



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**“CORRELACIÓN ENTRE HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS DE GASTRITIS
NODULAR Y HALLAZGOS PATOLÓGICOS DE INFECCIÓN POR
HELICOBACTER PYLORI”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. ERIKA MARROQUÍN FABIAN

ASESOR DE TESIS:

DR. NORBERTO CHAVEZ TAPIA

DR. FÉLIX TÉLLEZ ÁVILA

GASTROENTEROLOGÍA

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. Octavio González Chon
Director Académico
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Misael Uribe Esquivel
Profesor Titular del Curso de Especialización en
Medicina Interna
Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Norberto Chávez Tapia
Dr. Félix Téllez Ávila
Asesor de Tesis
Gastroenterología
Fundación Clínica Médica Sur

INDICE

1. Introducción	4
2. Helicobacter pylori (<i>H. pylori</i>)	
2.1 Antecedentes históricos	4
2.2 Microbiología y mecanismo de acción	8
2.3 Epidemiología de la infección	12
2.4 Importancia clínica	14
2.5 Diagnóstico infección <i>H. pylori</i>	28
2.6 Tratamiento <i>H. pylori</i>	34
3. Gastritis	37
4. Gastritis nodular	48
5. Justificación	53
6. Objetivo	54
7. Hipótesis	54
8. Material y método	54
9. Análisis estadístico	59
10. Resultados	60
11. Discusión	72
12. Conclusiones	76
13. Anexos	77
14. Referencias	78

1. Introducción

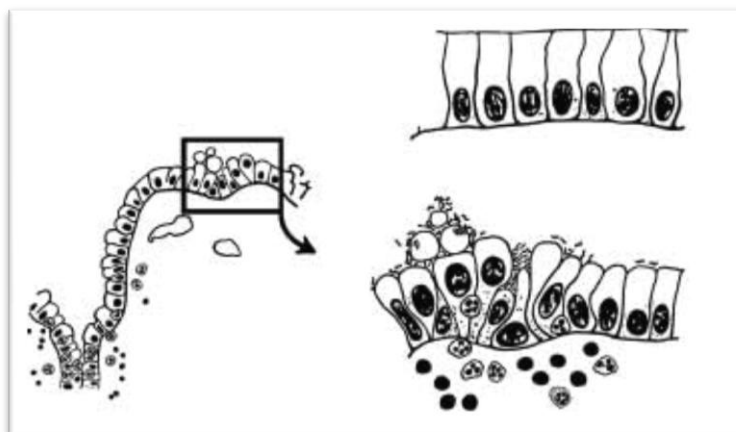
Existe una idea sobre la presencia de nodularidad antral por endoscopia es altamente sugerente de infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), el cual se considera el principal agente etiológico de la gastritis crónica superficial y cofactor en la etiología de la úlcera péptica, además se asocia con la patogenia del cáncer gástrico y linfoma gástrico tipo MALT, sin embargo esta premisa no está basada en evidencia científica.

2. Helicobacter pylori

2.1 Antecedentes históricos

H. Pylori es descubierto por Barry Marshall y Robin Warren, siendo uno de los sucesos científicos de mayor importancia a nivel mundial[1]. Warren observó la bacteria por primera vez el 11 de junio de 1979, al examinar una preparación de mucosa gástrica con gastritis crónica activa, donde observo una línea azul en la superficie del epitelio gástrico y con mayor aumento distinguió numerosos pequeños bacilos que componían dicha línea azul, firmemente adheridos a la superficie del epitelio (Figura 1) [1, 2].

A)



B)

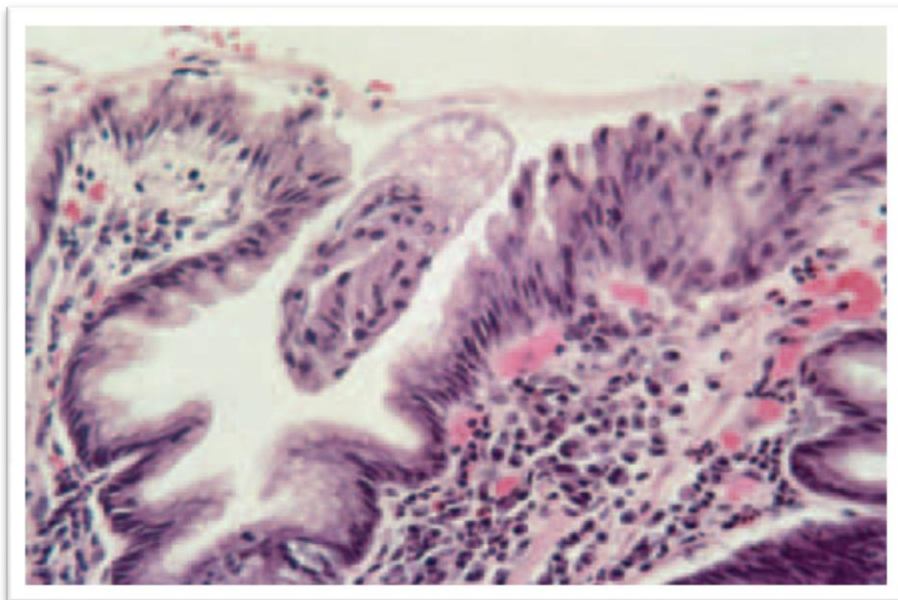


Figura 1: A) Primer caso de Warren: diagrama representativo del epitelio afectado, una delgada línea azul. B) Superficie epitelial en el campo de alto poder (H&E x100) muestra bacilos *H. pylori*[3].

Inicialmente por su semejanza con las bacterias del género *Campylobacter* que se encuentran el tracto gastrointestinal, la llamaron *Campylobacter pyloridis* o *pylori* o *Campylobacter like*. En octubre de 1981, aún sin haber podido cultivar la bacteria, tratan al primer paciente, un varón anciano con una intensa gastritis cuya biopsia mostraba innumerables *Campylobacter-like*. Le aplicaron tratamiento con tetraciclina durante 14 días basándose en el conocimiento previo de que la especie *Campylobacter* es sensible a este antibiótico. En octubre de 1982, Marshall presenta los datos iniciales en la reunión local del Colegio de Médicos, que fueron muy criticados [2, 3]. En 1983 los mismos investigadores lograron aislar la bacteria, en esa fecha ambos investigadores dieron a conocer al mundo científico sus hallazgos en dos breves cartas enviadas separadamente al editor de la prestigiosa revista *Lancet*, el cual las aceptó para ser publicadas con el mismo título: *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*, el 4 de

junio de 1983. En 1984, los dos investigadores envían nuevamente a la revista Lancet un artículo completo con los datos obtenidos. En el mismo número aparecieron varias cartas relacionadas con la nueva bacteria: MacNulty y Watson del laboratorio de Skirrow referían el hallazgo de bacterias espirales en el antro gástrico, Langerberg *et al.* comunican la existencia de ureasa en las bacterias y Eldridge *et al.* mencionan la detección de anticuerpos anti-Campylobacter en pacientes infectados [1-5]

En 1989, con la base científica de los datos existentes se publica un artículo en el que exponen los hechos que avalan el cambio de nombre de *Campylobacter* a *Helicobacter pylori* [2, 3, 5].

Posteriormente, numerosos artículos fueron publicados con datos epidemiológicos sobre la prevalencia de *H. pylori* en gastritis siendo del 80% en la forma multifocal asociada a úlcera gástrica y del 100% en la gastritis asociada a úlcera duodenal. Se confirmó la hipótesis de la patogenia de la úlcera duodenal integrada por la hipersecreción gástrica causante de la metaplasia gástrica del bulbo duodenal con la infección *H. pylori*. Así, la bacteria emigraba al duodeno para colonizar e inflamar la mucosa del bulbo en las áreas próximas a la metaplasia gástrica [2, 5].

La asociación de infección *H. pylori* con el desarrollo del carcinoma gástrico fue demostrada por estudios epidemiológicos de prevalencia y casos-contróles, los cuales fueron tan demostrativos, que en 1994 la Organización Mundial de la Salud clasificó a *H. pylori* como un agente cancerígeno tipo I. Posteriormente se logró desarrollar carcinoma gástrico en el animal de experimentación Gerbo mongoliano infectado con *H. pylori* [2]. Igualmente, estudios epidemiológicos demostraron la prevalencia de infección por *H. pylori* en linfomas gástricos tipo MALT de bajo grado y basándose en estos datos, se administró tratamiento de erradicación a los pacientes con estos tumores lográndose la regresión histológica. En 1997, se formó en Copenhague el Grupo Europeo para el estudio de *H. pylori*, el cual tenía la finalidad de promocionar el conocimiento de técnicas diagnósticas, métodos de investigación clínica y facilitar la información a los médicos de diferentes

regiones. Más tarde, en la Reunión de Maastricht se determina cuales son las indicaciones más amplias para el tratamiento de erradicación de *H. pylori*: enfermedad péptica simple y complicada, gastritis, linfoma, dispepsia, carcinoma gástrico *in situ*, aunque con diversos grados de evidencia científica. Así mismo, se aconsejó la pauta para el tratamiento de erradicación triple de 7 días, en lugar de 14 días, y la cuádruple con un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, tetraciclina y metronidazol. Graham edita la primera revista especializada sobre la bacteria, con el título de *Helicobacter* [2].

En noviembre de 2005, Robin Warren y Barry Marshall recibieron el Nobel de Medicina y Fisiología. Los miembros del Comité resumían su aportación a la ciencia con estas palabras: “extraordinario e inesperado descubrimiento de que la inflamación del estómago (gastritis ulcerosa péptica), son el resultado de una infección del estómago causada por la bacteria para el tratamiento de erradicación *H.pylori*”

Actualmente existen alrededor de 16,331 trabajos publicados en relación a la infección por *H. pylori*, es considerada la enfermedad bacteriana crónica más extendida del mundo (Figura 2).

