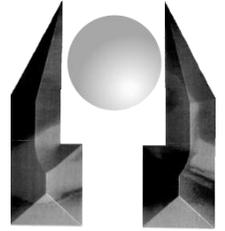


[Escribir texto]



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**“ PREVALENCIA DE LA INFECCION POR *HELICOBACTER PYLORI* EN PACIENTES
REFERIDOS AL SERVICIO DE ENDOSCOPIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO”**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN

GASTROENTEROLOGÍA

PRESENTA:
DRA. GLORIA YVONNE BADILLO VÁZQUEZ

ASESORES:
DRA. MARIA ESTHER GUTIERREZ DIAZ CEBALLOS
DR. VICTOR ANTONIO GARCIA GUERRERO



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.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis antes que nada a Dios por permitirme cumplir mis sueños.

A mi abuelo Francisco que con sus enseñanzas, su amor incondicional, su fuerza y esperanza constante de que lo lograría; ya desde hace muchos años me había mostrado el camino.

A mi madre Gloria, ya que sin su apoyo constante no lo hubiera logrado.

Gracias Darinel por guiarme en este trabajo, por tu paciencia y entusiasmo.

Gracias a mis mejores amigas Gretel, Jaqueline y Dennisse por creer en mí.

Gracias al Dr. Abdo, Dr. Perez Torres, Dr. Garcia, Dra Gutierrez por creer en que este proyecto se podía lograr.

No terminaría de enumerar a todas aquellas personas de de manera directa o indirecta participaron en la realización de esta tesis. También a aquellas personas que no creía que esto se pudiera lograr y que de cierta manera sin quererlo me impulsaron a llegar hasta el fin.

Pero por sobre todas las cosas agradezco a Gabriel por estar siempre tan cerca de mí que es imposible no darme cuenta de su constante intervención en mi vida.

En efecto la vida se trata de conectar puntos, hoy me doy cuenta de todas aquellas conexiones que hice en el pasado y que me han permitido estar aquí y ahora en este momento especial en mi vida.

[Escribir texto]

ÍNDICE

	PÁGINA
I. Portada	1
II. Dedicatoria	2
III. Índice	3
IV. Introducción	4
V. Planteamiento del Problema y Justificación	28
VI. Objetivos	29
VII. Metodología	29
VIII. Resultados	32
IX. Discusión	34
X. Conclusiones	36
XI. Referencias	37

[Escribir texto]

PREVALENCIA DE INFECCION POR *HELICOBACTER PYLORI* EN PACIENTES REFERIDOS AL SERVICIO DE ENDOSCOPIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

INTRODUCCION:

Los microorganismos gástricos han sido observados desde hace mas de 100 años. En 1892 Bizzozero,¹ reconocido anatomista de Turín, describió por primera vez especies de *Helicobacter* en el estómago de mamíferos al encontrar espiroquetas en las glándulas gástricas de perros e incluso, en los canalículos de las células parietales.

Lo más probable es que esos microorganismos sean *Helicobacter* de la especie *Helicobacter felis*, *Helicobacter canis* o *Helicobacter heilmannii* (inicialmente, llamado *Gastropirillumhominis*).²⁻⁵

Por su semejanza con bacterias patógenas del género *Campylobacter*, que también se encuentran en el aparato gastrointestinal, llamaron al nuevo microorganismo *Campylobacter pyloridis* o *pylori*, posteriormente se encontró que no era clasificable dentro de este género y se ubicó en un nuevo género con el término de *Helicobacter*.

Pero su asociación con la presencia de gastritis fue reconocida hasta los 70s.

En 1984 Robin Warren y Barry Marshall consiguieron, accidentalmente cultivar *Helicobacter pylori*. Ellos sospechaban que el origen de muchos casos de gastritis y úlceras estomacales eran causados por esta bacteria y para demostrarlo, Marshall bebió un cultivo bacteriano y en algunos días desarrolló gastritis y de esa manera pudo aislar la bacteria de su estómago.⁶

En 1994 se efectuó una conferencia consensus por los Institutos Nacionales de Salud, donde *H. pylori* (*Helicobacter 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, declaró que *H. pylori* es un cancerígeno en humanos.

[Escribir texto]

En el 2005 Warren y Marshall recibieron el premio nobel de Medicina y Fisiología, dando con esto mayor reconocimiento a sus investigaciones iniciales.

La infección por *H. pylori* es la principal causa de gastritis crónica, de úlceras pépticas gastroduodenales y de adenocarcinoma gástrico.^{7,8} Así mismo, produce linfomas gástrico (MALT), anemia ferropénica⁹ y casi el 50% de los casos de púrpura trombocitopénica idiopática.⁷⁻⁸

EPIDEMIOLOGIA

La infección por *Helicobacter pylori* afecta a más del 50% de la población mundial, sin importar el género, la edad, raza, país, ocupación o nivel socioeconómico.⁹⁻¹¹

Es por ello que su prevalencia varía de acuerdo al país y al tipo de población que se estudie, estimándose que en países desarrollados es del 15-40% y en países en vías de desarrollo oscila entre el 50% y 80%; de igual manera en un mismo país, la frecuencia de esta infección es muy variable, siendo elevada en la población indígena, rural, inmigrante pobre y baja en población urbana y de alto nivel socioeconómico (Tabla 1).⁹⁻¹³

[Escribir texto]

América	Venezuela Ecuador Perú Brasil México EUA	84% 62% 73% 48-84% 66-85% 33-80%
África	Uganda Algeria Congo Sudáfrica Nigeria	87% 79% 79% 86-93% 85%
Oceanía	Australia Población Indígena Población No Indígena	25-35% 60-90%
Asia	Pakistán Arabia Saudita India, Turquía	46% 30-80% 70-80%
Europa	España Francia Bélgica Líbano Inglaterra	36-84% 25% 15% 38% 23%

Tabla 1. Prevalencia de *Helicobacter.pylori* en la población en general.¹⁰

En aquellos países con elevada tasa de infección, la edad de adquisición de *H.pylori* juega un papel relevante, siendo la infancia la edad de la primoinfección (10-80%), conforme avanza la edad aumenta la prevalencia, llegando a un pico máximo alrededor de los 40- 50 años para ir poco a poco en descenso. En cambio en los países donde la infección es poco frecuente, son pocos los casos de *helicobacter* que se encuentran en la niñez (5-10%),

[Escribir texto]

umentando su prevalencia en la edad adulta, para ser relativamente alta en mayores de 50 años.

En la mayoría de los casos cuando se adquiere la infección a edad temprana se encuentran asintomáticos, desarrollando solo en el 20% enfermedad acido-péptica(Tabla 2).¹⁴⁻¹⁶.

América	Venezuela	38%
	Ecuador	63%
	Perú	48%
	Brasil	70%
	Costa Rica	14%
	México	14-48 %
África	Uganda	70%
	Nigeria	11%
Asia	Pakistán	46%
	Arabia Saudita	30-80 %
Europa	España	36-84 %

Tabla 2.Prevalencia de *H.pylori* en población infantil.¹⁶

En México, la encuesta nacional que utilizó serología como método de escrutinio en población abierta mostró una frecuencia global de 66%. Los resultados positivos se incrementaron en proporción directa a la edad y fue mayor de 80% en personas de 26 años o más.

