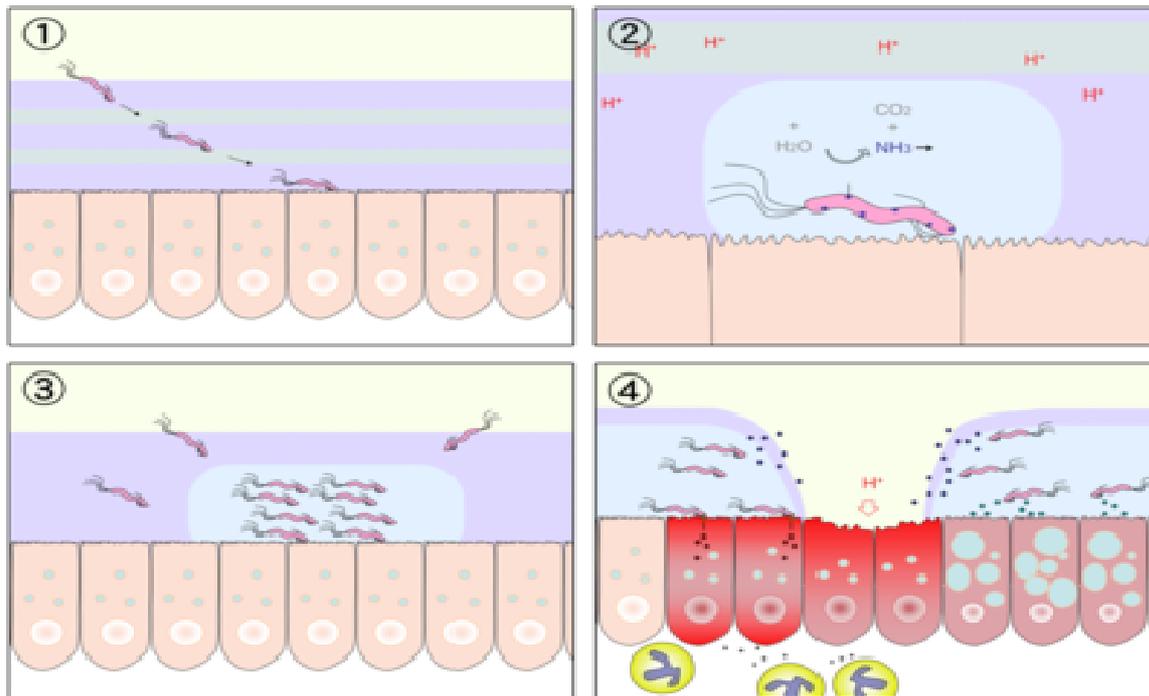


Figura 7.- **Modo de infección de *H. pylori*:**

1. *H. pylori* penetra la capa mucosa del estómago y se adhiere a la superficie de la capa mucosa epitelial gástrica.
2. Produce amoníaco a partir de la urea, para neutralizar el ácido gástrico.
3. Migración y proliferación de *H. pylori* al foco de infección.
4. Se desarrolla la ulceración gástrica con destrucción de la mucosa, inflamación y muerte de las células mucosas.

5.3.8. c. ROL DEL *H. pylori* EN EL CANCER GÁSTRICO

Si bien, el adenocarcinoma gástrico es una neoplasia de origen multifactorial, hoy día se considera que en la génesis de la misma, ocupa un papel fundamental la infección por *Helicobacter pylori*. Numerosas y extensas investigaciones epidemiológicas han confirmado la existencia de una sólida asociación entre el desarrollo de cáncer gástrico y la infección por esta bacteria.

Tal asociación es más consistente en el caso de los adenocarcinoma que aparecen en regiones diferentes del cardias y aquellos de variedad intestinal o difusa.



Hasta el momento no se conocen por completo los mecanismos responsables de la inducción neoplásica por parte de ésta bacteria. Por una parte, los productos derivados del metabolismo bacteriano favorecen la producción local de sustancias carcinogénicas, como radicales libres, nitritos y nitrosaminas: por otra, la infección en sí misma altera las propiedades físicas y químicas de la mucosa, disminuyendo la producción de ácido ascórbico (tiene efecto protector frente al cáncer gástrico, su concentración es mayor en el jugo gástrico que en el plasma debido a un mecanismo de transporte activo que parece afectarse en pacientes infectados) y otros agentes antioxidantes. ⁶

Además, la lesión del epitelio se traduce, inicialmente en atrofia y metaplasia intestinal, que luego deviene en displasia y transformación maligna. Otra neoplasia estrechamente relacionada con *H pylori* es el linfoma no Hodgkin del estómago que tiene enormes similitudes histológicas con el tejido linfoide asociado a mucosas (MALT, siglas del inglés Mucosa Associated Lymphoid Tissue). En condiciones normales la pared del estómago carece de tejido linfoide, pero como resultado de la infección crónica por el microorganismo, los linfocitos comienzan a infiltrar la submucosa y se organizan formando un tejido especializado: además, el estímulo antigénico constante induce la proliferación monoclonal de linfocitos T.

Más adelante y por razones todavía desconocidas, tales células empiezan a exhibir un comportamiento maligno y proliferan sin ningún control dando lugar al linfoma gástrico.

En algunas series, hasta 98.4% de estos linfomas coexisten con gastritis crónica activa, una lesión claramente vinculada con la infección por *Helicobacter*.

