



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS PARA
OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD MEDICA EN
GASTROENTEROLOGIA

TÍTULO DE TESIS:

*“Manifestaciones Clínicas e Hstológicas y su Modificación
Asociada a la Administración de un Agente Probiótico en
Pacientes con Infección por Helicobacter pylori”*

ALUMNA

Dra. María Daniela González Avila

TUTOR

Dra. Florencia Vargas Vorácková

Investigadora en Ciencias Médicas

Departamento de Gastroenterología INCMNSZ

Co-tutores:

Dr. Luis Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza INCMNSZ

Dr. Braulio Martínez Benítez

Médico Adscrito al Dpto. de Anatomía Patológica INCMNSZ

SEDE

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN





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.

RESUMEN

INTRODUCCION *H. pylori* es una bacteria altamente prevalente en todo el mundo. Posee morfología espiral, es gram-negativa y microaerófila. En 1982 se estableció como agente causal de gastritis y úlcera péptica por Robin Warren y Barry Marshall, un descubrimiento que revolucionó la gastroenterología. Antes de su descubrimiento se creía que el estómago humano era un área estéril. Hoy en día, *H.p.* es reconocido como el agente causal más común de gastritis, y otras complicaciones gastrointestinales tales como úlcera gástrica y duodenal. Además, el microorganismo está clasificado como un carcinógeno de clase I, debido a su relación de causalidad con adenocarcinoma gástrico. *Helicobacter pylori* induce inflamación crónica de la mucosa gástrica, pero sólo una parte de los individuos infectados desarrollan enfermedad. Las razones que subyacen al distinto espectro de enfermedad incluyen diferencias en la patogenicidad de la bacteria así como en la susceptibilidad del huésped.

Los probióticos tienen un efecto benéfico en el contexto de la infección por *H.p.*, por lo que se han propuesto como alternativas capaces de controlar la infección con la idea de evitar los efectos deletéreos que la bacteria pudiera tener sobre el huésped. Los probióticos son sustancias secretadas por un organismo que estimulan el crecimiento de otro; consisten en microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud en el huésped. Se han postulado diversos mecanismos de acción de los probióticos y al ser inocuos representan una excelente alternativa para el manejo de diversas enfermedades y se han utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones gastrointestinales ocasionadas por el uso de antibióticos y otros productos capaces de alterar la microbiota del tubo digestivo. Se ha observado que tienen un efecto positivo en el control de la inflamación de la mucosa gástrica en pacientes con infección por *H.p.* La corroboración de este efecto en seres humanos podría proporcionar la posibilidad del desarrollo una estrategia terapéutica más en el manejo de este tipo de pacientes.

HIPOTESIS Las manifestaciones clínicas e histológicas secundarias a infección por *H. pylori* se modificarán después de la ingesta de un agente probiótico que contiene *Lactobacillus johnsonii* La1.

OBJETIVO Evaluar los cambios en síntomas clínicos y hallazgos histológicos inducidos por la administración del agente probiótico *Lactobacillus johnsonii* La1 en individuos adultos con ó sin dispepsia funcional asociada a infección por *H. pylori*.

DISEÑO DEL ESTUDIO Este estudio se realizó a partir de un ensayo clínico aleatorizado, doblemente a ciegas, controlado con placebo, ejecutado en un solo centro.

CONTENIDO

MARCO TEORICO	4
Epidemiología.....	4
Patogénesis.....	8
H. pylori: Factores de virulencia.....	10
Respuesta inmune ante la infección.....	14
Probióticos: alternativas de tratamiento.....	19
Probióticos en infección por H. Pylori.....	22
Cambios inmunológicos mediados por probióticos.....	26
PREGUNTA DE INVESTIGACION	28
DEFINICION DEL PROBLEMA	28
JUSTIFICACION	28
HIPOTESIS	29
OBJETIVOS	29
METODOLOGIA	30
RESULTADOS	35
DISCUSION	41
CONCLUSION	44
REFERENCIAS	45
ANEXOS	50

I. MARCO TEÓRICO

1.- EPIDEMIOLOGIA

Helicobacter pylori (H.p.), anteriormente conocido como *Campylobacter pylori*, es uno de los patógenos humanos con mayor prevalencia en todo el mundo. Habita la superficie del epitelio gástrico e induce inflamación crónica de la mucosa subyacente. Usualmente se adquiere en la infancia y tiende a persistir indefinidamente a menos que sea erradicada.¹ Este microorganismo se ha aislado del estómago humano pero no ha sido encontrado consistentemente en otras fuentes. Su modo de transmisión y el mecanismo por el que coloniza el estómago humano aún no son del todo entendidos.²

H. pylori es una bacteria espiral, gram-negativa, microaerófila, que en 1982 se estableció como agente causal de gastritis y úlcera péptica por Robin Warren y Barry Marshall,³ un descubrimiento que revolucionó la gastroenterología. Antes del descubrimiento de Warren y Marshall, se creía que el estómago humano era un área estéril; hoy en día, H.p. es reconocido como el agente causal más común de gastritis y otras complicaciones gastrointestinales tales como úlcera gástrica y duodenal. Además, el microorganismo está clasificado como un carcinógeno de clase I, debido a su relación de causalidad con adenocarcinoma gástrico.⁴

La creciente atención dada a *H. pylori* en el mundo médico no es sorprendente ya que este patógeno coloniza a más de la mitad de la población mundial con una variación geográfica evidente que se cree que está mediada principalmente por factores socioeconómicos. Otros factores que también se han reportado que pueden influir en la incidencia y la prevalencia de H.p. son: edad, género, predisposición genética, el origen étnico, nivel educativo, y condiciones de saneamiento.²

A nivel mundial, la prevalencia e incidencia de infección por H.p. en países en desarrollo es notablemente mayor que en los países desarrollados. La prevalencia de H.p. difiere de un país a otro y puede diferir dentro del mismo país entre diferentes edades, grupos étnicos y sociales.⁵ En la Tabla 1* se ilustran las diferentes prevalencias de infección en distintas poblaciones del mundo.

Las diferencias geográficas en la prevalencia de *H. pylori* se han atribuido a la tasa diferencial de adquisición de la bacteria en los primeros diez años de vida.² La incidencia de infección por *H.p.* se clasificó en dos patrones: el primero es en países donde la mayoría de los niños se infectan en la infancia, y la infección crónica continúa durante la vida adulta, lo que ocurre en países en vías de desarrollo. En el otro, sólo una minoría de los niños se infecta durante la infancia, pero la prevalencia de la infección aumenta con la edad durante la adultez, lo que sucede en países desarrollados.⁶

En estudios poblacionales se ha observado que la prevalencia de infección por *H.p.* en personas saludables sin patologías gastrointestinales varía de 11% a 69%. En varios estudios se ha demostrado el vínculo entre el bajo nivel socioeconómico y mayor prevalencia de la infección y viceversa. Sin embargo, se ha observado un descenso general en la prevalencia de *H.p.* tanto en los países de alto y bajo nivel socioeconómico.⁷

Puede haber diferencias en el modo de transmisión de *H.p.* entre los países desarrollados y en desarrollo. Se han demostrado como principales vías la transmisión la intrafamiliar, de persona a persona (vía oral-oral, fecal-oral y gastro-oral) y otro mecanismo planteado es la transmisión a través de agua contaminada.⁸ No se ha descartado el papel de los reservorios externos en la transmisión de *H.p.*, en particular en las zonas rurales y en vías de desarrollo.⁸ El agua ha sido uno de los ecosistemas más estudiados para la supervivencia de *H. pylori* fuera del tracto digestivo del hombre. En México, Mazari-Hiriart y cols.⁹ detectaron el ARNr 16S y los genes *cagA* de *H.p.* en el 44% y 14% respectivamente de las muestras de suelo y las aguas superficiales, resultados que no concordaron en países Europeos; las inconsistencias en los resultados pueden reflejar diferentes modalidades del tratamiento del agua y/o variaciones de procedimientos de detección. Cabe señalar, sin embargo, que la demostración de ADN en un potencial reservorio ambiental no implica evidencia clara de transmisibilidad de microorganismos los cuales pueden no ser viables por lo que cultivo de *H.p.* en estas fuentes proporcionaría evidencia más sólida.⁸

En México, a finales de los años noventa, un estudio poblacional de seroprevalencia identificó anticuerpos contra *H. pylori* en 30% de niños menores de 10 años y 70% de adultos mayores de 50 años.¹⁰ La desventaja de este tipo de prueba diagnóstica es que no distingue entre infección actual ó previa.¹

Un estudio publicado en 2003 comparó la prevalencia de H.p. en pacientes sintomáticos en el noreste de México con el resto del país y su asociación con enfermedades gastrointestinales. Estudiaron pacientes con dispepsia funcional, enfermedad ulcerosa péptica y con displasia ó cáncer gástrico. Utilizaron diversos métodos diagnósticos y se observó una prevalencia total de infección de 67.8% la cual fue tan alta como lo reportado para el resto del país; la bacteria se encontró en 81% de los pacientes con displasia ó cáncer, en el 63.2% con dispepsia funcional y en el 90% con enfermedad ulcerosa péptica.¹¹

En 2006, Zúñiga-Noriega y cols.¹² determinaron infección por H. pylori mediante histología, prueba rápida de ureasa, cultivo y serología, encontrando prevalencia de infección del 50.9% en toda la población estudiada. En pacientes con dispepsia no ulcerosa la prevalencia de H.p. fue de 51.3%, con enfermedad ulcerosa fue 58.3% y con cáncer gástrico fue 39.6%.

Recientemente se evaluó la prevalencia de las infecciones gastrointestinales en la mayor comunidad binacional en la frontera México-Estados Unidos. Se estudiaron especímenes fecales de una muestra de población asintomática de todas las edades; las heces fueron analizadas para H.p. y otros patógenos intestinales por diversos métodos. También se evaluaron indicadores de contaminación microbiológica del agua potable. Se encontró infección por H.p. en 38,2% de la población estudiada, dicha infección se asoció inversamente con la frecuencia auto-reportada del lavado de manos.¹³

El primer estudio Mexicano que documentó a H.p. como factor de riesgo para lesiones preneoplásicas del estómago fue el realizado por Halperin y Guarner;¹⁴ examinaron seroprevalencia y las biopsias gástricas de 245 pacientes sintomáticos para identificar infección por H.p. así como lesiones preneoplásicas y neoplásicas. La prevalencia de infección fue de 85.7%, y estuvo por lo general acompañada de gastritis aguda y crónica. Hubo una fuerte asociación entre H.p. en los tejidos y atrofia (RR: 15.0; IC 95% 4.2 a 56.6), metaplasia intestinal (RR: 5.7; IC 95% 1.9-16.8), y la displasia o cáncer (RR: 4.0; IC 95% 1.1-14.8). La tasa de seroprevalencia general fue 86,1% sin diferencias significativas entre los pacientes con biopsias preneoplásicas y aquellos con estómagos normales. En esta población de riesgo, las lesiones precursoras de adenocarcinoma se asociaron universalmente con infección por H.p.

***Tabla 1: Prevalencia de infección por H. pylori en diferentes poblaciones del mundo.**

PAISES EN DESARROLLO		PAISES DESARROLLADOS	
PAIS	PREVALENCIA	PAIS	PREVALENCIA
BRASIL	63.4 a 84.7%	AUSTRALIA	23%
COLOMBIA	69%	DINAMARCA	25.90%
CHINA	44.2 a 80.4%	ALEMANIA	39.20%
EGIPTO	40 a 88%	ISRAEL	72%
INDIA	79%	JAPON	30%
MEXICO	66%	HOLANDA	27.20%
NEPAL	56.80%	NUEVA ZELANDA	56%
PERU	50%	ESPAÑA	30 a 54%
RUSIA	44 a 88%	KOREA DEL SUR	75%
ARABIA SAUDITA	70%	SUIZA	7.3 a 30%
TAIWAN	54%	REINO UNIDO	37 a 70%
		ESTADOS UNIDOS	26 a 45%

* Fuente: Reporte del Programa de desarrollo Humano de las Naciones Unidas
(URL:<http://hdr.undp.org/en>)