La relación entre la infección por *H. pylori* y la úlcera péptica, gástrica o duodenal, el carcinoma gástrico y el linfoma gástrico de tipo B de la zona marginal se ha establecido en numerosos estudios.^{2,8-10} En México, Zúñiga- Noriega y cols. estudiaron la frecuencia de infección por *H. pylori* en 527 enfermos consecutivos (edad promedio= 52 años, 15-89 años). La frecuencia global de infección fue de 50.9% y varió de acuerdo al diagnóstico

[Escribir texto]

final establecido: 51.3% en dispepsia funcional, 58.3% en úlcera péptica y 39.6% en cáncer gástrico.¹⁷

Dos son comunicaciones personales y la tercera corresponde a un estudio de Bosques-Padilla y cols. que analizaron la utilidad de diferentes métodos de diagnóstico en 261 sujetos que fueron enviados para estudio endoscópico en el Hospital Universitario "José Eleuterio González" de la ciudad de Monterrey, NL. La prevalencia de infección en el grupo total fue de 67.8%. De los 177 sujetos infectados, 90 (50.8%) mostraron serología positiva para el antígeno CagA. *H. pylori* CagA+ fue encontrado en 77.8% de personas con úlcera péptica y en 43.2% de enfermos con dispepsia funcional.¹⁸

La población infantil también es afectada, incluso desde muy temprana edad, así lo demuestra un estudio realizado en el estado de Morelos donde al 5.5% de los lactantes se les detectó la infección. En Puebla, un estudio con población en edad escolar mostró que la infección es más prevalente en niños con nivel socioeconómico bajo y proveniente de un medio rural (24.4% y 18.0%) respecto a una población de nivel socioeconómico alto (2%); así mismo un estudio realizado en Cuernavaca Morelos es adolescentes señala que la prevalencia va en aumento conforme a la edad (del 40.6% entre 11 y 14 años, incrementándose al 59% entre los 18 y 24 años).¹⁴⁻¹⁶

Existen factores de riesgo altamente relacionados con la incidencia de la infección: pobreza, baja escolaridad de los padres y del individuo en general, el hacinamiento (orfanatos, guarderías, familias numerosas), dormir en la misma cama, malos hábitos de higiene, la ingesta de agua proveniente de una red municipal o pozo.

[Escribir texto]

Otros factores de riesgo que han sido asociados a la infección son el sexo masculino, la raza (mayor en latinoamericanos y raza negra que en blancos), la migración, la falta de drenaje o la presencia de fosa séptica, la religión, el tabaquismo y alcoholismo.

En un estudio realizado en Perú se observó que la prevalencia era ligeramente mayor en personas que vivían en la sierra y la altitud mayor a 3.600 mts sobre el nivel del mar se asociaba con mayor número de gastritis crónica y metaplasia gástrica. En España ha sido reportado un aumento de la frecuencia en los trabajadores de la salud en especial los gastroenterólogos y endoscopistas, al igual que los pacientes con endoscopias previas. También se le ha asociado al consumo de vegetales lavados con agua contaminada, la ingesta diaria de café, el bajo consumo de productos lácteos y grasas.^{10,13}

El antro gástrico es el principal reservorio de *H.pylori*, aunque también se ha encontrado en la placa dental, saliva y heces. No se ha identificado un agente transmisor, por lo que se concluye que la vía de transmisión es fecal oral y oral-oral en el hombre.

Debido a la alta endemicidad que muestra la infección en países subdesarrollados la reinfección es la regla, alcanzando cifras desde el 13 hasta el 75%, estimándose en México cercana al 70%, mientras que en los países desarrollados la tasa de reinfección es del 0.5 al 2%.^{9,11,19.}

[Escribir texto]

BACTERIOLOGIA

Microbiología:

Helicobacter pylori es una bacteria Gram negativa de forma espiral, curva de aproximadamente 3.5 micras de longitud y 0.5 micras de ancho. In vitro, es un organismo de crecimiento lento que puede ser cultivado en medios selectivos como agar sangre.

Es Pequeña, de tamaño uniforme, la forma translúcida de sus colonias pueden ser morfológicamente caracterizadas mediante tinción Gram. Posee múltiples flagelos en uno de sus polos (5 a 6) lo que le permite amplia movilidad (Figura 1).(generalidades HP).

Se han descrito algunas formas cocoides de la bacteria; (en algunas ocasiones vistos en los cultivos) que pueden representar una adaptación al medio hostil que la rodea y que le permite sobrevivir por largos periodos de tiempo fuera del hombre; en las heces o agua.²⁰

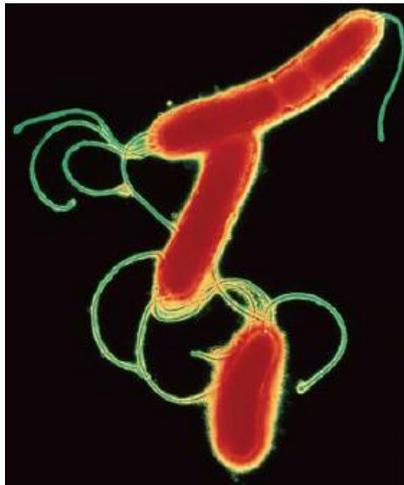


Figura 1. *Helicobacter pylori*⁷

[Escribir texto]

La adaptación de *H.pylori* al medio ácido del estómago lo realiza mediante:

- Ureasa. Hidroliza la urea gástrica para formar amoníaco que contribuye a neutralizar el ácido y forma halo de protección que le permite penetrar en la capa de moco.
- Su forma espiral, los flagelos y las enzimas mucolíticas que produce, le facilitan el paso a través de la capa de moco hacia la superficie del epitelio gástrico.
- *H.pylori* se adhiere a las células epiteliales por medio de un receptor específico., proceso que puede ser modulado por factores del huésped. Algunas personas pueden expresar un mayor número de receptores específicos haciéndolos mas susceptibles a la colonización por esta bacteria. ²¹

PATOGÉNESIS

A pesar de la gran incidencia no todos desarrollan la enfermedad. Al parecer el tipo de cepa bacteriana que coloniza la mucosa gástrica tiene una función determinante en el desarrollo de la enfermedad.

La mucosa gástrica normalmente se encuentra protegida contra la colonización por microorganismos mediante la producción de secreciones ácidas y los movimientos peristálticos. Sin embargo, está provisto de distintos mecanismos que le permiten adaptarse a este nicho ecológico. Dentro de este grupo de características propias se incluye la presencia de flagelos, su motilidad y factores de adherencia, los cuales permiten adherirse a las células epiteliales y evadir la respuesta inmune, estableciendo así una infección persistente. ^{22,23}

[Escribir texto]

En la persona colonizada con *H.pylori* la mayoría de las bacterias se encuentran viviendo libres en la mucosa. Sin embargo, algunas de ellas se adhieren firmemente al epitelio gástrico mediante componentes de la superficie bacteriana (adhesinas y hemaglutininas). La adhesina mejor caracterizada es BabA, una proteína de membrana de 78 kD que presenta características antigénicas similares a las que se observan en los antígenos sanguíneos Lewis B.