Asimismo, se detectan anticuerpos circulantes contra el microorganismo en 85% de los individuos con este tipo de neoplasias y lo que es aún más significativo, numerosos estudios han demostrado que tras la administración de tratamiento antibiótico (con metronidazol, tetraciclina, amoxicilina o claritromicina), combinado



con protectores de la mucosa gástrica e inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol), se verifica la regresión histológica de los linfomas MALT de bajo grado de malignidad.²⁴

5.4. MÉTODOS DE DIAGNOSTICO

En la actualidad existen numerosos métodos para diagnosticar la presencia de *H. pylori*, ya sea en forma directa o indirecta y son:

- Métodos directos o invasivos
- Métodos indirectos o no invasivos.

Cuadro 1.- Métodos de detección del *Helicobacter pylori*.

Métodos de detección del <i>Helicobacter pylori</i>
<p>Técnicas invasivas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cultivo • Detección rápida de ureasa • Métodos Moleculares <ul style="list-style-type: none"> - Amplificación del material genético <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gen ureasa ▪ ARN ribosomal - Análisis de los fragmentos de resistencia
<p>Técnicas no invasivas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Detección de anticuerpos tipo IgG e IgA • Pruebas de marcación del aire exhalado • Coprocultivo

Los métodos directos o invasivos requieren necesariamente la realización de una endoscopia digestiva alta para obtener una serie de muestra por biopsia gástrica y objetivar la presencia del microorganismo.



Los métodos indirectos no requieren la endoscopia y se basan de las características de la bacteria y/o de la respuesta inmunológica del huésped frente a la infección por *Helicobacter pylori*.

TECNICA DIAGNÓSTICAS ANTE LA INFECCIÓN POR *H. pylori*

TECNICA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Histología	93-96%	98-99%
Cultivo	80-98%	100%
Test de Ureasa	88-95%	95-100%
Serología (Elisa)	86-94%	78-95%
Test de aliento con urea	90-96%	88-98%
PCR	95-100%	95-100%

24,31,32,33.

5.4.1 MÉTODOS DIRECTOS

- Histología. Permite identificar al microorganismo y el estudio anatomopatológico de la biopsia gástrica y los posibles cambios originados (gastritis, úlceras, cáncer). Tiene alta sensibilidad y especificidad. La biopsia es examinada bajo microscopio por un patólogo. Todo los autores están de acuerdo en que el método más adecuado de detección de *H. pylori* es el histológico.
- Cultivo. Siguen siendo el método de referencia y aunque tiene una sensibilidad y especificidad elevada requiere de medios especiales, desde el punto de vista técnico es una prueba laboriosa dado que el cultivo de las colonias de *H. pylori* presenta un difícil y lento crecimiento (3 a 7 días). Es por ello que no se acostumbra en la práctica clínica y se prefiere métodos más sencillos y rápidos.
- Prueba de la ureasa. En la actualidad la más utilizada.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Prueba compleja que requiere de equipo sofisticado y es de alto costo.



- Cepillado gástrico. Permite mayor obtención de muestra.
- Aspirado gástrico. No requiere de endoscopía, se introduce una sonda nasogástrica para obtener la muestra.

Existen diferentes tinciones que, sin ser específicas para *H. pylori*, permite su detección:

- Tinción de plata Warthin-Starry
- Tinción Gram
- Tinción Giemsa
- Inmunohistoquímica.

5.4.2. MÉTODOS INDIRECTOS

- Detección de anticuerpos tipo Ig G, Ig A. Dirigidos contra antígenos específicos de la bacteria. Sin embargo no discrimina entre personas con infección activa y enfermedad de aquellos pacientes infectados pero asintomáticos.
- C13 prueba del Aliento con urea marcada. Costoso y no siempre disponible en la mayoría de los hospitales.
- Test urea ^{14}C en aire exhalado. Es más barato pero radiactivo. ^{19,23,24,31}

Según Marshall las posibles causas de resultados falsos negativos son:

- Deglución de Lidocaina
- Falta de epitelio antral en la mucosa
- Espécimen guardado a temperatura ambiente más de 3 horas.
- Espécimen que contiene principalmente tejido metaplásico intestinal.
- Poco número de bacterias y pobre coloración de plata, T.U. (Tinción Universal)
- Administración de preparaciones de bismuto o antibióticos. ³²



5.5. INMUNIDAD

Los pacientes infectados con *H. pylori* desarrollan una respuesta de anticuerpo Ig M a la infección, subsecuentemente se producen Ig G e Ig A que en las personas crónicamente infectadas persisten en títulos elevados tanto sistemáticamente como en la mucosa. El tratamiento antimicrobiano de la infección por *H. pylori* bloquea la respuesta de anticuerpos: se estima que estos puede sufrir infección repetida.

5.6. TRATAMIENTO

El punto central del tratamiento es la completa erradicación de la bacteria, hecho que no siempre es fácil de lograr, debido a que *H. pylori* se aloja en nichos donde la penetración de los antibióticos es difícil, como la capa de moco, los canalículos de las células parietales, la placa dental o dentro de las células fagocíticas de la mucosa gástrica.

El uso de antibióticos está indicado en todos los casos en que se compruebe la presencia de la bacteria. El régimen antibiótico seleccionado debe asegurar la completa erradicación de la bacteria y evitar la recurrencia de la infección.

En la actualidad se prefiere los regímenes combinados. Así, las terapias conjugadas con, por lo menos, tres fármacos son la alternativa más racional para erradicar la bacteria.

Los fármacos con un mejor perfil bactericida contra *H. pylori* incluyen metronidazol y sus derivados, amoxicilina, tetraciclina, claritromicina, azitromicina y sales de bismuto (agente antisecretor). Todos estos antibióticos son secretados en el juego gástrico y muestran un grado apropiado de actividad a pH bajo. La terapia triple convencional incluye metronidazol, sales de bismuto y tetraciclina o amoxicilina y debe administrarse durante, al menos, 14 días, para asegurar tasas de erradicación superiores a 80%.



