



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMN "SIGLO XXI"**

**" CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA BIOPSIA
DUODENAL DE UNA POBLACIÓN INFANTIL CON
GASTRITIS POR *Helicobacter pylori* "**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

DR. ALBERTO DELGADO VELÁZQUEZ
MÉDICO RESIDENTE DE PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTORES

DRA. ALICIA RODRÍGUEZ VELASCO
DR. RODOLFO RIVAS RUIZ



MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CAMBIOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA BIOPSIA DUODENAL DE UNA POBLACIÓN
INFANTIL CON GASTRITIS POR *Helicobacter pylori* ”**

Tutor de Tesis e Investigador Principal

Dra. Alicia Rodríguez Velasco

Médico Adscrito al Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría del
Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Asesor Metodológico

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz

Médico Pediatra Neonatólogo Adscrito al Servicio de Admisión Continua de la UMAE Hospital
de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Investigador Asociado

Alberto Delgado Velázquez

Médico Residente de 2o. Año de la Especialidad en Patología Pediátrica en la UMAE
Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

No. de Registro

R-2008-3603-23

Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Pediatría
del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

México, D.F., Agosto de 2008.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| RESÚMEN | 1 |
| ANTECEDENTES | 2 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 8 |
| HIPÓTESIS | 9 |
| OBJETIVO GENERAL Y PARTICULAR | 10 |
| JUSTIFICACIÓN | 11 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 12 |
| A. LUGAR DONDE SE DESARROLLO EL ESTUDIO | 12 |
| B. TIPO DE ESTUDIO | 12 |
| C. UNIVERSO DE ESTUDIO | 12 |
| I. Criterios de selección | 12 |
| II. Tamaño de la muestra | 13 |
| III. Tipo de muestreo | 14 |
| D. VARIABLES | 14 |
| Independientes | 14 |
| Dependientes | 15 |
| E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 16 |
| F. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO | 17 |
| I. Técnicas a realizar | 17 |
| II. Captura de la información | 18 |
| G. ASPECTOS ÉTICOS | 18 |
| H. FACTIBILIDAD | 18 |
| I. Recursos humanos | 18 |
| II. Recursos materiales | 18 |
| III. Recursos financieros | 19 |
| I. RESULTADOS | 20 |
| J. DISCUSIÓN | 28 |
| K. CONCLUSIONES | 33 |
| L. BIBLIOGRAFÍA | 36 |
| L. ANEXOS. | 38 |
| M. AGRADECIMIENTOS | 41 |

RESÚMEN

ANTECEDENTES. La metaplasia gástrica duodenal (MGD) se considera el hallazgo más temprano para el desarrollo de úlcera duodenal en niños con gastritis por *Helicobacter pylori* (Hp).

OBJETIVO. Describir los cambios histopatológicos en la biopsia duodenal de niños con gastritis por Hp.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio transversal, analítico de biopsias gástricas y duodenales con gastritis, con y sin Hp, de niños de 1 mes a 17 años de edad del año 2000 a 2007. En estómago se gradificó Hp y en duodeno se buscó: MGD con PAS-azul alciano, duodenitis crónica y su actividad, alteración de la relación vellosidad:cripta, hiperplasia de la cripta, daño a los enterocitos superficiales, pérdida del borde en cepillo, conteo anormal de linfocitos intraepiteliales, Hp y úlcera.

RESULTADOS. De 108 casos con Hp y 275 sin Hp, se eliminaron 77. Analizamos 95 con Hp y 211 sin Hp. La edad osciló de 1 a 16 años (media: 8.06). Hombres 161 y mujeres 145. La duodenitis crónica se presentó en 95 (100%) de los pacientes con Hp. De los pacientes con gastritis por Hp, a mayor edad hubo mayor densidad de Hp ($p < 0.001$); a mayor densidad de Hp gástrico, mayor frecuencia de MGD ($p < 0.019$). Para las variables: Hp duodenal, alteración de la relación vellosidad:cripta, hiperplasia de la cripta, daño a los enterocitos superficiales, pérdida del borde en cepillo y úlcera duodenal hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

CONCLUSIONES. La duodenitis crónica es el hallazgo más común en niños con Hp. La MGD se encuentra relacionada con la presencia y densidad de Hp.

ANTECEDENTES

La infección por *Helicobacter pylori* (Hp) afecta aproximadamente al 50% de la población mundial y de ésta, sólo 20% desarrolla enfermedad gastroduodenal.¹ La prevalencia de la infección en diferentes poblaciones de niños varía de menos de 10% a más de 80%.² Aproximadamente 30 a 100% de los niños con gastritis nodular, 90% con úlcera duodenal y 25% con úlcera gástrica se sabe que están infectados con Hp. La frecuencia de gastritis nodular y la densidad de Hp aumenta con la edad.³⁻⁵ Hay una asociación fuerte entre la gastritis por Hp y la úlcera duodenal, la colonización de la mucosa gástrica por Hp desempeña un papel crítico en su patogénesis. Hp coloniza áreas de metaplasia gástrica duodenal (MGD) con el consecuente desarrollo de inflamación duodenal y posible ulceración. Se ha demostrado que la presencia de MGD es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de úlcera duodenal en niños colonizados por Hp en estómago; también se ha confirmado que existe asociación entre la infección por Hp, la MGD y la presencia de duodenitis; por lo tanto, la MGD es un factor importante en el desarrollo de duodenitis activa incluso en ausencia de una franca ulceración.⁶

La infección por Hp frecuentemente se presenta con síntomas gastrointestinales altos como son náuseas, vómito y dolor epigástrico.^{5, 7-8} La mayoría de los pacientes infectados por Hp a edad temprana no tienen síntomas o complicaciones específicas, sólo algunos pacientes progresan a ciertas condiciones incluyendo: gastritis activa, gastritis atrófica y MGD.³

Para el diagnóstico de infección por Hp, la biopsia de antro gástrico se ha considerado por algunos autores como el mejor método y actualmente es reconocido como el estándar de oro.^{9, 10} Cuando Hp esta presente en la biopsia, el examen cuidadoso con hematoxilina y eosina casi siempre permite identificarlos, pero se hacen más evidentes utilizando alguna de las tinciones especiales recomendadas para dicho propósito o el anticuerpo adecuado.

Actualmente, la tinción de Giemsa modificada es el método de elección debido a que ésta tiene una sensibilidad del 98%, es económica, fácil de llevar a cabo y reproducible.¹¹

Las lesiones histopatológicas de la gastritis por Hp comienzan a edades tan tempranas como los 2.3 años y estas lesiones progresan a MGD después de los 7.7 años de edad.³ Histológicamente, el epitelio gástrico colonizado por Hp muestra cambios degenerativos característicos que topográficamente se relacionan a la bacteria. La desintegración y pérdida del moco apical con formación de orificios epiteliales se observa en la mayoría de los casos. Otros cambios incluyen la micro-erosión, erosión convencional y franca ulceración. El daño a la porción que contiene mucina de las células epiteliales gástricas parece ser el efecto citopatológico básico del Hp sobre la mucosa gástrica.¹² De acuerdo a una serie de 979 pacientes, los hallazgos microscópicos fueron gastritis crónica, gastritis crónica activa y mucosa normal.^{3, 8} La prevalencia y densidad de folículos y agregados linfoides se correlaciona fuertemente con la actividad y severidad de la inflamación de la mucosa gástrica antral.¹³

La frecuencia de MGD e inflamación de la mucosa en el intestino delgado proximal de niños infectados por Hp es alta, sin embargo, no hay correlación entre la presencia MGD ni duodenitis con ulceración duodenal.⁴

Para los propósitos de este estudio la MGD se definió como la presencia de grupos de células epiteliales con contenido de mucina en su porción apical PAS positiva, semejantes a las del epitelio foveolar del antro gástrico. Estos focos de células de epitelio gástrico contienen mucina neutra PAS positiva y carecen de borde en cepillo.^{14, 15} Se considera que la MGD es una condición adquirida, relacionada con el daño por ácido gástrico y se supone que Hp también es responsable de su patogénesis. La MGD puede dividirse en tres tipos de acuerdo con la cantidad de moco en las células metaplásicas: completa, intermedia e incompleta. Las células altas con abundante mucina caracterizan el tipo completo. El tipo

incompleto son células hipercromáticas cúbicas con escasa mucina, mientras que la de tipo intermedio se encuentra entre éstos dos tipos. El Hp se observa frecuentemente colonizando la MGD de tipo incompleto.