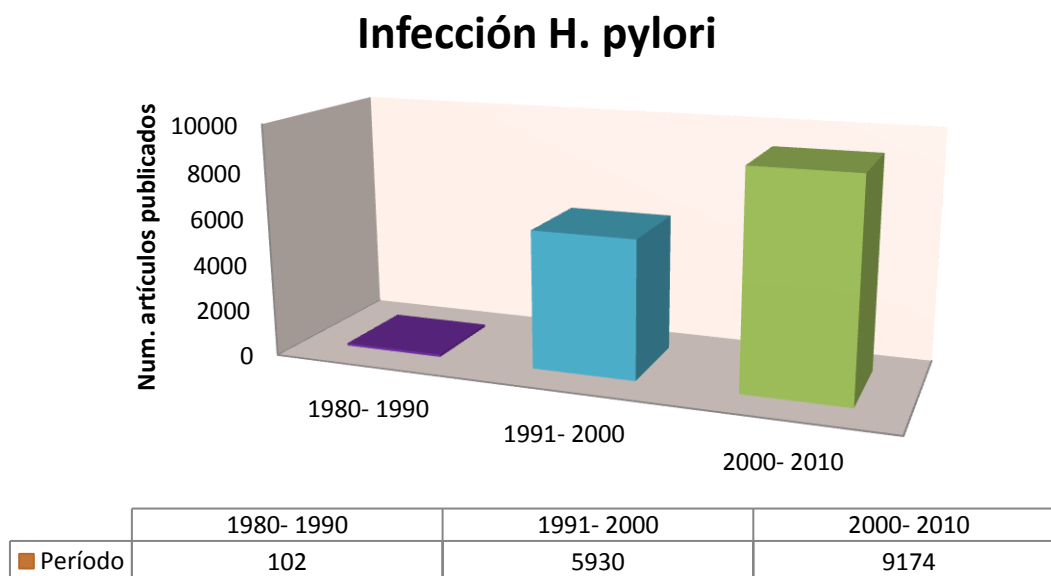


Figura 2: Número de artículos publicados *H. pylori* aproximadamente cada década.

2.2 Microbiología y mecanismo de acción

Microbiología

H. pylori es una bacilo gram- negativo, curvo de 2 a 3 mm con 4 a 6 flagelos para su movilidad (figura 3), es microaerofílico y patógeno del tracto gastrointestinal, no posee capacidad invasiva ya que no se observa en forma intracelular, sin embargo es capaz de provocar daño epitelial debido a su capacidad enzimática, por lo que se encuentra principalmente cubriendo la mucosa gástrica o entre el epitelio gástrico y la capa mucosa [1, 6-8].



Figura 3: Imagen de *H. pylori*, bacilo gram- negativo

El genoma *H. pylori* le confiere al microorganismo la habilidad de colonizar, evadir y modular la respuesta inmune del huésped, alterar la expresión de ciertos genes en las células del epitelio, sobrevivir y adaptarse al medio gástrico. El ADN de esta bacteria consta de aproximadamente 1.65 millones de pares de bases que codifican alrededor de 1500 proteínas (figura 4). Este genoma cambia constantemente debido a la activación y supresión de genes, mediante el proceso de mutagénesis e importación de pequeñas piezas de ADN de otras cepas de *H. pylori* [9].

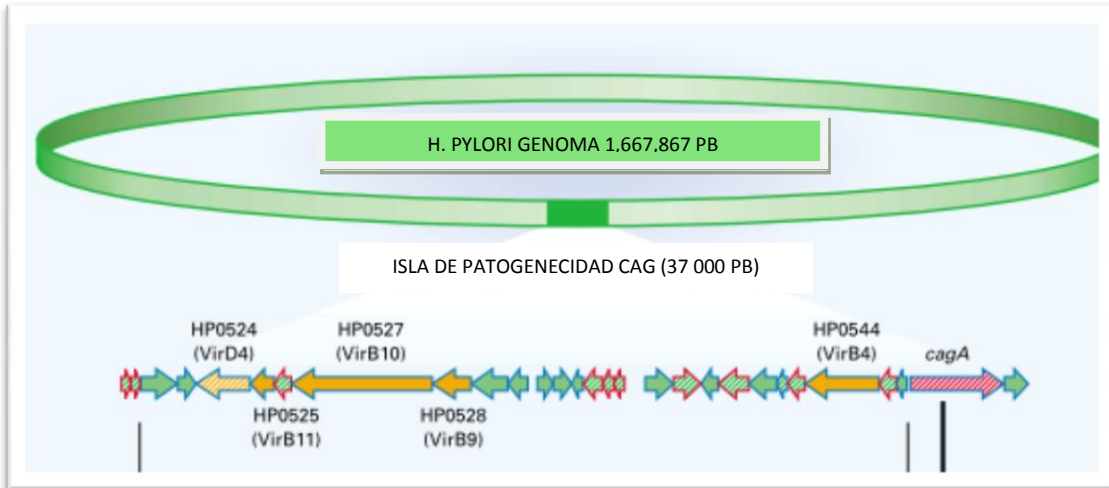


Figura 4: Genoma *H. pylori* y su isla de patogenicidad cag con 37 000 pares de bases [9].

Para su crecimiento se utilizan medios enriquecidos como Campy Bap, medio de Brucela o de Skirrow suplementados con sangre de caballo y suero fetal bovino, su característica bioquímica más sobresaliente es la producción de ureasa (5% peso de la bacteria) que cataliza la hidrólisis de la urea en amonio y dióxido de carbono. La enzima llamada ureasa, cuya función es proteger a la bacteria frente al pH ácido producido por el huésped, está formada por 2 subunidades: UreaA y UreaB; la ureasa necesita como cofactor el níquel, juntos hidrolizan la urea permitiendo a la bacteria mantenerse en un medio alcalino. Esta enzima también es antigénica y activa al sistema inmunológico produciendo daño indirecto mediante el estímulo inflamatorio. Existen otras enzimas como las fosfolipasas A2 y C que se encargan de degradar los componentes lipídicos de la mucosa. Hay enzimas como la catalasa y la superoxidasa dismutasa que protegen a la bacteria de metabolitos tóxicos [9].

H. pylori posee varios flagelos que están compuestos por proteínas llamadas flagelinas: flaA y flaB. También posee varias adhesinas importantes para la colonización del patógeno a la mucosa gástrica llamadas: BabA (la adhesina más estudiada), SabA, AlpA, AlpB, HopO, HpA. El liposacárido, otro factor de virulencia, que posee en su antígeno "O" los carbohidratos de Lewis "x" o "y",

participan en la patogénesis evadiendo la respuesta inmune durante la colonización, favoreciendo a la bacteria su permanencia en el estómago.

Las cepas de *H. pylori* con mayor grado de virulencia y que provocan mayor daño tisular son las capaces de sintetizar las citotoxinas CagA: citotoxina vacuolizante VacA y el factor activador de los neutrófilos. Tanto los pacientes que desarrollan cáncer gástrico como los que desarrollan úlcera péptica, son infectados con cepas virulentas en mayor proporción que los pacientes que no desarrollan estas complicaciones (figura 5) [9-11].

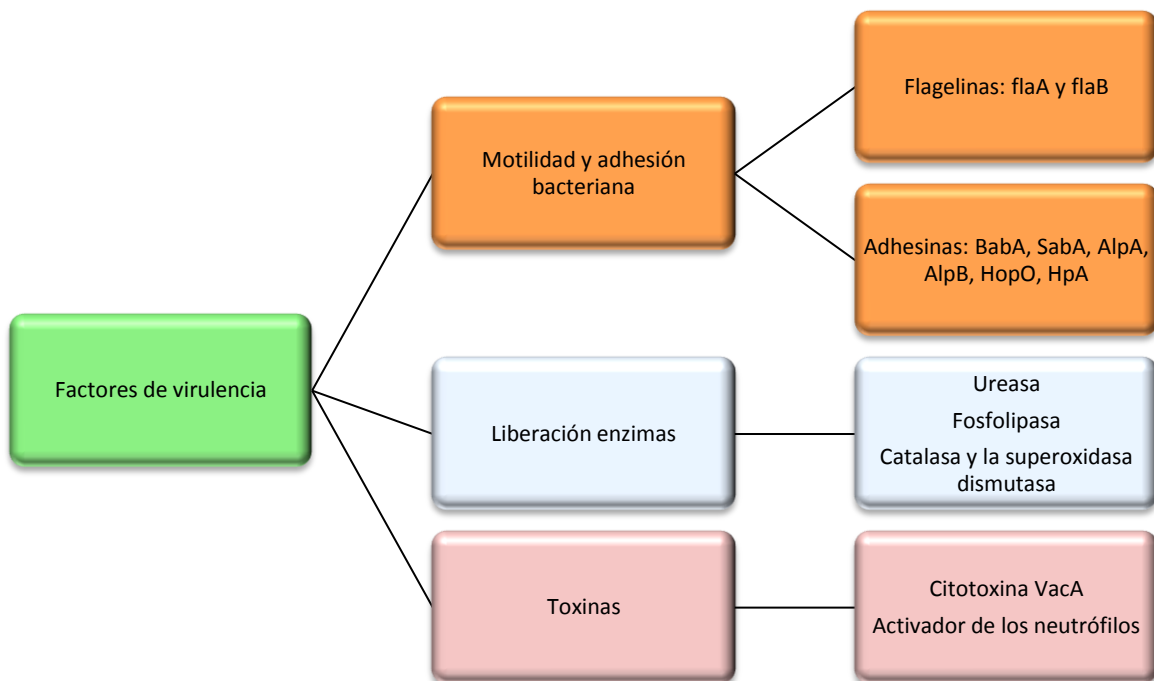


Figura 5: Esquema que representa los factores que intervienen en la patogénesis de la infección de *H. pylori*.

El 60% de las cepas de *H. pylori* producen proteínas codificadas por genes localizados en una isla de patogenicidad asociada a cag. Las cepas cag+ se adhieren a las células del epitelio gástrico, donde inducen la secreción de un mediador inflamatorio como la IL-8, a través del factor nuclear

kappa B. Además se ha observado que activa la transcripción del factor AP-1 y la cascada de las cinasas ERK/MAP permitiendo la expresión de proto-oncogenes c-fos y c-jun.

Mecanismo de acción

H. pylori ingresa por la boca al tubo digestivo y mediante los flagelos puede moverse en un medio de gran viscosidad, hasta ubicarse en la superficie de la capa mucosa que recubre las células epiteliales de la mucosa gástrica, del fondo y región antro-pilórica principalmente, donde se adhiere por medio de las adhesinas. También puede colonizar al hospedero situándose entre las uniones intercelulares [12, 13]. El *H. pylori* estimula la respuesta inmunológica e inflamatoria [9].

La ureasa es imprescindible en el proceso de colonización de la mucosa gástrica; hidroliza la urea en amonio y CO₂, lo que proporciona un pH casi neutro a su alrededor que le permite evadir las propiedades bactericidas del ácido clorhídrico. Las altas concentraciones de amonio alteran la biosíntesis de la mucosa gástrica, lo cual favorece la motilidad de los flagelos. De forma simultánea, las fosfolipasas hidrolizan las membranas celulares que liberan lisolecitinas, que constituyen un factor ulcerogénico. Por su parte, los tetrapéptidos bacterianos ejercen un importante efecto quimiotáctico sobre eosinófilos y neutrófilos, lo cual facilita su reclutamiento y proliferación, al activarse provocan la liberación de citocinas como IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α e IL-8, que posibilitan el desarrollo de una respuesta inflamatoria, la cual lesiona aún más la mucosa mediante la liberación de mediadores inflamatorios. [9, 12-14]. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la activación y agregación plaquetaria también contribuyen en el proceso de disfunción microvascular e inflamación de la mucosa gástrica. Esta estimulación plaquetaria estaría relacionada a la interacción entre el *H. pylori* y el factor Von Willebrand, que se especula contribuiría a la ulcera gastroduodenal y a manifestaciones extraintestinales como la enfermedad cardiovascular y la púrpura trombocitopénica idiopática.