Cuadro 2.- Terapias combinadas para el manejo de la enfermedad causada por *Helicobacter pylori*.

Terapias combinadas para el manejo de la enfermedad por <i>Helicobacter pylori</i>
1.- Terapias con tres medicamentos <ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol + Tetraciclina + Bismuto (MTB) • Metronidazol + Amoxicilina + Bismuto (MAB) • Metronidazol + Claritromicina + Inhibidores de bomba (MCI) • Metronidazol + Amoxicilina + Inhibidores de bomba (MAI) • Amoxicilina + Claritromicina + Inhibidores de bomba (ACI)
2.- Terapias con cuatro medicamentos <ul style="list-style-type: none"> • MTB + Inhibidores de bomba • MAB + Inhibidores de bomba • MTB + Antagonista de receptores H2
3.- Terapias de cinco medicamentos <ul style="list-style-type: none"> • MTB + Antagonista de receptores H2 + Inhibidor de bomba • MAB + Antagonista de receptores H2 + Inhibidor de bomba

Las sales de bismuto actúan de manera tóxica, alterando la integridad de la pared celular de la bacteria y disminuyendo su adherencia al epitelio; además, inhiben la acción de muchas de las enzimas de adaptación producidas por el microorganismo, de manera que este no puede colonizar la mucosa gástrica.

Es importante señalar que los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, etcétera), además de alcalinizar el ambiente gástrico y generar un pH óptimo para la actividad de la mayoría de antimicrobianos mencionados, tienen un efecto bactericida directo.

De hecho, la estrategia con cuatro medicamentos ofrece mayores tasa de erradicación y disminuye la incidencia de recidivas.^{19,20,22,31,32,33}



VI. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de corte transversal en el que se revisaron algunos datos clínicos incluidos en la solicitud del examen anatomopatológico y resultados de biopsia de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico atendidos en el Instituto de Gastroenterología Boliviano Japones en el periodo de tiempo comprendido entre los años 1996 hasta el 2005.

En cada caso se recabaron los siguientes datos: Edad, sexo, *Helicobacter pylori* positivo y/o negativo y diagnóstico histopatológico.

Criterios de Inclusión:

Pacientes con cáncer gástrico atendidos en la unidad de Anatomía Patológica que cuentan con estudio histopatológico de confirmación diagnóstica.

Criterios de exclusión:

Pacientes sin cáncer gástrico atendidos en la unidad de Anatomía Patológica que cuentan con estudio histopatológico de confirmación diagnóstica.

6.1. DISEÑO METODOLOGICO:

a) Tipo de estudio: Retrospectivo, descriptivo, de corte transversal.

b) Población de referencia (Universo): Pacientes atendidos en la unidad de Anatomía Patológica del IGBJ con sospecha de cáncer gástrico, en el periodo de tiempo comprendido entre los años 1996 hasta el 2005.

c) Población de estudio (muestra): pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer gástrico por biopsia.

d) Delimitación geográfica (espacial): Instituto de Gastroenterología Boliviano Japones, Unidad de Anatomía Patológica.



e) Delimitación temporal:

- Año: 1996 a 2005.
- Especificación operacional de las actividades y tareas a realizar:

	Humanos	Materiales	Técnicas
1° Fase	Univ. Bioquímico	Libros de registros y archivos de reportes	Manual
2° Fase	Univ. Bioquímico	Revisar libros y revistas acerca del CG por <i>H. pylori</i> .	Manual
3° Fase	Univ. con mención en Microbiología	Identificación del microorganismo con asesoramiento del tutor (patólogo).	Manual y electrónico
4° Fase	Univ. Bioquímico	Dar a conocer la información	Exposición oral

- **FUNCIONES.**

- | | |
|---|------------------------------|
| 1.- Univ. Bioquímico | Univ. Dario Peña Barrios. |
| 2.- Patólogo | Dr. Carlos Trujillo Morales. |
| 3.- Univ. Bioquímico con mención en microbiología | Univ. Dario Peña Barrios. |

f) **Análisis de datos:** Se analizaron los datos en base a estadística descriptiva.

VII. RESULTADOS

TABLA 1.- Pacientes atendidos en 9 años de experiencia que se le realizaron biopsias endoscópicas. Laboratorio de Anatomía Patológica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.

ESTUDIOS ANATOMOPATOLOGICO		
TEJIDOS CON DIVERSOS DIAGNOSTICOS	BIOPSIAS ENDOSCOPICAS CON CANCER	TOTAL
15612	158	15770



TABLA 2.- Pacientes con *Helicobacter pylori* positivo y/o negativos con relación al Cáncer Gástrico. Laboratorio de Anatomía Patológica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.

	<i>Helicobacter pylori</i>		
	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
CANCER GÁSTRICO	54	104	158
TOTAL (%)	34	66	100

GRAFICO 1.- Pacientes con *Helicobacter pylori* positivo y/o negativos con relación al Cáncer Gástrico. Laboratorio de Anatomía Patológica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.