Los mecanismos de patogenicidad anteriormente descritos son necesarios para la colonización y sobrevivencia de *H.pylori*. Sin embargo, la diversidad de desenlaces clínicos, es probable que se encuentre relacionada con diferente expresión de proteínas entre las distintas cepas de *H.pylori*. Uno de los primeros fenotipos observados entre las distintas cepas fue la capacidad o incapacidad para producir una citotoxina (VAcA), la cual tiene actividad vacuolizante in vitro sobre las células HeLa. Aproximadamente el 50% de las cepas de *H.pylori* expresan una actividad vacuolizante sobre las células HeLa, sin embargo por la proteína VacA todas poseen el gen vaca. La diferencia en la expresión de este gen es debida a variaciones en la secuencia del mismo.²²⁻²⁴

Las regiones de mayor diversidad se encuentran localizadas en las secuencias de la señal de iniciación (dando lugar a los alelos s1a, a1b, s1c o s2), y en la región media del gen (dando lugar a los alelos tipo m1 o m2).

El segundo fenotipo que presenta variación entre las distintas cepas de *H.pylori* es la producción de CagA, una proteína de alto peso molecular (120 a 140 kD).

[Escribir texto]

Aproximadamente un 60% de las cepas expresan CagA y el gen (*cagA*) que codifica para esta proteína solo se encuentra presente en las cepas capaces de producirla. Existe una fuerte correlación entre la producción de la citotoxina vacuolizante y la presencia de la proteína CagA, sin embargo la expresión de estas dos proteínas es independiente. Recientemente se descubrió que el gen *cagA* forma parte de una isla de DNA de 37kb llamada “isla de patogenicidad *cag*” (*cagPAI*), la cual está compuesta de por lo menos 29 genes.

Varios de los genes presentes en la isla de patogenicidad codifican los componentes de un aparato secretor tipo IV que permite la traslocación de CagA (la proteína que es codificada por el gen *cagA*) dentro de la célula epitelial. Una vez dentro, CagA es fosforilada y unida a SHP2 tirosinofosfatasa, lo cual provoca un aumento en la producción de citoquinas por la célula huésped. Como se describirá más adelante, cepas de CagA + y CagA- difieren considerablemente en su propensión a producir enfermedad.

Respuesta Inmune

H.pylori produce una inflamación gástrica superficial en prácticamente todas las personas colonizadas. Esta respuesta inflamatoria consiste inicialmente de neutrófilos, seguido de linfocitos t y B, células plasmáticas y macrófagos, así como de daño a la célula epitelial. Estas células expresan antígenos clase II del sistema mayor de histocompatibilidad y el epitelio de las personas infectadas niveles elevados de interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). La liberación de estas citoquinas, con excepción de IL-10, produce un aumento en la respuesta inflamatoria mediante la

[Escribir texto]

estimulación de neutrófilos y células T. La IL-8 ha sido especialmente estudiada, ya que es un factor quimotáctil potente, capaz de activar neutrófilos y producir una respuesta inflamatoria aguda. Las cepas de *H.pylori* que son cagA+ inducen una mayor respuesta a IL.8 que las cepas cagA- esta respuesta depende de la activación del factor nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$).²⁴

La infección por *H.pylori* induce una respuesta humoral sistémica y vigorosa. Paradójicamente, esta producción de anticuerpos no con lleva a la erradicación de la bacteria, por el contrario contribuye al daño ocasionado al tejido gástrico. Sin embargo, la demostración de la respuesta inmune humoral sirve como indicador de la presencia de *H.pylori* en las pruebas diagnósticas.

MANIFESTACION CLINICA

La gran mayoría de las personas colonizadas por *H.pylori* nunca desarrollan una enfermedad sintomática. Sin embargo el curso clínico de la infección por *H.pylori* es extremadamente variable y está influenciado por factores tanto del microorganismo como del huésped.

a) Dispepsia No Ulcerosa

El término de dispepsia no ulcerosa incluye un amplio espectro de síntomas gastrointestinales no específicos que afectan del 15 al 40% de la población. El papel de *H.pylori* en su patogénesis es controversial. Diversos estudios serológicos han encontrado prevalencias similares de infección por *H.pylori* en pacientes con o sin dispepsia. Sin

[Escribir texto]

embargo un meta-análisis sugirió un riesgo discretamente elevado dispepsia en los pacientes infectados por *H.pylori* . Estudios preliminares han reportado cierta mejoría en los síntomas de dispepsia tras la erradicación de *H.pylori* , sin embargo esta mejoría ha sido inconstante especialmente a largo plazo. Se desconoce la razón de esta incongruencia en los resultados y actualmente se están llevando a cabo grandes estudios controlados y aleatorizados que podrán resolver esta controversia.²⁵

b) Enfermedad Ácido Péptica

H.pylori es el agente etiológico responsable de la mayor parte de las úlceras duodenales y gástricas. Estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes infectados por *H.pylori* presentan un riesgo por lo menos tres veces mayor a desarrollar úlcera duodenal. Otros estudios han reportado que hasta el 90% de los pacientes con úlcera duodenal, están colonizados por *H.pylori* además, las personas que reciben tratamiento antimicrobiano para erradicar la infección, presentan una reincidencia menor de la enfermedad, que aquellas que fueron tratadas únicamente con antiácidos y los cuales continúan colonizados con *H.pylori*, sin embargo, a pesar de que la mayoría de las úlceras duodenales son atribuibles a *H.pylori* únicamente una minoría de los pacientes colonizados (29%) desarrollarán una úlcera duodenal a lo largo de su vida. Las personas con mayor riesgo son aquellas que desarrollan duodenitis o metaplasia gástrica de la mucosa duodenal como respuesta inflamatoria a la infección. Cofactores ambientales, entre ellos alcohol, cigarro, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y cofactores propios del huésped como sexo masculino, grupo sanguíneo O y factores hereditarios, pueden incrementar el riesgo de desarrollar úlcera.

[Escribir texto]

La fisiopatología exacta de la úlcera duodenal se desconoce. Sin embargo, *H.pylori* juega un papel activo en la fisiología gástrica, afectando principalmente los siguientes mecanismos: defensa de la mucosa, respuesta inflamatoria, producción de gastrina y secreción de ácido y desarrollo de metaplasia gástrica en el duodeno (especialmente en el caso de cepas CagA positivas).

Estudios clínicos similares a los realizados para úlcera duodenal, apoyan el papel de *H.pylori* en el desarrollo de úlceras gástricas. Solo el porcentaje de úlceras gástricas atribuibles a *H.pylori* es menor (85%) que el de las úlceras duodenales (95%).

c) Gastritis

La infección por *H.pylori* puede producir distintos patrones de gastritis, dando como resultado diferentes alteraciones en la fisiología gástrica y por ende diferentes desenlaces clínicos. Está reconocido que existe una interacción bidireccional entre gastritis por *H.pylori* y la fisiología gástrica por *H.pylori* y que esta última puede incrementar la secreción de ácido, disminuirla o no producir cambio alguno. El resultado dependerá de la distribución de la gastritis ya sea en la región antral o en el cuerpo del estómago, así como del grado de atrofia de la mucosa. La siguiente lista muestra la frecuencia aproximada de la localización de *H. pylori* dentro del estómago, en base a la experiencia colectiva de varios investigadores.²⁶

- Antro y el cuerpo - 80 %
- Antro solamente - 8 %
- Sólo cuerpo - 10 %

[Escribir texto]

Los dos primeros patrones son asociadas con el *Helicobacter pylori* y el último patrón se asocia con la infección por la bacteria.