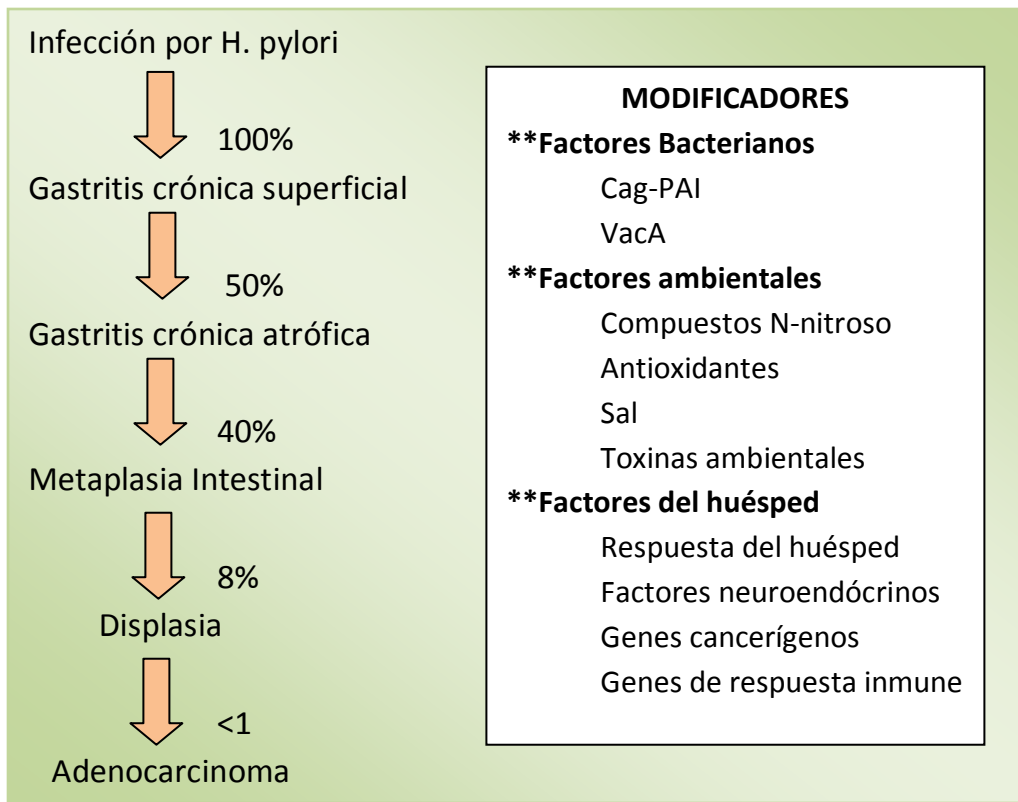
2.- PATOGÉNESIS

Helicobacter pylori induce inflamación crónica de la mucosa gástrica, pero sólo una parte de los individuos infectados desarrollan enfermedad: úlcera péptica 1 a 10%, cáncer gástrico 0.1 a 3%, linfoma tipo MALT <0.01%.¹ Las razones que subyacen al distinto espectro de enfermedad incluyen diferencias en la patogenicidad de la bacteria así como en la susceptibilidad del huésped.⁸ En años recientes se ha producido nueva información del papel de la diversidad genética bacteriana, de las proteínas de membrana externa y la modulación de expresión de adhesinas, aspectos de las funciones VacA y CagA y efectos celulares dependientes e independientes de fosforilación en la colonización y persistencia de la infección por H.p. en el huésped. Adicionalmente, las investigaciones también se han enfocado en rutas de señalización y eventos involucrados en la iniciación de la carcinogénesis.¹⁵

A pesar de la continua respuesta inmune celular local y sistémica, H.p. por lo general persiste en la mucosa gástrica de los humanos durante décadas ó usualmente de por vida^{1,8} Prácticamente todas las personas portadoras de la bacteria cursan con inflamación gástrica, sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de las personas colonizadas desarrollan secuelas clínicamente aparentes. El desarrollo de inflamación gástrica y la respuesta inmune sostenida ante la infección parecen ser fundamentales para el desarrollo de la enfermedad. Aunque la mayoría de los individuos con *H.p.* son asintomáticos, su presencia se ha asociado a diversas patologías del tubo digestivo proximal: en pacientes con gastritis se ha encontrado en 50%, en úlcera gástrica 70%, en úlcera duodenal 80-90% y en linfoma gástrico tipo B de la zona marginal 95%.¹⁶

La mayoría de los individuos infectados experimentan gastritis asintomática aunque puede ocurrir úlcera gastroduodenal recurrente en 10 a 15% de la población infectada. La incidencia de cáncer gástrico relacionado a H.p es baja, aproximadamente 1% de las personas infectadas desarrollan adenocarcinoma y menos aún se presenta el linfoma tipo MALT. Actualmente a H.p se le reconoce como carcinógeno tipo I por ser el principal desencadenante de una secuencia de cambios fenotípicos de la mucosa gástrica, que avanza de la inflamación a la gastritis superficial, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente carcinoma.¹⁷

En 1993 el Dr. Correa¹⁸ propuso el siguiente modelo* de progresión a adenocarcinoma:



* Fuente: Ernst PB, Peura DA, and Crowe SE. Gastroenterology 2006; 130:188-206

A) H. PYLORI: FACTORES DE VIRULENCIA

a) **Diversidad genética:** *Helicobacter pylori* tiene un alto nivel de diversidad el cual es importante en la adaptación al estómago del huésped y para el desenlace clínico de la infección. La plasticidad de su genoma deriva de su competencia natural por la transformación de DNA, a partir de recombinación y mutaciones. Estas propiedades son el origen de una diversidad alélica extensa lo cual puede ocurrir aún sólo en un huésped.¹⁵ La recombinación y reparación del DNA son mecanismos esenciales para optimizar la adherencia bacteriana al epitelio de la mucosa y para la colonización persistente.¹⁹

La presencia de enfermedades más graves relacionadas a H.p. es un factor que se ha asociado con genes de virulencia como el gen *cag PAI* (del inglés: *gene products of the pathogenicity island*)¹⁵. En 2008, Romo-González y cols.²⁰ realizaron un trabajo para estudiar las diferencias entre el contenido genético de cepas de H.p. aisladas de pacientes con diferentes enfermedades gastroduodenales en una población de Mexicanos mestizos. Aislaron H.p. en 10 pacientes con gastritis no atrófica, en 10 con úlcera duodenal y en 9 con cáncer gástrico. El número total de genes variables fue significativamente menor para el cáncer gástrico. Treinta genes se asociaron significativamente con gastritis no atrófica, úlcera duodenal o cáncer gástrico. Muchos de los genes asociados a enfermedades se agruparon y algunos se encontraron regulados en respuesta al ácido u otros factores ambientales. La validación del estudio genético identificó genes que se asocian con cáncer gástrico o úlcera duodenal. Estos genes asociados a enfermedades podrían servir como marcadores biológicos del riesgo de enfermedades gastroduodenales graves en pacientes infectados por la bacteria.

b) **Proteínas de membrana externa y de adherencia:** El genoma de H.p. contiene alrededor de 30 genes *hop* que codifican para estas proteínas y se ha demostrado *in vitro* que las mutaciones a este nivel incrementan la adherencia de la bacteria a las células epiteliales así como la traslocación de CagA dentro de las células huésped, además de que pueden inducir alteraciones celulares como atrofia.²¹

Otro de los mecanismos patogénicos para inducir gastritis que se ha demostrado en modelos animales es la disminución de oligosacáridos ligados a mucina, lo que sugiere que la bacteria modula la mucina gástrica durante la infección aguda para promover la colonización e infección persistente.²²

Adicionalmente, se ha observado que las cepas CagA+ pueden tener la capacidad de disminuir el pH y así tener mayor capacidad de fijación a la mucosa, disminuyendo la secreción de moco y promoviendo el daño celular.¹⁵

c) VacA ó citotoxina vacuolizante: VacA es un factor de virulencia importante en la patogenia de la úlcera péptica y cáncer gástrico. La forma monomérica de VacA cuenta con 2 dominios (p55 y P33) importantes para su actividad celular. Esta toxina puede inducir múltiples actividades celulares, incluyendo vacuolización celular, formación de canales de membrana, interrupción de la función endosomal/lisosomal, apoptosis, e inmunomodulación.¹⁵

Se ha demostrado que VacA puede inhibir respuestas inducidas por CagA en las células epiteliales. VacA inhibe la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, HER2/Neu y MAP kinasa los cuales son importantes para la elongación y dispersión celular. VacA y CagA se regulan a la baja el uno al otro permitiendo las interacciones entre la bacteria y las células al tiempo que se evita el daño excesivo.²³

Wang²⁴ observó otro mecanismo subyacente inducido por VacA que es la inhibición de la secreción de ácido por las células parietales, al alterar las interacciones del citoesqueleto de la membrana, simulando el fenotipo de hipoclorhidria que se observa en pacientes infectados.

En un modelo murino, Tuo²⁵ encontró que VacA inhibe la secreción de bicarbonato en la mucosa duodenal mediada por estimulación de prostaglandina E2, dicha inhibición al parecer ocurre por liberación de histamina por las células epiteliales. Estos hallazgos pueden tener relevancia fisiopatológica ya que el efecto inhibitorio de VacA en la secreción de bicarbonato puede afectar la defensa de la mucosa duodenal contra las lesiones de ácido, lo que contribuye al desarrollo de úlcera

d) Cag PAI y CagA: Cag PAI es una región genómica que contiene alrededor de 30 genes que codifican para el tipo IV de secreción: el sistema T4SS, el cual facilita la inyección de proteínas bacterianas dentro de las células eucariotas; H.p. se adhiere a la superficie de las células e introduce a la célula huésped la proteína codificada por el gen cag PAI: la CagA.²⁶ En modelos animales se comprobó que el T4SS es esencial para la inducción de inflamación temprana y severa del cuerpo gástrico asociado con incremento en la expresión de citocinas pro-inflamatorias y cambios histopatológicos como gastritis atrófica y metaplasia. También se ha involucrado en el desarrollo tardío de hipoclorhidria, hipergastrinemia, úlceras gástricas y

displasia focal con el posible desarrollo en paralelo del proceso de carcinogénesis gástrica que se produce en los seres humanos.¹⁵

CagA es codificada por cag PAI, y es introducida a la célula epitelial por T4SS; posterior a su traslocación y fosforilación, induce la secreción de IL-8. CagA no fosforilada también puede provocar respuestas en la célula huésped, como la disrupción de uniones celulares, pérdida de la polaridad celular así como respuestas pro-inflamatorias y mitogénicas al inhibir la actividad de la kinasa Mark2. Otro efecto de Cag-A independiente de fosforilación es la activación de la vía de señalización STAT3 y aumento de la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico.²⁷

e) Colonización de la mucosa gástrica: La acidez y el peristaltismo del estómago humano normalmente inhiben la colonización por bacterias. Sin embargo, la selección natural ha proporcionado a H.p. varios mecanismos para eludir las defensas primarias como la capacidad de soportar el pH ácido y la motilidad gástrica y así establecer infección persistente²⁸ (Tabla 2).

Después de ser ingerido, el H. pylori tiene que eludir la actividad bactericida del contenido gástrico luminal y establecer un contacto íntimo con la capa mucosa. La enzima ureasa metaboliza la urea en dióxido de carbono y amoníaco para neutralizar el ácido gástrico. Los flagelos le permiten desplazarse a través de la viscosa mucosa gástrica y alcanzar el pH más neutral por debajo de la mucosa, una vez ahí, H.p. se adhiere firmemente a las células subyacentes. La mejor adhesina caracterizada, BabA, es una proteína de la membrana externa de 78 kDa que se une a un antígeno del grupo sanguíneo. La colonización persistente depende de la capacidad de responder a las condiciones cambiantes del medio ambiente y evitar mecanismos de defensa del huésped iniciados durante la infección. El reordenamiento del ADN genómico permite a una variedad de patógenos adaptar la expresión de antígenos de superficie y evadir la inmunidad del huésped. H.p. tiene la tasa más alta de recombinación genética que cualquier especie bacteriana conocida, lo que sugiere que este proceso le confiere una ventaja selectiva en la colonización.²⁸

***Tabla 2:** Proteínas de *H. pylori* que pueden contribuir a la colonización gástrica

Producto	Genes	Funciones	Defensa del huésped
Ureasa	ure operon	Neutralización ácida	Acido gástrico
Flagelos	flaA, flaB, flg, flbA	Motilidad	Peristalsis gástrica
Adhesinas	babA y otras	Adherencia al epitelio	Peristalsis gástrica
Antígenos Lewis	galT, futA, futB, futC	Adherencia al epitelio ¿Mimetismo molecular?	Respuesta inmune humoral

* Fuente: Portal-Celhay C and Pérez-Pérez GI. Clinical Science 2006; 110:305–314

B) RESPUESTA INMUNE ANTE LA INFECCION POR H. PYLORI

En la expresión clínica de la enfermedad por H.p. intervienen aspectos relacionados con la virulencia y la susceptibilidad del huésped, que parecen estar relacionados con la variabilidad de la respuesta inmune; un ejemplo de ello es el consiguiente aumento del complejo mayor de histocompatibilidad clase II y CD74, inducido por el IFN- γ e IL-8, que se utilizan como receptores de H.p. El resultado de la interacción bacteria-huésped es la producción de diversas citocinas pro y anti-inflamatorias, prostaglandinas y la liberación de radicales libres de oxígeno que provocan daño a la mucosa. Durante su larga coexistencia con los seres humanos, *H. pylori* ha desarrollado complejas estrategias para mantener la inflamación del epitelio gástrico mientras limita el alcance de la actividad inmunológica efectora. Este organismo no invasivo coloniza el epitelio gástrico y causa gastritis crónica que se caracteriza por infiltrado denso de neutrófilos y células mononucleares en la lámina propia.²⁸

H.p. tiene la particular capacidad de la evasión inmune; puede evadir respuestas tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa; ha mostrado que emplea múltiples mecanismos para antagonizar y deteriorar las respuestas del huésped; por ejemplo, se ha señalado que inhibe la producción de óxido nítrico y fagocitosis de los macrófagos.²⁹ El óxido nítrico (ON) es un componente clave de la inmunidad innata y un agente antimicrobiano eficaz. Gobert y cols.³⁰ demostraron que *H. pylori* previene la producción de ON por las células del huésped mediante la producción de la enzima arginasa. Esta enzima compite con la sintetasa 2 del ON por el sustrato L-arginina y la convierte en urea y L-ornitina en lugar de ON, disminuyendo así la síntesis de ON y la actividad antibacteriana.