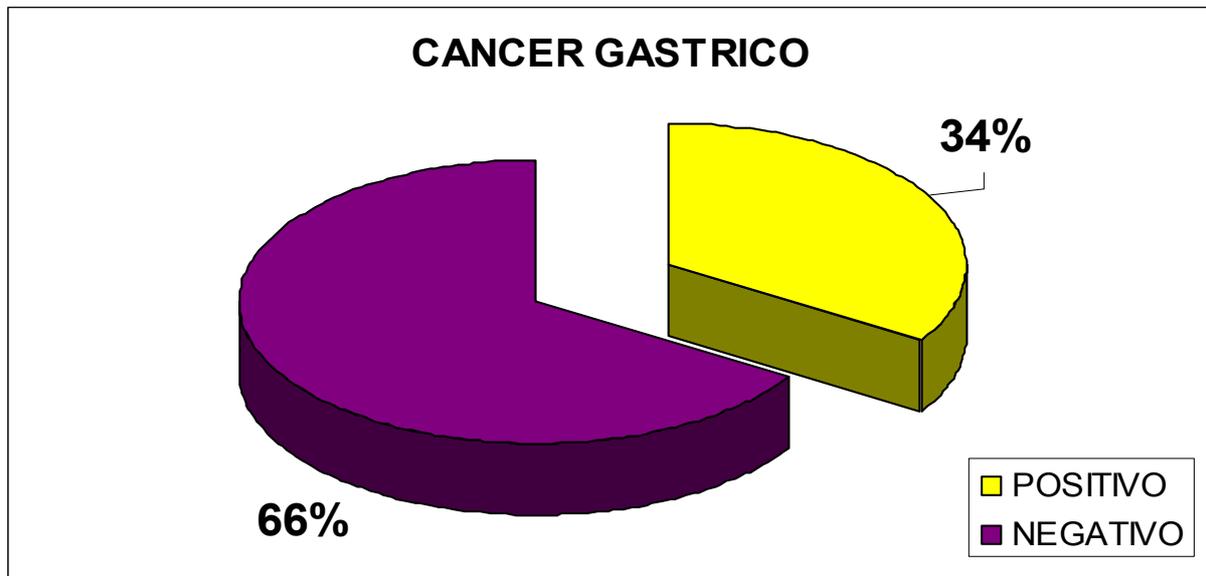




TABLA 3.- Pacientes que presentan CG - *H. pylori* positivos (+), de acuerdo a edad. Laboratorio de Anatomía Patológica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.

EDAD	CASOS CON CANCER	PRESENCIA DE <i>H. pylori</i>	
		n (+)	%
8-16	1	0	0
17-24	2	1	2
25-32	4	2	4
33-40	13	4	7
41-48	27	13	24
49-56	27	7	13
57-64	28	9	16
65-72	24	10	19
73-80	32	8	15
TOTALES	158	54	100

GRAFICO 2.- Pacientes que presentan CG - *H. pylori* positivos (+), de acuerdo a edad. Laboratorio de Anatomía Patológica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.

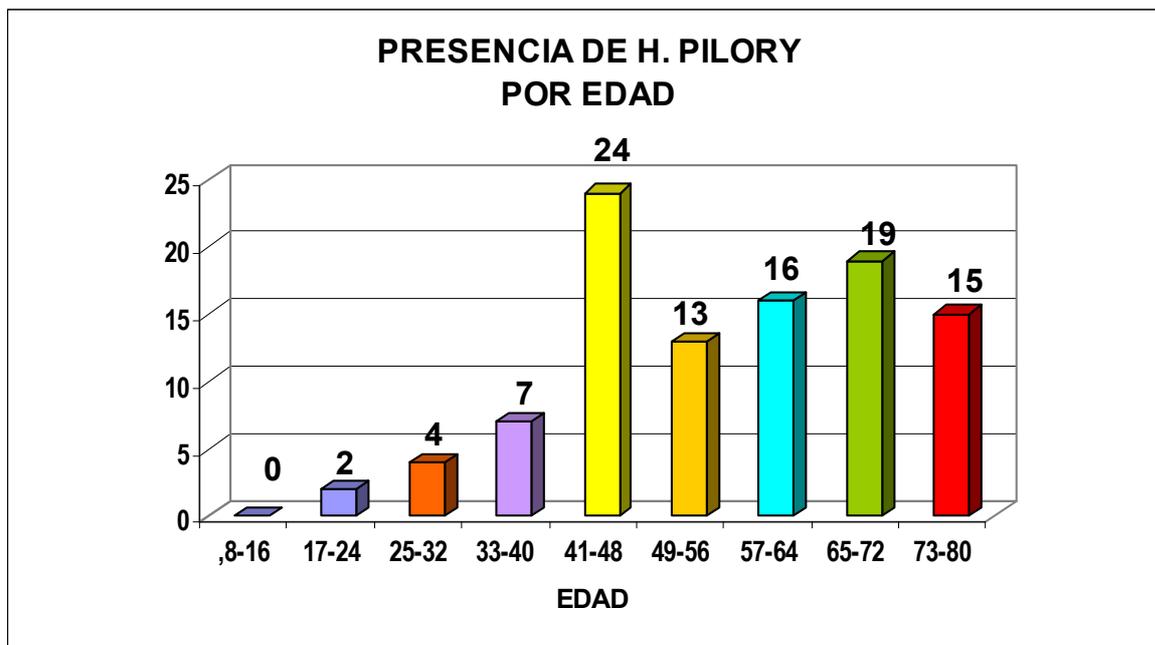




TABLA 4.- Pacientes que presentan CG - *H. pylori* negativos (-), de acuerdo a edad. Laboratorio de Anatomía Patológica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.

EDAD	CASOS CON CANCER	AUSENCIA DE <i>H. pylori</i>	
		n (-)	%
8-16	1	1	1
17-24	2	1	1
25-32	4	2	2
33-40	13	9	9
41-48	27	14	14
49-56	27	20	19
57-64	28	19	18
65-72	24	14	13
73-80	32	24	23
TOTALES	158	104	100

GRAFICO 3.- Pacientes que presentan CG - *H. pylori* negativos (-), de acuerdo a edad. Laboratorio de Anatomía Patológica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.