La prevalencia de MGD varía entre el 60% a 100% en pacientes con úlcera duodenal y se encuentra del 4% al 64% de los sujetos normales. Utilizando una sola biopsia del bulbo duodenal se ha informado una extensión media de la MGD en pacientes con Hp con úlcera duodenal del 68%.¹⁴ También se ha informado que la MGD puede encontrarse entre el 13% al 42% de los niños infectados con Hp.¹⁶ Es más común cuando aumenta la producción de ácido y más extensa con un pH intragástrico bajo. Como Hp es capaz de colonizar sólo el epitelio de tipo gástrico en la capa de moco suprayacente, ya sea en la mucosa gástrica del estómago o en la mucosa gástrica metaplásica en el duodeno, puede en esta última desencadenar una respuesta inflamatoria en la mucosa duodenal (duodenitis). El daño en la mucosa duodenal causado por Hp puede condicionar aumento en la prevalencia y extensión de la MGD como una respuesta protectora y al mismo tiempo permitir una colonización más extensa del bulbo duodenal por Hp lo cual lleva a un mayor daño. La mucosa duodenal inflamada puede ser más susceptible al daño por el ácido gástrico, y en algunos sujetos dar como resultado ulceración.¹⁷

La manifestación más temprana de la MGD se presenta siempre como una pequeña isla de epitelio transformado en la punta o en la porción lateral de la vellosidad. Estas células contienen mucina neutra PAS positiva lo cual contrasta con las mucinas ácidas positivas al azul anciano elaboradas por las células caliciformes intestinales. La localización de éstas células en el epitelio superficial, sugiere que podrían originarse por transformación de las células adyacentes.¹⁸

Se ha informado que cuando en la endoscopia se encuentra inflamación crónica del bulbo duodenal, ésta, se asocia con gastritis crónica positiva para Hp, atrofia de las

vellosidades de la mucosa duodenal distal, úlcera duodenal o deformidad del bulbo duodenal y cicatrización. La MGD colonizada por Hp se encuentra comúnmente en el duodeno proximal. Hp coloniza la mucosa duodenal sólo en áreas de metaplasia gástrica y tal colonización lleva a la duodenitis crónica activa. La duodenitis crónica activa está asociada con Hp en el 94.1% de los casos.

Las características histológicas de la duodenitis crónica no específica son las siguientes: las células mononucleares tales como los linfocitos y células plasmáticas están presentes normalmente en la lámina propia del duodeno, de modo que su presencia por si sola, no se considera diagnóstica de inflamación duodenal crónica. El diagnóstico de duodenitis se hace cuando además de la presencia de células inflamatorias en la lámina propia, hay cambios en la arquitectura de las vellosidades, del epitelio superficial y de las criptas. La duodenitis puede ser gradificada de acuerdo a la cantidad de infiltrado de neutrófilos y células plasmáticas, altura de las vellosidades, hiperplasia de las glándulas de Brunner con prolapso dentro de la lámina propia y MGD. La duodenitis generalmente muestra un espectro de los cambios mencionados en la mucosa. La duodenitis leve está caracterizada por un pequeño aumento en la cantidad de células inflamatorias de tipo crónico en la lámina propia, asociado con un ligero ensanchamiento y aplanamiento de la vellosidad, mientras que la duodenitis severa muestra infiltrado de células inflamatorias mixto, agudo y crónico intenso e infiltrado de neutrófilos dentro del epitelio superficial junto con cambios en la arquitectura de la mucosa, la MGD y mayor aplanamiento de la vellosidad. La duodenitis moderada se define por una severidad que está entre leve y severa. La actividad de la duodenitis depende del infiltrado de neutrófilos. La invasión polimorfonuclear intensa está asociada con degeneración epitelial, vacuolización citoplasmática, edema intercelular, microerosiones y verdaderas erosiones en forma frecuente. El Hp esta comunmente, pero no

siempre, presente en este epitelio degenerado. Se ha reportado que hasta el 90% de los pacientes con úlcera duodenal están infectados con Hp.^{14, 16}

Otros cambios que se pueden presentar en la biopsia duodenal aunque no se relacionan fuertemente con la infección por Hp son los siguientes: alteración de la relación vellosidad:cripta, hiperplasia de las criptas, aplanamiento o daño de los enterocitos superficiales, pérdida del borde en cepillo y conteo anormal de linfocitos intraepiteliales en el epitelio superficial.^{14, 15}

La relación normal vellosidad:cripta fluctúa de 3:1 a 5:1. La atrofia de las vellosidades se define como un aplanamiento de la superficie secundario a un acortamiento y ensanchamiento de las vellosidades. El grado de acortamiento puede ser variable; la atrofia total de la vellosidad se presenta cuando la relación vellosidad:cripta varía de 0:1 a 1:1 y la atrofia parcial de las vellosidades cuando la relación varía de 1:1 a 4:1. La atrofia de las vellosidades es una reacción inespecífica de la mucosa intestinal a una variedad de daños. La patogénesis está asociada con hiper-regeneración caracterizada por aumento en el número de mitosis de las células de las criptas lo que da lugar a una elongación de las mismas, o resulta de hipo-regeneración que es una tasa mitótica disminuida con criptas acortadas. La proliferación de las células de las criptas es inducida por la activación de las células T.^{12, 14} Entonces, la hiperplasia de las criptas se considera que es un proceso reparador o regenerativo; ésta se caracteriza por un aumento en la longitud de las criptas, disminución de la relación normal vellosidad:cripta y un número aumentado de mitosis debido a extensión del compartimento proliferativo desde la base y a lo largo de la longitud de la cripta.^{14, 15}

El epitelio superficial está compuesto de células columnares absortivas, los enterocitos, y células secretoras de moco, las células caliciformes. Los enterocitos están caracterizados por un núcleo alineado localizado basalmente. La superficie luminal de los

enterocitos tiene un borde en cepillo PAS-positivo. Las células caliciformes están dispersas entre los enterocitos. Las células caliciformes contienen sialomucinas azul-alciano positivas. Las células de Paneth en las criptas se caracterizan por gránulos citoplasmáticos eosinofílicos brillantes y supranucleares.^{14, 16}

El método más específico y sensible para el conteo de los linfocitos intraepiteliales es el conteo en 20 células epiteliales en la punta de la vellosidad, calculando el valor promedio de cinco vellosidades en forma aleatoria. El valor encontrado en los controles sin enteropatía sensible al gluten fluctúa de 0.5 a 6.3 linfocitos intraepiteliales por cada 20 células epiteliales en la punta de las vellosidades. Un valor de 1.5 a 12.4 es indicativo de enteropatía sensible al gluten de forma temprana.¹⁴

Por lo tanto concluimos que se requiere en nuestro medio de un estudio sistematizado sobre los cambios histopatológicos de la biopsia duodenal en los niños que tienen gastritis por Hp.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por *Helicobacter pylori* afecta a casi la mitad de la población mundial, el 20% de estos desarrollarán enfermedad gastroduodenal. Los cambios patológicos del duodeno en la gastritis por Hp en niños han sido poco estudiados; se ha considerado que la MGD es un factor importante para el desarrollo de inflamación o úlcera duodenal, debido a que Hp sólo coloniza el epitelio gástrico y el epitelio duodenal con metaplasia gástrica. Por lo tanto, identificar los cambios que presenta el duodeno en presencia de Hp resulta muy importante.

Debido a que los estudios sobre los cambios histopatológicos en el duodeno por Hp en pacientes pediátricos son pocos y que sólo algunos, los referidos en la población adulta, comparan los hallazgos de biopsias duodenales con y sin gastritis por Hp, consideramos que en nuestro medio es necesario el estudio en pacientes pediátricos para identificar los cambios duodenales patológicos asociados a gastritis por Hp.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los cambios histopatológicos y su frecuencia en la biopsia duodenal de niños con gastritis por Hp que los diferencia de los niños con gastritis sin Hp?

HIPÓTESIS

Los niños con gastritis por Hp presentan con mayor frecuencia cambios histopatológicos en la biopsia duodenal como son: MGD, duodenitis, alteración de la relación vellosidad:cripta, pérdida del borde en cepillo y úlcera duodenal, a diferencia de lo que ocurre en la biopsia duodenal de los niños con gastritis sin Hp.

El hallazgo histopatológico más común en los niños con gastritis por Hp a diferencia de lo que ocurre en niños con gastritis sin Hp es la duodenitis, mientras que el cambio menos común es la úlcera duodenal.

OBJETIVO GENERAL

Describir los cambios histopatológicos en la biopsia duodenal de niños con gastritis que caracterizan la infección por *Helicobacter pylori* (Hp).

OBJETIVO PARTICULAR

Comparar los hallazgos histopatológicos en la biopsia duodenal de niños con gastritis por Hp con aquellos con gastritis sin infección por Hp.

JUSTIFICACIÓN

La infección por *Helicobacter pylori* afecta a casi la mitad de la población mundial, el 20% de estos desarrollarán enfermedad gastroduodenal. La mayoría de los pacientes infectados por Hp en edad pediátrica no tienen síntomas o complicaciones específicos, pero pueden progresar a ciertas condiciones como la gastritis activa, gastritis atrófica y metaplasia intestinal, duodenitis crónica, metaplasia gástrica duodenal y úlcera duodenal. Por lo tanto el diagnóstico temprano de los trastornos gastroduodenales en la edad pediátrica pueden cambiar la historia natural de la infección por Hp y mejorar la calidad de vida.

La colonización por Hp invariablemente causa gastritis crónica y está asociada etiológicamente, en diversa proporción con úlcera gástrica, adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT (Tejido linfoide asociado a mucosas) en general y úlcera duodenal en particular. Estas enfermedades gastroduodenales asociadas a Hp se manifiestan principalmente en adultos. Sin embargo, la infección se adquiere normalmente durante la niñez, y probablemente las respuestas inflamatoria e inmune de la mucosa gástrica a ésta edad determina al menos en parte el curso natural de la infección. De aquí se deriva la importancia de profundizar sobre los cambios histopatológicos de esta infección en niños. Además, porque en nuestro medio no hay estudios en relación a las implicaciones de daño duodenal por el Hp.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI", con el apoyo del Archivo Clínico para la obtención de expedientes.