Otro mecanismo en el que H.p. puede regular a la baja la respuesta inmune es a través de la citotoxina VacA, la cual puede intervenir con la presentación y el procesamiento de los antígenos por las células presentadoras de antígenos (CPAs) y también puede inhibir la activación de células T a través de la interferencia de la señalización de IL-2 asociada a calcineurina. Estas y otras observaciones sobre la naturaleza de la respuesta inmune durante la infección por *H. pylori* han dado lugar a modelos que ayudan a explicar cómo las bacterias podrían persistir en el medio ambiente gástrico mediante la generación de una respuesta inmune no efectiva. Esta respuesta ineficaz, junto con los factores del huésped, determinan la gravedad de la enfermedad.²⁹

a) INMUNIDAD INNATA

El reconocimiento de moléculas bacterianas por el sistema inmune innato está mediada por TLRs (del inglés: *Toll-like receptors*) expresados en las CPAs como los monocitos y células dendríticas (CDs). El contacto bacteriano con monocitos y otras CPAs conduce a la secreción de citocinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), IL-1 β e IL-8. Se ha demostrado que la infección por H.p se asocia con niveles mayores de estas citoquinas que, a su vez, actúan como factores quimiotácticos locales, induciendo infiltración de granulocitos.^{28,31}

Parte de la investigación sobre la respuesta inmune innata ante H.p. en las células epiteliales se ha centrado en TLR4, la “molécula de reconocimiento patógeno” específica para lipopolisacárido (LPS) de gram negativos. Sin embargo, en estudios de líneas celulares de epitelio gástrico, las células no muestran respuesta a LPS de H.p., incluso con concentraciones relativamente altas de esta endotoxina.³² Consistente con esto, no se ha demostrado que un anticuerpo neutralizante contra TLR4 disminuya la secreción de IL-8 inducida por H. pylori.³³

Diversos estudios han demostrado que el contacto entre H.p. y las células epiteliales gástricas provoca una rápida activación del factor nuclear kappa B (NF-kB), lo que es seguido por aumento en la expresión de IL-8. La capacidad de H. pylori para activar NF-kB *in vitro* también ha sido corroborada *in vivo* en células de epitelio gástrico de pacientes infectados con H.p. Adicionalmente al NF-kB, las protein-quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) han sido implicadas como mediadores de la expresión de IL-8 inducida por H.p. Estudios *in vitro* indican que se requieren las interacciones sinérgicas entre la activación de MAPKs y NF-kB dentro del promotor de IL-8 para la máxima producción de IL-8 inducida por H.p.³⁴

b) INMUNIDAD ADAPTATIVA

1.- Respuesta Celular

H.p. causa inflamación gástrica continua en prácticamente todas las personas infectadas. Esta respuesta inflamatoria inicialmente consiste en neutrófilos, seguido por los linfocitos (células T y B), células plasmáticas y macrófagos, junto con diversos grados de daño epitelial y degeneración celular.^{28,31} H. pylori raramente, o nunca, invade la mucosa del estómago. La respuesta del huésped se desencadena principalmente por la fijación de bacterias

a las células epiteliales; el microorganismo produce una serie de sustancias antigénicas incluyendo proteínas de choque térmico (HSP) que son potentes antígenos de H.p.,³⁵ ureasa y LPS, todos los cuales pueden ser capturados y procesados por los macrófagos de la lámina propia y células T activadas. La disrupción celular, especialmente adyacente a las uniones epiteliales, incrementa la presentación antigénica a la lámina propia y facilita la estimulación inmunológica. El resultado neto es el aumento producción de citocinas pro-inflamatorias como la IL-1, IL-6, TNF- α y sobre todo, IL-8.³⁶

La gastritis crónica activa se asocia con un aumento en la relación de células TCD4/TCD8 en la mucosa gástrica, debido en gran parte a la acumulación de linfocitos T-Helper CD4+ en la lámina propia. La infección por H.p. produce una respuesta inmune con predominio Th1 que se caracteriza por la inducción de IFN- γ y genes relacionados a éste. La respuesta inmune con predominio Th1 está asociada con niveles elevados de citocinas pro-inflamatorias: IL-12, IL-18 TNF- α .³⁷ La gravedad de la gastritis por H.p. se ha correlacionado con la expresión de la subunidad CD68 del TNF- α y con el IFN- γ en la mucosa de estómago. Una respuesta con predominio importante Th1 también se ha asociado con progresión de gastritis atrófica y cáncer gástrico en modelos animales.³⁸

La genética del huésped contribuye a la respuesta inmune inflamatoria ante la infección por H.p. El gen IL-1B codifica la expresión de IL-1 β , citocina pro-inflamatoria muy potente e inhibidor poderoso de la secreción ácida gástrica que tiene un papel importante en la iniciación y amplificación de la respuesta inflamatoria ante la infección por H.p. Los polimorfismos en los genes de respuesta inflamatoria del huésped como el gen IL-1B pueden influenciar la naturaleza y el alcance de la gastritis mediada por H.p. y por lo tanto, la expresión de enfermedad.³⁹

2.- Respuesta Humoral

Casi todas las personas infectadas con H. pylori desarrolla anticuerpos específicos, que se encuentran en el suero y en aspirados gástricos. En consecuencia, han sido reportados títulos elevados de anticuerpos IgG e IgA dirigidos contra proteínas de membrana, flagelina, ureasa, LPS y adhesina A de H.p. en pacientes infectados.^{28,30} Sin embargo, los títulos no difieren entre los pacientes asintomáticos y pacientes con úlcera duodenal; pero en biopsias de región antral de estómagos de pacientes infectados por H.p., las células productoras de IgM y e IgA fueron 40 a 50 veces más frecuentes comparadas con muestras de sujetos no infectados.

No obstante, el número de células productoras de anticuerpos IgG es igual para los no infectados e infectados; estos resultados sugieren que la infección induce un importante reclutamiento de células inmunes en mucosa gástrica, especialmente de células productoras de IgA.⁴⁰

Debido a la plasticidad genómica de H.p. así como la variación de fase que presenta en sus LPS, imitando específicamente a los antígenos de Lewis; 20% a 30% de las personas infectadas con H.p. desarrollan autoanticuerpos, la mayoría de ellos específicos para la bomba de protones de las células parietales. Estos anticuerpos pueden bloquear el funcionamiento de la bomba, provocando la aclorhidria que se asocia con H.p., lo que contribuye al daño gástrico que se observa en el curso de la infección.²⁹

Con base a los conocimientos actuales, se puede asumir que H.p. es capaz de inducir respuestas antígeno-específicas de células T en el sitio de infección tanto en humanos como en modelos animales. El repertorio de antígenos de H.p. es diferente entre los pacientes con úlcera péptica, con gastritis crónica, con cáncer gástrico ó con linfoma tipo MALT. Diferentes antígenos de H. pylori desencadenan respuestas inmunes mediadas por células T a nivel gástrico; pero CagA parece ser inmunodominante para inducir respuestas de células T en enfermedad ulcerosa péptica. La infección por H. pylori usualmente estimula la producción de IFN- γ ; en algunos pacientes, sin embargo, debido a factores genéticos y/ó ambientales que aún no están totalmente aclarados, la respuesta inmune protectora de Th2 y otras células T reguladoras puede ser inadecuada, permitiendo a la bacteria conducir una respuesta polarizada Th1 de larga duración que contribuye al empeoramiento de la enfermedad, y conduce finalmente a la úlcera péptica. En un pequeño número de pacientes infectados, la respuesta del huésped a H.p. permite el desarrollo de determinadas células T que expresan desequilibrio en la inducción del crecimiento y conducción de proliferación exagerada de células B, incrementando la probabilidad de transformación neoplásica y aparición de linfoma gástrico tipo MALT de bajo grado.⁴¹

3.- Quimiocinas

Los linfocitos T y sus interacciones a nivel de la mucosa gástrica tienen un papel importante en la patogénesis de la gastritis asociada a Helicobacter (GAH). El mecanismo por el cual los linfocitos T efectores son reclutados en la mucosa gástrica durante la respuesta

inflamatoria en GAH no se ha comprendido por completo; las quimiocinas pueden desempeñar un papel importante en este proceso.⁴²

Las quimiocinas pertenecen a la familia de las citocinas; son pequeñas proteínas de 6 a 14 kDa que intervienen en una variedad de procesos biológicos, en particular la quimiotaxis de leucocitos; están involucradas en los procesos inflamatorios agudos y crónicos mediante la atracción de neutrófilos, monocitos y linfocitos T en el sitio de la inflamación a través de sus receptores de quimiocinas correspondientes.⁴² Está demostrado que hay quimiocinas específicas que median el tráfico de linfocitos en el intestino, y que distintos conjuntos de quimiocinas y sus receptores son responsables de dirigir a los linfocitos a sitios de inflamación.⁴³ Las quimiocinas pro-inflamatorias identificadas en la participación de GAH son: CXCL1, CXCL8 (IL-8), CCL5 (RANTES), CXCL10 (IP-10), CXCL11, y CCL20.⁴²

A nivel de la mucosa gástrica se ha observado el incremento en la producción de IL-8, (que es quimiotáctico para neutrófilos), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), y células T expresadas y presumiblemente secretadas por regulación sobre activación (RANTES), estos últimos inducen el flujo de células mononucleares, como macrófagos y linfocitos, en pacientes con GAH. Las concentraciones de IL-8 en la mucosa se han asociado con el grado de infiltración de neutrófilos, mientras que se ha demostrado que el MCP-1 y los niveles de RANTES se correlacionan con el grado de infiltración de células mononucleares en mucosa gástrica infectada.⁴⁴

Las células dendríticas (CD) son células presentadoras de antígenos y funcionan como mediadores fundamentales entre los sistemas inmune innato y adquirido. El tráfico de CD está estrechamente controlado por la expresión diferencial de ligandos de quimiocinas y receptores específicos; las CD inmaduras que expresan el receptor de quimiocina CC-6 (CCR-6) migran hacia su exclusivo ligando de quimiocinas, el ligando CC-20 de quimiocinas (CCL20) en el sitio de la inflamación, donde captura y procesa antígenos.⁴⁵ Nishi y cols.⁴⁶ reportaron que la infección por *H.p.* regula a la alta la expresión de CCL20 en células epiteliales e induce una afluencia de CD en mucosa gástrica de ratones infectados. Estudios recientes han demostrado la sobrerregulación de CCL20 y reclutamiento de linfocitos CD3+ que expresan CCR6 en la mucosa gástrica durante la infección por *H.p.* en los seres humanos. La infección induce la producción de CCL20 local por el epitelio gástrico de los pacientes con GAH. La expresión incrementada de CCL20 puede perpetuar el tráfico a la mucosa gástrica de CD inmaduras,

linfocitos T de memoria y otras células del sistema inmune mediante la expresión de CCR-6, y así favorecer el desarrollo de GAH.⁴⁷

PROBIÓTICOS: ¿ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO?

Según el consenso de Maastricht III,⁴⁸ la erradicación de *H. pylori* se recomienda en las siguientes circunstancias:

- a) Pacientes con úlcera gástrica y/o duodenal.
- b) Pacientes con linfoma tipo MALT.
- c) Pacientes con gastritis atrófica.
- d) Los familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico.
- e) los pacientes con anemia por deficiencia de hierro inexplicable.
- f) Los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica.

La erradicación de *H. pylori* es apropiada para los pacientes infectados y con dispepsia no ulcerosa investigada. La maniobra de “prueba y tratamiento” es adecuada en pacientes menores de 45 años con dispepsia no investigada. La eficacia de “prueba y tratamiento” contra *H. pylori* es baja en poblaciones con baja prevalencia de la infección y en este caso la supresión empírica de ácido es una opción equivalente.⁴⁸ Los beneficios de esta estrategia de prueba y tratamiento son la curación de la úlcera péptica, la prevención de las úlceras pépticas futuro, y la cura de una pequeña parte (menos del 10%) de los pacientes en los que los síntomas de dispepsia funcional parecen estar relacionados a *H. pylori*.