La historia natural de la gastritis antral por *Helicobacter pylori* en fase temprana de la infección implica una participación mínima del cuerpo . Esta etapa se asocia con una respuesta exagerada de gastrina , lo que precipita un aumento en la secreción de ácido, lo suficiente como para causar úlceras duodenales en algunos pacientes .

La gastritis de distribución predominantemente antral, generalmente no se acompaña de ningún grado de atrofia y trae como resultado un incremento en la liberación de gastrina y de la secreción de ácido. Esta distribución es la que presentan los pacientes que desarrollan úlcera duodenal. Por otro lado, una pangastritis atrófica, que involucre tanto cuerpo como antro, traerá como consecuencia una disminución significativa del ácido. Este patrón es observado en los pacientes que desarrollan úlceras gástricas proximales y cáncer gástrico. Sin embargo, la mayoría de los pacientes colonizados por esta bacteria únicamente desarrollan grados leves de atrofia gástrica y la inflamación esta principalmente localizada en el antro, aunque puede extenderse el cuerpo. Este patrón de gastritis no produce ningún cambio significativo en la secreción de ácido.

Trabajos recientes han reportado la utilidad de ciertos marcadores serológicos como indicadores del estado de la mucosa gástrica. Entre los marcadores serológicos destacan la determinación de niveles séricos de pepsinógeno I, pepsinógeno II y gastrina 17. Debido a que el pepsinógeno I es secretado principalmente por las células principales del cuerpo gástrico, la gastrina por las células G del antro, y a que sus niveles están correlacionados

[Escribir texto]

con el número de células principales y G respectivamente, es posible utilizar los niveles séricos de pepsinógeno I y gastrina 17 como herramientas no invasivas para determinar el estatus de la morfología gástrica. Es posible que en el futuro se utilicen estos marcadores de forma rutinaria para detectar pacientes con condiciones premalignas como sería el caso de gastritis atrófica y metaplasia intestinal presente en personas que han estado colonizadas con *H.pylori* por décadas.^{26,27.}

d) Cáncer Gástrico

El cáncer gástrico representa la segunda causa más frecuente de muerte y ocupa el tercer lugar en la prevalencia de cáncer en el humano. Debido a que *H.pylori* produce gastritis y a que la gastritis atrófica puede preceder al cáncer gástrico, existe gran interés en el papel de *H.pylori* en el desarrollo de cáncer gástrico distal.

Mediante estudios epidemiológicos, se ha demostrado que *H.pylori* aumenta el riesgo de desarrollar cáncer gástrico distal y desde 1994 fue clasificado este microorganismo como carcinógeno tipo I.

Se han descrito dos tipos de adenocarcinoma gástrico, cada uno con características epidemiológicas y fisiopatologías distintas. El adenocarcinoma de tipo intestinal usualmente afecta a edades tardías, predomina en hombres y progresa a través de una serie de pasos histológicos bien definidos. El adenocarcinoma gástrico de tipo difuso afecta mas comúnmente a personas jóvenes, afecta por igual a hombres y mujeres y no esta asociado a condiciones premalignas como le metaplasia intestinal. Aunque la colonización por *H.pylori* *aumenta significativamente* el riesgo de desarrollar los dos

[Escribir texto]

subtipos de adenocarcinomas gástricos, el mecanismo involucrado en el desarrollo del tipo intestinal esta mejor caracterizado. Involucra una serie de eventos en donde se observa una transición de una mucosa normal a una gastritis crónica superficial. A su vez, la gastritis crónica superficial dará lugar a atrofia gástrica y metaplasia intestinal, que posteriormente dará origen a displasia y finalmente adenocarcinoma gástrico.

El riesgo de desarrollar cáncer gástrico aumenta de forma exponencial mientras el grado de gastritis atrófica y metaplasia intestinal incrementan. Un paciente con gastritis atrófica multifocal y severa presenta un riesgo 90 veces mayor de desarrollar cáncer gástrico que un sujeto con mucosa gástrica normal. Se estima que un 40% a 50% de los tumores malignos distales del estómago están directamente relacionados con la colonización por *H. pylori* pero se debe reconocer que a pesar de que esta colonización es muy frecuente, el cáncer gástrico comparativamente no lo es. Menos del 1% de las personas colonizadas desarrollaran malignidad a lo largo de su vida. Existen otros factores que influyen en el desarrollo de cáncer gástrico, como lo son la dieta, tipo de cepa de *H.pylori* y la respuesta inflamatoria del huésped.^{27,28}

Como se menciona previamente, una característica muy importante que confiere diferencias en la patogenicidad a *H.pylori* es la presencia de la isla de patogenicidad cag. Cepas de *H.pylori*+ incrementan significativamente el riesgo de desarrollar gastritis severa, gastritis atrófica, enfermedad acido péptica y cáncer gástrico distal, al compararlas con cepas cagA-. Otro gen asociado con carcinogénesis inducida por *H.pylori* es vac a. Cepas que poseen el alelo m1 están más frecuentemente asociadas con la presencia de cáncer gástrico al compararlas con cepas vacAm2.

[Escribir texto]

La expresión de enfermedad en personas colonizadas con *H.pylori* no solo se explica por las diferencias en los factores de virulencia de este microorganismo. La susceptibilidad del individuo colonizado es también importante en la expresión de la enfermedad. Distintos polimorfismos del huésped se encuentran asociados con el desarrollo de enfermedad.

La mayoría de estos polimorfismos se encuentran en los genes implicados en la respuesta inmune. Un ejemplo es la interleucina 1- β (IL1- β), cuyos niveles se encuentran elevados en la mucosa gástrica de individuos con *H.pylori*.

Diversos polimorfismos han sido identificados en la región del promotor de IL-1b afectando la expresión de la proteína, la cual se produce en mayores cantidades y consecuentemente expresando su habilidad para reducir el pH ácido del estómago. Individuos colonizados por *H.pylori* y que aunado presentan un polimorfismo de la región del promotor asociado con mayores niveles de IL-1 β , presentan un riesgo significativamente elevado (mayor a 3.0) de desarrollar hipoclorhidria, atrofia gástrica y adenocarcinoma gástrico, en comparación con individuos que poseen polimorfismos asociados con niveles menores de IL1-b.²⁴

e) Linfoma Gástrico tipo MALT (mucosa-associated lymphoid tissue).

A diferencia del adenocarcinoma gástrico, el maltoma es una entidad poco frecuente. La infección por *H.pylori* aumenta significativamente el riesgo de desarrollar linfoma gástrico tipo MALT y del 72% al 98% de los pacientes con maltoma están colonizados por *H.pylori*. Notablemente, 70% de los maltomas de bajo grado presentan regresión si *H.pylori* es erradicado mediante el uso de antibióticos. En muchos casos, la línea celular monoclonal

[Escribir texto]

incluso se vuelve indetectable, sin embargo si la persona se recontamina con *H.pylori*, el tumor puede recurrir.²⁷

Los tumores de gran tamaño, que involucran capas profundas de la pared gástrica, que involucren ganglios linfáticos o que presenten elementos de alto grado, es menos probable que respondan a la antibioticoterapia. Aun se desconoce la razón por la cual únicamente un número pequeño de pacientes colonizados por *H.pylori* desarrollan este tipo de linfoma.

f) Enfermedad Extragástrica

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se refiere al reflujo del contenido gástrico hacia el esófago, provocando como consecuencia un daño en la mucosa esofágica y/o síntomas de regurgitación y pirosis. Distintos mecanismos fisiopatológicos se han asociado con la presencia de ERGE, entre ellos una relajación anormal y transitoria del esfínter esofágico inferior, motilidad esofágica anormal, presencia de hernia hiatal, entre otros y actualmente se discute la posibilidad de añadir a *H.pylori* a la lista.