B. TIPO DE ESTUDIO

Estudio transversal, analítico.

C. UNIVERSO DE ESTUDIO

Las biopsias endoscópicas de estómago y duodeno de niños de 1 mes a 17 años de edad, de cualquier sexo, con diagnóstico de gastritis con y sin Hp y con expediente clínico, en el periodo comprendido de enero de 2000 a diciembre de 2007.

I. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Las biopsias endoscópicas gástrica y duodenal del mismo procedimiento.

Las biopsias de niños de un mes a 17 años de edad.

Con expediente clínico.

La biopsia gástrica con diagnóstico histopatológico de gastritis.

Los cortes de la biopsia duodenal en la laminilla deberán estar orientados de manera que podamos determinar la relación que existe entre la longitud de las vellosidades y la profundidad de las criptas.

Las biopsias duodenales deberán contar con el bloque de parafina para llevar a cabo tinciones especiales de histoquímica básica.

Criterios de exclusión:

Las biopsias de niños con diagnóstico histopatológico y por historia clínica diferente a los de gastritis asociada a Hp y no específica, tales como:

Enfermedad celiaca (enteropatía sensible al gluten).

Enfermedad de Crohn.

Duodenitis eosinofílica.

Enteropatía autoinmune.

Linfoma intestinal.

Trastornos linfoproliferativos intestinales.

Alergia alimentaria (enteropatía sensible a la proteína de la leche de vaca).

Enteropatía por VIH.

Neoplasias del ámpula de Vater.

Los niños que cursaron con gastroenteritis viral, parasitaria (protozoarios), bacteriana o micobacteriana en los días previos a la toma de las biopsias analizadas en este estudio.

II. TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra para estudios transversales. Con un nivel de confianza ó $1-\alpha$ del 95% y poder ó $1-\beta$ del 80%, considerando que la prevalencia de la úlcera duodenal es del 30 al 35% en pacientes con Hp y que en el peor de los escenarios fuera del 12.5% teórico en el grupo sin Hp se consideró un tamaño de muestra de 265 pacientes. Asumiendo pérdidas del 10% se requieren 290 casos con diagnóstico histopatológico de gastritis con y sin Hp.

Debido a que la prevalencia de la enfermedad en el servicio es aproximadamente de 3:1 y en la literatura se ha reportado de 5:1, se calculó el tamaño de muestra para una relación 3:1 requiriendo 70 biopsias de pacientes con gastritis por Hp y 220 con gastritis sin Hp.

III. TIPO DE MUESTREO

No probabilístico (por conveniencia).

D. VARIABLES INDEPENDIENTES

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERATIVA | ESCALA DE MEDICIÓN | UNIDADES DE MEDICIÓN |
|-------------------------|---|---|----------------------------------|-------------------------------|
| Edad | Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual. | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de la toma de las biopsias gástrica y duodenal para estudio, en donde la biopsia gástrica tiene Hp. | Cuantitativa continua. | Años y meses. |
| Sexo | Asignación del género de acuerdo a los genitales externos | Asignación del género de acuerdo al dato en el expediente clínico. | Cualitativa nominal, dicotómica. | Masculino (M) o Femenino (F). |
| Gastritis por Hp | Inflamación de la mucosa gástrica con presencia de infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfocitario y/o folículos linfoides en la lámina propia, además de la presencia de estructuras bacilares por arriba del epitelio superficial y en la luz de las criptas independientemente de la cantidad de estas. | Biopsia gástrica con inflamación de la mucosa y presencia de bacilos (<i>Helicobacter pylori</i>) por arriba del epitelio superficial y en la luz de las criptas. | Cualitativa ordinal | Presente o Ausente |
| Gastritis sin Hp | Inflamación de la mucosa gástrica. Puede ser aguda con infiltrado de neutrófilos o crónica con linfocitos y células plasmáticas predominantemente y se asocia con metaplasma intestinal y atrofia | Biopsia gástrica con inflamación de la mucosa, aguda o crónica, sin presencia de bacilos (<i>Helicobacter pylori</i>). | Cualitativa ordinal | Presente o Ausente |

VARIABLES DEPENDIENTES

| VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | DEFINICIÓN OPERATIVA | ESCALA DE MEDICIÓN | UNIDADES DE MEDICIÓN |
|--|--|---|----------------------|---|
| Metaplasia gástrica duodenal (MGD) | Zona o zonas de células secretoras de moco de tipo gástrico dispuestas entre los enterocitos duodenales normales. Estas zonas de células de epitelio gástrico contienen mucina neutra PAS positiva y carecen de borde en cepillo | Células de tipo gástrico secretoras de moco, entremezcladas con los enterocitos duodenales normales. Estos focos de células de epitelio gástrico contienen mucina neutra PAS positiva y carecen de borde en cepillo. Se realizará la tinción de PAS-azul alciano. | Cualitativa ordinal. | Presente o Ausente Completa, intermedia o incompleta |
| Duodenitis crónica | Presencia de células inflamatorias en la lámina propia, acompañadas con cambios en la arquitectura de las vellosidades, del epitelio superficial y de las criptas | Presencia de células inflamatorias en lámina propia, acompañadas con cambios en la arquitectura de las vellosidades, del epitelio superficial y de las criptas. Duodenitis leve: poco aumento en la cantidad de células inflamatorias de tipo crónico en la lámina propia; ensanchamiento y aplanamiento ligeros de la vellosidad. Duodenitis severa: infiltrado intenso de linfocitos y células plasmáticas que pueden llegar a formar nódulos linfoides en la lámina propia, con cambios en la arquitectura de la mucosa como: mayor aplanamiento de la vellosidad. Duodenitis moderada: afección que está entre leve y severa. La actividad de la duodenitis se caracteriza por la presencia de neutrófilos. | Cualitativa ordinal | Presente o Ausente Leve, moderada o severa, con o sin actividad. |
| Alteración de la relación vellosidad:cripta | Aplanamiento de la superficie secundario a un acortamiento y ensanchamiento de las vellosidades. | Aplanamiento de la superficie secundario a un acortamiento y ensanchamiento de las vellosidades. La relación normal vellosidad:cripta es de 3:1 a 5:1. En la atrofia total de la vellosidad la relación vellosidad:cripta varía de 0:1 a 1:1. En la atrofia parcial de las vellosidades la relación varía de 1:1 a 4:1. | Cualitativa ordinal | Presente o Ausente Atrofia total o parcial |
| Hiperplasia de la cripta | Aumento en la longitud de las criptas, disminución de la relación normal vellosidad:cripta y un número aumentado de mitosis desde | Aumento en la longitud de las criptas, disminución de la relación normal vellosidad:cripta y un número aumentado de mitosis. | Cualitativa ordinal | Presente o Ausente |

| | | | | |
|---|--|---|------------------------------------|---|
| | de la base de las criptas a lo largo de la longitud de la cripta | | | |
| Aplanamiento o daño de los enterocitos superficiales | El epitelio superficial del duodeno esta compuesto de células columnares absortivas, los enterocitos, y células secretoras de moco, las células caliciformes, que pueden aplanarse o perderse | El epitelio superficial del duodeno esta compuesto de células columnares absortivas, los enterocitos, y células secretoras de moco, las células caliciformes, que pueden aplanarse o perderse | Cualitativa ordinal. Dicotómica | Presente o Ausente |
| Pérdida del borde en cepillo | El borde en cepillo tiene un aspecto densamente eosinófilo, es positivo con la tinción de PAS y esta compuesto de microvellosidades y glicocaliz | Pérdida de las microvellosidades y el glicocaliz. Con el microscopio convencional, pérdida del borde fino densamente eosinófilo, positivo con PAS. | Cualitativa ordinal. Dicotómica | Presente o Ausente |
| Conteo anormal de linfocitos intraepiteliales | Cantidad de linfocitos dentro del epitelio superficial de las vellosidades del duodeno. Se considera normal un valor promedio menor a 1.5, al contarlos en la punta de cinco vellosidades de manera aleatoria. | Actualmente el método más sensible y específico es el conteo de linfocitos en 20 células epiteliales en la punta de la vellosidad y obteniendo un promedio del conteo en cinco vellosidades tomadas en forma aleatoria. Se considera alterado cuando se obtiene un valor igual o mayor a 1.5. | Cualitativa ordinal. Dicotómica | Presente o Ausente |
| Úlcera duodenal | Interrupción del epitelio superficial de la mucosa del duodeno que puede extenderse hasta la muscular de la mucosa. | Interrupción del epitelio superficial de la mucosa del duodeno que puede extenderse hasta la muscular de la mucosa. | Cualitativa ordinal | Presente o Ausente |
| Cantidad de Hp en la biopsia gástrica | Presencia de una bacteria baciliforme en la mucosa gástrica | Presencia de una bacteria de forma bacilar en la mucosa gástrica tanto por encima del epitelio superficial como en la luz de las criptas. | Cualitativa ordinal | Presente o Ausente. Presente (+, ++ ó +++) |

E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva utilizando como medida de tendencia central a la media y de dispersión a la desviación estándar. También se realizó análisis bivariado de las condiciones poblacionales. Se realizó análisis estratificado por edad y sexo. Se compararon la proporción de los cambios patológicos en los grupos con Hp y sin Hp de las variables cualitativas con χ^2 o prueba exacta de Fisher según corresponda. Mientras que las variables cuantitativas se analizaron con T de Student para grupos independientes. Debido a que se compararon en tablas de 2x3 variables cualitativas buscando una asociación lineal, se

decidió el uso de χ^2 de tendencia lineal (chi-square linear by linear association test). Se calcularon la razón de momios e intervalo de confianza del 95% de los principales hallazgos histológicos.

F. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

I. TÉCNICAS REALIZADAS

En el archivo del Servicio de Patología de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN "Siglo XXI" del IMSS se llevó a cabo la búsqueda de los reportes histopatológicos de los casos diagnosticados entre enero de 2000 a diciembre de 2007 y se seleccionaron aquellos diagnosticados como: 1) gastritis asociada con Hp y 2) gastritis no específica y sin Hp. De cada caso se seleccionaron aquellos que contaban con: 1) biopsia gástrica, 2) biopsia duodenal con corte bien orientado para poder evaluar la relación entre vellosidades y criptas, y 3) bloque de parafina de la biopsia duodenal para llevar a cabo la tinción especial de histoquímica básica: PAS-azul alciano.

De cada uno de los bloques de parafina de la biopsia duodenal se hizo la siguiente tinción de histoquímica: PAS-azul alciano. Una vez obtenidas las laminillas, tanto con HyE como con la tinción especial, se revisaron con microscopía de luz y se buscaron los siguientes cambios histopatológicos: duodenitis crónica: leve, moderada o severa; con o sin actividad; alteración de la relación vellosidad:cripta, como atrofia parcial o total de las vellosidades, hiperplasia de las criptas por aumento en la longitud de la misma con aumento del número de mitosis en su base; aplanamiento o daño de los enterocitos superficiales hasta la pérdida del mismo epitelio; pérdida del borde en cepillo, que se identifica fácilmente en la tinción de PAS-azul alciano, como una línea por encima del epitelio superficial, densamente eosinófila y refringente; conteo de linfocitos intraepiteliales con un valor promedio esperado como normal menor de 1.5 , mismo que se determina al contar el número de linfocitos intraepiteliales en 20 enterocitos de la punta de cinco vellosidades y úlcera duodenal, como

una pérdida de la continuidad inicialmente del epitelio superficial de la mucosa que puede extenderse hasta la muscular de la mucosa.

Para la identificación de la MGD se llevó a cabo la siguiente tinción de histoquímica básica: PAS-azul alciano [PAS: ácido periódico y solución de Schiff para identificar las células mucoproducidas con mucina neutra de origen gástrico (mucina neutra teñida de color rosa a rojo) y azul alciano para identificar las células mucoproducidas con mucina ácida de origen intestinal (mucina ácida teñida de color azul)]. Este método es muy útil porque se tiene como control interno a las células caliciformes intestinales de las criptas.

En aquellos casos en los que se identifique MGD se deberá gradificar como completa, intermedia o incompleta.

En aquellos casos en que se identifique duodenitis crónica se deberá gradificar como leve, moderada o severa y con o sin actividad.

En aquellos casos que presenten úlcera duodenal se intentará identificar la MGD en las zonas adyacentes a la misma.

II. CAPTURA DE LA INFORMACIÓN

Se llevó a cabo en hojas de recolección de datos. Ver Anexo II.

G. ASPECTOS ÉTICOS

En el presente estudio se han revisado las muestras que se toman de estómago y duodeno por medio de biopsia endoscópica, indicada principalmente por dolor abdominal crónico resistente a tratamiento médico; para este procedimiento los familiares del paciente firman una hoja de consentimiento informado y en el Servicio de Patología se revisa dicho material, por lo tanto, esta segunda revisión anatomopatológica no implica ningún riesgo para los pacientes, ya que solo se revisaron las laminillas de las biopsias endoscópicas de estómago y duodeno, además de la tinción especial con PAS-azul alciano. Los datos clínicos

como edad y sexo se obtuvieron de la solicitud de estudio. Se guardó confidencialmente la identidad de cada paciente.

H. FACTIBILIDAD

I. Recursos humanos: El investigador, asesores e histotecnólogo.

II. Recursos materiales: Microscopio óptico convencional profesional con objetivos de 4x, 10x, 40x y 100x. Bloques de parafina de las biopsias, micrótopo para los cortes de los bloques de parafina, laminillas (portaobjetos), cubreobjetos, reactivos para la tinciones de PAS-azul alciano, resina, equipo de computo (computadora) con un programa de hoja de cálculo (Excel), procesador de texto (Word) y para análisis estadístico (SPSS Versión 16.0), impresora, hojas de papel bond, bolígrafos, lápices.

III. Recursos financieros: Fue financiado por el investigador y se utilizaron los recursos materiales disponibles en el servicio de Anatomía Patológica del hospital donde se llevó a cabo la investigación.

RESULTADOS

En el servicio de patología, en un período de ocho años (enero de 2000 a diciembre de 2007), se diagnosticaron como gastritis no específica y asociada a Hp 383 biopsias y de cada uno de estos pacientes se recibió también biopsia duodenal. Tanto los casos como sus controles, por situaciones de factibilidad se empezaron a coleccionar de los años más recientes a los más antiguos, razón por la que una vez completado el tamaño de la muestra calculada para casos y controles (70 y 220 respectivamente), se completaron en 8 años los casos y en cinco los controles. Del total, el 28.2 % (108) de los casos de gastritis, se asociaron con Hp, mientras que en el 71.8 % (275) restantes no hubo tal asociación. Fueron eliminados 20(menos del 10%) lo que coincide de igual manera con lo esperado, 10 de los que se asociaban con Hp y 10 de los no asociados. Se excluyeron 57 casos por alguno de los siguientes motivos: tejido insuficiente para tinciones especiales, ausencia de laminillas o bloques de parafina y tinción especial deficiente. Por lo tanto, el total de casos estudiados fue de 306, 95 asociados con Hp y 211 sin Hp. La frecuencia y densidad de Hp en la biopsia gástrica y la frecuencia de las características histopatológicas se muestran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Frecuencia de los hallazgos histopatológicos de la biopsia gástrica y duodenal.

| CARACTERÍSTICA | n | % |
|---|----------|----------|
| <i>Helicobacter pylori</i> en la biopsia gástrica | | |
| • Ausente | 211 | 69 |
| • Presente (+) | 64 | 20.9 |
| • Presente (++) | 20 | 6.5 |
| • Presente (+++) | 11 | 3.6 |
| Metaplasia gástrica duodenal | | |
| • Ausente | 275 | 89.9 |
| • Incompleta | 20 | 6.5 |
| • Intermedia | 10 | 3.3 |
| • Completa | 1 | 0.3 |
| Duodenitis crónica | | |
| • Ausente | 6 | 2.0 |
| • Leve | 142 | 46.4 |
| • Moderada | 139 | 45.4 |
| • Severa | 19 | 6.2 |
| Actividad de la duodenitis | | |
| • Ausente | 257 | 84 |
| • Presente | 49 | 16 |
| <i>Helicobacter pylori</i> en duodeno | | |
| • Ausente | 300 | 98 |
| • Presente | 6 | 2 |
| Alteración de la relación vellosidad:cripta | | |
| • Ausente | 121 | 39.5 |
| • Presente: Atrofia parcial | 185 | 60.5 |
| Hiperplasia de la cripta | | |
| • Ausente | 124 | 40.5 |
| • Presente | 182 | 59.5 |
| Daño a los enterocitos superficiales | | |
| • Ausente | 229 | 74.8 |
| • Presente | 77 | 25.2 |
| Pérdida del borde en cepillo | | |
| • Ausente | 272 | 88.9 |
| • Presente | 34 | 11.1 |
| Conteo anormal de linfocitos intraepiteliales | | |
| • Ausente | 297 | 97.1 |
| • Presente | 9 | 2.9 |
| Úlcera duodenal | | |
| • Ausente | 295 | 96.4 |
| • Presente | 11 | 3.6 |

No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto al sexo en ninguna de las dos formas de gastritis. Fueron 161 hombres (43 con Hp y 118 sin Hp) y 145 mujeres (47 con Hp y 98 sin Hp).

La edad de los pacientes osciló entre 1 y 16 años, con una media de 8.06 (\pm 4.7 años).