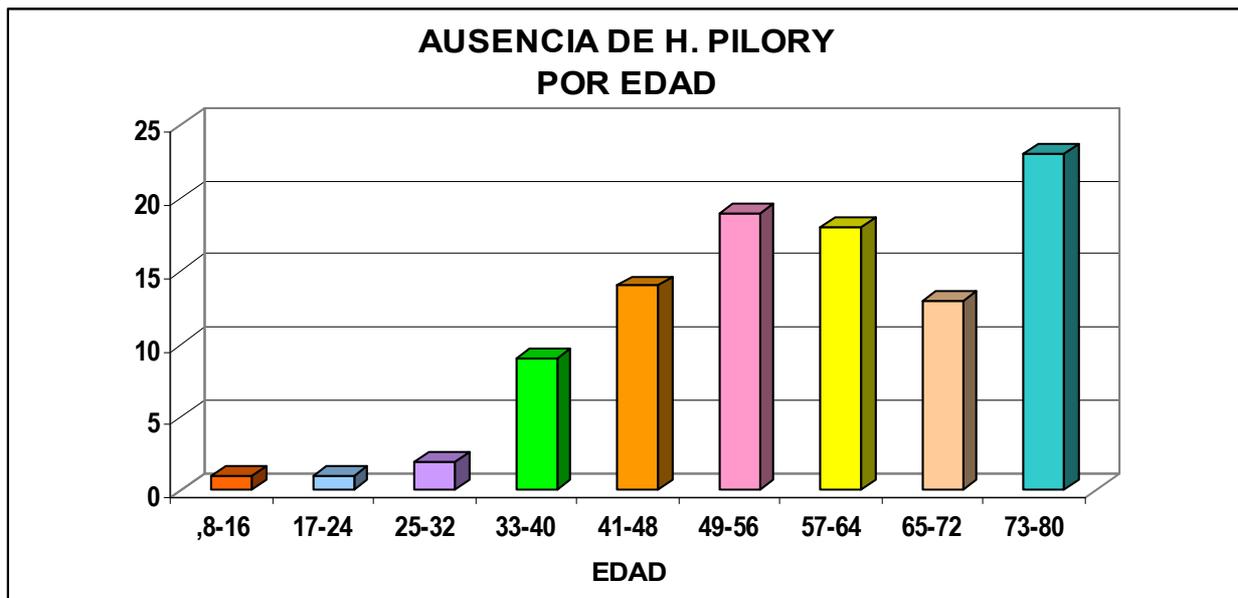




TABLA 5.- Pacientes que presentan CG - *H. pylori* positivos (+), de acuerdo a sexo. Laboratorio de Anatomia Patologica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.

SEXO	CASOS CON CA	PRESENCIA DE <i>H. pylori</i>	
		N (+)	%
Masculino	70	26	49
Femenino	88	27	51
Totales	158	53	100

GRAFICO 4.- Pacientes que presentan CG - *H. pylori* positivos (+), de acuerdo a sexo. Laboratorio de Anatomia Patologica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.

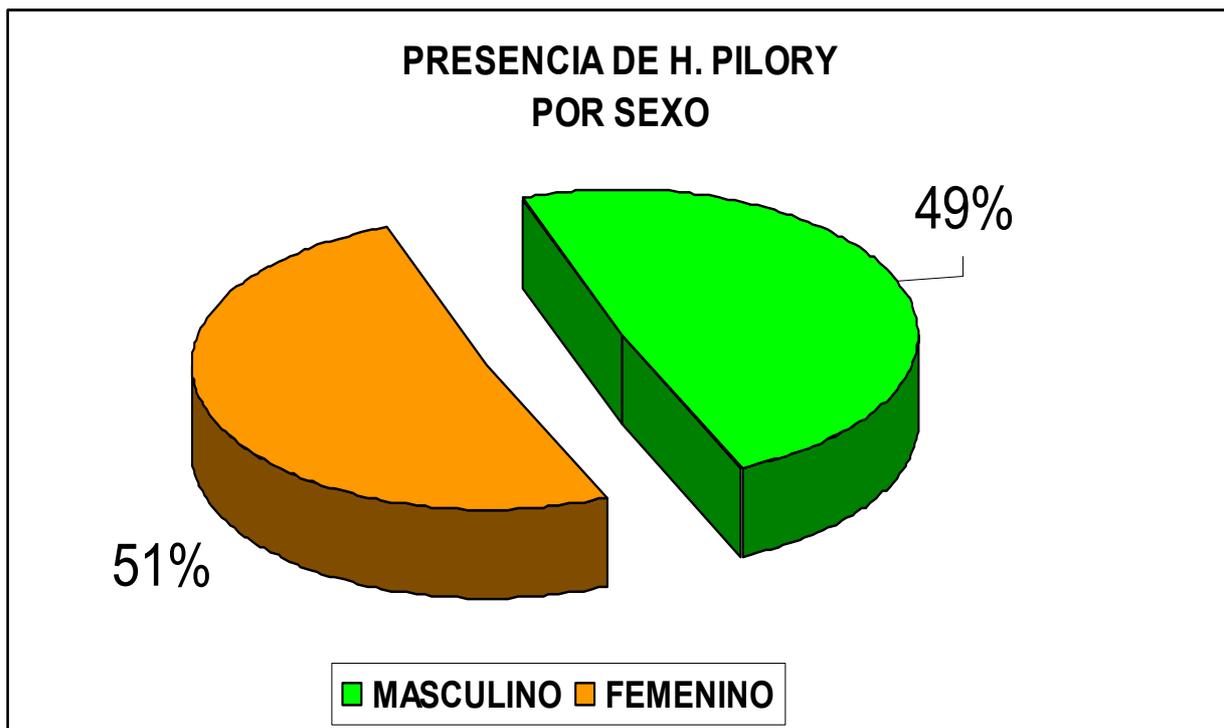




TABLA 6.- Distribución del *Helicobacter pylori* según patología gástrica en los pacientes estudiados. Laboratorio de Anatomía Patológica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.