La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha, no han podido demostrar una asociación causal entre la infección por *H.pylori* y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Algunos estudios han reportado una prevalencia menor de infección por *H.pylori* en los pacientes con ERGE y han sugerido que *H.pylori* reduce el riesgo de desarrollar esofagitis por reflujo. Otros estudios epidemiológicos no han encontrado asociación alguna entre estas dos condiciones.

[Escribir texto]

Sin embargo en países occidentales se ha observado una disminución en la incidencia de *H.pylori* y patologías asociadas (enfermedad ácido péptica y adenocarcinoma gástrico) y un aumento en la incidencia de ERGE, esofagitis erosiva y adenocarcinoma esofágico. Esta observación ha llevado a la posibilidad de situar a *H.pylori* como el factor inductor de este cambio en la epidemiología. Por tanto, la asociación exacta entre *H.pylori* y ERGE continua siendo un enigma y la erradicación de este agente infeccioso en pacientes con ERGE continua siendo controversial.

Finalmente, *H.pylori* ha sido relacionado con la patogénesis de otras enfermedades extragástricas, entre ellas vasculares (aterosclerosis, cardiopatía isquémica), autoinmunes (síndrome de Sjögren, púrpura de Henoch-Schönlein, tiroiditis autoinmune, enfermedad de Parkinson), dermatológicas (rosácea, urticaria crónica idiopática, alopecia areata), endocrinológicas (diabetes mellitus). Sin embargo hasta la fecha la evidencia es pobre y las asociaciones son controversiales.²⁹

DIAGNÓSTICO

En la práctica actual, las pruebas no invasivas (por ejemplo, la serología o prueba de antígenos en heces) se utiliza generalmente para establecer el diagnóstico de la infección por *H. pylori*.

Un papel importante en el diagnóstico histopatológico de la infección por *H. pylori* en pacientes que toman un IBP, el cual puede reducir la sensibilidad de algunas de las pruebas no invasivas, un efecto que puede ser debido a la actividad antimicrobiana de estos fármacos.³⁰

[Escribir texto]

La infección por *H.pylori* puede ser diagnosticada mediante métodos no invasivos o vía endoscópica con toma de biopsia de la mucosa gástrica. La selección de la prueba apropiada dependerá del contexto clínico de cada paciente.

En el caso de un paciente que será sometido a evaluación endoscópica, la prueba la prueba rápida de la urea (CLO-test) es la primera opción. Esta prueba consiste en poner una biopsia gástrica en un medio que contenga urea. Un indicador de pH confirmará la presencia de ureasa y de *H pylori* si la muestra se pone de color rojo. Esta prueba es rápida, económica y de alta sensibilidad y especificidad (90% y 95% respectivamente) Para confirmar la presencia de la bacteria mediante histología (considerado en muchos casos el estándar e oro), se recomienda la toma de múltiples biopsias tanto de antro como del cuerpo gástrico.

La histopatología también se utiliza para el establecimiento de la gastritis y para la detección de anomalías asociadas, como la metaplasia intestinal y asociado a la mucosa del tejido linfoide (MALT).

La distribución variable de *H. pylori* en el estómago , y el crecimiento atenuados durante el tratamiento con IBP tiene implicaciones para los sitios y el número óptimo de muestras de biopsia que deben obtenerse para establecer el diagnóstico de *Helicobacter pylori*. En un estudio, la combinación de cuatro sitios de la biopsia resultó ser óptimo para la detección de *H. pylori* y la evaluación de la extensión de la gastritis atrófica.^{26]}

[Escribir texto]

Tinción- Aunque a menudo es posible identificar *H. pylori* en tinciones con hematoxilina eosina, este tipo de tinción no es fiable y no se aconseja.³⁰ Una mejor variedad de métodos de tinción para *H. pylori* son están disponibles (Figura 2)

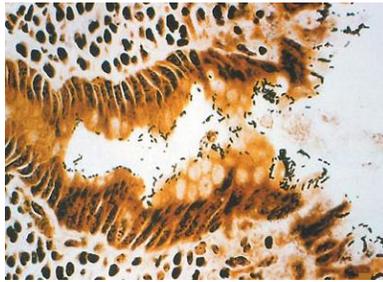


Figura 3. Biopsia Gástrica que demuestra a *Helicobacter pylori* adherido al epitelio gástrico y la inflamación subyacente.²⁵

- El método rápido de Giemsa (por ejemplo, DiffQuik) es fácil de usar , barato y da resultados consistentes. Es el método preferido en muchos laboratorios
- Técnicas de inmunotinción también están disponibles, y son muy sensibles y fiables Ellos tienen una ventaja especial en pacientes tratadas parcialmente por gastritis asociada a *Helicobacter pylori*; una configuración que puede resultar en formas atípicas (incluyendo cocoides), que pueden confundirse con las bacterias o restos celulares de las preparaciones con hematoxilina eosina.
- Tinciones de plata (por ejemplo Warthin -Starry y métodos Genta), que fueron cruciales para la demostración original de *H. pylori*, son caros y los resultados no son siempre fiables.

Los cambios inflamatorios en gastritis crónica por *H. pylori* han sido bien descritos. La inflamación aguda y crónica celular se concentran en la parte superior de la mucosa , que

[Escribir texto]

comienza justo por debajo del epitelio superficial y dando la apariencia de la gastritis superficial, sobre todo en la mucosa oxíntica. Este patrón es tan característico que el observador puede sospechar gastritis *H. pylori*, incluso con baja magnificación.

Los elementos inflamatorios en gastritis crónica por *H. pylori* consisten principalmente en de linfocitos y células plasmáticas , macrófagos dispersos, ya menudo incremento de eosinófilos.³⁰ Los folículos linfoides se presentan con frecuencia. Lo anterior representan una respuesta inmune a la bacteria y su presencia proporciona un marcador útil para la infección por *H.pylori*. Del mismo modo, un aumento de las células plasmáticas es una pista valiosa para la infección por *H. pylori*.

La intensidad de la inflamación varía entre los pacientes y, a veces de una muestra a otra en el mismo paciente. La inflamación activa es algo más común en antro que en la infección oxintica.

El cultivo tiene menor sensibilidad y no se realiza de forma rutinaria, sin embargo se realiza en los casos en los que el tratamiento de erradicación de *H.pylori* ha fallado y es necesario conocer la sensibilidad antimicrobiana.

Para los pacientes en los que la endoscopia no es necesaria, se encuentran disponibles la prueba de aliento, la serología y el antígeno en heces. La prueba de aliento está basada en la hidrólisis de la urea por *H. pylori*, dando como resultado la producción de CO₂ y amonio. La sensibilidad y especificidad de esta prueba son elevados y los resultados falsos positivos son raros.