La erradicación de *H. pylori* da un beneficio modesto, en la dispepsia no ulcerosa. Doce a 15 pacientes infectados necesitan ser tratados para curar a un paciente con dispepsia no ulcerosa. Esto es equiparable con cualquier otro tratamiento para la dispepsia funcional. La erradicación de la infección por *H. pylori* se realiza una vez y lleva a una mejora a largo plazo los síntomas, sino que también reduce el riesgo de desarrollar enfermedad de úlcera péptica, gastritis atrófica y cáncer gástrico.⁴⁸

Como puede observarse, en sujetos asintomáticos el tratamiento de erradicación con antibióticos sólo se justifica bajo condiciones especiales. La terapia de erradicación con

antimicrobianos tiene varias desventajas entre las cuales están: no es 100% efectiva, causa efectos adversos, riesgo de poco apego e incremento en la aparición de resistencia bacteriana, además de que es un tratamiento costoso.⁴⁹

Por otro lado, se ha demostrado que los probióticos tienen un efecto benéfico en el contexto de la infección por *H.p.*, por lo que se han propuesto como alternativas capaces de controlar la infección con la idea de evitar los efectos deletéreos que la bacteria pudiera tener sobre el huésped.⁵⁰

El término "probiótico" fue utilizado por primera vez en 1965, por Lilly y Stillwell para sustancias secretadas por un organismo que estimulan el crecimiento de otro; su significado se deriva del griego "para la vida".⁵¹ El grupo de expertos de la FAO y la OMS⁵² definen el término "probiótico" como microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud en el huésped. Las bacterias más comúnmente utilizadas en los preparados de probióticos son Lactobacilos, Bifidobacterias, Escherichia, Enterococos, Bacillus, Streptococos y Saccharomyces.⁵¹

El tracto gastrointestinal alberga más de 500 especies bacterianas diferentes, algunas de las cuales tienen importantes funciones en la salud como estimular al sistema inmune, proteger al huésped de bacterias invasoras y virus así como ayudar al proceso digestivo. La flora intestinal se adquiere rápidamente después del nacimiento, se mantiene relativamente estable a lo largo la vida y es esencial para mantener el equilibrio en el humano. Cuando la microflora intestinal está en desarrollo, las interacciones entre ésta y el huésped dan como resultado el desarrollo de un sistema inmunológico intestinal único y distintivo. El desafío que enfrenta este sistema inmune de la mucosa del huésped es discriminar entre organismos patógenos y benignos mediante la estimulación de inmunidad protectora sin respuesta inflamatoria excesiva que pueda alterar la integridad de la mucosa gastrointestinal.⁵³ Los probióticos han demostrado eficacia en diversas condiciones clínicas como la diarrea infantil, diarrea del viajero, enterocolitis necrotizante, diarrea asociada a antibióticos, colitis recidivante por *Clostridium difficile*, infección por *H. pylori* y enfermedad inflamatoria intestinal.⁵¹

Se han postulado varios mecanismos respecto a la acción de los probióticos. Se ha propuesto la digestión parcial de lactosa y la estimulación de la actividad de la lactasa intestinal como un posible mecanismo en contra de algunos tipos de diarrea. Los lactobacilos utilizados

en la industria de lácteos fermentados tienen beta-galactosidasa activa para disminuir la concentración de lactosa en productos lácteos, lo que puede influir en la severidad de la diarrea osmótica debido a organismos como el rotavirus. Las bacterias ácido lácticas producen varios metabolitos como ácidos grasos libres, peróxido de hidrógeno, bacteriocinas, etc., que impiden el crecimiento de patógenos transmitidos por alimentos en los productos lácteos. Los probióticos también pueden utilizar los mecanismos enzimáticos para modificar los receptores de toxinas y bloquear patologías mediadas por toxinas. Los agentes probióticos también impiden la colonización intestinal de patógenos por inhibición competitiva. Otros mecanismos sugeridos como efecto sobre la microflora intestinal es la disminución del pH intestinal, la liberación de metabolitos protectores intestinales, la regulación de la motilidad intestinal y la producción de moco.⁵³

PROBIOTICOS EN INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI

Los probióticos al ser inocuos representan una excelente alternativa para el manejo de diversas enfermedades y se han utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones gastrointestinales ocasionadas por el uso de antibióticos y otros productos capaces de alterar la microbiota del tubo digestivo.^{54,55}

Se ha observado que los probióticos poseen un efecto antimicrobiano directo; por ello varios autores han puesto a prueba su aplicación en pacientes con infección por H.p apoyados por datos observados en estudios animales e *in vitro*.⁵⁶ Al igual que en investigaciones de otras infecciones del tracto gastrointestinal, existen estudios sobre el posible efecto de los probióticos en pacientes con H.p. Se ha descrito que podrían actuar de maneras diferentes identificándose dos principales:⁵⁶

- a) Por una competencia directa con H.p. ó por inhibición de la adhesión y la producción de metabolitos y moléculas antimicrobianas.
- b) Mejorando las tasas de erradicación y el apego al tratamiento anti-Helicobacter a través de reducción de la incidencia de efectos secundarios.

Los lactobacilos son comensales del tubo digestivo y sus concentraciones, aunque bajas en las porciones proximales, podrían tener implicaciones en la regulación de los mecanismos de defensa. Son resistentes al ácido y algunas cepas son capaces de sobrevivir hasta por dos horas en el estómago. *In vitro* inhiben el crecimiento de *H pylori*, mientras que *in vivo* se ha observado la disminución por tiempo prolongado de las cuentas bacterianas presentes en la mucosa gástrica.^{54,55} Los lactobacilos son las bacterias predominantes en el estómago normal, donde pueden alcanzar una concentración que va de 0 a 1×10^3 UFC por ml. de fluido gástrico.⁵⁷

El papel de los lactobacilos exógenos en pacientes con infección por H.p. ha sido estudiado previamente. Michetti y cols.⁵⁸ evaluaron el efecto de un sobrenadante de cultivo de *Lactobacillus acidophilus* La1 (*Lactobacillus Johnsonii*) en pacientes con infección por H.p. Realizaron estudios *in vitro* donde evaluaron inhibición del crecimiento y de la actividad de la ureasa de H.p. ante la presencia de *L. johnsonii* La1. Adicionalmente, realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado que incluyó a 20 pacientes con infección por H.p. Los voluntarios fueron tratados por 14 días con el sobrenadante de cultivo de La1 combinado ya sea con Omeprazol ó con placebo. La infección se evaluó con prueba de aliento, endoscopia y

biopsia a la inclusión y a las 4 semanas después del tratamiento (y sólo prueba de aliento inmediatamente después de terminar el tratamiento). En los resultados La1 inhibió el crecimiento de H.p. y la actividad de la ureasa in vitro. En el ensayo clínico disminuyó los valores de la prueba de aliento en ambos grupos, sin diferencia entre el grupo con Omeprazol y el grupo con placebo; estos valores permanecieron bajos a las seis semanas post-tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en los hallazgos histológicos de las biopsias pero sí una tendencia en la disminución de la densidad de H.p. Por lo tanto, concluyeron que La1 fue efectivo en humanos como supresor parcial de H.p. a largo plazo por un mecanismo independiente del ácido.

En otro ensayo clínico aleatorizado doble ciego y controlado, Pantoficklova y cols.⁵⁴ investigaron el efecto de la ingesta de *L. johnsonii* La1 en un alimento lácteo fermentado sobre la gastritis inducida por H.p. en 50 pacientes (25 La1 y 25 placebo). Se obtuvieron biopsias gástricas para estudio histológico y cultivo pre-tratamiento, a las tres y a las 16 semanas de tratamiento. Encontraron que posterior al tratamiento, hubo diferencias significativas entre los dos grupos en reducción de la actividad y severidad de la gastritis, disminución de la densidad de H.p. en el cultivo y engrosamiento de la capa de moco, siendo estos cambios más evidentes a nivel antral.

Este concepto fue analizado también por Lorca y cols.,⁵⁹ que evaluaron el efecto de 17 cepas diferentes de lactobacilos sobre la actividad de H.p. Los resultados de este estudio confirmaron que el efecto general bactericida mostrado por los lactobacilos es el resultado de la producción de ácido, pero hay algunas cepas, como *L. acidophilus* CRL 639, que muestran otra actividad específica anti-Helicobacter, incluyendo la liberación de un compuesto peptídico con actividad inhibitoria contra H.p.

Otro estudio realizado por Kabir y cols.⁶⁰ demostró que el *Lactobacillus salivarius* puede inhibir la adhesión de H.p. a las células del epitelio gástrico humano y murino, además de reducir la producción de IL-8 in vitro. También demostraron en un modelo murino, que *L. salivarius* es capaz de ofrecer protección contra la infección y colonización por H.p.

En la tabla 3* se muestran los diferentes mecanismos de inhibición de H. pylori observados in vitro.⁶¹

***Tabla 3: Mecanismos de inhibición de H. pylori por probióticos in vitro.**

Autor	Probiótico	Mecanismo de inhibición
Aiba et al.	L. acidophilus	Acido Láctico
Aiba et al.	L. casei	Acido Láctico
Aiba et al.	L. salivarius	Acido Láctico
Cats et al.	L. casei Shirota	Sustancia termolábil
Coconnier et al.	L. acidophilus	Proteína termoestable
Kim et al.	L. Lactis	Bacteriocina
Lorca et al.	L. acidophilus	Autolisina
Nam et al.	W. confusa	Bacteriocina clase II
Michetti et al.	L. jonsonii	Sustancia termoestable
Midolo et al.	L. acidophilus	Acido Láctico
Midolo et al.	L. casei Rhamnosus	Acido Láctico
Mukai et al.	L. reuteri	Proteínas fijadoras de glucolípidos
Pinchuk et al.	B.subtilis	Anticoumacina A,B,C
Sgouras et al.	L. casei Shirota	Acido Láctico

* Fuente: Lesbros-Pantoflickova D, et al. Nutr 2007, 137:812S-818S

Al analizar resultados de estudios que han evaluado los efectos de los probióticos en la infección por H.p. se obtuvieron resultados positivos. Una revisión sistemática que incluyó la búsqueda bibliográfica de estudios realizados de 1966 al 2006 donde seleccionaron todos los estudios *in vitro*, en animales y en humanos evaluando probióticos en infección por H.p. en artículos publicados en idioma inglés; reveló que los probióticos tuvieron un efecto inhibitorio *in vitro* sobre H.p., los estudios en animales mostraron que el tratamiento probiótico es eficaz en la reducción de la inflamación gástrica asociada a H.p. y en siete de nueve estudios en humanos se encontró mejoría de la gastritis y disminución de la densidad de H.p. después de la administración de probióticos. En este mismo estudio, identificaron que la adición de probióticos a la terapia estándar con antibióticos mejoró las tasas de erradicación (81% vs 71% $P < 0.03$). El tratamiento con probiótico redujo la incidencia de efectos secundarios asociados a la terapia de erradicación (46% vs 23% $P = 0.04$). Ningún estudio pudo demostrar la erradicación de H.p. solo con el tratamiento probiótico. De esta forma, concluyeron que la ingesta a largo plazo de los productos que contienen probióticos pueden tener un efecto favorable sobre la infección por H. pylori en humanos, en particular mediante la reducción del riesgo de desarrollar trastornos asociados con un alto grado de inflamación gástrica.⁶¹

Existen diez ensayos clínicos reportados con el uso de probióticos solos como terapia en pacientes infectados con H.p. (pacientes en total=726, niños y adultos), ocho de los estudios fueron en sujetos asintomáticos. Se utilizaron diferentes cepas de probióticos en cada estudio y se administraron en diferentes formas; la dosis diaria, en términos de cuenta bacteriana o su equivalente, fue alta ($>10^9$) y la duración de tratamiento fue de un mínimo de 2 semanas. Desafortunadamente, sólo tres fueron aleatorizados y controlados con placebo. La impresión general fue que la mayoría de los estudios mostraron resultados positivos, (en buena parte midieron resultados cuantitativos de la prueba de aliento, y algunos otros evaluaron los hallazgos de gastritis y/o densidad de H.p. en la mucosa). En uno de ellos al parecer se logró erradicación en el 18.5% de los pacientes.⁶²

CAMBIOS INMUNOLOGICOS MEDIADOS POR PROBIOTICOS

Los probióticos podrían modificar la respuesta inmunológica del huésped al interactuar con las células epiteliales y modular la secreción de citocinas anti-inflamatorias, lo que resultaría en una reducción de la actividad inflamatoria gástrica. Por ejemplo, *in vitro* se ha demostrado la inhibición de la secreción de IL-8 por las células epiteliales gástricas con *L. salivarius*. Los estudios en animales mostraron que los efectos probióticos de bacterias ácido lácticas pueden ser mediados a través de la regulación inmunitaria, en particular mediante el equilibrio de citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias, lo que se traduciría en una reducción de la inflamación gástrica. Se observó disminución en los anticuerpos IgG específicos contra H.p. después de la ingesta de probióticos en paralelo a reducción de la inflamación gástrica en estudios animales. Adicionalmente, la ingesta de probióticos ha demostrado que fortalece la barrera mucosa mediante estimulación de respuestas locales IgA, lo que conduce a un efecto estabilizador de la mucosa. Sin embargo, el efecto de los probióticos en la respuesta inmunitaria es difícil de generalizar. Distintas cepas de probióticos pueden generar respuestas inmunes divergentes, que a su vez, dependen del estado inmunitario del huésped.⁶¹

Un estudio importante que apoya la teoría de que los lactobacilos reducen la inflamación asociada a H.p es el de Ryan y cols.⁶³ En este estudio, cuantificaron la capacidad de dos cepas de *Lactobacillus salivarius* para modular las respuestas de quimiocinas en células de epitelio gástrico infectadas con H.p. *in vitro*. El tratamiento con las cepas de *L. salivarius* disminuyó significativamente la producción de IL-8, este efecto se debió a la producción de ácido por el probiótico y por un mecanismo anti-inflamatorio intrínseco del mismo. La producción de las quimiocinas CCL20 e IP-10 también se mostró afectada tras la fase del tratamiento con lactobacilos. El análisis de PCR en tiempo real mostró que la expresión de ocho de los doce genes Cag-PAI examinados fueron regulados a la baja por la exposición a *L. salivarius*. El CagA que se acumula en células con H.p tras la exposición a *L. salivarius* se cree que es resultado de la pérdida de funcionalidad del sistema de secreción Cag. Por lo tanto, con estos datos se identificó un nuevo mecanismo mediante el cual algunas bacterias probióticas tienen un efecto positivo sobre la inflamación asociada a H.p. sin eliminar la infección.