2.3 Epidemiología de la infección

H. pylori es una de las infecciones humanas más prevalentes y la mayoría de las personas infectadas están asintomáticas [15]. Hasta la fecha los estudios indican que *H. pylori* tiene una distribución mundial estimada del 50% (figura 6) [16].

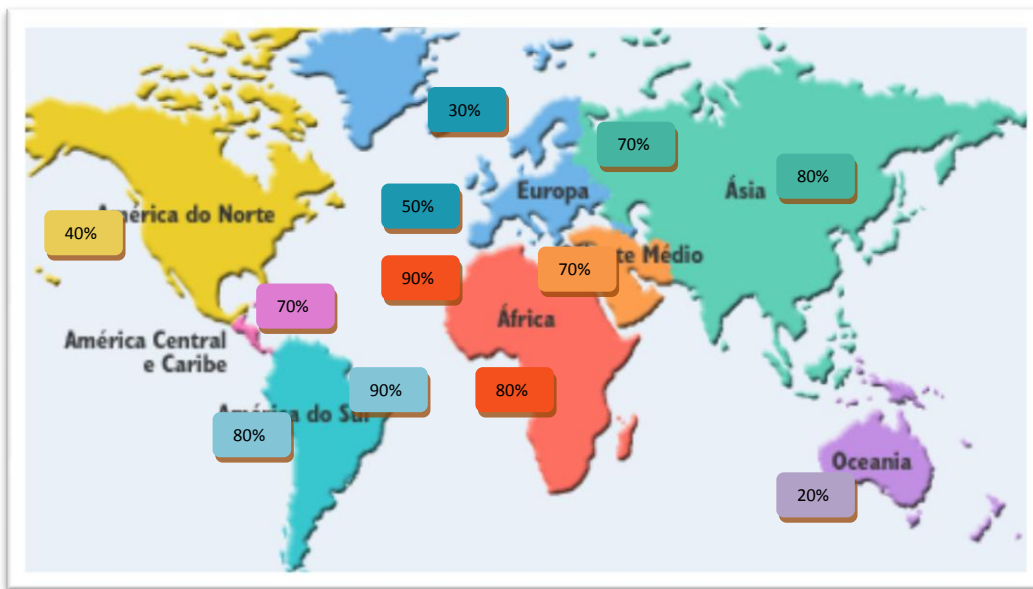


Figura 6: Prevalencia de la infección por *H. pylori* reportada a nivel mundial

Los factores de riesgo descritos para la infección por *H. pylori* son: el incremento en la edad, el bajo estado socioeconómico y educacional, la escasez de agua, la dieta y la genética del huésped [15]. La tasa de infección aumenta con la edad y se considera que se adquiere durante la infancia, alrededor de 10% en menores de 30 años y hasta 60% en los mayores de 60 años se ha descrito en los países desarrollados. En un estudio seroepidemiológico en población mexicana realizado en 1997, con 11,605 personas entre 1 y 90 años a los cuales se les realizó prueba serológica para *H. pylori*, se observó que el 20% de los niños de 1 año de edad presentaron anticuerpos positivos y que este porcentaje se incremento hasta un 50% en los niños de 10 años, afirmando la idea de su adquisición en la infancia, con una tasa de incremento de 5% por año durante los primeros 10

años de vida, con una prevalencia en México del 67% aproximadamente (3). En contraste con la seroprevalencia encontrada en países desarrollados como Suecia y Francia que es más baja y la encontrada en países africanos que es más alta en comparación a la población mexicana [15, 17, 18]. Su prevalencia varía entre diferentes naciones e incluso dentro de un mismo país, variación que está relacionada principalmente con el nivel socioeconómico y de manera menos clara los factores genéticos, raciales y culturales. La prevalencia en países en vías de desarrollo es bastante mayor que en los países industrializados. Estudios epidemiológicos reportan al nivel socioeconómico bajo como factor de riesgo asociado a la infección por *H. pylori* en población mexicana, sin embargo otras condiciones como nivel educacional, desarrollo rural o urbano no parecen ser significativas para la infección por *H. pylori* en México [9, 15].

El mecanismo de transmisión de la infección se produce principalmente por vía fecal-oral, principalmente alimentos contaminados. El agua contaminada es un mecanismo importante de infección al considerar que el *H. pylori* es resistente al cloro en comparación a otras bacterias, por lo que permanece viable en el agua por varios días favoreciendo su transmisión. Otra vía de contagio es la iatrogénica, a través de instrumental endoscópico contaminado. Evidencias actuales sugieren que el principal reservorio es el hombre, por estar restringida la infección a la mucosa gástrica humana [9].

2.4 Importancia clínica

El *H. pylori* es una común y potencialmente curable causa de síntomas gastrointestinales. La complicación más común es la enfermedad ulcerosa péptica, el carcinoma gástrico es la menos frecuente pero suele ser fatal (3,4). *H. pylori* se estima que es responsable del 5.5% del total de casos de cáncer y más del 60% de los casos de cáncer gástrico (Figura 7)[7].

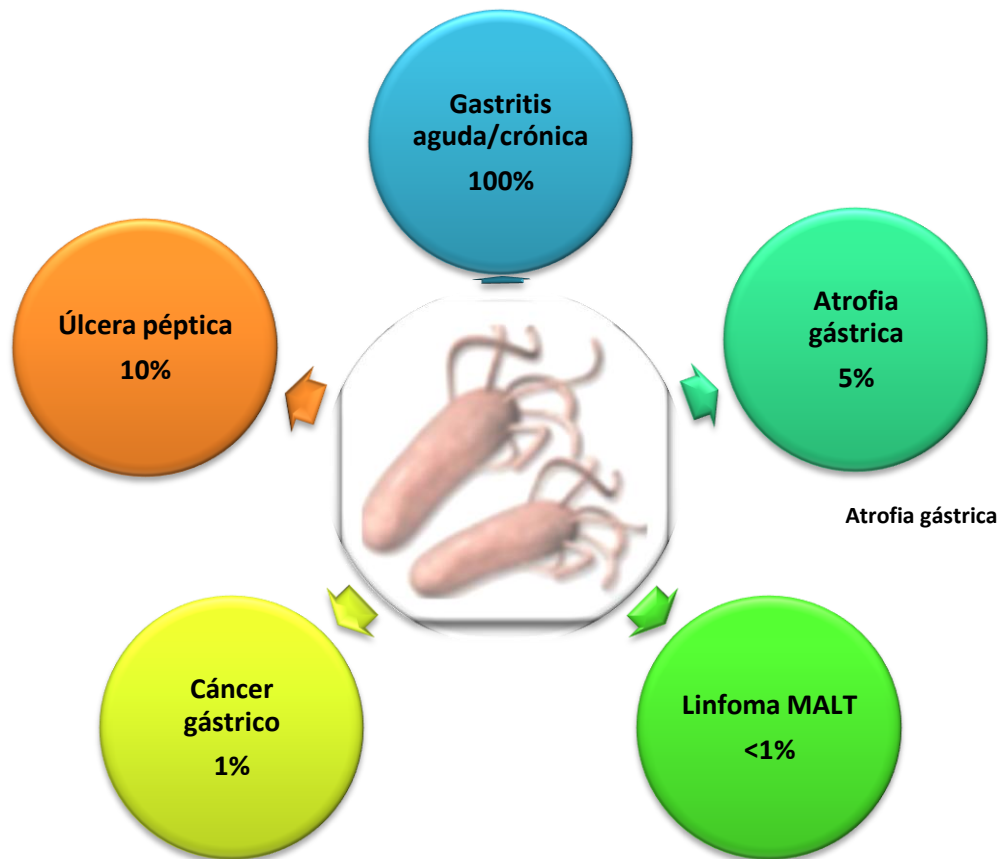


Figura 7: Trastornos gástricos asociados a la infección por *H. pylori*, mostrando la alta incidencia de la gastritis seguida de las enfermedades por úlcera péptica, la atrofia gástrica, cáncer gástrico y linfoma MALT[19].

La interacción entre *H. pylori* y el epitelio gástrico depende de muchos factores: entre los mencionados en la diferentes revisiones son la radiación ionizante, la exposición a carcinógenos químicos como el humo del tabaco, la dieta, el hábitat y la susceptibilidad genética (figura 8) [7].

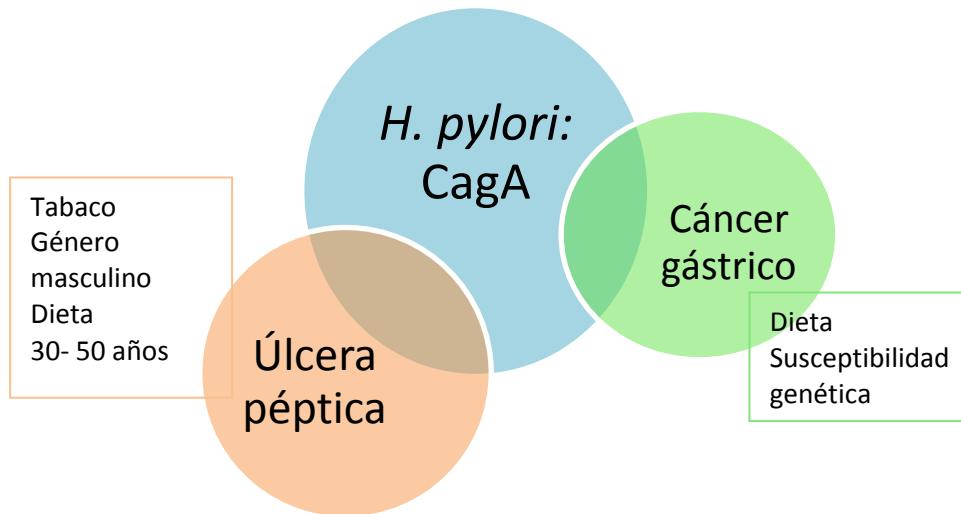


Figura 8: Interacción entre los diversos factores involucrados en el desarrollo de complicaciones gastrointestinales.

La primera consecuencia de la infección por *H. pylori* es la gastritis, que puede ser el resultado directo del amoníaco secretado por las bacterias o por productos de la isla de patogenicidad cag. La gastritis por *H. pylori* evoluciona hacia la cronicidad en rutas distintas como se observa en la figura 9, unos pacientes desarrollan atrofia gástrica y finalmente úlcera gástrica y/o cáncer gástrico. Mientras que otros pacientes no experimentan atrofia gástrica y finalmente desarrollan úlcera duodenal o linfoma tipo MALT [19, 20].