CLASIFICACION	TIPO DE CG	CASOS DE CANCER	H. pylori N(+)
CA DIFERENCIADO	ADENOCARCINOMA PAPILAR	3	2
	BIEN DIFERENCIADO MODERADAMENTE DIFERENCIADO	3	2
	POCO DIFERENCIADO	17	10
CA INDIFERENCIADO	POCO DIFERENCIADO CARCINOMA DE CELULAS EN ANILLO DE SELLO	87	26
		16	4

GRAFICO 5.- Distribución del *Helicobacter pylori* según patología gástrica en los pacientes estudiados. Laboratorio de Anatomía Patológica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.

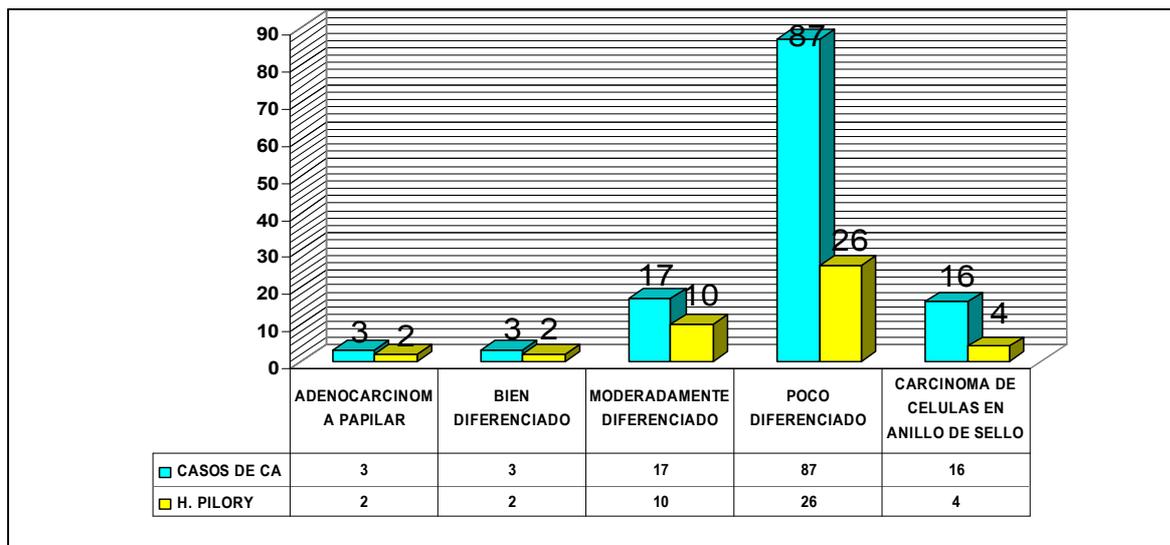
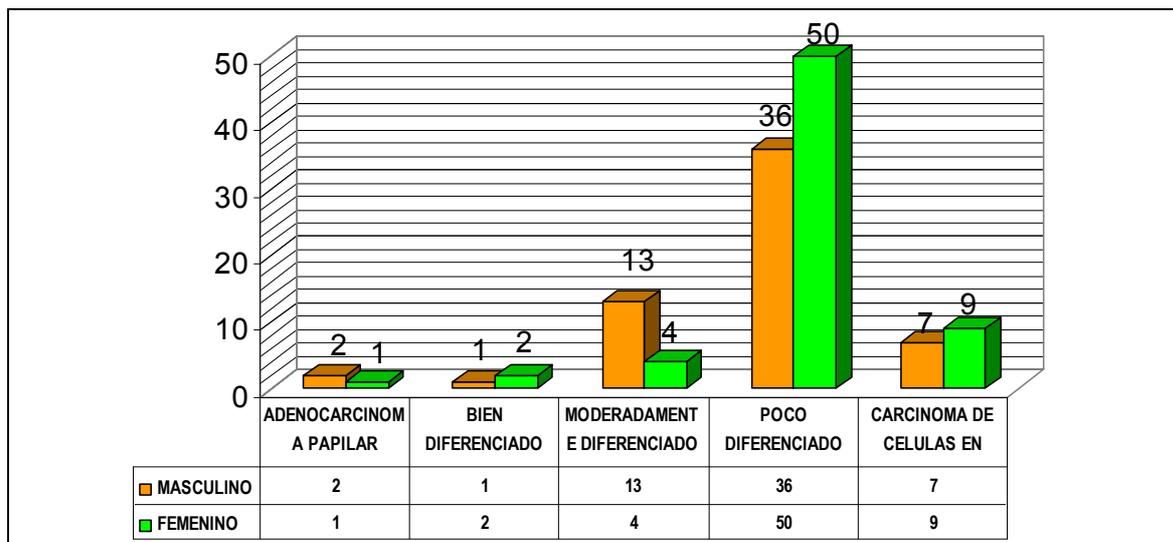




TABLA 7.- Distribución del sexo según patología gástrica en los pacientes estudiados. Laboratorio de Anatomía Patológica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.