Un trabajo de investigación similar pero utilizando *Lactobacillus gasseri* como inhibidor de la producción de IL-8 inducida por H.p. fue realizado por Tamura y cols.⁶⁴ En este estudio, se

estableció un sistema de co-cultivo de una línea celular H.p.+ en conjunto con *Lactobacillus gasseri* así como especímenes de mucosa gástrica de pacientes infectados con H.p. para el análisis *in vitro*. Las biopsias se obtuvieron de individuos infectados (19 hombres y 6 mujeres). *Lactobacillus gasseri* suprimió significativamente el ARNm de IL-8 y la generación de proteínas en la línea celular. La medición del nivel de IL-8 en biopsias gástricas de sujetos infectados también demostró que *Lactobacillus gasseri* disminuye la producción de IL-8. Estos resultados sugieren que el *L. gasseri* suprime un suceso que da lugar a la producción de IL-8 en una línea celular y en células de mucosa gástrica infectadas por H.p.

La información anteriormente comentada sugiere que los probióticos tienen un efecto positivo en el control de la inflamación de la mucosa gástrica en pacientes con infección por H.p. La corroboración de este efecto en seres humanos podría proporcionar la posibilidad del desarrollo una estrategia terapéutica adicional en el manejo de este tipo de pacientes con la intención de que disminuya la inflamación gástrica y sus efectos deletéreos sobre el huésped.

II. PREGUNTA DE INVESTIGACION

En individuos con infección por *H. pylori*: ¿Existe modificación de las manifestaciones clínicas e histológicas a nivel de la mucosa gástrica tras la ingesta de un agente probiótico que contiene *Lactobacillus johnsonii La1*?

III. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Existe una prevalencia elevada de infección por *H. pylori* en México. Esta infección está relacionada con lesiones pépticas y malignas a nivel gastroduodenal, pero existe la recomendación de no tratar más que a los sujetos enfermos y a algunos asintomáticos en situaciones especiales. Esto proporciona la pauta para ofrecer un mejor control de la inflamación al grupo de sujetos que tienen infección pero que no presentan lesiones y en quienes el control de la respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica sería deseable.

IV. JUSTIFICACIÓN

La evaluación de la respuesta inmune local secundaria a la administración de un agente no farmacológico en personas con infección por *H. pylori* sanas ó con dispepsia, pero sin lesiones en tubo digestivo, permitirá valorar la utilidad de una medida que aunque no eliminará al microorganismo, probablemente sí reducirá la inflamación gástrica. En la mayoría de individuos colonizados por *H. pylori* no se justifica un tratamiento de erradicación, pero sí medidas para el control de la colonización, a fin de prevenir la incidencia de daño gastroduodenal y neoplasias gástricas. Por la evidencia que existe de que algunos probióticos son capaces de disminuir la carga bacteriana y la inflamación causada por *Helicobacter pylori* está justificada la evaluación de su utilidad es esta entidad, ya que en su presentación como alimentos funcionales, son productos inocuos, accesibles y baratos.

V. HIPÓTESIS

Las manifestaciones clínicas e histológicas secundarias a infección por *H. pylori* se modificarán después de la ingesta de un agente probiótico que contiene *Lactobacillus johnsonii* La1.

VII. OBJETIVOS

a) Objetivo General

Evaluar los cambios de las manifestaciones clínicas e histológicas en mucosa gástrica inducidos por la administración del agente probiótico *Lactobacillus johnsonii* La1 en individuos adultos con ó sin dispepsia funcional asociada a infección por *H. pylori*.

b) Objetivos Específicos

Determinar síntomas y el grado de inflamación en mucosa gástrica de pacientes con infección por *H. pylori* antes y después de la administración de un agente probiótico, en términos de hallazgos endoscópicos y manifestaciones histológicas según la clasificación de Sydney.⁶⁶

VIII. METODOLOGÍA

a) Diseño del estudio

Este estudio se realizará a partir de un ensayo clínico aleatorizado, doblemente a ciegas, controlado con placebo, ejecutado en un solo centro.

b) Descripción de la maniobra o intervención

Se seleccionaron prolectivamente individuos sanos asintomáticos ó con dispepsia que voluntariamente accedieran a formar parte del protocolo y a realizarse estudio endoscópico previo y al final de la intervención. Se realizó estandarización dietética a todos los pacientes previo al inicio de la maniobra. Para diagnosticar infección por *Helicobacter pylori* se realizó prueba de aliento con urea marcada con ^{13}C . Los individuos que resultaron positivos se sometieron a endoscopia superior hasta la segunda porción del duodeno (esófagogastroduodenoscopia). El estudio endoscópico evaluó el aspecto de la mucosa y la existencia de lesiones gastro-duodenales, además permitió la toma de biopsias de antro y cuerpo gástrico para el estudio histológico. Una vez reunidos los criterios de inclusión y habiendo descartado lesiones estructurales que excluyeran al individuo, se realizó asignación aleatoria de la maniobra; se realizó la intervención durante cuatro semanas de una manera doblemente cegada (administración de probiótico ó placebo), y consistió en ingerir un alimento lácteo con probiótico (*Lactobacillus johnsoni* La1 a una concentración de 10^7) administrado dos veces al día ó placebo en una razón de 2:1. Posterior a la maniobra nuevamente se realizó esófagogastroduodenoscopia con toma de biopsias para estudio histológico. El tiempo transcurrido entre cada endoscopia (antes y después del tratamiento) fue de aproximadamente cuatro semanas.

A partir de las biopsias gástricas obtenidas por endoscopia previa y posterior a la intervención, se seleccionaron aleatoriamente un subgrupo de biopsias de sujetos que ingirieron probiótico y un subgrupo de los que ingirieron placebo, y de manera cegada a la intervención se realizó la evaluación comparativa antes y después de la maniobra en las muestras de tejido.

c) Tamaño de la muestra

Se incluyeron 113 pacientes que se dividieron a una razón de 2:1 para la asignación de la maniobra (probiótico:placebo).

d) Criterios de selección

Criterios de inclusión.

- Edad adulta (18 a 70 años de edad)
- Alfabetismo
- Voluntarios sanos (sin enfermedad conocida) ó personas con dispepsia funcional de acuerdo a los criterios de Roma III⁶⁵ (llenura postprandial, saciedad temprana, dolor o ardor en epigastrio de cuando menos tres meses de evolución no necesariamente continuos en los últimos seis meses y sin evidencia de daño estructural).
- Prueba de aliento con urea marcada positiva
- Estudio endoscópico superior.
- Consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

- Patología gastrointestinal coexistente.
- Presencia de úlceras gástricas y/ó duodenales.
- Presencia de cáncer gástrico u otra neoplasia maligna.
- Inmunodepresión grave.
- Embarazo.
- Consumo excesivo de bebidas alcohólicas (♂≥30g/día, ♀≥20g/día).
- Abuso de sustancias estimulantes.
- Tabaquismo.
- Uso de antibióticos en el mes previo.
- Uso de inhibidor de bomba de protones en las dos últimas semanas.
- Intolerancia absoluta a lácteos.
- Consumo regular de probióticos.
- Ingesta habitual de anti-inflamatorios no esteroideos.

Criterios de eliminación.

- Falta de apego al tratamiento en > 80%
- Cuadro infeccioso intercurrente que requiera del uso de antibióticos.
- Seguimiento menor a 2 semanas.

d) Variables a medir

Síntomas asociados. A través de cuestionario de síntomas de dispepsia: medición a la semana 0, 2 y 4.

Hallazgos endoscópicos. Aspecto de la mucosa observado durante el estudio endoscópico: medición a la semana 0 y 4.

Inflamación en la mucosa gástrica. Evaluada a través del estudio histológico con tinciones convencionales (hematoxilina-eosina): medición a la semana 0 y 4.

e) Instrumentos de medición

Escala SODA (Severity Of Dyspepsia Assessment)

La intensidad de los síntomas dispépticos fue evaluada en tres momentos: antes, durante y al terminar el tratamiento (semanas 0, 2 y 4). Se utilizó la escala SODA (Severity Of Dyspepsia Assessment),⁶⁷ el cual es un instrumento multidimensional, validado en español, con adecuada exactitud, validez, rango de medición efectivo y medición a intervalos iguales, que permite medir el cambio en los síntomas y en el grado de bienestar general mediante ítems agrupados en tres categorías ó secciones independientes: dolor, síntomas tipo no dolor, y nivel de satisfacción con el estado de salud. La escala SODA consiste en 17 preguntas en escala ordinal: 6 ítems para evaluar el dolor, 7 ítems para evaluar los síntomas tipo no dolorosos, y 4 ítems para el nivel de satisfacción. Las puntuaciones de los ítems varían de 0 a 3, de 0 a 4, de 0 a 5, o de 0 a 10 (ANEXO 1)

Evaluación de las biopsias.

a) Observador. Los cortes serán revisados por dos evaluadores estandarizados y cegados a la intervención.

b) Ceguedad. Las laminillas se identificarán con números aleatorios que impedirán conocer las características clínicas de cada caso.

c) Estadificación. Se empleará la clasificación de Sydney⁶⁶ para pacientes con infección por *H. pylori*.

Evaluación anatomopatológica. Se evaluarán cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina. Las características a revisar incluyen las clasificación semicuantitativa de Sydney⁶⁶ (Anexo 2).

ESCALA DE VARIABLES DE LA CLASIFICACION DE SYDNEY

Densidad de bacilos

- 0 Ausentes
- 1 Escasos
- 2 Moderados
- 3 Abundantes

Atrofia de antro

- 0 Ausente
- 1 Leve
- 2 Severa

Atrofia de cuerpo

- 0 Ausente
- 1 Leve
- 2 Severa

Neutrófilos

- 0 Ausentes
- 1 Escasos
- 2 Abundantes

Mononucleares

- 0 Ausentes
- 1 Escasos
- 2 Moderados
- 3 Abundantes

Metaplasia

- 0 Ausente
- 1 Incompleta
- 2 Completa.

f) Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como medias y desviación estándar, o medianas y percentilas dependiendo de su distribución. La comparación de antes-después del tratamiento se hará mediante la prueba de la prueba de signos y de rangos señalados de Wilcoxon. Las diferencias entre grupos se analizarán mediante la prueba T de Student ó con regresión logística (X^2 de Pearson). Un valor $P < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El ensayo clínico se está realizando con apego al Reglamento de Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y basado en los lineamientos establecidos por la Declaración de Helsinki, concerniente a los principios éticos para la investigación médica en seres humanos. El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica del Instituto (REF. 1930). Todos los pacientes firmarán consentimiento informado.

IX. RESULTADOS

Se realizaron un total de 239 pruebas de aliento con urea marcada a pacientes de población urbana del Distrito Federal mayor de 18 años que cumplieron con los criterios de inclusión. Se encontraron 113 pruebas positivas lo que representó una prevalencia de infección por *H. pylori* de 47.5%. De los 113 individuos incluidos, se eliminaron 16 ya sea por pérdida de seguimiento (15) ó por embarazo (1) durante el desarrollo del protocolo. Noventa y siete pacientes completaron el estudio, 58 mujeres (60%) y 39 hombres (40%). El estudio se llevó a cabo en el período comprendido entre Junio del 2009 y Noviembre del 2010. Las características clínicas basales de los pacientes incluidos se muestran en el cuadro 1. Como puede observarse, no existe ninguna diferencia significativa en las variables, lo que demuestra que los grupos son comparables.