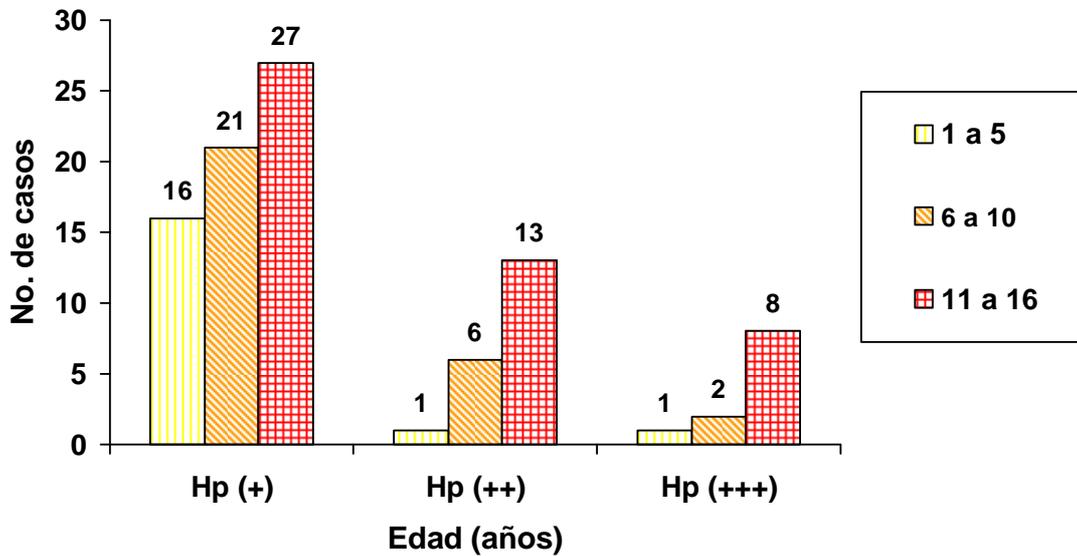
El promedio de edad para los casos con Hp fue de 9.96 (\pm 4.4) años, mientras que para los casos sin Hp fue de 7.2 (\pm 4.6), con una $p < 0.001$. En el cuadro 2 y la gráfica 1 se muestra la relación entre los grupos de edad y la presencia de Hp. ($p < 0.001$); donde se muestra que a mayor edad es mayor la frecuencia de infección por Hp.

Cuadro 2. Relación entre edad y densidad de Hp gástrico.

| Edad (años) | Hp en la biopsia gástrica | | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------|------------|-----------|
| | Ausente / Presente n=211 / n= 95 | Presente (n=95) | | |
| | | + | ++ | +++ |
| | | n=64 | n=20 | n=11 |
| 1 a 5 n=111 (%) | 93 (83.8) / 18 (16.2) | 16 (88.8) | 1 (5.5) | 1 (5.5) |
| 6 a 10 n=91 (%) | 62 (68.1) / 29 (31.9) | 21 (72.4) | 6 (20.68) | 2 (6.89) |
| 11 a 16 n=104 (%) | 56 (53.8) / 48 (46.2) | 27 (56.25) | 13 (27.08) | 8 (16.66) |
| p* | - | 0.001 | 0.001 | 0.001 |

*Chi cuadrada de tendencia lineal

Gráfica 1. Edad y densidad de Hp en la biopsia gástrica



La relación de la gastritis y los hallazgos duodenales (análisis bivariado) conforme a cada una de nuestras variables dependientes, en los casos con Hp se muestran en el cuadro 3. Debido a que en los casos con gastritis asociada a Hp construimos tres subgrupos: 1+, 2++ y 3+++ , con base en la densidad de Hp, y como para cada subgrupo hubo un número diferente de casos. La metaplasia gástrica duodenal y la pérdida del borde en cepillo se presentaron proporcionalmente más en los casos donde la gastritis muestra mayor densidad de Hp ($p < 0.025$) (Figura 1). A diferencia de la alteración de la relación vellosidad:cripta, hiperplasia de la cripta y daño a los enterocitos superficiales, los cuales se presentan con mayor frecuencia en presencia de menor densidad de Hp.

Cuadro 3. Análisis bivariado de los hallazgos duodenales en casos con gastritis por *Helicobacter pylori* (Hp).

| Biopsia duodenal Hallazgos histopatológicos | Sin Hp n=211 n (%) | Biopsia gástrica con Hp (n=95) | | | p* |
|--|--------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|--------------|
| | | + (n=64) n (%) | ++ (n=20) n (%) | +++ (n=11) n (%) | |
| Duodenitis crónica | 205 (97.2) | 64 (67.36) | 20 (21.05) | 11 (11.57) | 0.151 |
| Metaplasia gástrica duodenal (MGD) | 16 (7.5) | 10 (10.52) | 2 (2.1) | 3 (3.15) | 0.025 |
| Actividad de la duodenitis Hp duodenal | 30 (14.2) | 14 (14.7) | 4 (4.21) | 1 (1.05) | 0.536 |
| Alteración de la relación V:C | 0 (0) | 1 (1.05) | 4 (4.21) | 1 (1.05) | 0.000 |
| Hiperplasia de la cripta | 132 (62.6) | 41 (43.15) | 9 (9.47) | 3 (3.15) | 0.025 |
| Daño a los enterocitos superficiales | 81 (38.4) | 23 (24.21) | 3 (3.15) | 0 (0) | 0.003 |
| Perdida del borde en cepillo | 38 (18) | 28 (29.47) | 7 (7.36) | 4 (4.21) | 0.001 |
| Conteo anormal de linfocitos intraepiteliales | 15 (7.1) | 12 (12.63) | 4 (4.21) | 3 (3.15) | 0.001 |
| Úlcera duodenal | 6 (2.8) | 2 (2.1) | 1 (1.05) | 0 (0) | 0.99 |
| | 4 (1.9) | 3 (3.15) | 3 (3.15) | 1 (1.05) | 0.005 |

*p. Chi cuadrada de tendencia lineal.

Aunque en los casos de duodenitis crónica, la actividad parece ser menos frecuente en los casos asociados a Hp con mayor densidad, la diferencia no es estadísticamente significativa (Figuras 2 y 3). Para la variable “conteo anormal de linfocitos intraepiteliales”, la diferencia entre los cuatro subgrupos tampoco es estadísticamente significativa.

La comparación de los hallazgos histopatológicos con la presencia de Hp se muestra en el cuadro 4. Destaca la asociación entre la duodenitis crónica, MGD, daño a los enterocitos superficiales, pérdida del borde en cepillo y úlcera duodenal con la presencia de Hp en la biopsia gástrica, presentando una mayor asociación la úlcera duodenal.

Al analizar la asociación entre la duodenitis crónica como leve, moderada o severa y Hp gástrico se encontró que a medida que aumenta la intensidad de la inflamación es mayor la asociación con Hp pero no fue significativa ($p = 0.086$), mientras que la asociación entre la MGD como incompleta, intermedia o completa y Hp gástrico se encontró que a medida que aumenta el grado de metaplasia la asociación con Hp alcanza el 100% siendo significativa ($p = 0.019$) sin embargo esto se presentó solo en un caso (Cuadro 5).

La duodenitis crónica mostró relación directa con la hiperplasia de la cripta, sin embargo, no fue significativa al evaluar la intensidad de la inflamación. La gradificación de la MGD no mostró asociación con la intensidad de la inflamación en el duodeno ($p = 0.078$).

La hiperplasia de la cripta no se presentó en los seis casos con Hp en el duodeno ($p = 0.070$) y lo mismo sucedió con la úlcera duodenal ($p = 0.633$) y la MGD ($p = 0.407$). La MGD reconocida por algunos autores como una lesión que predispone a la úlcera duodenal, en este estudio se presentó solo en un caso ($p = 0.907$).

Cuadro 4. Análisis de los cambios histopatológicos del duodeno en niños con gastritis con y sin asociación a Hp.

| Gastritis | Hallazgos histopatológicos en la biopsia duodenal (%) | | | | | | | | | |
|------------------------|---|--------------|--------------|------------|---------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| | DC | MGD | Act D | Hp D | AR V:C | HC | DES | PBC | CALIE | UD |
| Hp n=95 | 95 (31.6) | 15 (48.4) | 19 (38.8) | 6 (100) | 53 (28.6) | 26 (24.2) | 39 (50.6) | 19 (55.8) | 3 (33.3) | 7 (63.6) |
| Sin Hp n=211 | 205 (68.4) | 16 (51.6) | 30 (61.2) | 0 (0) | 132 (71.4) | 81 (75.8) | 38 (49.4) | 15 (44.2) | 6 (66.7) | 4 (36.4) |
| OR | 1.4 | 2.2 | 1.5 | 0.29 | .755 | 0.6 | 3.17 | 3.26 | 1.114 | 4.116 |
| IC | 1.3-1.5 | 1.07-4.8 | 0.8 – 2.84 | 0.24-0.35 | 0.46-1.23 | 0.35-1.02 | 1.85-5.43 | 1.57-6.75 | 0.27-4.55 | 1.17-14.4 |
| p* | 0.034 | 0.028 | 0.2 | 0.001** | 0.26 | 0.061 | 0.001 | 0.001 | 0.881** | 0.018** |

Hp, *Helicobacter pylori*; OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; DC, duodenitis crónica; MGD, metaplasia gástrica duodenal; Act D, actividad de la duodenitis; HpD, *Helicobacter pylori* duodenal; AR V:C, alteración de la relación vellosidad:cripta; HC, hiperplasia de la cripta; DES, daño a los enterocitos superficiales; PBC, pérdida del borde en cepillo; CALIE, conteo anormal de linfocitos intraepiteliales; UD, úlcera duodenal.

*p. Chi cuadrada.

**p. Prueba exacta de Fisher (frecuencia esperada menor de 5).

Cuadro 5. Asociación entre la duodenitis crónica por intensidad, la MGD por grado y Hp gástrico

| Gastritis | Hallazgos histopatológicos en la biopsia duodenal | | | | | | | | | |
|---------------------------|---|----------------|---------------|--------------|-------|---------------|--------------|-------------|-------------|-------|
| | Duodenitis crónica | | | | | MGD** | | | | |
| | Ausente | Leve | Moderada | Severa | p* | Ausente | Incompleta | Intermedia | Completa | p* |
| Hp*** n=95(%) | 0 (0) | 41 (43.15) | 46 (48.42) | 8 (8.42) | 0.086 | 80 (84.21) | 9 (9.47) | 5 (5.26) | 1 (1.05) | 0.019 |
| Sin Hp n=211(%) | 6 (2.84) | 101 (47.86) | 93 (44.07) | 11 (5.21) | | 195 (92.4) | 11 (5.21) | 5 (2.36) | 0 (0) | |

*p. Chi cuadrada de tendencia lineal.