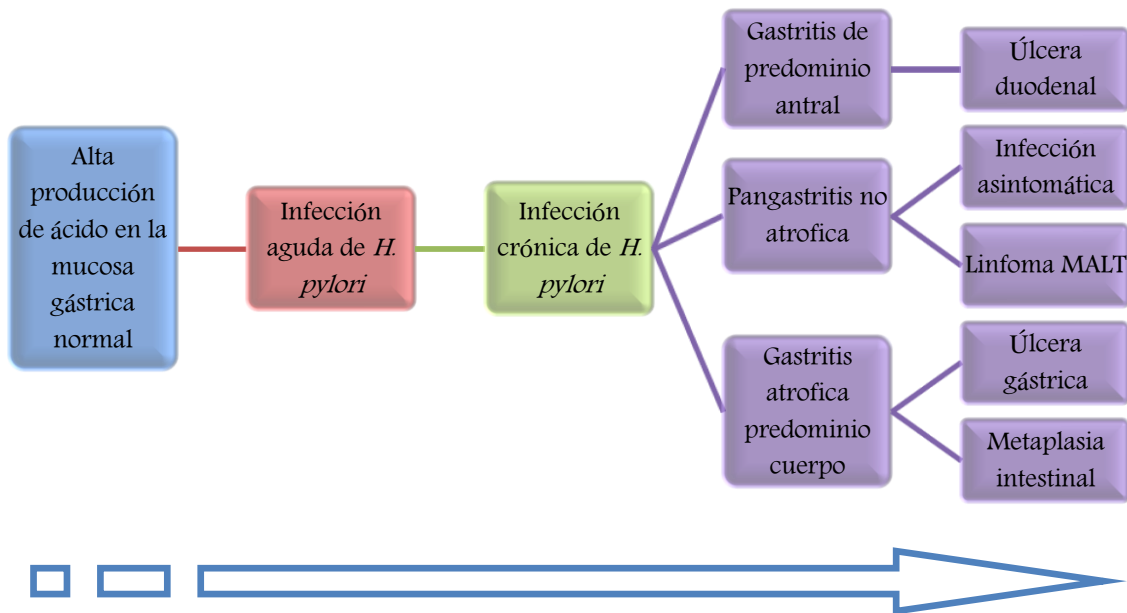


Figura 9: Historia natural de infección por *Helicobacter pylori* [9].

Asociación de *H. pylori* y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una condición común que afecta a un 25%-40% de la población. Ante la implicación de *H. pylori* como factor de riesgo para lesiones precancerosas en estómago, se ha dedicado mayor atención a la relación entre la infección por *H. pylori* y la esofagitis por reflujo y el riesgo que esto podría tener para la presencia de esófago de Barrett y adenocarcinoma esofágico [21, 22].

Los efectos de *H. pylori* en la patogénesis de la enfermedad por reflujo gastroesofágico se ha estudiado en muchos estudios. La infección por *H. pylori* produce un aumento en la producción de ácido gástrico basal, estimulada a través de la secreción de gastrina, somatostatina y mediadores de la inflamación, lo que es una posible causa de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Sin embargo la colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* puede dar lugar a hipoclorhidria en pacientes con gastritis difusa y atrofia gástrica, lo que parece tener un menor riesgo de desarrollar enfermedad por reflujo gastroesofágico. Por lo tanto, la asociación entre la infección por *H. pylori*

y el desarrollo de hipoclorhidria o la hipersecreción ácida depende de la respuesta inflamatoria de la mucosa gástrica. La evidencia clínica deja al efecto de la infección por *H. pylori* en el desarrollo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico como contradictoria [21, 23, 24].

Del análisis de 11 estudios se concluyó que *H. pylori* no dio lugar a una diferencia significativa en la frecuencia de los síntomas en la enfermedad por reflujo gastroesofágico erosiva, independientemente del período de seguimiento, la ubicación o la línea de base enfermedad [19, 25].

Existen reportes sobre la asociación entre la enfermedad de reflujo gastroesofágico y el adenocarcinoma esofágico, el consenso es que el reflujo ácido predispone el epitelio escamoso del esófago para el desarrollo de metaplasia columnar. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, no hay consenso en cuanto a la función de la protección de la erradicación contra la infección *H. pylori* en la enfermedad por reflujo gastroesofágico [19, 26].

Asociación de *H. pylori* con la enfermedad ulcerosa péptica

La enfermedad ulcerosa péptica es una patología muy frecuente, actualmente es abordada como una enfermedad infecciosa, la cual se define como padecimiento digestivo con exacerbaciones y remisiones cuya lesión se manifiesta por necrosis de la mucosa gástrica y duodenal, que se extiende más allá de la *muscularis mucosae*, produciendo una lesión excavada secundaria al daño generado por el ácido gástrico y la pepsina, el cual es resultado de un desequilibrio entre factores agresivos (ácido gástrico, pepsina, antiinflamatorios no esteroides, ASA, tóxicos, estrés emocional y *H. pylori*); y los denominados factores endógenos que garantizan la protección de la barrera mucosa como la secreción de moco y bicarbonato, la barrera epitelial y el flujo sanguíneo de la mucosa como se observa en la figura 10 [27, 28].

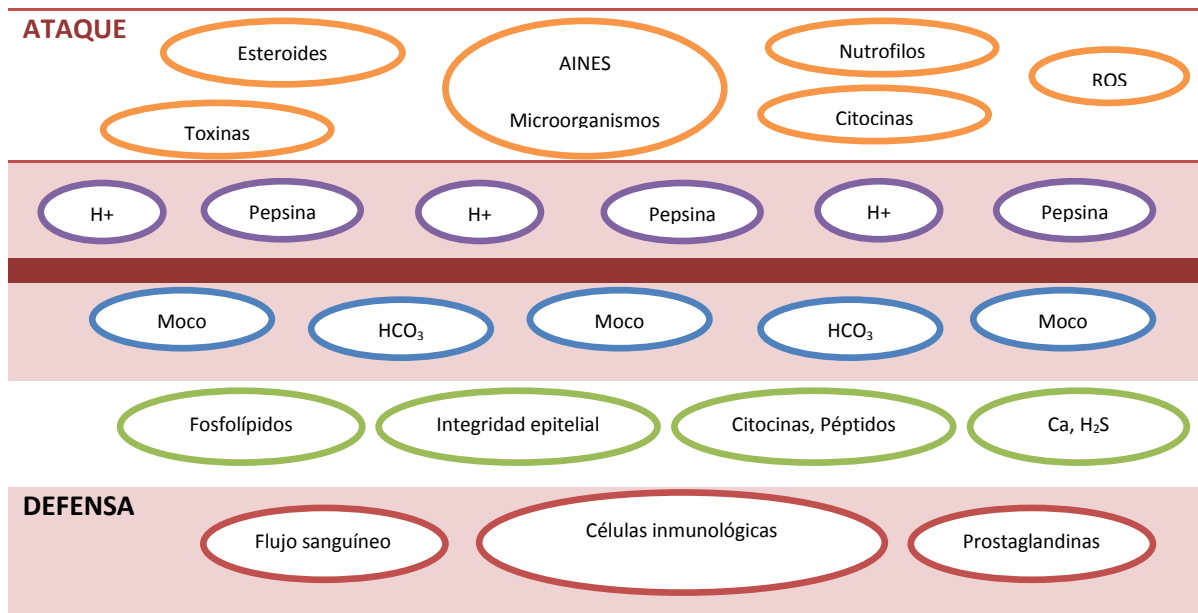


Figura 10: Fisiopatología úlcera péptica. Desequilibrio entre factores agresivos y protectores.

Su prevalencia estimada es del 5-15% en occidente, con una incidencia reportada a lo largo de la vida del 10%, es considerada la principal causa de sangrado del tubo digestivo alto. Datos de la Secretaría de salud la coloca como la causa número 15 de defunción en México (2005), aunque se ha observado un descenso en los últimos años en mortalidad y hospitalizaciones [27, 29]. Aparece principalmente en pacientes del sexo masculino, su frecuencia y gravedad son mayores en pacientes ancianos o con otras comorbilidades.

En la actualidad, los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad ulcerosa péptica son: [8, 30].

1. Infección por *H. pylori*
2. Tabaquismo
3. Consumo frecuente de bebidas alcohólicas
4. Consumo de antiinflamatorios no esteroides
5. Personalidad tipo A (elevado nivel de estrés)
6. Tener parientes directos con historia de enfermedad ulcerosa

7. Insuficiencia renal

8. Cirrosis hepática

La clasificación etiológica de la úlcera péptica es la que se presenta a continuación: [27]

- Infección por *H. pylori*
- Inducida por medicamentos: anti- inflamatorios no esteroides
- *H. pylori* y anti- inflamatorios no esteroides
- Estados de hipersecreción gástrica (Síndrome de Zollinger Ellison)
- Resección gástrica subtotal
- Tumores (linfoma)
- Causas específicas raras: Enfermedad Crohn del estómago o duodeno, Gastroduodenitis eosinofílica, Mastocitosis sistémica, daño por radiación, infecciones virales (Citomegalovirus, Herpes simple), colonización del estómago con *H. heilmanii*, enfermedades sistémicas severas.
- Úlcera Cameron
- Úlcera idiopática

Según los estimados, entre 90 a 95% de los pacientes con úlcera duodenal y 60 a 70% con úlcera gástrica están colonizados por *H. pylori* [31].

La úlcera péptica se puede clasificar por su localización en gástrica, duodenal (más frecuente), esofágica, marginal o en divertículo de Meckel que es rara, también se utiliza la clasificación de Johnson para úlcera gástrica: Grado I es una úlcera en la curvatura menor del estómago, constituye del 50 al 60% de las úlceras. Grado II es una úlcera de localización gástrica y duodenal, constituye el 20%. Grado III úlcera de localización prepilórica, constituye el 20%. Grado IV úlcera en el fondo gástrico o parte alta de la curvatura menor, constituye el 10%. Grado V es una úlcera secundaria al uso prolongado de antiinflamatorios no esteroides (Figura 11) [32].