[Escribir texto]

La serología es ampliamente utilizada y tiene como ventaja su precio, que es muy económico. Actualmente existen numerosas pruebas de ELISA comerciales, las cuales varían en sensibilidad y especificidad. Tabla 3. Los títulos de IgG en respuesta a la infección por *H.pylori* permanecen estables en aquellos pacientes que no han recibido tratamiento específico y son considerados indicadores confiables de colonización. Posterior a seis meses de haber recibido tratamiento de erradicación para *H.pylori*, los títulos de IgG disminuyen en por lo menos el 50% y esta disminución puede ser utilizada para determinar el éxito del tratamiento.²⁴

La prueba de detección de antígeno en heces es probablemente una de las pruebas no invasivas más sensibles y específicas que existen actualmente. Sin embargo su alto costo no es accesible para la mayoría de los laboratorios de diagnóstico.

TRATAMIENTO

La meta es la erradicación completa del microorganismo. La combinación de dos o más agentes antimicrobianos aumenta los índices de curación y reduce el riesgo de crear resistencia. Los principales agentes utilizados son amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina y bismuto.

No se ha reportado resistencia ni a la amoxicilina ni a la tetraciclina. Sin embargo la resistencia a la claritromicina ocurre en alrededor del 10% de los casos y para el metronidazol en un 20% a 30%.^{24,30}

La combinación de dos o más agentes antimicrobianos incrementa los índices de curación y reduce el riesgo de resistencia a los agentes antimicrobianos.

[Escribir texto]

En algunas ocasiones el tratamiento de primera línea fracasa, ya sea debido a la falta de apego al tratamiento por parte del paciente o debido al desarrollo de resistencia antimicrobiana. En estos casos la erradicación de *H. pylori* es mucho más difícil. Por lo tanto el tratamiento de segunda línea deberá estar basado en pruebas de sensibilidad antimicrobiana.

Las primeras guías de tratamiento fueron propuestas en 1994 por el Instituto Nacional de Salud y en 1998 fueron actualizadas por el Colegio Americano de Gastroenterología. En ellas se recomienda la realización de una prueba diagnóstica únicamente en aquellos pacientes en los que se tiene pensado dar tratamiento. Indicaciones primarias para realizar una prueba diagnóstica e iniciar tratamiento son la presencia de una úlcera péptica activa, historia de enfermedad ácido péptica o linfoma tipo MALT.³¹

En el 2007, nuevos lineamientos fueron acordados y se resumen en Tabla 3.

[Escribir texto]

Tabla 3. Guías de Tratamiento actuales para la infección por *H. pylori*, de acuerdo al Consenso de Maastricht III.³¹

Indicaciones en las cuales el Tratamiento es Altamente Recomendado
<ul style="list-style-type: none">❖ Úlcera Gástrica o duodenal (activa o inactiva)❖ Linfoma tipo MALT❖ Gastritis Atrófica❖ Resección reciente de Cáncer Gástrico❖ Familiar en primer grado con Cáncer Gástrico❖ Por deseo del paciente
Indicaciones en las cuales el tratamiento es sugerido
<ul style="list-style-type: none">❖ Dispepsia Funcional❖ ERGE (en pacientes con terapia antiácida prolongada)❖ Uso de AINES

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN:

La mayoría de los estudios sobre gastritis crónica se han centrado en la presencia histológica de *H. pylori* en pacientes con gastritis. Sin embargo, muy pocos artículos en la literatura correlacionan los hallazgos endoscópicos e histopatológicos de la gastritis asociada a *H. pylori*.

[Escribir texto]

Debido a que nuestro país es considerado como una zona geográfica endémica para la infección por *H.pylori*, es importante determinar la frecuencia de presentación de esta entidad en un hospital de gran concentración.

OBJETIVOS:

- Determinar la prevalencia de infección por *Helicobacter Pylori* en pacientes referidos al servicio de endoscopía del HGM.
- Conocer los principales hallazgos histopatológicos de los pacientes referidos al servicio de endoscopía.
- Correlacionar los hallazgos endoscópicos con el estudio histopatológico de *H. Pylori*.

MATERIAL Y METODOS:

Se trató de un estudio de tipo descriptivo, prospectivo, transversal.

Población y muestra.

Se incluyeron a todos los pacientes que acudieron a la Unidad de Endoscopia del Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, el periodo de Marzo a Mayo de 2010, a quienes se les realizaron biopsias gástricas.

Criterios de Inclusión. Pacientes mayores de 16 años de edad los cuales se le realizaron endoscopia en el Hospital General de México. Se le realizaron biopsia gástrica y firmaron el consentimiento informado.

[Escribir texto]

Criterios de Exclusión. En protocolo de estudio por neoplasia esofágica o/y gástrica. Con sospecha de Esófago de Barrett, con hepatopatías, VIH-SIDA, enfermedades autoinmunes, hemorragia digestiva alta. Antecedente quirúrgico de funduplicatura de Nissen, derivación biliodigestiva, gastrostomía y colecistectomía.

Pacientes sin biopsia durante la endoscopia. No otorgar consentimiento para toma de biopsia.

Criterios de Eliminación: No contar con reporte histopatológico.

Se realizó un estudio endoscópico a los pacientes que reunían los criterios de selección, se le tomaron biopsias de cuerpo y antro gástrico. Se buscó la presencia de patología gástrica.

Las biopsias se enviaron al departamento de Patología a las cuales se les realizaron una tinción con hematoxilina y eosina además de tinción de Giemsa, para corroborar la presencia de H. Pylori. Además, en el estudio histopatológico se buscó el desarrollo de atrofia, metaplasia y displasia.

El endoscopista hizo una meticulosa valoración de la mucosa en busca de signos compatibles con gastritis crónica, tales como eritema (parches y/o estrías), edema, cambios hiperplásicos, nodularidad, visualización de los vasos submucosos por transparencia y disminución en la altura de los pliegues.

La endoscopia tuvo en cuenta la siguiente terminología:

[Escribir texto]

- Eritema: parcheado rojizo que puede ser focal, segmentario o difuso. También puede aparecer en forma de estrías.
- Edema: opalescencia de la mucosa con acentuación de la arquitectura gástrica.
- Hiperplasia: cuando la mucosa no se aplana completamente con la insuflación.
- Visualización de los vasos submucosos y disminución de la altura de los pliegues: son indicativos de atrofia y pueden ser leves, moderados o severos.

Con base en lo definido, se tomaron biopsias de la siguiente manera: dos antrales, dos en cuerpo gástrico. Dichas muestras de biopsia fueron enviadas en frascos separados con formol al 10% y debidamente identificadas. Posteriormente se realizan cortes a e micras y se tiñen con tinción de hematoxilina y eosina para su estudio y para corroborar el bacilo con tinción Giemsa.

El estudio anatomopatológico determinó la actividad de la infección por *H.pylori* clasificación de leve, moderada y severa de acuerdo a la cantidad de neutrófilos y mononucleares, así como para atrofia, metaplasia intestinal y la densidad de *H.pylori*.

Análisis Estadístico:

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para las variables cualitativas, las frecuencias son expresadas en términos de proporción y anotadas entre paréntesis.

Para comparar los grupos de variables categóricas se usaron como pruebas de hipótesis la chi cuadrada (X^2).

[Escribir texto]

El nivel de significancia se consideró en $p < 0.05$. . Se uso el paquete estadístico SPSS versión 17.0. Los resultados se presentaran en tablas y gráficos correspondientes.

Aspectos Éticos.