** MGD: Metaplasia gástrica duodenal.

*** Hp: *Helicobacter pylori*

DISCUSIÓN

Con el propósito de precisar con que frecuencia ocurren cambios duodenales en niños de nuestro medio con infección gástrica por Hp y en que consisten dichos cambios, hemos revisado 95 biopsias duodenales de casos de niños entre 1 a 16 años de edad con gastritis por Hp y las hemos comparado con 211 casos similares en cuanto edad y sexo, de niños sin gastritis por Hp.

La biopsia duodenal es un procedimiento de rutina en niños sometidos a estudio endoscópico de tubo digestivo proximal, indicado por dolor abdominal crónico resistente al tratamiento médico. En este estudio, los hallazgos principales de dicha biopsia fueron los siguientes: todos los casos con gastritis por Hp tuvieron algún grado de duodenitis crónica, con una diferencia estadísticamente significativa, como se muestra en el cuadro 3 ($p < 0.035$), con respecto a los casos de gastritis no específica o sin Hp. Ésta diferencia en porcentaje parece mínima: 100 % y 97.2 % para los casos de gastritis por Hp y gastritis sin Hp, respectivamente, lo que podría explicarse porque los criterios morfológicos para el diagnóstico de duodenitis crónica, sobre todo cuando es leve, como ocurrió en la mayoría de nuestros casos (46.4 %), tanto si la gastritis se asocia o no con Hp, son sutiles y se pueden sobrediagnosticar. Es notable que entre nuestros casos el porcentaje de duodenitis es muy alto (98 %), comparándolo con lo reportado por otros autores (cuadro 6)^{4, 6, 10} sobre todo con el 6.08 % reportado por Gormally, et al.⁶, lo que podría explicarse porque los criterios que se usan para el diagnóstico de duodenitis no están bien definidos; así, ellos sólo la diagnostican cuando encuentran neutrófilos en la lámina propia, las criptas o el epitelio superficial, además de aumento en la densidad de células mononucleares; mientras que nosotros relacionamos la presencia de neutrófilos sólo con lo que se conoce como actividad de la duodenitis (Serra S, et al.)¹⁵. Sin embargo, cuando analizamos la relación que existe entre el tipo de gastritis y la intensidad de la duodenitis, es claro que entre los casos de

gastritis por Hp, el porcentaje de casos con duodenitis severa –difícil de maldiagnosticar– es mayor, mientras que ocurre lo inverso en los casos de duodenitis asociada a gastritis sin Hp. (Cuadro 3) Por lo tanto, es explicable el hallazgo entre nuestros casos de úlcera duodenal, significativamente mayor en los casos con gastritis por Hp ($p < 0.018$). Al comparar nuestra serie con otros de características similares notamos que el porcentaje de pacientes con duodenitis y úlcera duodenal es mucho menor ^{4, 6}. Sólo en seis de nuestros casos con Hp gástrico se encontró Hp duodenal, y la relación entre éstos y la presencia de úlcera duodenal no fue significativa ($p = 0.633$).

En nuestra serie, sólo el 4.2 % de los casos con gastritis por Hp fueron de 1 año de edad. En todos éstos la densidad de Hp fue sólo de una cruz. De la misma manera que Calva R, et al. ¹ mostraron en niños mexicanos, entre nuestros casos, a mayor edad es mayor el número de pacientes con gastritis asociada con Hp, como se muestra en el cuadro 1 ($p < 0.001$). También se ha referido que conforme aumenta la edad, es mayor la densidad de Hp en antro gástrico (Grafica 1).

Desafortunadamente el cuadro clínico de gastritis asociada a Hp no es característico y las complicaciones pueden ser tan graves como la úlcera duodenal. En México se han hecho varios estudios para estimar la prevalencia de Hp en niños ^{1, 2} y en concordancia con lo referido en la literatura se ha demostrado que existe una relación directa entre el nivel socioeconómico bajo y la mayor frecuencia de colonización gástrica por Hp. Sin embargo, a pesar de que la biopsia duodenal en nuestro medio, de la misma manera como se refiere por Van Berris E., et al. es un procedimiento de rutina en niños que son sometidos a endoscopia del tracto gastrointestinal superior, principalmente por dolor abdominal crónico, hasta la fecha, no se ha informado que se haga la tinción de histoquímica básica (PAS-azul anciano) que se recomienda para identificar metaplasia gástrica duodenal, misma que de otra manera pasa inadvertida, y cuando esto ocurre, se realicen tinciones para identificar Hp duodenal,

por lo que esperamos que después de éste estudio estos sean procedimientos de rutina ya que aquí se corrobora que existe una relación significativa no sólo entre la presencia de Hp y la MGD ($p < 0.025$), sino también entre el grado de metaplasia y la densidad de Hp, donde a mayor densidad (tres cruces) mayor porcentaje de casos (27.27 %). Sin embargo, la presencia de Hp no es indispensable para que exista metaplasia gástrica en el duodeno ya que aunque en mucho menor porcentaje (7.5 %), también la encontramos en los casos de gastritis sin Hp. Junto con la metaplasia gástrica, el daño a los enterocitos superficiales ($p < 0.001$) y la pérdida del borde en cepillo ($p < 0.001$) fueron significativamente más frecuentes en los casos de duodenitis crónica asociada con gastritis por Hp, o dicho de otra manera, esto significa que estos tres cambios: metaplasia gástrica duodenal, daño al enterocito superficial y la pérdida del borde en cepillo siempre van de la mano. A diferencia de lo que ocurre con respecto a la actividad de la duodenitis, pérdida de la relación vellosidad cripta, hiperplasia de la cripta y el conteo anormal de linfocitos intraepiteliales en los que no hay una relación significativa entre su presencia y el tipo de gastritis. Aunque se ha propuesto que el desarrollo de duodenitis sigue a la colonización del epitelio duodenal metaplásico por Hp ¹⁵, es difícil apoyar esta propuesta con base en lo que hemos observado, primero porque todos nuestros casos con MGD ya los encontramos asociados con duodenitis y en segundo lugar, porque sólo cuando la MGD es completa podríamos sugerir asociación con Hp. Por otro lado se ha propuesto que la presencia de epitelio gástrico en el duodeno no es precisamente un cambio protector o metaplasia sino una condición congénita o ectopia ⁴. Sin embargo, se requiere de otro tipo de estudios para demostrar que en la patogenia de la duodenitis asociada con gastritis por Hp e idiopática la presencia de epitelio gástrico duodenal es causa y no consecuencia. Aunque es definitivamente claro que su presencia tienen una íntima relación con la úlcera duodenal, pero que además se requiere de un tiempo de evolución considerable entre ambas asociaciones, por lo que es fundamental

identificarla en la edad pediátrica y para ello, hasta ahora, solo se cuenta con la biopsia duodenal, que debería ser indispensable en los niños con dolor abdominal crónico.

Con lo que hemos observado en éste análisis comparativo, entre casos de duodenitis crónica asociada con gastritis por Hp e idiopática o sin Hp, podemos concluir que es necesario continuar usando como procedimiento de rutina la biopsia duodenal, ya que sólo por medio de ella se reconoce patología no sospechada en pacientes asintomáticos, como la MGD, independientemente de cual sea el motivo para la realización de la misma. Además, debe usarse también de manera rutinaria para identificar metaplasia gástrica, la histoquímica con PAS-azul-alciano u otro procedimiento sencillo ya referido que consiste en ver la laminilla de la biopsia duodenal teñida con Hematoxilina y Eosina (HyE) con un microscopio de luz ultravioleta, lo que permite identificar fácilmente las zonas de MGD debido a que autofluorescen eligiéndose el procedimiento más factible para cada hospital y de esa manera contribuir con un diagnóstico más preciso en los casos de duodenitis crónica que presenten lo que se ha considerado como el principal factor de riesgo para el desarrollo de úlcera duodenal en niños, la presencia de MGD asociada a la presencia de Hp.

En el cuadro seis se comparan los hallazgos histopatológicos de nuestros casos con las únicas tres series semejantes encontradas ^{4, 6, 10}. La más reciente de ellas data de 11 años, la nuestra cuenta con el mayor número de casos.

El siguiente paso en este estudio sería dar seguimiento a los 31 pacientes con MGD y correlacionar los hallazgos anatomopatológicos con los datos clínicos, y de esa manera contribuir a la calidad en la atención de cada uno de esos niños con base en una vigilancia más estrecha por ser portadores de uno de los factores de riesgo mas relacionado para el desarrollo de úlcera duodenal, la MGD.

También como resultados de nuestros hallazgos, se podría buscar en los casos de autopsia pediátricos la presencia de MGD y se esa manera tener mayores puntos de

comparación para relacionarlos con la patogenia, ya sea que se trate tanto de un mecanismo de defensa como de una condición congénita o de ambos.