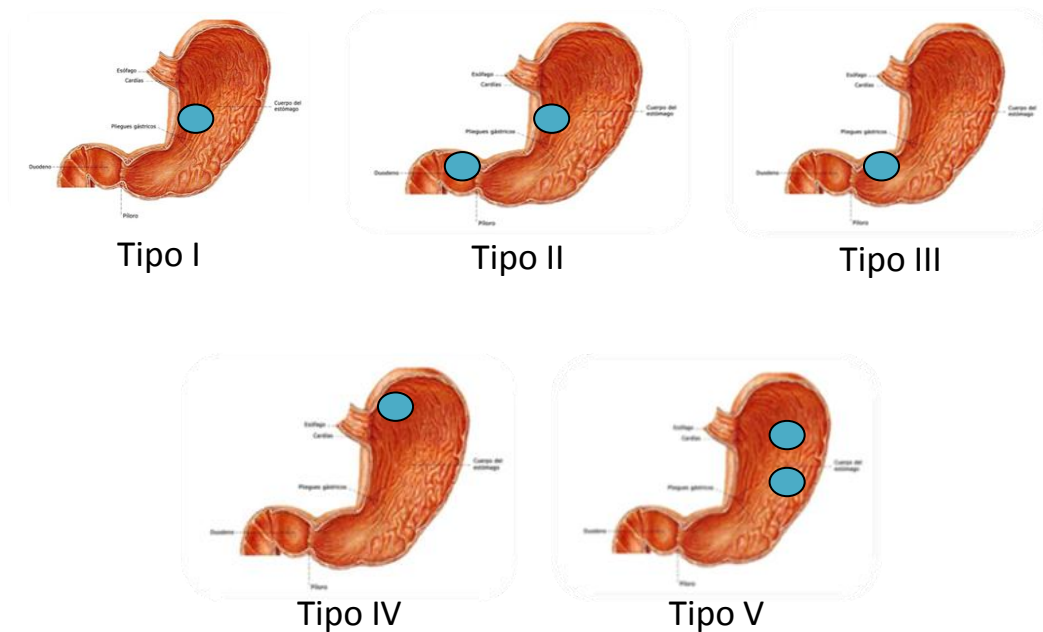


Figura 11: Clasificación de Johnson de la úlcera gástrica

Se caracteriza por producir un dolor urente de predominio en epigastrio, usualmente sin irradiaciones, que se presenta entre los 30 y 40 min después de las comidas, el paciente puede referir períodos de dolor durante semanas alternando con períodos libres de síntomas (66% de los enfermos con úlcera duodenal y 33% con úlcera gástrica). Aunque los síntomas tienden a ser recurrentes y episódicos, es frecuente que las úlceras vuelvan a presentarse sin dolor. Algunas de las complicaciones son: la más frecuente es sangrado en un 15%, la segunda complicación más frecuente es perforación en 6 -7% de los casos, obstrucción secundaria a la inflamación u obstrucción mecánica fija secundaria a la cicatrización[6].

La relación causal con *H. pylori* se apoya en los estudios epidemiológicos que muestran la alta prevalencia de la infección de *H. pylori* en enfermos con úlcera péptica, además por estudios clínicos que muestran la disminución de las recidivas y complicaciones tras la erradicación del microorganismo [14].

El tratamiento con inhibidor bomba de protones en úlcera gástrica y duodenal obtiene una respuesta en >90%, sin embargo inhibición ácida prolongada con IBP no es requerido después de la confirmación erradicación de *H. pylori* en úlcera duodenal no complicada, sin embargo en la úlcera gástrica es controversial [16].

Asociación *H. pylori* y dispepsia no ulcerosa

Al menos el 50% de las personas con síntomas gastrointestinales superiores sometidos a endoscopia sin evidencia de esofagitis o úlcera gastritis o duodenal son considerados dispepsia funcional o no ulcerativa [8]. La dispepsia funcional es definida por los criterios de Roma III por la presencia de uno o más síntomas de dispepsia que se consideran originados de la región gastrointestinal, en ausencia de alguna enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que pueda explicar los síntomas [33-35]. Los factores patogénicos incluyen trastornos de motilidad gástricos, hipersensibilidad visceral, factores psicológicos, la infección por *H. pylori*, y la excesiva secreción de ácido gástrico [35].

Clínicamente se describen en 2 grupos: síndrome de distress postprandial caracterizado por plenitud postprandial y/o saciedad temprana y el síndrome de dolor epigástrico, que incluye dolor o ardor localizado en el epigastrio como el síntoma principal [33-35].

Los ensayos clínicos aleatorizados indican que la erradicación de *H. pylori* en pacientes con dispepsia no ulcerosa se asocia a reducción significativa en los síntomas. El beneficio marginal que se ha reportado, se podría explicar por la presencia de enfermedad ulcerosa no reconocida. Sin embargo hay poca evidencia que la infección crónica en ausencia de úlcera gastroduodenal causa síntomas gastrointestinales superiores [8, 35-37]. Una revisión sistemática sugiere que la erradicación de *H. pylori* mejora los síntomas en sólo el 9% de los pacientes con dispepsia sin úlcera [37]. Se ha considerado en algunas revisiones que los pacientes con infección por *H. pylori*

que tienen síntomas dispépticos deben ser tratados primero como infección por *H. pylori* con dispepsia en lugar del diagnóstico de dispepsia funcional con infección por *H. pylori*, porque el espectro de cambios patológicos, así como fisiológicos causados por la infección por *H. pylori* merece ser incluido en las enfermedades orgánicas y su erradicación puede ser importante a largo plazo [33].

***H. pylori* y metaplasia intestinal**

La metaplasia intestinal (MI) es el resultado de una lesión inflamatoria crónica de la mucosa gástrica y es reconocida como una lesión precursora para el cáncer gástrico, que incrementa el riesgo 6 veces. El cáncer gástrico sigue siendo el cuarto tumor más prevalente y la segunda causa más frecuente de mortalidad por cáncer en el mundo [38, 39].

El reconocimiento de la MI data de 1883, cuando Kupffer describe islotes de glándulas intestinales en la mucosa gástrica, en 1938 ya se relaciona con el cáncer gástrico y es en 1975 cuando Pelayo Correa presenta su hipótesis patogénica protagonizada por la secuencia: gastritis crónica atrófica–metaplasia intestinal– displasia– carcinoma, como se observa en la figura 12 [40, 41].

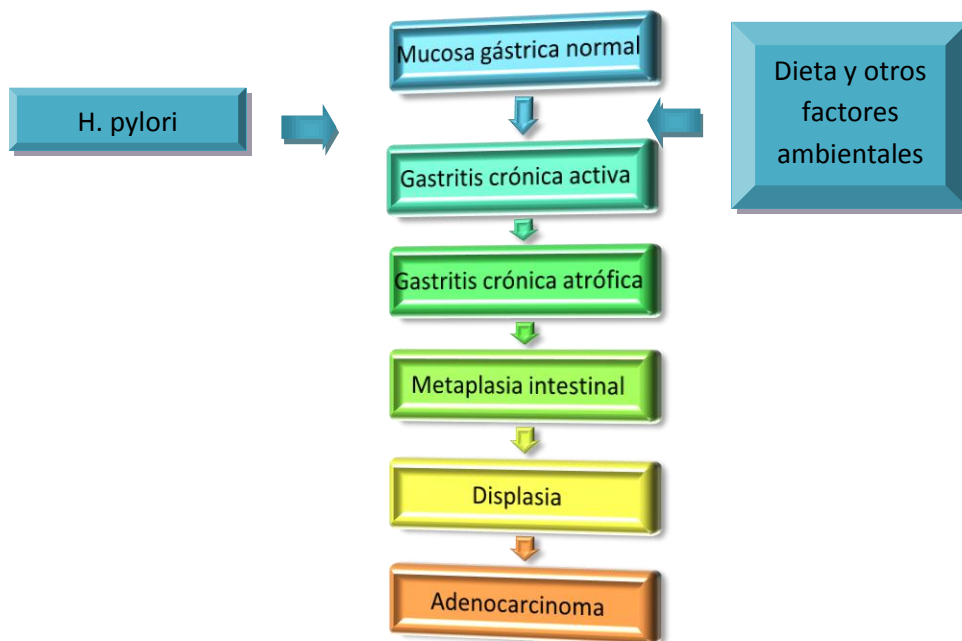


Figura 12: Proceso secuencial relacionado con el cáncer gástrico

La MI es altamente prevalente en la población general, se detecta en casi 1 de cada 4 pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta. La gastritis activa de larga duración asociada con la infección por *H. pylori* parece ser el principal factor etiológico [20, 38, 42].

La progresión provocada por la infección por *H. pylori* es variable en cada individuo y depende de una compleja interacción entre factores ambientales y de susceptibilidad genética. La susceptibilidad genética para el cáncer gástrico viene determinada por variaciones alélicas o polimorfismos de los genes que regulan, entre otros, los siguientes aspectos:

- 1.- La respuesta inflamatoria frente a la infección por *H. pylori*
- 2.- Los mecanismos de protección de la mucosa gástrica frente al *H. pylori* y otros agentes carcinógenos
- 3.- El equilibrio entre daño oxidativo y protección frente al mismo
- 4.- Los mecanismos de reparación del DNA
- 5.- Los procesos de proliferación, maduración y adhesión celular

Por lo que es bien aceptado que la infección por *H. pylori* del cuerpo gástrico va en relación con el aumento en la incidencia de adenocarcinoma gástrico [16, 19, 26, 43], esto se ilustra en un estudio japonés de pacientes sintomáticos, donde alrededor del 3% de los infectados por *H. pylori* desarrollaron cáncer gástrico, mientras que ninguno del grupo no infectado lo presentó. Además, los pacientes con úlcera duodenal no mostró una propensión a desarrollar cáncer, mientras que los pacientes con úlcera gástrica o dispepsia no ulcerosa si lo hizo [19, 44]. También resulta relevante que en pacientes sintomáticos con tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, el organismo muestra una tendencia a abandonar el antro y habitar el fondo gástrico, predisponiendo el desarrollo de metaplasia intestinal y finalmente adenocarcinoma, por lo que los pacientes en esta situación deben buscarse y erradicar el organismo [19]. La erradicación de *H.*

pylori en pacientes con lesiones premalignas retrasa su progresión, evitando que lleguen a un “punto de no regreso o límite” de la historia natural del adenocarcinoma como se observa en la figura 13[16, 38].

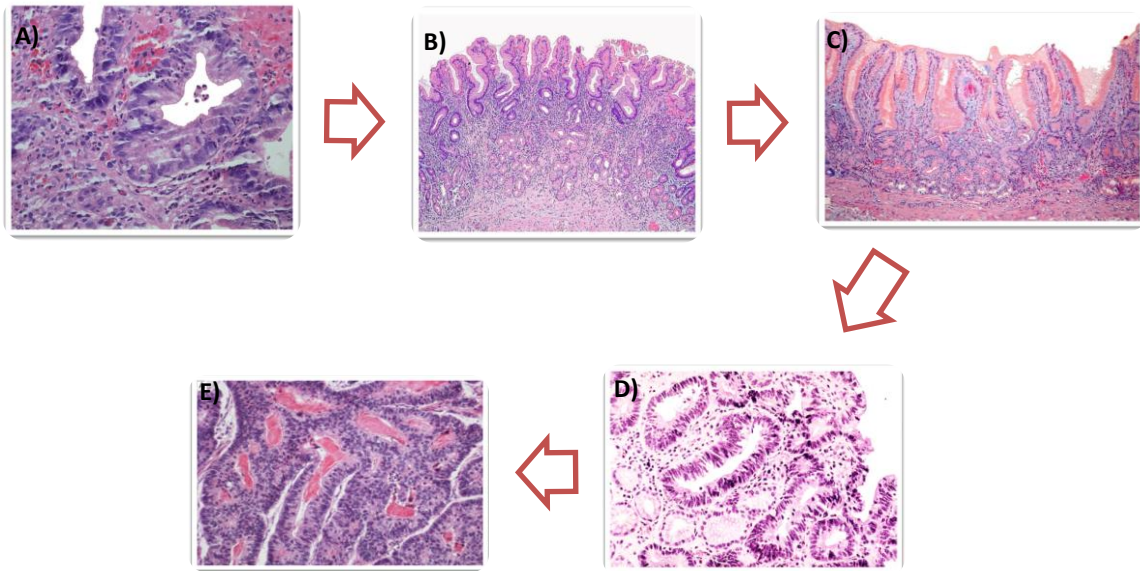


Figura 13: A) Primer respuesta de la mucosa gástrica- Presencia de numerosos neutrófilos, epitelio hiperplásico de la superficie foveolar colonizada por *H. pylori*. B) Segunda respuesta de la mucosa gástrica- Atrofia no metaplásica de grado leve de mucosa antral. C) Tercer respuesta- metaplasia de tipo antral. D) Cuarta respuesta- Displasia del epitelio foveolar superficial. E) Última respuesta- Adenocarcinoma gástrico.