Cuadro 1.
CARACTERISTICAS CLINICAS BASALES
(Relación Probiótico:placebo = 2:1)

	GRUPO PLACEBO	GRUPO PROBIOTICO	P
n	33	64	NA
Sexo (n H/M)	20/13	38/26	0.87
Edad ± DE	42.9 ± 12	42.5 ± 10	0.84
Epigastralgia	57%	53%	0.84
Pirosis	57%	56.5%	0.54
Regurgitación	38%	41%	0.76
Náusea	35%	26%	0.33
Vómito	8%	7%	0.76
Saciedad/Plenitud	46%	37%	0.35
Hiporexia	19%	14%	0.54
Pérdida de peso	5%	8%	0.62

En el cuestionario de síntomas de dispepsia (SODA) inicial no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento.

HALLAZGOS ENDOSCOPICOS INICIALES

Sólo 20% de los 97 pacientes incluidos presentaron endoscopia normal, el resto presentó por lo menos una de las siguientes alteraciones:

Gastropatía Nodular: 46%

Gastritis eritematosa: 31%

Gastritis erosiva: 9%

Gastritis hemorrágica: 9%

Gastropatía petequiral: 19%

Gastropatía congestiva: 4%

Bulboduodenitis: 12%

Esofagitis: 8%

Ningún paciente presentó úlcera gástrica ó duodenal.

Como era de esperarse, la alteración más común fue la gastropatía nodular que se presentó en casi la mitad de los pacientes.

Cuando se separó a los pacientes por grupo de edad en ≤ 50 años ($n=75$) y > 50 años ($n=22$) y se compararon los hallazgos endoscópicos se observó que 36% de los > 50 años tuvieron estudio endoscópico normal contra 15% de los ≤ 50 años; por lo tanto, ser mayor de 50 años resultó ser un factor protector para tener endoscopía anormal (OR= 0.3; IC 95%= 0.10—0.88, $P=0.02$). La gastropatía nodular estuvo presente en 53% de los menores de 50 años comparado contra sólo 23% en los mayores de esta edad; por lo que tener 50 años ó menos representó un riesgo de 3.8 para tener este tipo de gastritis (IC 95%= 1.3—11.6, $P= 0.01$). El resto de las alteraciones endoscópicas iniciales no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad mencionados.

En el cuadro 2 se presentan los hallazgos endoscópicos al inicio del estudio para ambos grupos de tratamiento, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para ningún tipo de variable evaluada.

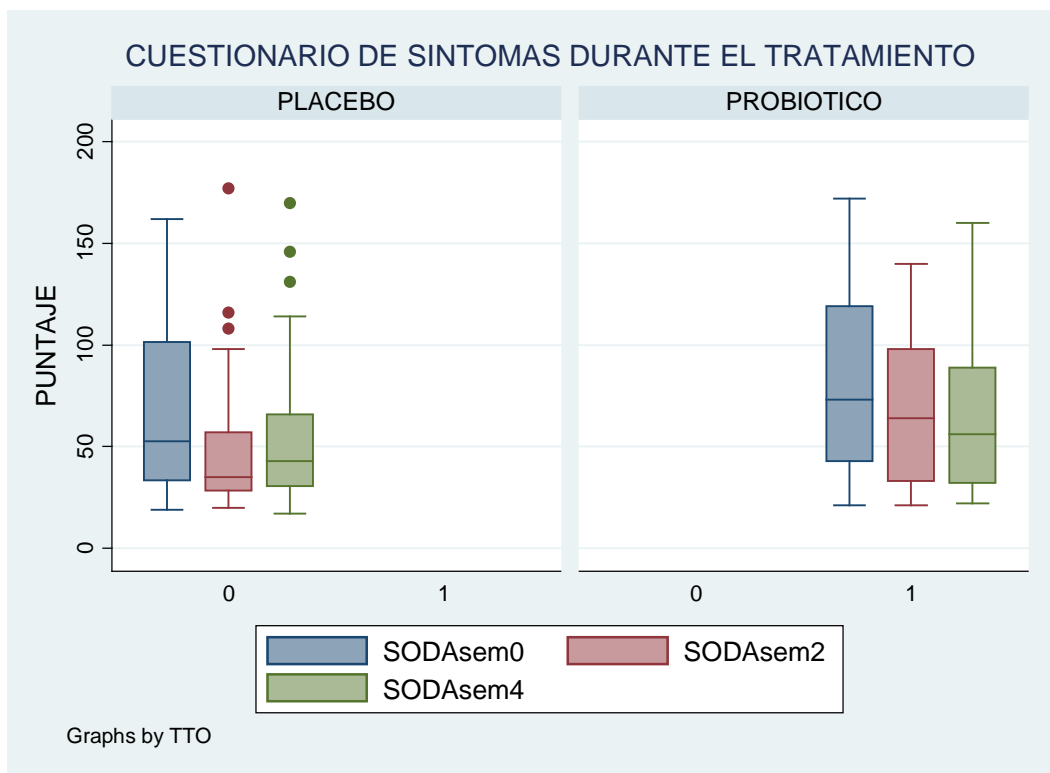
Cuadro 2.
CARACTERISTICAS ENDOSCOPICAS INICIALES

HALLAZGO ENDOSCÓPICO	GRUPO PLACEBO (%)	GRUPO PROBIOTICO (%)	P
Normal	18	20	0.8
Gastropatía Nodular	36	52	0.15
Gastritis Eritematosa	36	37.5	0.9
Gastritis Erosiva	12	8	0.5
Gastropatía Hemorrágica	9	9	1
Gastropatía Petequiral	18	19	0.9
Gastropatía Congestiva	0	6	0.3
Bulboduodenitis	21	8	0.1
Esofagitis	12	6	0.4

CAMBIOS EN LOS SINTOMAS CLINICOS CON EL TRATAMIENTO

Cuando se realizó el análisis de cambio en el puntaje de SODA durante el tratamiento sin hacer la distinción entre grupos se observó una mejoría (disminución del puntaje) en los síntomas y calidad de vida con un gradiente dosis-respuesta: SODA semana 0 vs SODA semana 2 $P= 0.03$ y SODA semana 0 vs SODA semana 4 $P=0.003$ (GRAFICA 1). Sin embargo, cuando se realizó el análisis por grupos de tratamiento se encontró diferencia a la semana 2 ($P= 0.0098$) pero este resultado no se mantuvo a la semana 4 de tratamiento ($P= 0.3$).

GRAFICA 1



Respecto a los síntomas clínicos al término del tratamiento sólo se encontró diferencia en la hiporexia, el resto de los síntomas no mostraron modificaciones significativas (CUADRO 3)

Cuadro 3.
CARACTERISTICAS CLINICAS AL FINAL DEL TRATAMIENTO
(Comparadas con las basales)

	PLACEBO	PROBIOTICO	P
n	33	64	NA
	Antes/Después (%)	Antes/Después (%)	
Epigastralgia	57 vs 34	53 vs 42	0.7
Pirosis	57 vs 41	56.5 vs 42	0.9
Regurgitación	38 vs 22	41 vs 29	0.4
Náusea	35 vs 28	26 vs 19	0.3
Vómito	8 vs 3	7 vs 2	0.5
Saciedad/Plenitud	46 vs 47	37 vs 36	0.2
Hiporexia	19 vs 31	14 vs 11	0.01
Pérdida de peso	5 vs 16	8 vs 11	0.3

CAMBIOS EN LOS HALLAZGOS ENDOSCOPICOS AL FINAL DEL TRATAMIENTO

Las variables no se modificaron de forma estadísticamente significativa posterior al tratamiento con Lactobacilos. La gastropatía nodular continuó siendo la principal alteración endoscópica observada.

CAMBIOS HISTOLÓGICOS CON EL TRATAMIENTO

En el cuadro 4 se muestran los resultados del análisis antes-después en cada grupo y las diferencias entre grupos. La densidad de Hp fue una variable que mostró tendencia a la diferencia estadística entre los grupos de tratamiento (P=0.07) a favor del tratamiento con Lactobacilos.

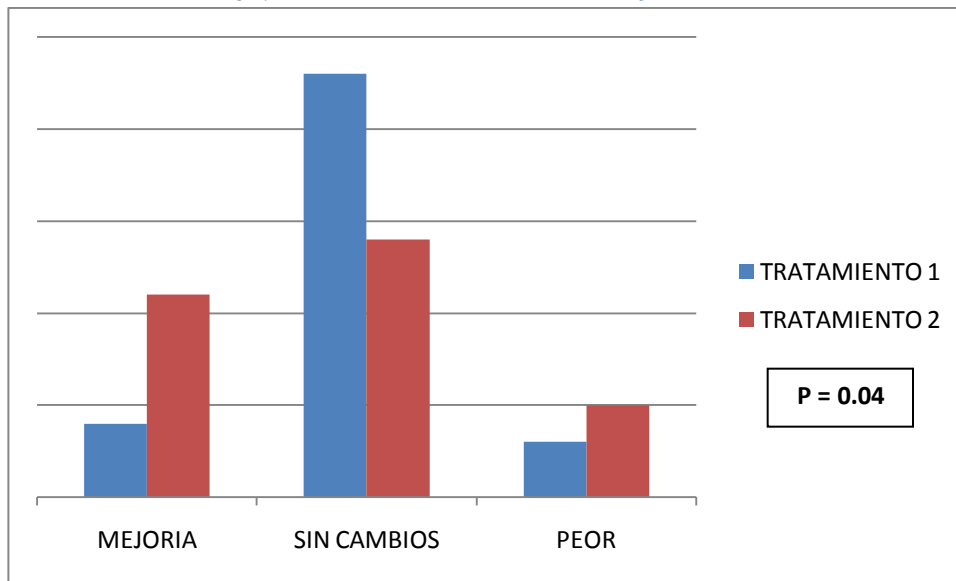
Se puede observar que las condiciones basales de los pacientes respecto a las variables son similares y comparables entre los dos grupos excepto en lo correspondiente a atrofia, por lo que para esta variable se hizo un análisis adicional con las diferencias en cada grupo antes y después de la maniobra, con lo que se mantuvo una diferencia estadísticamente significativa (P=0.04) a favor del tratamiento con probiótico (GRAFICA 2).

CUADRO 4

Análisis de los cambios histológicos antes-después en cada uno de los grupos (Hematoxilina/Eosina)

VARIABLE	PLACEBO		PROBIOTICO	
	ANTES	DESPUES	ANTES	DESPUES
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Densidad HP				
Ausentes	3 (10)	1 (3)	1 (3)	0
Escasos	11 (37)	15 (50)	8 (2)	8 (27)
Moderados	13 (43)	8 (27)	16 (53)	17 (56)
Abundantes	3 (10)	6 (20)	5 (17)	5 (17)
Valor P	0.5	0.07	0.5	0.07
Atrofia Antro				
Ausente	3 (10)	3 (10)	0	2 (7)
Leve-Moderada	23 (77)	24(80)	15 (50)	17 (56)
Severa	4 (13)	3 (10)	15 (50)	11 (37)
Valor P	0.002	0.06	0.002	0.06
Atrofia Cuerpo				
Ausente	20 (67)	21 (70)	10 (33)	15 (50)
Leve-Moderada	9 (30)	9 (30)	17 (57)	13 (43)
Severa	1 (3)	0	3 (10)	2 (7)
Valor P	0.03	0.16	0.03	0.16
Neutrofilos				
Ausentes	3 (10)	4 (13)	0	1 (3)
Escasos-Moderados	19 (63)	18 (60)	21 (70)	24 (80)
Abundantes	8 (27)	8 (27)	9 (30)	5 (17)
Valor P	0.3	0.1	0.3	0.1
Mononucleares				
Ausentes	2 (7)	0	0	0
Escasos	6 (20)	15 (50)	9 (30)	10 (33)
Moderados	22 (73)	15 (50)	19 (63)	17 (57)
Abundantes	0	0	2 (7)	3 (10)
Valor P	0.19	0.14	0.19	0.14
Metaplasia				
Ausente	28 (93)	28 (93)	27 (90)	27 (90)
Incompleta	2 (7)	1 (3)	2 (7)	2 (7)
Completa	0	1 (3)	1 (3)	1 (3)
Valor P	1	1	1	1

GRAFICA 2
CAMBIOS EN ATROFIA CON EL TRATAMIENTO
(Ajustados a estatus basal)



Tratamiento 1 = PLACEBO

Tratamiento 2 = PROBIOTICO

X. DISCUSION

H. pylori representa un problema de salud en casi todo el mundo, que probablemente puede ser mejor abordado a través de intervenciones prácticas y de bajo costo, basadas en la población de los países con recursos limitados, donde la infección es más frecuente.