Es necesario que se informe a los patólogos con precisión los hallazgos endoscópicos y el sitio de toma de la biopsia para poder establecer una correlación clínico-patológica adecuada.

CONCLUSIONES

Los hallazgos histopatológicos más frecuentes en el duodeno en niños con gastritis crónica por Hp fueron: La duodenitis crónica, MGD, el daño a los enterocitos superficiales y la pérdida del borde en cepillo.

Existe una asociación entre la densidad de Hp gástrico y los hallazgos histopatológicos del duodeno como son la MGD, la alteración de la relación vellosidad:cripta, hiperplasia de la cripta, daño a los enterocitos superficiales, pérdida del borde en cepillo, úlcera duodenal y presencia de Hp en el duodeno.

En un país como el nuestro donde la prevalencia de colonización gástrica por Hp es alta en la edad pediátrica y donde los procedimientos de diagnóstico no invasivos con alta sensibilidad y especificidad para duodenitis no se encuentran disponibles, con base en nuestros hallazgos, consideramos que la biopsia duodenal debe seguir siendo un procedimiento de rutina en los niños que son sometidos a estudio endoscópico del tracto gastrointestinal superior, independientemente de la indicación para el mismo, ya que sólo por medio de ella se reconocen alteraciones anatomopatológicas no sospechadas clínicamente, por ejemplo, la MGD. Idealmente la muestra debe estar bien orientada, tarea que corresponde a los clínicos, para que se pueda evaluar, de manera adecuada, uno de los parámetros mas importantes para duodenitis crónica, que es la relación vellosidad-cripta y además eliminar el menor número de casos posible al momento de la evaluación.

En los casos de gastritis por Hp hay una relación directa entre la edad y la densidad del microorganismo. La misma relación se presenta entre la presencia de Hp y la MGD.

En los pacientes que son sometidos a estudio endoscópico del tracto gastrointestinal superior, independientemente de la indicación, la biopsia duodenal es el único procedimiento que permite hacer el diagnóstico de MGD, misma que aunque ocurrió sólo en el 10 % de todos nuestros casos se considera como el factor de riesgo más importante para el desarrollo

de úlcera duodenal, por lo tanto, es necesario hacer estudios de seguimiento a los pacientes que presentaron dicha asociación con vigilancia posterior al tratamiento.

Cuadro 6. Comparación de las diferentes series para los principales hallazgos histopatológicos en la biopsia duodenal de niños con gastritis asociada a Hp.

| Autor | N°. casos | Sexo H:M | Edad (media) (±) | Hp | Duodenitis (%) | MGD (%) | | Úlcera (%) |
|-----------------------------------|-----------|----------|-------------------|-----------|----------------|----------|-----------|------------|
| | | | | | | Hp | Sin Hp | |
| Shabib SM, et al. (4) 1994 | 64 | 2.1:1 | 13.3 (± 3.4) | 31 | 26 (40.6) | 13 (42) | 1 (3) | 19 (29) |
| Gormally SM, et al. (6) 1996 | 148 | 1.2:1 | 8.8 (0.3-17.7) | 25 (17 %) | 9 (6.08) | 11 (44) | 23 (19) | 7 (4.7) |
| Elitsur Y, et al. (10) 1997 | 173 | 0.88:1 | 11.1 (± 4.5) | 60 (34.6) | 19 (11) | 7 (12) | 16 (14.1) | 0 |
| Delgado A, et al. 2008 | 306 | 1.1:1 | 8.08 (± 4.7) | 95 (31) | 300 (98) | 15(15.7) | 16 (7.5) | 11 (3.6) |

BIBLIOGRAFÍA

1. Calva RR, Luna AJJ, Lagunas YB, Rivera DME, Calva CD, Santos ME. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in three populations of children in Puebla, México. *Rev Gastroenterol Mex* 2006; 71: 440-5.
2. Torres J. Epidemiologic and clinical aspects of *Helicobacter pylori* infection in children. *Rev Gastroenterol Mex* 2000; 65 (Suppl 2):13-9.
3. Hong K, Tae WN, Seoung YB, Ki SCh. Nodular Gastritis and Pathologic Findings in Children and Young Adults with *Helicobacter pylori* Infection. *Yonsei Medical Journal* 2007; 48: 240-46.
4. Shabib SM, Cutz E, Drumm B, Sherman PM. Association of gastric metaplasia and duodenitis with *Helicobacter pylori* infection in children. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:188-91.
5. Sinagh M, Prasad KN, Yachha SK, Saxena A, Krishnani N. *Helicobacter pylori* infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100:227-33.
6. Gormally SM, Kierce BM, Daly LE, Bourke B, Carroll R, Durnin MT, et al. Gastric metaplasia and duodenal ulcer disease in children infected by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38:513-17.
7. Wallis CMC, Crespo A. *Helicobacter pylori* infection in pediatric population: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Fetal Pediatr Pathol* 2004; 23:11-28.
8. Joós A, Németh A, Zsolnay G, Kövári E, Papp J. *Helicobacter pylori* in benign gastroduodenal disease. *Ov Hetil* 1995; 136:709-12.
9. Mittal SK, Mathew JL. *Helicobacter pylori* infection in children: a review. *Trop Gastroenterol* 2003; 24:106-15.
10. Elitsur Y, Yahav J. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter*. 2005; 10:47-53.

11. Rotimi O, Cairns A, Gray S, Moayyedi P, Dixon MF. Histological identification of *Helicobacter pylori*: comparison of staining methods. *J Clin Pathol* 2000; 53:756-59.
12. Hui PK, Chan WY, Cheung PS, Chan JK, Ng CS. Pathologic changes of gastric mucosa colonized by *Helicobacter pylori*. *Hum Pathol* 1992; 23:548-56.
13. Chen XY, Lui WZ, Shi Y, Zhang DZ, Xiao SD, Tytgat GN. *Helicobacter pylori* associated gastric diseases and lymphoid tissue hyperplasia in gastric antral mucosa. *J Clin Pathol* 2002; 55:133-7.
14. Harris AW, Walker MM, Smolka A, Waller JM, Baron JH, Misiewicz JJ. Parietal cells in the duodenal bulb and their relation to *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 1996; 49:309-12.
15. Serra S, Jani PA. An approach to duodenal biopsies. *J Clin Pathol* 2006; 59:1133-50.
16. Harris AW, Gummert PA, Walter MM, Misiewicz JJ, Baron JH. Relation between gastric acid output, *Helicobacter pylori*, and gastric metaplasia in the duodenal bulb. *Gut* 1996; 39:513-20.
17. Harris AW, Gummert PA, Walter MM, Misiewicz JJ, Baron JH. Relation between gastric acid output, *Helicobacter pylori*, and gastric metaplasia in the duodenal bulb. *Gut* 1996; 39:513-20.
18. Shaoul R, Marcon P, Okada Y, Cutz E, Forstner G. The pathogenesis of duodenal gastric metaplasia: the role of local goblet cell transformation. *Gut* 2000; 46:632-38.
19. Kikuchi S, Dore MP. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2005; 10:1-4
20. Van Berra EH, Einerhard AW, Tamini JA, Heymans HS, Dekker J, Buller HA. Pediatric duodenal biopsies: mucosal morphology and glycohydrolase expression do not change along the duodenum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:186-93.

21. Rubio CA. A simple method to demonstrate duodenal gastric metaplasia. J Clin Pathol
2002; 55:520-23.

ANEXO I

FIGURAS

Figura 1. (A). Metaplasia gástrica duodenal. En la punta de una vellosidad hay grupo de enterocitos (encerrados en un rectángulo negro) en cuyo vértice hay material PAS positivo delimitado por enterocitos normales y células caliciformes azul alciano positivas. Además las células metaplásicas han perdido su borde en cepillo. En la lámina propia predominan las células plasmáticas (Tinción de PAS-azul anciano a 5 x). (B) El recuadro corresponde a la punta de la vellosidad con metaplasia gástrica (40 x). (C) Biopsia de antro gástrico donde se muestra el epitelio superficial con la misma afinidad tintorial que la de las células metaplásicas del recuadro B (Positivas para la tinción de PAS). (Tinción de PAS-azul a 20 x).