CLASIFICACION	TIPO DE CG	CASOS DE CANCER	SEXO	
			MASCULINO	FEMENINO
CA DIFERENCIADO	ADENOCARCINOMA PAPILAR BIEN DIFERENCIADO	3	2	1
	MODERADAMENTE DIFERENCIADO	17	13	4
	CA INDIFERENCIADO	POCO DIFERENCIADO	86	36
	CARCINOMA DE CELULAS EN ANILLO DE SELLO	16	7	9

GRAFICO 6.- Distribución del sexo según patología gástrica en los pacientes estudiados. Laboratorio de Anatomía Patológica I.G.B.J.-La Paz 1996-2005.





VIII. CONCLUSION

De acuerdo a los objetivos planteados y al finalizar el presente trabajo se llegó a las siguientes conclusiones:

1.- Es evidente relación entre el *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico acorde con la literatura internacional y también nacional; lo que fue demostrado en los resultados de este trabajo que reflejan la relación existente entre la infección por *H. pylori* y el cáncer gástrico.

2.- Del Total de pacientes atendidos en 9 años en el Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés LP, Unidad de Anatomía Patológica que fue de 15770 pacientes de los cuales se recibieron 158 pacientes con cáncer gástrico.

3.- Comparando en aquellos pacientes con *Helicobacter pylori* positivo y/o negativos con relación al Cáncer Gástrico, encontramos que hay 54 pacientes con cáncer gástrico *Helicobacter pylori* positivo que corresponde a un 34% de un total de 158 paciente. De igual manera encontramos que hay 104 pacientes cáncer gástrico *Helicobacter pylori* negativo que corresponde a un 66% de un total de 158 pacientes.

4.- En cuanto a la edad del total de los casos estudiados se demostró que hay una mayor frecuencia en las edades comprendidas entre los 41- 48 años de Pacientes que presentaron CG - *H. pylori* positivos (+).

5.- Se presentó una mayor frecuencia en las edades comprendidas entre los 73- 80 años de pacientes que presentaron CG - *H. pylori* negativos (-).

6.- Del total de casos estudiados de pacientes que presentan CG - *H. pylori* positivos (+), de acuerdo al sexo. Podemos destacar que hay una mayor incidencia en el sexo femenino.



7.- También podemos destacar que en cuanto a la distribución del *Helicobacter pylori* positivo (+) según patología gástrica en los pacientes estudiados, el adenocarcinoma poco diferenciado presentó un total de 87 casos de los cuales 26 pacientes eran *Helicobacter pilory* positivos.

8.- Y en cuanto a la distribución del sexo según patología gástrica en los pacientes estudiados, el adenocarcinoma poco diferenciado presentó un mayor predominio en el sexo femenino.

IX. DISCUSIÓN

De acuerdo a la información recopilada, se pudo determinar la relación existente entre la infección por *H. pylori* y el cáncer gástrico. Todas las reacciones desencadenadas por el organismo del individuo, así como sus barreras de protección primaria, de algún modo son evadidas por este bacilo y son utilizadas para su protección y supervivencia.

La colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* condiciona distintas lesiones inflamatorias. Inicialmente favoreciendo el desarrollo de gastritis superficial que puede evolucionar o no, a través de procesos multifactoriales hacia gastritis crónica, hasta llegar a la atrofia gástrica con zonas metaplasicas, condición asociada a la aparición de cáncer gástrico y desde luego a la aparición de úlceras pépticas

El adenocarcinoma gástrico está relacionado con la apoptosis, que se define como un proceso de muerte celular programada, genéticamente controlado, que pueden conducir en último término a mutaciones en oncogenes reguladores del proceso de apoptosis/proliferación celular, las cuales pueden desequilibrar la homeostasis gástrica y conducir al desarrollo de procesos tumorales. El *H. pylori* promueve una tasa de apoptosis desmesuradamente elevada, lo cual puede conducir a procesos de gastritis o úlceras, o bien producir un aumento en la proliferación celular en conjunto



con una disminución de la apoptosis; este desbalance es lo que puede conducir potencialmente hasta un proceso de metaplasia, displasia y finalmente a un adenocarcinoma, todo esto gracias a sus determinantes de patogenicidad.

En cuanto a los resultados obtenidos en este trabajo podemos decir que la tasa de infección aumenta con la edad, de manera que hay una mayor frecuencia en las edades comprendidas entre los 41- 48 años de pacientes que presentaron CG - *H. pylori* positivos (+).

Mientras, que tal cifra asciende en las edades comprendidas entre los 73- 80 años de pacientes que presentaron CG - *H. pylori* negativos (-).

Del total de casos estudiados de pacientes que presentan CG - *H. pylori* positivos (+), de acuerdo al sexo. Podemos destacar que hay una mayor incidencia en el sexo femenino.

En este estudio se determino la prevalencia de *Helicobacter pylori* es similar a la reportada en la literatura extranjera para un país en desarrollo.