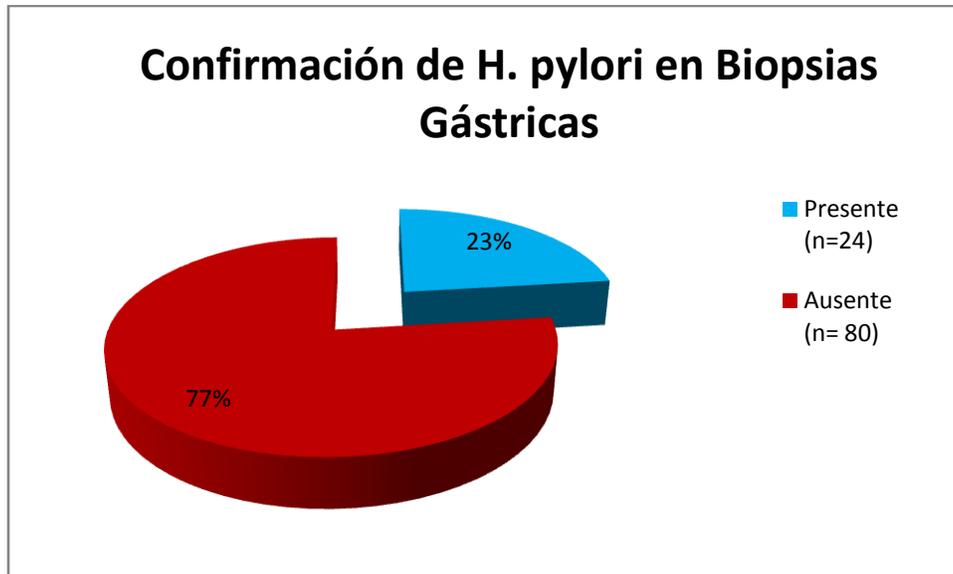
Los pacientes que se incluyeron en este estudio acudieron para la realización de estudio endoscópico por indicación médica, para lo cual firmaron el consentimiento informado de acuerdo a la norma del Hospital General de México para endoscopia diagnóstica con toma de biopsia gástrica. No se considero hacer adecuaciones a dicho consentimiento.

RESULTADOS:

Fueron incluidos 104 pacientes, de los cuales 28 (26.9%) fueron hombres y 76 (73.1%) fueron mujeres; el promedio de edad fue de 45.38 ± 14.51 años. La prevalencia de H. pylori encontrada por histopatología fue de 23.1%.

Los hallazgos endoscópico más frecuentes reportados fueron por gastritis crónica (áreas de eritema y palidez, nodularidad) en 55 pacientes (52.9%), mucosa gástrica normal en 30 (28.8%), erosiones en 16 (15.4%), atrofia (visualización de vasos submucosos) en 2 pacientes (1.9%).

[Escribir texto]

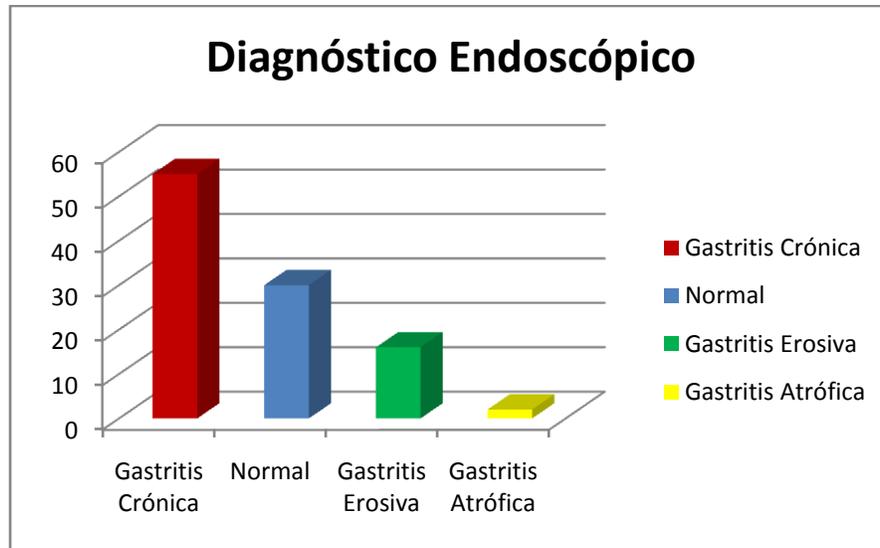


Grafica 1. Distribución de pacientes con *H.pylori* en biopsias gástricas.

En el 26.9% la histología fue normal, y el resto se encontró gastritis crónica (73.1%); en ningún paciente se encontró atrofia. En los pacientes con gastritis crónica, 4 de ellos mostraban metaplasia completa y 2 de tipo incompleto. Se encontró *H. pylori* en 24 pacientes (23.1%) del total.

De las variables estudiadas, solo se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) entre la presencia de *H.pylori* y diagnóstico de gastritis crónica por histología.

[Escribir texto]



Gráfica 2. Distribución de Hallazgos Endoscópicos.

DISCUSIÓN:

De acuerdo con la literatura mundial, existe una prevalencia en países en vías de desarrollo entre el 50% y 80%.^{7,8,12}

En nuestro país la infección por *Helicobacter pylori* representa un problema de salud pública ya que se estima que afecta en promedio al 76% de la población, con una prevalencia variable de acuerdo a la región estudiada, estudios recientes han encontrado que en el norte del país la frecuencia es de 67.5%, mientras que en el estado de Chiapas es del 78% y en el Distrito Federal del 85.7%.³²

En nuestra población estudiada la prevalencia de infección por *H. pylori* encontrada fue de 26.9%, que coincide con la tendencia a la baja en la proporción de sujetos infectados en todos los grupos de edad, que coincide con los hechos reportados en el estado de Morelos.³²

[Escribir texto]

Es importante mencionar que una mucosa gástrica normal endoscópicamente frecuentemente muestra inflamación histológica y viceversa una mucosa endoscópicamente inflamada muchas veces presenta histología normal. Aun no existe un consenso que defina mejor la comunicación que deben de tener tanto patólogos como endoscopistas, lo cual ayudaría enormemente al diagnóstico oportuno de diversas patologías dentro de las cuales se encuentra los procesos neoplásicos.

Se menciona una correlación del informe de patología con los resultados de la endoscopia solo en la mitad de los casos,³³ en este estudio no encontramos correlación entre los diagnósticos endoscópicos y el hallazgo histológico.

En el estudio realizado en 1990 en el Hospital General de México se reporto la asociación histopatológica de *H.pylori* con gastritis crónica en el 80% de los casos³⁴, que difiere al 23.1% encontrado en nuestra población quienes la gran mayoría provienen de áreas rurales y de un nivel socioeconómico bajo. Tal vez este hecho se deba en parte al uso indiscriminado de IPB, antagonistas H2 y que puede ser causa de resultados falsos negativos en los reportes histopatológicos o que la baja prevalencia sea secundaria a una mejora en tratamiento de la infección.

Los resultados demostraron que no es adecuado hacer diagnósticos definitivos acerca de la presencia o tipo de gastritis tan sólo con la imagen endoscópica con los signos aquí definidos. Galviria y cols. tampoco encontraron correlación endoscópica-histopatológica en lo que respecta al diagnóstico por regiones anatómicas (antral-antrocorporal) o en su severidad. Y aunque reportaron relaciones importantes entre los signos endoscópicos de

[Escribir texto]

hiperplasia y nodularidad con la presencia de *H. pylori*, la existencia de metaplasia intestinal incompleta en la incisura angularis y la relación *H. pylori*-actividad; la sensibilidad es muy baja, con intervalos de confianza muy amplios, lo cual pone en duda la significancia.³⁵

Será pertinente hacer un seguimiento de la población portadora de *H. pylori* para conocer su evolución posterior a tratamiento de erradicación y con esto disminuir los factores de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico.