Se ha estimado el riesgo de cáncer gástrico en pacientes con *H. pylori* es de 5% a 10 años (70) y la incidencia de cáncer gástrico en pacientes con MI va de 0% a 10%, por lo que se recomienda la erradicación de *H. pylori*, ya que es capaz de reducir la incidencia de cáncer gástrico hasta un 35%[42].

***H. pylori* y MALT (linfoma asociado a tejido linfoideo mucosa gástrica)**

Se puede definir como linfoma MALT o Maltoma a la proliferación neoplásica monoclonal de linfocitos B que infiltran las glándulas gástricas, con típicas lesiones linfoepiteliales[45].

El linfoma MALT de bajo grado representa aproximadamente el 50% de los casos de linfomas no Hodgkin gastrointestinales. Estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre la infección por *H. pylori* y la presencia de linfoma MALT gástrico en estadio temprano, además reportan que la erradicación de la infección causa regresión en 60- 80% de los casos de linfoma MALT gástrico localizado [8, 16, 46]. La prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT puede alcanzar el 100% [47].

En la patogénesis las células CD4+ que tienen contacto con el antígeno *H. pylori* actúa como célula presentadora estimulando la proliferación de células B neoplásicas, estas células sintetizan anticuerpos IgM, IgA o IgG[48].

En el linfoma MALT se observa histológicamente un infiltrado linfocítico con invasión y destrucción parcial de las glándulas gástricas y las criptas por agregados de células tumorales que infiltran la lámina propia de forma difusa y crecen alrededor de los folículos reactivos (figura 14). El linfoma MALT de bajo grado puede presentar células grandes dispersas, pero está compuesto predominantemente por células pequeñas. En el otro extremo se encuentran los linfomas gástricos que contienen sólo células grandes o únicamente áreas circunscritas de linfoma de tipo MALT de células pequeñas, clasificándose como linfoma difuso de células grandes. Entre estos extremos se encuentran los linfomas de bajo grado en proceso de evolución hacia linfomas más agresivos, los cuales muestran una cantidad mayor de células grandes en transformación. [49]

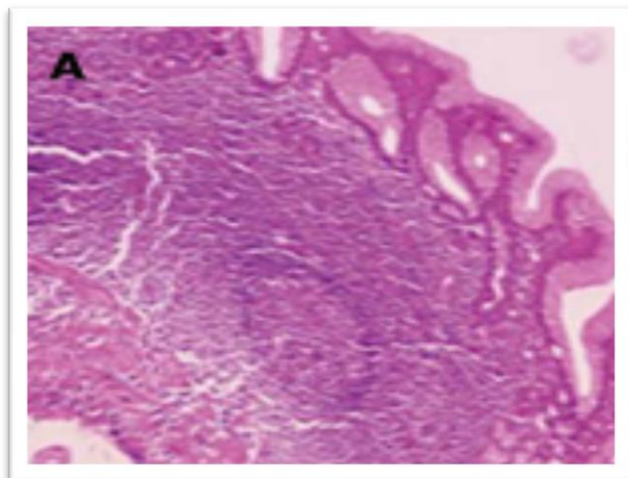


Figura 14: Imagen histológica de linfoma MALT de bajo grado.

El diagnóstico de linfoma MALT se realiza de acuerdo a los pasos que se sugieren en la tabla 1, el cual se basa en la endoscopía con toma de biopsias, donde se observa una mucosa de aspecto inespecífico, con la presencia de ulceraciones, pliegues engrosados y/o masas irregulares o polipoideas. El hallazgo de estas lesiones junto a úlceras múltiples, estrelladas y en ocasiones confluentes (que incluso pueden rebasar el píloro y afectar al duodeno), es sugestivo de lesión linfomatosa.

Tabla 1 Estrategia diagnóstica para el linfoma MALT gástrico:

1. Confirmación de la infección por *H. pylori* mediante prueba rápida de ureasa y estudio histológico. En los raros casos negativos debe efectuarse una prueba de aliento con C₁₃ para confirmar la negatividad.
2. Mapeo exhaustivo de la mucosa gástrica e incluso del duodeno, con toma de biopsias a múltiples niveles para descartar lesiones multifocales.
3. Debe realizarse estudio anatomopatológico y con técnicas inmunohistoquímicas para confirmar la monoclonalidad de los linfocitos.

4. Estadificación del tumor con exploración física minuciosa del paciente, analítica general, radiología de tórax y abdomen, tránsito baritado intestinal, realización de TAC toraco-abdominal y biopsia de médula ósea.

El diagnóstico histológico se establece de acuerdo con la escala propuesta por Wotherspoon et al. que utiliza técnicas de inmunohistoquímica y de reacción en cadena de la polimerasa para identificar el carácter monoclonal de la población linfocitaria como se observa en la tabla 2 [50].

Tabla 2 Graduación histológica del proceso infección por <i>H. pylori</i>- linfoma MALT (Escala de Wotherspoon)	
Graduación	Descripción
1	Normal
2	Gastritis crónica activa
3	Gastritis crónica activa con formación de folículos linfoides
4	Infiltrado linfoide en lámina propia
5	Infiltrado linfoide en lámina propia, probablemente linfoma
6	Linfoma MALT de bajo grado

Los estudios inmunohistológicos muestran positividad a CD20, CD21, CD35 e IgM y negatividad a CD5, CD10, CD23 y ciclina D1 (-)[49].

A diferencia de otros linfomas extranodales, el linfoma MALT gástrico tiende a permanecer localizado en la pared del estómago durante mucho tiempo, incluso años, permitiendo que un

tratamiento loco-regional pueda ser curativo. En los tumores de bajo grado se demostró que la erradicación de la bacteria se seguía de la regresión de la neoplasia, al interrumpir el estímulo inmunológico que mantenía su crecimiento, esta remisión tumoral parece permanente, habiéndose confirmado pasados 5 años de la erradicación. Todos los pacientes deben tener seguimiento intensivo después del tratamiento con *H. pylori*, 3, 6 y 12 meses post-erradicación, semestral durante el segundo año y anuales en lo sucesivo, y se debe dar tratamiento alternativo (quimioterapia o radioterapia) si el linfoma falla en responder o progresa. Cuando se encuentra la t (11:18), la erradicación *H. pylori* es usualmente inefectiva y estos pacientes necesitan tratamiento adyuvante y tratamientos alternativos [16, 51, 52].

2.5 Diagnóstico de la infección por *H. pylori*

La primera identificación de *H. pylori* se realizó utilizando la tinción histológica de plata de Warthin- Starry, desde esa época se han desarrollado diversas y variadas técnicas diagnósticas para investigar si una persona está infectada por ese microorganismo, tradicionalmente, los métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori* se han dividido en directos e indirectos.

No se considera un método diagnóstico de elección, se propone que el método diagnóstico más apropiado, depende del contexto clínico del paciente, la necesidad de realizar endoscopia gástrica, el costo del método a elegir y la experiencia del centro hospitalario, ya que una excelente técnica diagnóstica puede convertirse en la peor herramienta en manos inexpertas. Se han realizado criterios específicos para determinar a qué pacientes se les debe realizar detección de *H. pylori*, los cuales se resumen en la tabla 3.

Tabla 3 Guías para detección de infección para <i>H. pylori</i>	
American College of Gastroenterology	Maastrich IV Consensus report
<ul style="list-style-type: none"> • Criterios <ul style="list-style-type: none"> -Gastritis activa o úlcera duodenal -Historia gastritis activa o úlcera duodenal no previamente tratada por infección <i>H. pylori</i> -Linfoma MALT gástrico -Historia de resección endoscópica de cáncer gástrico temprano Dispepsia no investigada 	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios <ul style="list-style-type: none"> -Mismos criterios ACG, adicionalmente: -Antecedente familiar de 1er grado de cáncer gástrico -Gastritis atrófica -Anemia por deficiencia de hierro no explicada -Púrpura trombocitopénica idiopática crónica - Pacientes quienes iniciaran tratamiento AINE por largo tiempo (no evidencia definitiva)
<ul style="list-style-type: none"> • Prueba terapéutica <p>Edad <55 años sin síntomas de alarma</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba terapéutica <p>Edad <45 años sin síntomas de alarma</p>

Los métodos diagnósticos se han agrupado en métodos directos o invasivos y métodos indirectos o no invasivos seleccionados de acuerdo a las características del paciente, cada uno con diferente grado de sensibilidad y especificidad como se muestra en la tabla 4 [53, 54].

Tabla 4 Sensibilidad y especificidad de métodos de detección de <i>H. pylori</i>		
Método	Sensibilidad	Especificidad
Invasivo (Endoscopia/Biopsia)		
Prueba ureasa	80-95%	100%
Histología	80-90%	>95%

Cultivo	100%	100%
No invasivo		
Serología	>80%	>90%
Prueba del aliento con urea	88-95%	95-100%
Antígeno fecal	94%	92%

En pacientes tratados con inhibidor de bomba de protones deben suspenderse por 2 semanas antes de realizar la prueba de ureasa rápida, histología, cultivo, prueba aliento con urea y antígeno fecal [16].

Métodos directos o invasivos

Histología: Estudio anatomopatológico de la muestra gástrica para observar el microorganismo, se utilizan varios tipos de tinciones, entre ellas el Gram, Giemsa y Hematoxilina- eosina la cual es barata y se realiza rápidamente, lo que la ha convertido en la principal tinción utilizada en varios centros hospitalarios. También se puede utilizar la técnica de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales contra *H. pylori* para su detección.