H. pylori juega un papel en la patogénesis de una serie de enfermedades que van desde gastritis asintomática hasta cáncer gástrico. Las guías del consenso Maastricht III recomiendan el tratamiento de erradicación en pacientes con úlcera péptica, linfoma asociado a mucosa de tejido linfoide, gastritis atrófica, después de la resección del cáncer gástrico, cuando se tienen familiares de primer grado con historia de cáncer gástrico y en respuesta a los deseos del paciente. Sin embargo, en el contexto de la resistencia de *H.pylori* a antibióticos se han observado tasas de resistencia al tratamiento convencional que van del 10 al 20% según variaciones geográficas en los patrones de resistencia bacteriana. En algunos individuos infectados por *H. pylori* el tratamiento de erradicación no es efectivo, por lo que deben buscarse medidas para el control de la colonización, a fin de prevenir la incidencia de daño gastroduodenal y posiblemente de neoplasias gástricas. La evaluación de la respuesta a probióticos permitirá valorar la utilidad de una medida que aunque no eliminará al microorganismo, probablemente sí reducirá la inflamación gástrica y sus consecuencias. Otros elementos que probablemente también serán importantes a considerar, incluyen los riesgos de recrudescencia y la reinfección después de la erradicación. Por la evidencia que existe de que algunos probióticos son capaces de disminuir la carga bacteriana y la inflamación causada por *Helicobacter pylori* está justificada la evaluación de su utilidad es esta entidad.

El uso de microorganismos probióticos como "probable" herramienta para el tratamiento de la infección por *H. pylori* parece atractivo. En la actualidad, los probióticos más estudiados son las bacterias del ácido láctico, particularmente *Lactobacillus* sp. y *Bifidobacterium* sp. Sin embargo, otros organismos utilizados como probióticos en los seres humanos son *Escherichia coli*, *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Bacteroides* sp., *Bacillus* sp., *Propionibacterium* sp. y varios hongos. Los suplementos con probióticos han demostrado ser útil en varias enfermedades gastrointestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, en mejoría de las tasas de erradicación de *H. pylori*, prevenir o reducir la diarrea asociada a antibióticos, la reducción de la incidencia de alteraciones del gusto. La suplementación con probióticos puede restaurar parcialmente la micro-ecología fisiológica en el

intestino, al mismo tiempo, proporcionar una terapia alternativa, debido a que se ha demostrado que estas bacterias poseen propiedades antimicrobianas contra los patógenos.

En 1989, Bhatia et al.⁶⁸ evaluaron el efecto de un cultivo sobrenadante de *L. acidophilus* sobre el crecimiento de cepas de *H. pylori* recuperados de biopsias de antro. Encontraron que el crecimiento de *H. pylori* se inhibió en todos los aislamientos, y se especula que este resultado depende de la secreción de ácido láctico de los *Lactobacilos*. Desde 1989, cuando por primera vez se observaron resultados positivos in vitro ha llevado a diversos investigadores a seguir este camino prometedor de oportunidad para utilizar especies de probióticos en el tratamiento del *H. pylori*.

Sobre la base de estos resultados prometedores, Michetti et al.⁵⁸ administraron el sobrenadante del cultivo de *L. acidophilus* (La1) por primera vez a 20 voluntarios y se observó una reducción persistente en el delta en los valores basales en la prueba del aliento con urea 13C, independientemente de administración de omeprazol. Sin embargo, no hubo eliminación de *H. pylori* de la mucosa gástrica en ninguno de los pacientes, como lo mostraron las muestras de biopsias tomadas 6 semanas después del tratamiento. Wang et al.⁶⁹ reportaron una disminución moderada de valores de de la prueba de aliento con urea después de la ingesta de un yogurt que contiene *Bifidobacterium lactis* y *Lactobacillus acidophilus* en voluntarios adultos cuyos estómagos fueron colonizados por *H. pylori*.

El efecto de los suplementos probióticos sobre efectos secundarios gastrointestinales asociados a antibióticos durante los regímenes anti-*H. pylori* también se estudió en metanálisis.⁷⁰ Los resultados mostraron que los probióticos tuvieron en general un impacto positivo sobre efectos secundarios relacionados con el tratamiento de *H. pylori*, especialmente en diarrea y alteración del gusto. En subanálisis, tasa de erradicación del *H. pylori* mejoró en los pacientes con los síntomas. Sin embargo, los autores reconocieron que varias debilidades metodológicas pueden limitar la validez y la generalización de este meta-análisis.

El presente estudio se llevó a cabo en el período comprendido entre Junio del 2009 y Noviembre del 2010 e incluyó 97 individuos de 18 años en adelante (edad promedio 42.5 años) habitantes del Distrito Federal. Se encontró una prevalencia de infección por *H. pylori* de 47.5%; la cual resultó menor que lo reportado previamente en estudios de hispanos. Este descenso observado en la prevalencia puede deberse a que existe una disminución de la infección debido al uso indiscriminado de antibióticos que ha sucedido en las últimas décadas ó a que en este

estudio no se incluyeron individuos de poblaciones rurales, donde la prevalencia aun alcanza cifras elevadas. La mayoría de los pacientes (60%) fueron mujeres. Como pudo observarse, no existió ninguna diferencia significativa en la evaluación inicial de las variables estudiadas, lo que demostró que los grupos incluidos fueron adecuadamente comparables.

Sólo 20% de los 97 pacientes incluidos presentaron endoscopia normal, el resto presentó por lo menos una alteración, siendo la más común la gastropatía Nodular en 46%. La esofagitis estuvo presente en un porcentaje no despreciable de 8% de los individuos. Ningún paciente presentó úlcera gástrica ó duodenal.

Al se estratificar a los pacientes por grupo de edad en menores ó mayores de 50 años se observó que 36% de los sujetos mayores de 50 años tuvieron estudio endoscópico normal contra 15% de los \leq 50 años; lo que hizo a la edad mayor de 50 años un factor protector para tener endoscopia anormal (OR= 0.3; IC 95%= 0.10—0.88, P=0.02). La gastropatía nodular estuvo presente en 53% de los menores de 50 años comparado contra sólo 23% en los mayores de esta edad; por lo que ser más joven representó un riesgo de 3.8 para tener este tipo de gastritis (IC 95%= 1.3—11.6, P= 0.01). Estos hallazgos sugieren que es más probable presentar inflamación gástrica macroscópica secundaria a *H. pylori* entre más joven sea el individuo afectado. El resto de las alteraciones endoscópicas iniciales no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad.

Cuando se realizó el análisis de cambio en el puntaje de SODA durante el tratamiento sin hacer la distinción entre grupos se observó una mejoría (disminución del puntaje) en los síntomas y calidad de vida con un gradiente dosis-respuesta. Sin embargo, cuando se realizó el análisis por grupos de tratamiento se encontró diferencia significativa a la semana 2 (P= 0.009) pero este resultado no se mantuvo a la semana 4 de tratamiento (P= 0.3). Estas discrepancias podrían deberse a que existe efecto sintomático sólo de una manera inicial y se va perdiendo con el paso del tiempo, a que existan sesgos de memoria de los pacientes al responder el cuestionario de síntomas ó que en esta población el SODA no presentó suficiente validez.

Las variables endoscópicas e histológicas (a excepción de la atrofia) no se modificaron de forma estadísticamente significativa posterior al tratamiento con Lactobacilos. La gastropatía nodular continuó siendo la principal alteración endoscópica observada. La densidad de Hp fue una variable histológica que mostró tendencia a la diferencia estadística entre los grupos de tratamiento (P=0.07) a favor del tratamiento con probiótico.

Se observó que las condiciones basales de los pacientes respecto a las variables histológicas fueron similares y comparables entre los dos grupos excepto en lo correspondiente a atrofia, por lo que para esta variable se hizo un análisis adicional con las diferencias en cada grupo antes y

después de la maniobra, con lo que se mantuvo una diferencia estadísticamente significativa (P=0.04) a favor del tratamiento con probiótico.

CONCLUSION

Lactobacillus johnsoni La1 a una concentración de 10^7 administrado dos veces al día presentó cierta efectividad clínica, endoscópica e histológica en pacientes con infección por *H. pylori*. Estos resultados aunque son marginales, dan la pauta para continuar el estudio y hacer una extensión hacia los mecanismos inmunológicos que podrían subyacer esta respuesta para re-direccionar el manejo en los pacientes afectados por esta enfermedad tan prevalente en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. McColl Kenneth EL. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2010; 362(17):1597—1604.
2. Khalifa MM, Sharaf RR, Aziz RK. *Helicobacter pylori*: a Poor man's Gut pathogen? *Gut Pathogens* 2010; 2(2):1-12.
3. Warren JR, Marshall B. Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis. *Lancet* 1983; 321:1273-1275.
4. Peter S, Beglinger C. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: the Causal Relationship. *Digestion* 2007; 75:25-35.
5. Pounder RE. The Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in Different Countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2):33-39.
6. Magalhães DM and Luzzi F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2006; 11(Suppl. 1):1–5.
7. Bruce MG and Maarros HI. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2008; 13(Suppl. 1):1–6.
8. Azevedo NF, Huntington J and Goodman KJ. The Epidemiology of *Helicobacter pylori* and Public Health Implications. *Helicobacter* 2009; 14 (Suppl. 1):1–7.
9. Mazari-Hiriart M, Ponce-de-León S, López-Vidal Y, et al. Microbiological Implications of Periurban Agriculture and Water Reuse in Mexico City. *BMC PLoS ONE* 2008; 3(5):e2305.
10. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, et al. A community Based Seroepidemiologic Study of *Helicobacter pylori* Infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178:1089-1094.
11. Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Pérez-Pérez GI. Comparison of *Helicobacter pylori* Prevalence in Symptomatic Patients in Northeastern Mexico with the Rest of the Country: Its Association with Gastrointestinal Disease. *Archives of Medical Research* 2003; 34:60–63.
12. Zúñiga-Noriega JR, Bosques-Padilla FJ, Pérez-Pérez GI, et al. Diagnostic Utility of Invasive Tests and Serology for the Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in Different Clinical Presentations. *Archives of Medical Research* 2006; 37:123–128.
13. Cárdenas VM, Mena KD, Ortiz M, et al. Hyperendemic *H. pylori* and Tapeworm Infections in a U.S.-Mexico Border Population. *Public Health Reports* 2010; 125:441-447.
14. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The Association of *Helicobacter pylori* with Gastric Cancer and Preneoplastic Gastric Lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer* 1993; 71(2):297-301.
15. Costa AC, Figueiredo C and Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2009; 14(Suppl. 1):15–20.

16. Malaty HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 205-214.
17. Ernst PB, Peura DA, and Crowe SE. The Translation of *Helicobacter pylori* Basic Research to Patient Care. *Gastroenterology* 2006; 130:188–206.
18. Correa P. Human Gastric Carcinogenesis: a Multistep and Multifactorial Process. *Cancer Res* 1992; 52:6735–6740.
19. Wang G and Maier RJ. A RecB-like Helicase in *Helicobacter pylori* is Important for DNA Repair and Host Holonization. *Infect Immun* 2009; 77:286–91.
20. Romo-González C, Salama NR, Burgeño-Ferreira J, et al. Differences in Genome Content among *Helicobacter pylori* Isolates from Patients with Gastritis, Duodenal Ulcer, or Gastric Cancer Reveal Novel Disease-Associated Genes. *Infection and Immunity* 2009; 77(5):2201–2211.
21. Loh JT, Torres VJ, Algood HM, et al. *Helicobacter pylori* HopQ Outer Membrane Protein Attenuates Bacterial Adherence to Gastric Epithelial Cells. *Microbiol Lett* 2008; 289:53–58.
22. Cooke CL, An HJ, Kim J, et al. Modification of Gastric Mucin Oligosaccharide Expression in Rhesus Macaques After Infection with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2009; 137(4): 1461-1469.
23. Argent RH, Thomas RJ, Letley DP, et al. Functional Association between the *Helicobacter pylori* Virulence Factors VacA and CagA. *J Med Microbiol* 2008; 57:145–150.
24. Wang F, Xia P, Wu F, et al. *Helicobacter pylori* VacA Disrupts Apical Membrane-Cytoskeletal Interactions in Gastric Parietal Cells. *J Biol Chem* 2008; 283:26714–26725.
25. Tuo B, Song P, Wen G, et al. *Helicobacter pylori* Vacuolating Cytotoxin Inhibits Duodenal Bicarbonate Secretion by a Histamine Dependent Mechanism in Mice. *J Infect Dis* 2009; 199:505–512.
26. Guillemin K, Salama NR, Tompkins LS and Falkow S. Cag pathogenicity island-specific responses of gastric epithelial cells to *Helicobacter pylori* infection. *Microbiology* 2002; 99(23):15136–15141.
27. Bronte-Tinkew DM, Terebiznik M, Franco A, et al. *Helicobacter pylori* Cytotoxin-associated Gene A Activates the Signal Transducer and Activator of Transcription 3 pathway in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2009; 69:632–9.
28. Portal-Celhay C and Perez-Perez GI. Immune Responses to *Helicobacter pylori* Colonization: Mechanisms and Clinical Outcomes. *Clinical Science* 2006; 110:305–314.
29. Suarez G, Reyes VE and Beswick EJ. Immune Response to H pylori. *World J Gastroenterol* 2006; 12(35):5593-5598.
30. Gobert AP, McGee DJ, Akhtar M, et al. *Helicobacter pylori* Arginase Inhibits Nitric Oxide Production by Eukaryotic Cells: a Strategy for Bacterial Survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98:13844–13849.