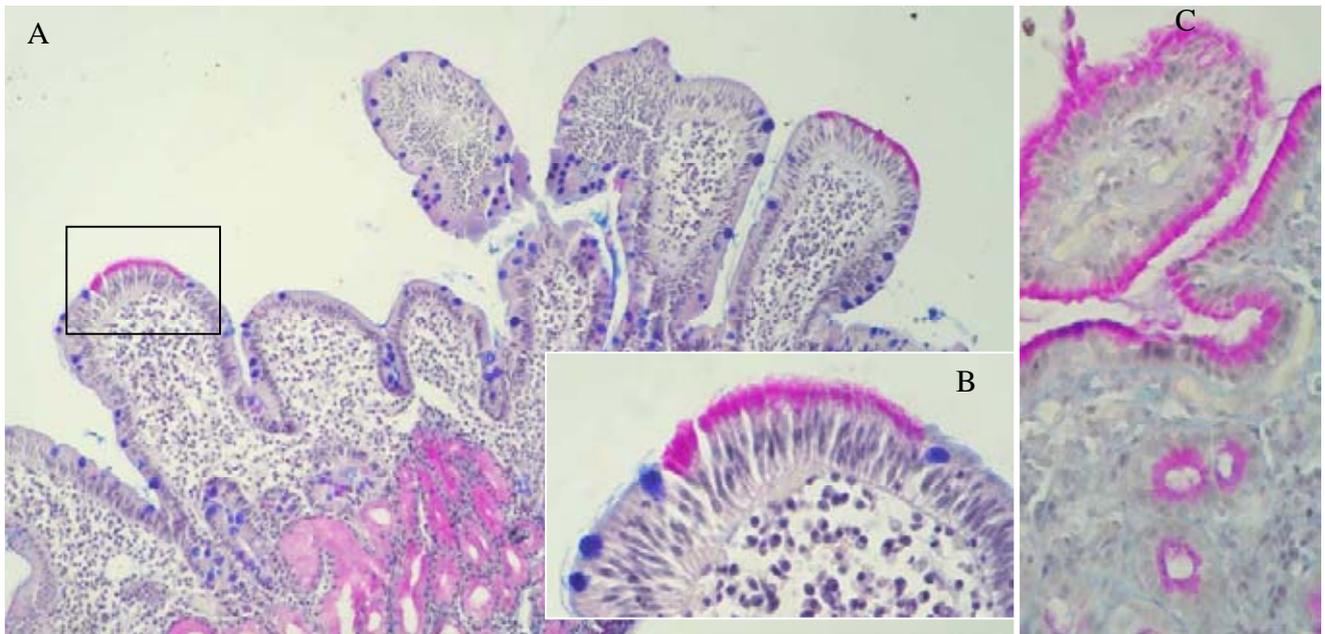


Figura 2. PAS-azul alciano. Duodenitis crónica severa. Hay aplanamiento acentuado de la vellosidades y elongación de las criptas (5 x).

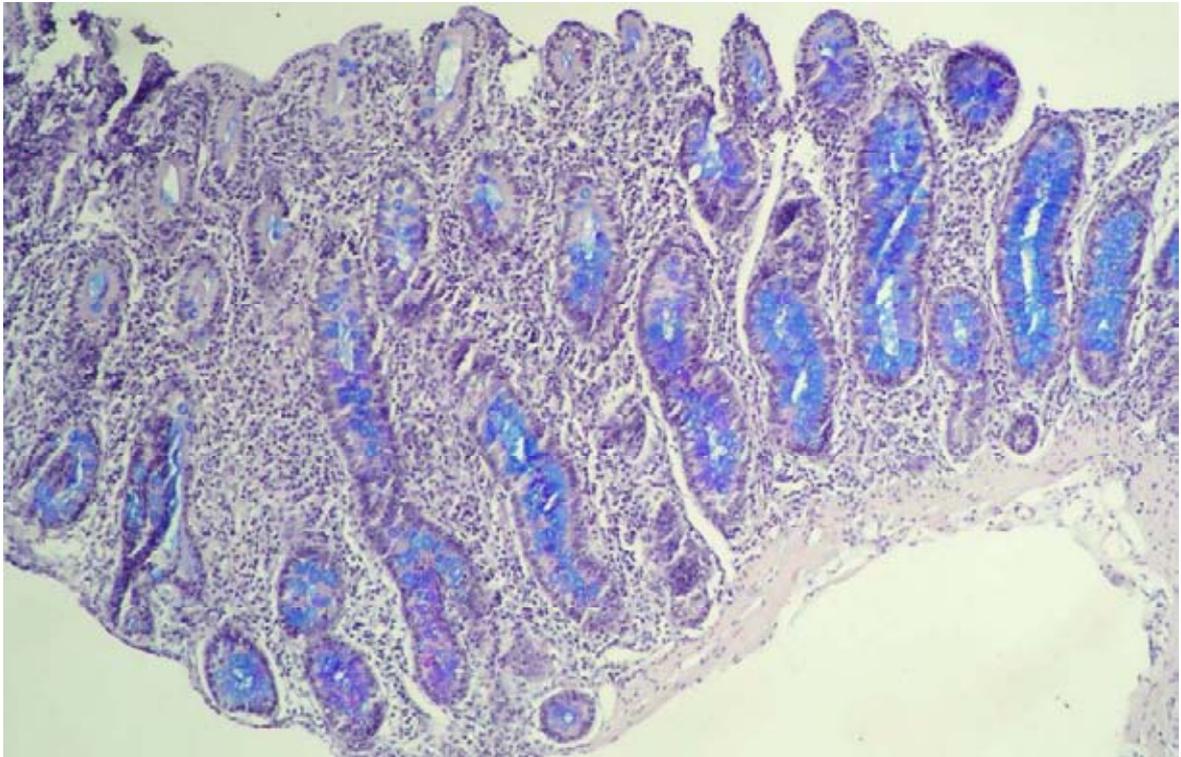
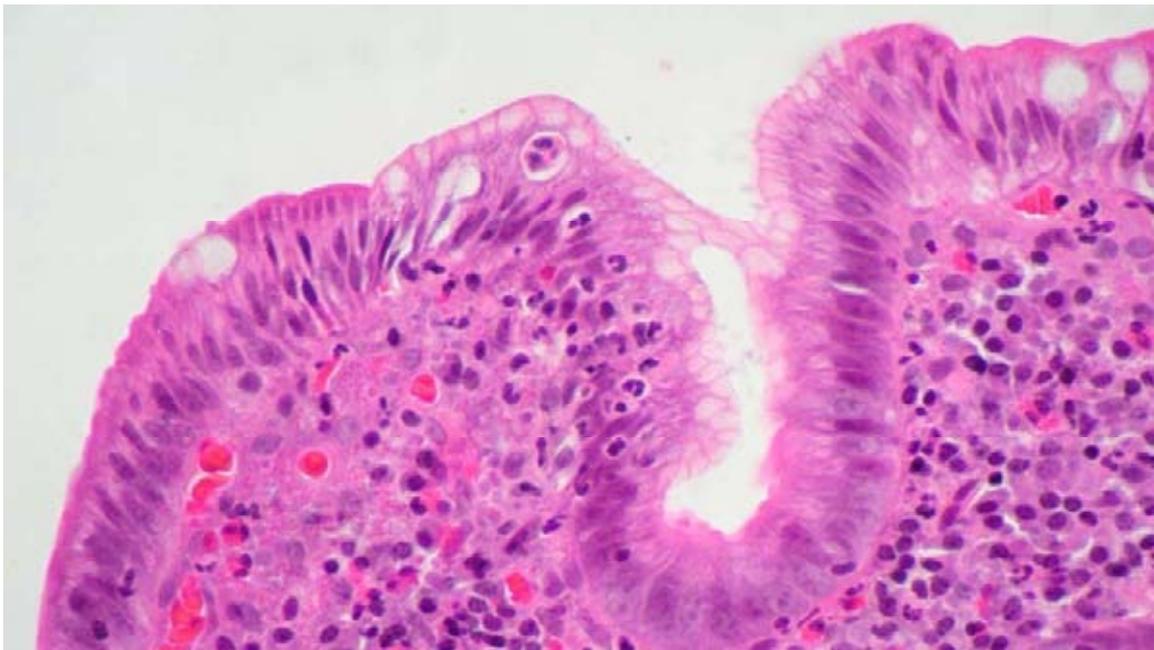


Figura 3. Actividad de la duodenitis. La invasión polimorfonuclear intensa está asociada con degeneración epitelial caracterizada por vacuolización citoplasmática y edema intercelular (HyE a 20 x).



ANEXO II
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de PQ (Número asignado en el servicio de Anatomía Patológica):

Apellido Paterno-Apellido Materno-Nombre(s):

Número de Seguridad Social:

Edad (Años/Meses):

Sexo o Género (Masculino (M) o Femenino (F)):

Diagnóstico histopatológico de la biopsia gástrica (Marcar una opción con una "X")

Gastritis por *Helicobacter pylori*:

Gastritis sin *Helicobacter pylori*:

Metaplasia gástrica duodenal (Marcar una opción con una "X").

Completa:

Intermedia:

Incompleta:

Duodenitis crónica (Marcar una opción con una "X").

Leve:

Moderada:

Severa:

Actividad de la duodenitis (Marcar una opción con una "X").

Con actividad:

Sin actividad:

Presencia de *Helicobacter pylori* en la biopsia duodenal (Marcar una opción con una "X").

Presente:

Ausente:

Alteración de la relación vellosidad:cripta (Marcar una opción con una "X").

Presente:

Ausente:

Hiperplasia de la cripta (Marcar una opción con una "X").

Presente:

Ausente:

Aplanamiento o daño de los enterocitos superficiales (Marcar una opción con una "X").

Presente:

Ausente:

Pérdida del borde en cepillo (Marcar una opción con una "X").

Presente:

Ausente:

Conteo anormal de linfocitos intraepiteliales en el epitelio superficial (Marcar una opción con una "X").

Presente:

Ausente:

Úlcera duodenal (Marcar una opción con una "X").

Presente:

Ausente:

Cantidad de Hp en la biopsia gástrica (Marcar una opción con una "X").

Presente: (Señalar la cantidad con +, ++ ó +++)

Ausente:

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Sr. José Alberto Castillo Naranjo, histotecnólogo del Servicio de Patología de la UMAE Hospital de Pediatría del CMN "Siglo XXI" del IMSS, por su valiosa colaboración en la realización de las tinciones especiales.