La técnica utilizada para la detección histológica de *H. pylori*: [55]

Toma de la muestra: La mayoría de los autores recomienda la toma de la biopsia en la región antral, en la zona prepilórica (a 2.5 cm del orificio pilórico) por ser éste el lugar preferente de colonización del *H. pylori*; aunque es frecuente que cuando esté infectado el antro también lo esté el cuerpo gástrico. Recomendaciones en relación con el número y la localización de las biopsias gástricas que han de realizarse para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se mencionan en la tabla 5[56-58].

Tabla 5 Recomendaciones número de toma de biopsias de acuerdo al método de detección de <i>H. pylori</i>				
	Pre- tratamiento		Pos- tratamiento	
	Antro	Cuerpo	Antro	Cuerpo
Histología	2		2	2
Cultivo	2		2	2
Ureasa rápida	2			
Reacción cadena de polimerasa			1	1

Fijación: Tiene como fin preservar la morfología de los tejidos y evitar la destrucción de las células por sus propias enzimas (autólisis), o por bacterias (putrefacción). El fijador más comúnmente utilizado es el formol, que es una solución de formaldehído en agua, es un paso fundamental ya que si no se ejecuta adecuadamente se pueden perder o destruir algunas sustancias o alterarse la morfología del tejido.

Inclusión: Confiere al tejido un soporte sólido que permite posteriormente realizar cortes muy finos, el medio usado no solo rodeara sino que penetrara el tejido, el método más usado es el de la parafina. Las piezas al ser retiradas del fijador o después de haberse lavados se deshidratan sumergiéndolas en líquidos ávidos de agua como el alcohol etílico en graduación creciente, posteriormente se realiza el proceso de aclaramiento sumergiendo la pieza deshidratada en el disolvente xilol y por último se sumerge la pieza en parafina.

Microtomía: la pieza de la inclusión se puede cortar en láminas lo suficientemente delgadas como para permitir el paso de la luz para examinarlo al microscopio.

Coloración: Los componentes tisulares tienen el mismo índice de refracción por lo que al microscopio no podemos definir sus componentes, por esta razón es necesario colorear las estructuras, antes de ello hay que rehidratar el tejido parafinado colocándolo en xilol y luego en

pasajes sucesivos de alcohol de concentración decreciente. La coloración diferencial se produce porque los tejidos tienen diferente afinidad (carga) hacia los colorantes, pueden ser de carácter básico o ácido de allí resulta la denominación de basófilos y acidófilos.

El método de Hematoxilina y Eosina es el procedimiento de tinción más comúnmente usado, consiste en la aplicación de la Hematoxilina de Harris o Mayer para colorear los núcleos (tiene carácter básico y el núcleo carácter ácido) y la Eosina que es un colorante ácido y tiñe el citoplasma y las fibras de colágena que tienen un carácter básico.

El *H. pylori* se puede observar aproximadamente en 90% de los cortes histológicos de las biopsias gástricas teñidas con hematoxilina y eosina. Ramírez et al. recomiendan que cuando el *H. pylori* no puede identificarse con HE, una alternativa para corroborar la presencia o no del *H. pylori* es realizar tinciones con los métodos de Gram, Giemsa y Warthing- Starry [55, 59, 60]. La técnica histológica de Gram se utiliza para su clasificación en Gram positivo cuando las bacterias se tiñen de rojo y de azul como Gram negativo. La técnica histológica de Warthing-Starry se basa en la afinidad de esta bacteria por las moléculas de su membrana con la plata, esta tinción no es exclusiva para la bacteria, sino para las que poseen esta característica. El método de Giemsa también se utiliza para teñir células hematopoyéticas y en general algunas bacterias [59].

Cultivo: Tiene alta sensibilidad y especificidad, no es una técnica de rutina, en general está indicada cuando hay resistencia del microorganismo al tratamiento. El tiempo promedio de incubación es de 10 días [61].

Prueba de ureasa: Es una prueba rápida, no costosa y permite obtener el diagnóstico en corto tiempo. Detecta la enzima ureasa en muestras de biopsia del antro gástrico. La más común de las técnicas es la CLOtest (prueba Campylobacter like organism), que consiste en colocar una o dos piezas de tejido biopsiado en agar que contiene urea y un reactivo de pH. La ureasa hidroliza la urea liberando amonio, el cual alcaliniza el pH, produciendo un cambio de color del reactivo. Esta

prueba muestra cambios de coloración desde la primera hora; sin embargo, la recomendación es esperar 24 horas para la lectura final [61].

Reacción en cadena de polimerasa: La complejidad de la prueba y su elevado costo, no la hacen recomendable de manera rutinaria. Permite diferenciar recurrencia versus reinfección, siendo de vital importancia para determinar el índice de fracaso de la terapia antibiótica [62].

Métodos indirectos

Prueba del aliento con urea marcada (C13 o C14): Es una prueba fácil de realizar, se basa en la capacidad de *H. pylori* y la ureasa de hidrolizar rápidamente una solución de urea marcada ingerida por el paciente, generando compuestos de CO₂ y amonio. El CO₂ difunde a través de la mucosa gástrica a la circulación general, pasa a la circulación venosa capilar y difunde a través del plexo capilar hacia los alveolos, para ser finalmente expulsado en el aliento espirado en tubos de vidrio o plástico 15-30 min después de la ingesta, se sellan y en un espectrómetro se analiza la presencia de CO₂ en el aliento. Detectando infección activa aún con pequeñas cantidades del microorganismo. No se utiliza en niños ni mujeres embarazadas [62].

Serología: Basada en la detección de anticuerpos específicos IgG o IgA contra los antígenos de *H. pylori*. No hace diferencia entre las personas con infección activa y la enfermedad de pacientes infectados asintomáticos. Se considera útil en estudios epidemiológicos o cuando no se puede realizar endoscopia [62].

A continuación se mencionan en la tabla 6 recomendaciones de elección del método diagnóstico de acuerdo a las características del paciente [56, 57].

Tabla 6 Recomendaciones de elección del método diagnóstico	
	Método diagnóstico
Paciente asintomático con historia	a) Prueba del aliento con urea marcada

previa documentada de úlcera gastroduodenal	b) Caso de no tener acceso a esta técnica diagnóstica, el empleo de la serología podría ser una alternativa. Si el resultado de la serología fuese positivo, se recomienda confirmarlo con otra técnica antes de proceder a administrar el tratamiento erradicación
Paciente con úlcera duodenal diagnosticada en el curso de una endoscopia	Prueba de la ureasa rápida
Paciente con úlcera gástrica diagnosticada en el curso de una endoscopia	Toma obligada de biopsias alrededor del nicho ulceroso para descartar malignidad ulcerosa, se procederá como en el caso de la úlcera duodenal
Confirmación de la erradicación de <i>H. pylori</i> tras el tratamiento de erradicación	Prueba del aliento con urea marcada
Pacientes con linfoma gástrico tipo MALT que han recibido tratamiento de erradicación	Controles endoscópicos seriados y periódicos con técnicas diagnósticas directas

2.6 Tratamiento de la infección por *H. pylori*

Hay varias combinaciones en el tratamiento de erradicación de *H. pylori* como se observa en la tabla 7, las tasas de erradicación están entre 64 y 94%. Las tasas de resistencia del microorganismo y el no cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes son las principales causas del fracaso terapéutico[16].

Tabla 7 Tratamiento inicial estándar

Tripe terapia por 7 a 14 días

- Inhibidor de bomba de protones cada 12 horas
- Amoxicilina 1 gramo cada 12 horas
- Claritromicina 500 mg cada 12 horas

Terapia cuádruple

- Inhibidor de bomba de protones cada 12 horas
- Bismuto 500 mg cada 6 horas
- Tetraciclina 500 mg cada 6 horas
- Metronidazol 500 mg cada 6 horas

Terapia secuencial

- Día 1- 5
Inhibidor de bomba de protones cada 12 horas
Amoxicilina 1 gramo cada 12 horas
- Día 6- 10
Inhibidor de bomba de protones cada 24 horas
Claritromicina 500 mg cada 12 horas
Tinidazol 500 mg cada 12 horas

Tratamiento segunda línea

Terapia triple por 7- 14 días

- Inhibidor de bomba de protones cada 24 horas
- Amoxicilina 1 gramo cada 12 horas
- Metronidazol 500 mg cada 12 horas

Tratamiento tercera línea
Se recomienda realizar estudio de cultivo y sensibilidad antibiótica

Confirmación erradicación

La prueba de aliento con urea o antígeno fecal son recomendados como pruebas no invasivas para determinar la erradicación de *H. pylori*, el tiempo recomendado es de 4 semanas posteriores al término del tratamiento [16].

En casos especiales como úlcera gástrica o linfoma MALT el seguimiento necesario debe ser con endoscopia superior y toma de biopsia para confirmación erradicación de *H. pylori* [16].

3. Gastritis

Gastritis es una enfermedad inflamatoria aguda o crónica de la mucosa gástrica producida por factores exógenos y endógenos que produce síntomas dispépticos atribuibles a la enfermedad y cuya existencia se sospecha clínicamente, se observa endoscópicamente y que requiere confirmación histológica. El diagnóstico de las gastritis es siempre histológico, siendo el grado y tipo de inflamación su parámetro capital [63].

Existen entidades cuyas características endoscópicas corresponden a una gastritis por la presencia de eritema o edema de la mucosa, en las que histológicamente hay ausencia del componente inflamatorio pero si cuentan con daño epitelial o endotelial, acuñándose para estas la denominación de *gastropatías*. En la práctica clínica, se utiliza el término de gastritis tanto para las gastritis propiamente dichas como para las gastropatías, por tener manifestaciones clínicas y hallazgos endoscópicos muy parecidos [63].

Aproximadamente el 80% de las endoscopias se realizan por cuadros dispépticos, en los que la gastritis es endoscópicamente sospechada en casi un 60% y se considera que la biopsia gástrica evidencia gastritis en más de un 70%[41]. Sin embargo en el diagnóstico de gastritis no existe una buena correlación de las manifestaciones clínicas, los hallazgos endoscópicos e histológicos, ya que es posible encontrar en ocasiones severas gastritis en individuos asintomáticos o mucosas gástricas normales en pacientes con síntomas acentuados.

En general por su presentación se reconocen si son agudas o crónicas:

- **Gastritis aguda** se caracteriza por un infiltrado inflamatorio que es predominantemente neutrofílico y es usualmente transitorio, puede acompañarse de hemorragia de la mucosa, erosiones y si las lesiones son muy severas asociarse a sangrado (figura 15).