X. BIBLIOGRAFÍA

1. Hidalgo BG, Ayala DG, Corral Cf. Prevalencia de Infección por *Helicobacter pylori* en gastritis crónicas del antro. *Revista Latino Americana* 1995; 33:149-3
2. Maashall Bj. Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis an peptic ulceration. *The Lancet*. 1984;1: 1311-1314.
3. Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in motive chronic gastritis. *The lancet*. 1983; 1: 1273-1274.
4. Warren RJ, unidentified curved bacilli on gstric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet*. 1983; 1: 1273
5. Langenberg ML, Tytgat GNL, Schiper, et al. *Campylobacterlike* organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *Correspondencia. The Lancet*. 1984; 1:1348
6. Aguirre GJ. *Gastitis Crónica por Helicobacter pylori* *REvista Latinoamericana*. 1997; 34:90-2
7. Dooley CP, Cohen H, et. Al Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N. Engl J Med*. 1989; 321: 1562-1566.
8. Hunt Rh the role of *helicobacter pylori* in pathogenesis: the spectrum of clinical autcomes. *Scand J. Gastroenterol* 1996; (/suppl 1) 220: 3-9.
9. Dixon MF, histological responses to *Helicobacter pylori* infection: gastritis antrophy and preneoplasia. *Bailliers – Clin – Gastroenterol* 1995; 9 (3): 467-86



10. Robbins LS, Cotran RS, Kumar V. Patología estructural y funcional. 5 ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana: 1998, p.- 854
11. Gonzales M, Carvajal P, Hernández H. Helicobacter pylori: su importancia como problema de salud en la comunidad. Revista Cubana 1998; 14(6): 611-18-
12. Samada M. Gonzales J. Sabatier C. frecuencia de Helicobacter pylori y estudio Morfológico por Sistema Sidney en gastritis Ulcerosa antral con y sin enfermedad. Revista Medica 199-; 6: 19-1
13. Harrison. Principios de Medicina Interna. 13 ed. Madrid. Interamericana Mac Graw-Hill: 1995 p.1544-157.
14. Angeles A. Helicobacter pylori y adenocarcinoma gástrico. Revista Latinoamericano 1997; 235 : 104.
15. Piñol JF. Y M. Paniagua E. Helicobacter pylori, gastritis crónica y citocinas. Revista cubana Inmunol Hemoter 2000; 16(3): 184-89.
16. López Corrella E. Helicobacter pylori en Pediatría Revista Latimonamericana. 1997; 35: 110-112
17. Prado Robles J. Kamiya Toshiaki, Uechi Chicara, Valdes Hebert, Klein Manfred. Prevalencia de Helicobacter pylori en el Departamento de Santa Cruz y su relación con la Patología Gastrointestinal Superior. 1994.
18. Alvarez T. Estudio Multicéntrico sobre la Incidencia de la Infección por H. pylori. Correlación de los Diagnósticos Endoscópicos, Bacteriológico, Histológico y Serológico. Tesis de Grado. La Paz- Bolivia 1994.



19. Jawetz, Melnick y Adelberg. Microbiología Médica 16a ed. México. El Manual Moderno: 1999. p. 297-298.
20. Calderón O, Badini O, Enfermedad ulcerosa péptica actualización y Guías de Manejo de las Enfermedades. Digestivas. La Paz – Bolivia: Fondo Editorial de I.G.B.J.: 1999 p. 32-34.
21. Reyes E. identificación histopatológica de Helicobacter pylori revista Latinoamericana. 1997: 35: 84-87
22. File /// Gatro/htm. Nuevo examen para detección de la bacteria en úlceras gastroduodenales. 2000.
23. File///htm. Nature 1997; 388: 515-516 Lancet. 1997; 350: 415
24. [http://www.iladiva.com/ htm.enfermedad por Helicobacter pylori.1997](http://www.iladiva.com/htm.enfermedad%20por%20Helicobacter%20pylori.1997).
25. De Robertis EDP, Hib J. Ponzio R. Biología Celular y Molecular. 12º ed. Buenos Aires: patagones: 1998. P. 155-159,
26. Robins LS, Kumar V, Cotran RS. Patología Estructural y Funcional. 5ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana: 1998 p. 6-9j.
27. Murray RK, Grannewr DK, Mayes PA, Rodwell VW. Bioquímica de Harper. 15º ed. México: El manual moderno: 2001.p295-296.
28. Perez AO, Sanjurjo V, Cartaya L. Valencia V. Biosíntesis del ácido araquidónico y su repercusión en la inflamación Revista cubana Estomatol 1998: 35(2): 56-61
29. [http://www.farestaie.com.patologa /htm Helicobacter pylori](http://www.farestaie.com.patologa/htm%20Helicobacter%20pylori).



30. Morales MR. Castillo G. Lopez Y. Cravioto A. Helicobacter pylori UNAM 1996:1-15.
31. [http://www.cap.semfic.com/sesclin/Sc0012/htm/Helicobacter pylori](http://www.cap.semfic.com/sesclin/Sc0012/htm/Helicobacter_pylori).
32. Marshall B. Gechie D. Pyloric Campilobacter infention and gastroduodenal disease. Med J.Aust. 1985: 142:439-444.
33. Megraud F. "Diagnosis and candidates for treatment of helicobacter pylori infection" How Shoul Helicobacter pylori Infection Be Diagnosed? Gastroenterology 1997; 113:96
34. Katheleen Deska Pagana. Guía de Pruebas diagnósticas y de laboratorio. 2º ed. Barcelona: Mosby-Dyma S.A: 1996. P. 393-394.
35. Masayoshi Takahaski. Atlas Color Citología del Carmen. 2º ed. Buenos Aires: traducción de Ed. Médica Panamericana S.A.: 1985 p. 78.
36. Takeda MD. Atlas of Diagnostic Gastrointestinal Cytology First Edition. 1983.
37. Dawson B. Saunders, Trapp GR, Bioestadística Médica. 2º ed. México: El Manual Moderno: 1999. 279-281
38. Careaga B. Investigación Científica aplicada a la gastroenterología. La Paz – Bolivia: Fondo Editorial del I.G.B.L. 1999. p.30-55.
39. Morales L, Ruth. Estudio Comparativo de la "Citología de Cepillado Endoscopico" con la "Histología de Biopsias gástricas", para la detección de Helicobacter pylori. Tesis de Trabajo. La Paz-Bolivia. 2001.