CONCLUSIONES:

Se cumplió con el objetivo de conocer la prevalencia de infección por *H. pylori* en la población estudiada que fue de 23.1%. El único parámetro de importante asociado a la presencia de *H.pylori* es el diagnóstico histopatológico de gastritis crónica.

[Escribir texto]

Referencias:

1. Bizzozero G. Sulle ghiandole tubulari del tubo gastroenterico e sui rapporti del loro epitelio coll'epitelio di revestimento della mucosa. Tai Della Reale Accademia delle Scienze di Torino. 1982;28:233-51.
2. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983;1:1273-5.
3. Figura N, Oderda G. Reflections on the first description of the presence of Helicobacter Species in the stomach of mammals. Helicobacter. 1996;1:4-5.
4. Lee A, Hazell S, O'Rourke J, et al. Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat stomach. Infect Immun. 1988;31:2843-50.
5. Heilmann K, Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than Helicobacter pylori: clinical, histological, and ultrastructural findings. Gut. 1991;32:137-40.
6. Daniel Murguía Domínguez. Enfermedad ácido péptica y síndromes en gastroenterología. primera edición 2009. Nieto editores. Liboratorios Liomont. p.145-155.
7. Kuipers EJ, Thies JC, Festen HPM. The prevalence of Helicobacter pylori infection in peptic ulcer disease. Alimen Pharmacol Ther. 1995;9:59-70.
8. Liu Yi Ponsioen CIJ, Xiao S, et al. Geographic pathology of Helicobacter pylori gastritis. Helicobacter. 2005;10:107-13.
9. Berroteran A, Perrone M. et al. Prevalencia de Helicobacter Pylori en el estómago y placa dental de muestras de la población de Venezuela. Acta Odontológica Venezolana 2001;39(2):35-41.
10. Andre C, Santana G, Santana N. et al. Seroprevalence and Risk Factors associated with Helicobacter pylori Infection in Blood Donors en Salvador, Northeast-Brazil. BJID 2003;7:339-345.
11. Ugwuja EI, Ugwu NC. Helicobacter pylori in Investigated Dyspepsia In Primary cares in Abakaliki, Nigeria. Online J Health Allied Scs. 2007;1:4-11.

12. Gomez NA,Álvarez LR, Zapatier JA, Vargas PE. Eficacia de las pruebas de antígenos en heces y serológica para el diagnóstico de *Helicobacter pylori* en la población ecuatoriana.Rev Gastroenterol. Mex,2005;70(2)146-150.
13. Ramirez A,Gilman H, Wantanabe J.Epidemiología del *Helicobacter pylori* en Perú.Infectología 200710(2).ISSN 1667-9067.
14. Calva R,Luna J,Lagunas Y, et al.Prevalencia de *Helicobacter pylori* en tres poblaciones de niños, de la Ciudad de Puebla México y sus factores de riesgo.Rev Gastroenterol Mex.2006 71(4):440-445.
15. Soad J. *Helicobacter pylori* seropositivity in children with chronic disease in Jeddah,Saudi Arabia.The Saudi Journal of Gastroenterology 2006;12(1):21-26.
16. Pueyo A,Huarte M,Jimenez C. Epidemiologia de la infección por *Helicobacter pylori* .Anales Sis San navarra 1998,21 (Supl2):9-17.
17. Sobrino-Cossio S y cols. III Consenso Mexicano sobre *Helicobacter pylori*. Rev Gastroenterol Mex, 2007;72:3.322-338.
18. Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Pérez-Pérez GI, Flores-Gutiérrez P, Garza-González E. Comparison of *Helicobacter pylori* prevalence in symptomatic patients in Northeastern Mexico with the rest of the Country. *Arch Med Res* 2003; 34: 60-3.
19. Arista J. gastropatías,gastritis aguda y crónica y úlcera péptica. Rev Gastroenterol Mex 2005;70:3.21-25.
20. Goodwin, CS, Worsley, BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:5.
21. Sheila E Crowe.Bacteriology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. (Publicación en Linea).EUA 2010 UpToDate, Inc.Support Tag: [ecapp0602p.uptd.com-201.153.15.126-858420FAF7-6-177878554].
<http://www.uptodate.com/online/content/>.
22. Rivas TF, Hernandez F. *elicobacter pylori*: factores de virulencia, patología y diagnóstico.Rev Biomed 2000;11:187-205.
23. McGee DJ,Mobley HL. Mechanisms of H.pylori infection:Bacterial factors.Curr Top Microbiol Immunol 1999;241:155-180.

[Escribir texto]

24. Versalovic J. Helicobacter pylori. Pathology and Diagnostic Strategies. Am J Clin Pathol 2003;119:403-412.
25. Kenneth E, McColl L. Helicobacter pylori Infection. N Engl J Med 2010;362:17.1598-1604.
26. Dickson B, La Mont T. Classification and diagnosis of gastritis and gastropathy. (Publicación en Línea). EUA 2010 UpToDate, Inc. Support Tag: [ecapp0602p.uptd.com-201.153.15.126-858420FAF7-6-177878554]. <http://www.uptodate.com/online/content/>.
27. Feldman M, Sleisenger M. *Sleisenger y Fordtran's Gastrointestinal and liver Disease* 9th (Libro en línea). EUA, 2010 Saunders, An Imprint of Elsevier. <http://www.mdconsult.com/book/player/linkTo?ISBN=978-1-4160-6189-2&eid=4-u1.0-B978-1-4160-6189-2..00082-2>
28. Sheila E Crowe Association between Helicobacter pylori infection and gastrointestinal malignancy. (Publicación en Línea). EUA 2010 UpToDate, Inc. Support Tag: [ecapp0602p.uptd.com-201.153.15.126-858420FAF7-6-177878554]. <http://www.uptodate.com/online/content/>.
29. De Koster E, De Bruynel, et al. Evidence based medicine and extradigestive manifestations of Helicobacter pylori. Acta Gastroenterol Belg 2000;63:4.388-92.
30. Sheila E Crowe. Indications and diagnostic tests for Helicobacter pylori infection (Publicación en Línea). EUA 2010 UpToDate, Inc. Support Tag: [ecapp0602p.uptd.com-201.153.15.126-858420FAF7-6-177878554]. <http://www.uptodate.com/online/content/>.
31. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection - The Maastricht III Gut 2007:1-11.
32. Lopez L, Ortega C, Díaz G, Rascon RA, Ramirez MT. Infección por Helicobacter pylori y cáncer gástrico en México. Un reto para la prevención y control poblacional. Rev. gastroenterol Mex. 1997;62(1):22-28.
33. McKenna B, Appelman H. Primer: histopathology for the clinician—how to interpret biopsy information for gastritis. Nature clinical Practice. Gastroenterol & Hepatol 2006;3:3.165-71.

[Escribir texto]

34. García VA. Frecuencia de la asociación entre Helicobacter pylori y Gastritis Tipo B y/o Úlcera Duodenal. México 1990.
35. Gaviria J, Melguizo M. Gastritis crónica. Correlación de la clasificación de Sydney con el diagnóstico endoscópico. Rev. Colomb Cir 2004;19:3. 162-167.