31. Wilson KT and Crabtree JE. Immunology of *Helicobacter pylori*: Insights Into the Failure of the Immune Response and Perspectives on Vaccine Studies. *Gastroenterology* 2007; 133(1):288–308.
32. Backhed F, Rokbi B, Torstensson E, et al. Gastric Mucosal Recognition of *Helicobacter pylori* is Independent of Toll-like Receptor 4. *J. Infect. Dis* 2003, 187:829–836.
33. Su B., Ceponis PJ, Lebel S, et al. *Helicobacter pylori* Activates Toll-like Receptor 4 Expression in Gastrointestinal Epithelial cells. *Infect Immun* 2003; 71:3496–3502.
34. Keates S, Hitti YS, Upton M, et al. *Helicobacter Pylori* Infection Activates NF- κ B in Gastric Epithelial cells. *Gastroenterology* 1997; 113:1099–1109.
35. Takenaka R, Yokota K, Ayada K, et al. *Helicobacter pylori* Heat-Shock Protein 60 Induces Inflammatory Responses through the Toll-like Receptor-triggered Pathway in Cultured Human Gastric Epithelial Cells. *Microbiology* 2004; 150:3913–3922.
36. Fan XG, Chua A, Fan XJ and Keeling PW. Increased Gastric Production of Interleukin-8 and Tumor Necrosis Factor in Patients with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Pathol* 1995; 48:133–136.
37. Tummala S, Keates S and Kelly CP. Update on the Immunologic Basis of *Helicobacter pylori* Gastritis. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20:592–597.
38. Houghton J, Fox JG and Wang TC. Gastric Cancer: Laboratory Bench to Clinic. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:495–502.
39. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, Hoek FJ, et al. Mucosal Tumor Necrosis Factor- α , Interleukin 1 β , and Interleukin-8 Production in Patients with *Helicobacter pylori* Infection. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:425–429.
40. Mattsson A, Quiding-Jarbrink M, Lonroth H, et al. Antibody-secreting Cells in the Stomachs of Symptomatic and Asymptomatic *Helicobacter pylori* Infected Subjects. *Infect Immun* 1998; 66: 2705-2712.
41. D’Elios MM, Amedei A, Del Prete G. *Helicobacter pylori* Antigen-specific T-cell Responses at Gastric Level in Chronic Gastritis, Peptic Ulcer, Gastric Cancer and Low-Grade Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma. *Microbes and Infection* 2003; 5:723–730.
42. Wu Y, Tsai H, Lin W, et al. Upregulation of CCL20 and Recruitment of CCR6 Gastric Infiltrating Lymphocytes in *Helicobacter pylori* Gastritis. *Infect Immun* 2007; 75(9):4357–4363.
43. Campbell JJ, and Butcher EC. Chemokines in Tissue-specific and Microenvironment-specific Lymphocyte Homing. *Curr Opin Immunol* 2000; 12:336–341.
44. Luster AD. Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *New England Journal of Medicine* 1998; 338:436–445.
45. Yoshida A, Isomoto H, Hisatsune J, et al. Enhanced Expression of CCL20 in Human *Helicobacter pylori*-associated Gastritis. *Clinical Immunology* 2009; 130:290–297.

46. Nishi T, Okazaki K, Kawasaki K, et al. Involvement of Myeloid Dendritic Cells in the Development of Gastric Secondary Lymphoid Follicles in *Helicobacter pylori*-infected Neonatally thymectomized BALB/c mice. *Infect Immunol* 2003; 71(4):2153-2162.
47. Tomimori K, Uema E, Teruya H, et al. *Helicobacter pylori* Induces CCL20 Expression. *Infection and Immunity* 2007; 75(11):5223-5232.
48. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. The European *Helicobacter* Study Group. Current Concepts in the Management of *Helicobacter pylori* Infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-781.
49. Hamilton-Miller JMT. The Role of Probiotics in the Treatment and Prevention of *Helicobacter pylori* Infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003; 22:360-366.
50. Vargas-Vorackova F. Utilidad y Evidencia de los Probióticos en Gastropatía por Anti-inflamatorios No Esteroideos e Infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia basada en la evidencia*. 2008; 6:69-80.
51. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential Use of Probiotics in Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:658-672.
52. Regulatory and clinical aspects of dairy probiotics. Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Expert Consultation. Working group Report. 2001.
53. V Gupta and R Garg. Probiotics. *Indian Journal of Medical Microbiology* 2009; 27(3):202-209.
54. Pantoficlova D, Corthésy-Theulaz I, Dorta G, et al. Favourable effect of regular intake of fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* on *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:805-813.
55. Felley CP, Corthesy-Theulaz I, Rivero JL, et al. Favourable effect of an Acidified milk (LC-1) on *Helicobacter pylori* Gastritis in Man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:25-29.
56. Franceschi F, Cazzato A, Nista EC, et al. Role of Probiotics in Patients with *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2007; 12(Suppl. 2):59-63.
57. Isolauti E. Probiotics in Human Disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73:1142-1165.
58. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, et al. Effect of Whey-based Culture Supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (*johnsonii*) La1 on *Helicobacter pylori* Infection in Humans. *Digestion* 1999; 60:203-209.
59. Lorca GL, Wadstrom T, Valdez GF, Ljungh A. *Lactobacillus acidophilus* Autolysins Inhibit *Helicobacter Pylori* Vitro. *Curr Microbiol* 2001; 42:39-44.
60. Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, et al. Prevention of *Helicobacter pylori* Infection by Lactobacilli in a Gnotobiotic Murine Model. *Gut* 1997; 41:49-55.
61. Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and Probiotics. *J Nutr* 2007; 137:812S-818S.

62. Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. Systematic Review: are Probiotics Useful in Controlling Gastric Colonization by *Helicobacter pylori*? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:1077–1086.
63. Ryan KA, O'Hara AM, van Pijkerenet, JP et al. *Lactobacillus salivarius* Modulates Cytokine Induction and Virulence factor Gene Expression in *Helicobacter pylori*. *Journal of Medical Microbiology* 2009, 58:996–1005.
64. Tamura A, Kumai H, Nakamichi N, et al. Suppression of *Helicobacter pylori*-induced Interleukin-8 Production *in vitro* and within the Gastric Mucosa by a Live *Lactobacillus* strain. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006; 21:1399–1406
65. Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: New Standard for Functional Gastrointestinal Disorders. *J Gastrointestin Liver Dis*; 15(3):237-241.
66. Dixon M, Genta R, Correa P. Classification and Grading of Gastritis: The Updated Sydney System. *American Journal of Surgical Pathology* 1996; 20(10):1161-1181.
67. Rabeneck L, Cook K, Wristers K, et al. SODA (severity of dyspepsia assessment): A new effective outcome measure for dyspepsia-related health. *J Clin Epidemiol* 2001;54: 755–765.
68. Bhatia SJ, Kochar N, Abraham P, et al. *Lactobacillus acidophilus* inhibits growth of *Campylobacter pylori* in vitro. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 2328–30.
69. Wang KY, Li SN, Liu CS, et al. Effects of ingesting *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt in subjects with colonized *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 737–41.
70. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX and Xiao SD. Meta-Analysis: The Effect of Supplementation with Probiotics on Eradication Rates and Adverse Events During *Helicobacter pylori* Eradication Therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 155–168.

ANEXO 1

Escala SODA (Severity Of Dyspepsia Assessment)

Este cuestionario tiene 17 preguntas. Por favor, lea y responda cuidadosamente cada una de ellas. **No deje ninguna pregunta sin contestar, incluso si le parece que se repiten.** Nos interesan sus respuestas a las preguntas; no hay respuestas correctas o incorrectas

DOLOR

A continuación hay varias preguntas sobre su molestia abdominal (o dolor de estómago). Algunas de ellas son muy parecidas, pero respondiéndolas todas nos ayudará a entender mejor el dolor que siente.

1. En la línea siguiente escriba el número entre 0 y 100 que mejor describa el dolor que sintió en promedio en los últimos siete días. Cero (0) significa "Ausencia de dolor", y cien (100) significa "El dolor más intenso posible". Por favor, escriba un solo número: -----	Puntaje 1
2. En los últimos siete días, ¿cuál fue en promedio la intensidad de su molestia abdominal (o dolor de estómago)? Asigne un puntaje en una escala del 0 al 10, en la que '0' es "Ausencia de molestia" y '10' es "La molestia más intensa posible". Por favor, marque un solo número.	Puntaje 2
3. En los últimos siete días, ¿cuál fue en promedio la intensidad de su molestia abdominal (o dolor de estómago)? Haga una marca entre los paréntesis al lado de la frase que mejor describa el dolor que sintió. Por favor, marque una sola frase. 0 () Ausencia de dolor o dolor leve. 1 () Dolor molesto. 2 () Dolor angustiante. 3 () Dolor espantoso. 4 () Dolor insoportable.	Puntaje 3
4. En los últimos siete días, ¿cuál fue en promedio la intensidad de su molestia abdominal (o dolor de estómago)? Sobre la línea de abajo haga una marca que indique la intensidad del dolor que sintió. Una marca en el extremo izquierdo indica "Ausencia de dolor." Una marca en el extremo derecho indica "El dolor más intenso posible." Ausencia de dolor ----- El dolor más intenso posible	Puntaje 4
5. En los últimos siete días, ¿cuál fue en promedio la intensidad de su molestia abdominal (o dolor de estómago)? Haga una marca entre los paréntesis al lado de la frase que mejor describa el dolor que sintió. Por favor, marque una sola frase. 0 () Ausencia de dolor. 1 () Un poco de dolor. 2 () Mucho dolor. 3 () El dolor no podría haber sido más fuerte.	Puntaje 5

6. En los últimos siete días, ¿cuán intensa fue su peor molestia abdominal (o dolor de estómago)? Asigne un puntaje en una escala del 0 al 10, en la que '0' es "Ausencia de molestia" y '10' es "La molestia más intensa posible". Por favor, marque un solo número.	Puntaje 6
--	-----------

Puntaje convertido: ----- Puntaje bruto total (Suma del 1 al 6): -----

SÍNTOMAS TIPO NO DOLOROSOS

En los últimos siete días, en promedio, ¿hasta qué punto los siguientes trastornos han sido un problema para usted?

	Ningún problema	Problema leve; se puede ignorar	Problema moderado; no se puede ignorar, pero no influye en las actividades diarias	Problema serio; influye en su concentración para realizar las actividades diarias	Problema muy serio; influye mucho en las actividades diarias y/o requiere reposo	
7. Eructos	1	2	3	4	5	Puntaje 7
8. Acidez o pirosis	1	2	3	4	5	Puntaje 8
9. Hinchazón	1	2	3	4	5	Puntaje 9
10. Gases	1	2	3	4	5	Puntaje 10
11. Sabor ácido en la boca	1	2	3	4	5	Puntaje 11
12. Náuseas	1	2	3	4	5	Puntaje 12
13. Mal aliento	1	2	3	4	5	Puntaje 13

Puntaje convertido: ----- Puntaje bruto total (Suma del 7 al 13): -----

NIVEL DE SATISFACCIÓN CON EL ESTADO DE SALUD

A continuación hay varias preguntas sobre su conformidad o disconformidad con su nivel actual de molestia abdominal (o dolor de estómago). Por favor, respóndalas a todas. Esto nos ayudará a entender mejor su grado de conformidad o disconformidad.

14. Haga una marca entre los paréntesis al lado de la frase que mejor describa su grado de conformidad o disconformidad con su nivel actual de molestia abdominal (o dolor de estómago). Por favor, marque una sola frase. 3 () Muy conforme. 2 () Algo conforme. 1 () Algo disconforme. 0 () Muy disconforme.	Puntaje 14
--	------------

¿En qué medida es para usted verdadera o falsa cada una de las siguientes afirmaciones?

	Totalmente verdadero	En general verdadero	No sé	En general falso	Totalmente falso	
15. Estoy conforme con mi salud en lo que respecta a mi molestia abdominal.	5	4	3	2	1	Puntaje 15
16. Estoy conforme porque la molestia abdominal que siento parece estar bajo control.	5	4	3	2	1	Puntaje 16

17. Marque a continuación el número que indique su grado de conformidad o disconformidad con su nivel actual de molestia abdominal (o dolor de estómago). El '0' indica que usted está "muy disconforme." El '10' indica que usted está "muy conforme." Por favor, marque un solo número.	Puntaje 17
---	------------

Puntaje convertido: ----- Puntaje bruto total (Suma del 14 al 17): -----

ANEXO 2

SISTEMA SYDNEY PARA EVALUACIÓN DE BIOPSIAS GÁSTRICAS