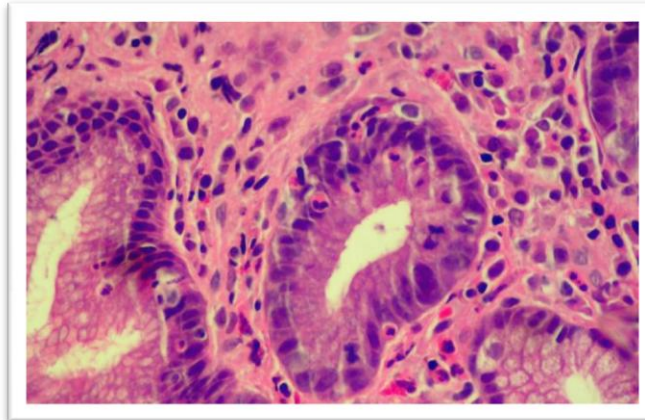


Figura 15: Imagen histológica de gastritis aguda, infiltrado neutrófilos en la mucosa gástrica.

- **Gastritis crónica** se caracteriza por un infiltrado con linfocitos, células plasmáticas o ambas, sí además presentan polimorfonucleares toma la denominación de gastritis crónica activa. En las gastritis crónicas cuando el infiltrado compromete la zona superficial de la lámina propia entre las criptas de las foveolas hasta los cuellos glandulares, sin compromiso de las glándulas gástricas, se denomina como gastritis crónica superficial y sí el infiltrado compromete la lámina propia en toda su extensión se les denomina como gastritis crónica profunda.

La gastritis crónica en el curso de su evolución presenta alteraciones degenerativas de las células epiteliales con reducción de la cantidad de glándulas acompañada de áreas variables de atrofia glandular tomando el nombre de *gastritis crónica atrófica*, en las que pueden aparecer zonas de metaplasia intestinal localizadas en la mucosa fúndica como en la pilórica (figura 16). Asimismo, en la mucosa fúndica puede producirse un reemplazo de las glándulas de dicha zona por glándulas de tipo pilórico denominada metaplasia pilórica o pseudopilórica.



Figura 16: Corte histológico de mucosa gástrica adelgazada, sin división clara entre la porción foveolar y la porción glandular. Muy escasas glándulas. Lámina propia difusamente ensanchada, con infiltración inflamatoria

En la *metaplasia intestinal* el epitelio de las glándulas gástricas atróficas es reemplazado por células columnares absortivas y células caliciformes semejantes al del intestino, que si recuerdan el patrón de intestino delgado se les conoce como metaplasia completa, mientras que las de patrón colónico se les denomina metaplasia incompleta, siendo esta última considerada lesión premaligna (figura 17)[64].

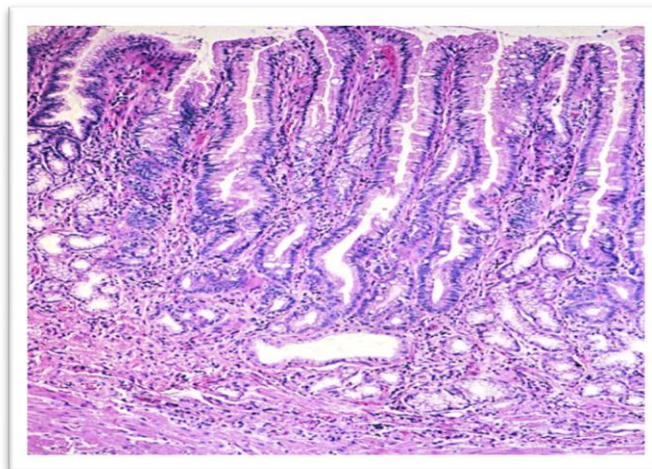


Figura 17: En el centro, la foveola se continúa en forma recta con la glándula: adopta una forma similar a una cripta intestinal

Existen diversas clasificaciones de las gastritis y gastropatías, basadas en criterios clínicos, factores etiológicos, endoscópicos o patológicos:

1. Clasificación Anatomopatológica basada en su presentación, prevalencia y etiología[64].

Gastritis y Gastropatías Agudas:

- Infección aguda por *H. pylori*
- Lesiones agudas por estrés
- Gastropatía por AINES

Gastritis aguda vírica:

- Citomegalovirus
- Herpes virus

Gastritis aguda bacteriana:

- Gastritis flemonosa
- Gastritis aguda necrotizante
- Mycobacterium tuberculosis
- Mycobacterium avium
- Actinomicosis
- Sífilis

Gastritis aguda fúngica:

- Candida sp
- Histoplasma capsulatum

Gastritis aguda parasitaria:

- Anisakiasis
- Strongyloides stercoralis
- Cryptosporidium
- Ascaris

Gastritis Crónica:

Gastritis atrófica corporal difusa

Linfoma

Gastritis Crónicas Infrecuentes

Enfermedad de Whipple

- Gastritis granulomatosas

Histiocitosis de células de Langerhans

Enfermedad de Crohn

Vasculitis

Sarcoidosis

Gastritis xantogranulomatosa

- Gastritis eosinofílica
- Gastritis colágenosa
- Linfocítica
- Gastritis Hipertróficas
- Enfermedad de Menetrier
- Gastritis hipertrófica hipersecretora
- Síndrome de Zollinger Ellison

Gastropatías:

- Acido acetilsalicílico
- Alcohol
- Cocaína
- Cáusticos
- Radiación
- Reflujo biliar
- Isquemia
- Bezoar
- Congestión vascular
- Gastropatía de la hipertensión portal
- Insuficiencia cardíaca
- Traumatismo local
- Sonda nasogástrica
- Úlceras de Cameron

2. Clasificación actualizada de Sydney

La clasificación de Sydney, correlaciona el aspecto endoscópico topográfico del estómago, catalogado en gastritis del antro, pangastritis y gastritis del cuerpo, con una división histológica de tipo topológico que cataloga la gastritis en aguda, crónica y formas especiales (figura 21 y tabla 8), aunando a esta la etiología y el grado de daño morfológico basado en la presencia o ausencia de variables histológicas graduables en una escala de 0 a 4+ como se observa en la figura 18 [65]

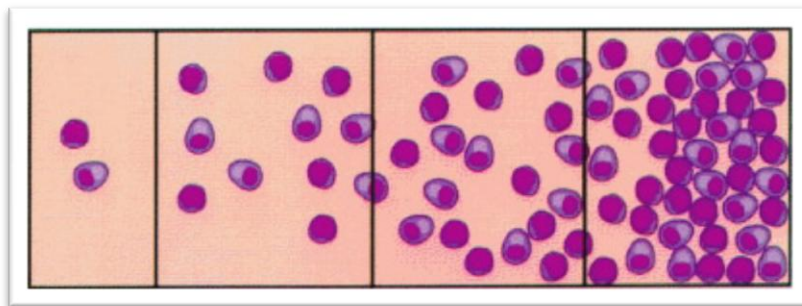


Figura 18: Escalas visuales de los infiltrados inflamatorios, grados 0 – 1 – 2 – 3 del Sistema Sydney

Dentro de las variables histológicas graduables, se encuentran: la densidad de *H. pylori*, la infiltración de neutrófilos, infiltración de células mononucleares, atrofia y la atrofia intestinal. En las variables histológicas no graduables, catalogados de presentes o ausentes, se encuentran: la presencia de folículos linfoides, daño epitelial de la superficie, hiperplasia foveolar, granulomas y otros [65].

Este sistema requiere, para su correlación, tomar por lo menos 5 biopsias del estómago: curvatura mayor y menor del antro, de la curvatura mayor y menor del cuerpo y de la incisura.

En la clasificación de la gastritis crónica, este sistema reconoce:

- Gastritis antral no atrófica, que es asociada con *H. pylori*, suele ser una gastritis superficial, sin atrofia, conocida también como gastritis tipo B (figura 19).

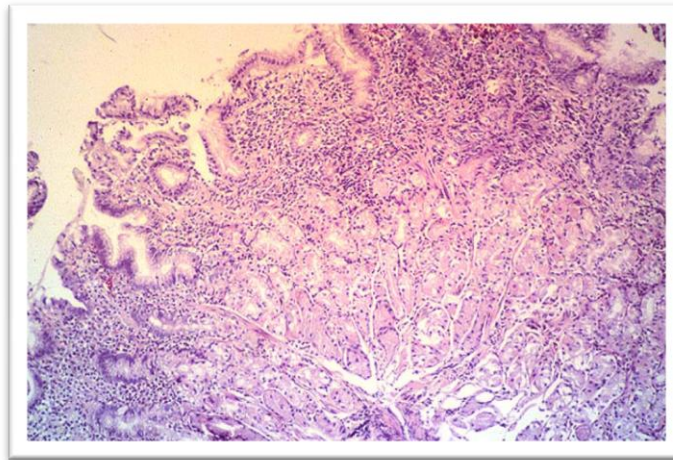


Figura 19: Imagen histológica de gastritis antral no atrófica

- Gastritis atrófica multifocal antral y corporal, asociada principalmente a factores externos dentro de los que el más importante en su iniciación es el *H. pylori*, postulándose que las células foveolares tienen receptores para estas bacterias, las cuales tienen una proteasa que destruye las glicoproteínas del moco.

- Gastritis atrófica corporal difusa (figura 20), denominada también como gastritis autoinmune o gastritis tipo A; se asocia con anemia perniciosa, asociada a anticuerpos anti- células parietales u oxínticas, factor intrínseco y la bomba productora de protones con aclorhidria o hipoclorhidria de acuerdo al grado de atrofia, deficiencia de vitamina B12, y en casos avanzados aparición de anemia perniciosa, incrementándose el riesgo de cáncer gástrico y de tumores carcinoides [65].

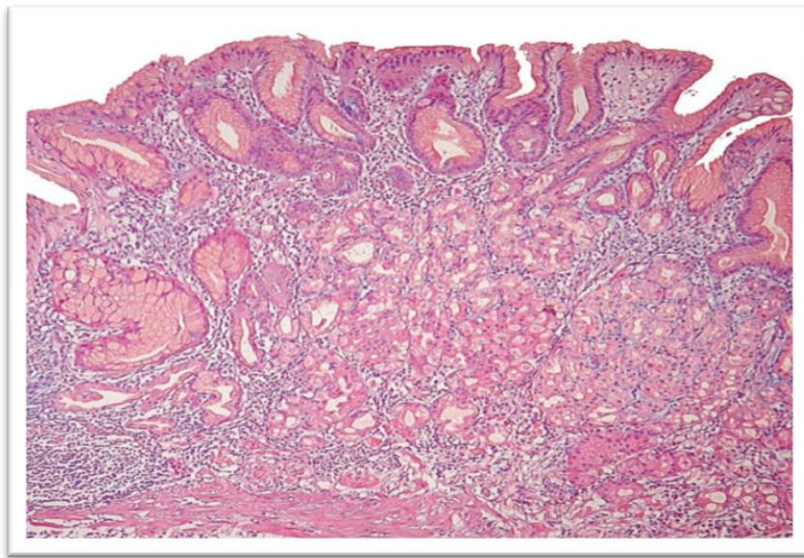


Figura 20: Atrofia no metaplásica de grado leve en mucosa de cuerpo gástrico

A continuación se realiza una representación esquemática de la clasificación de Sydney por características endoscópicas e histológicas (Figura 21):

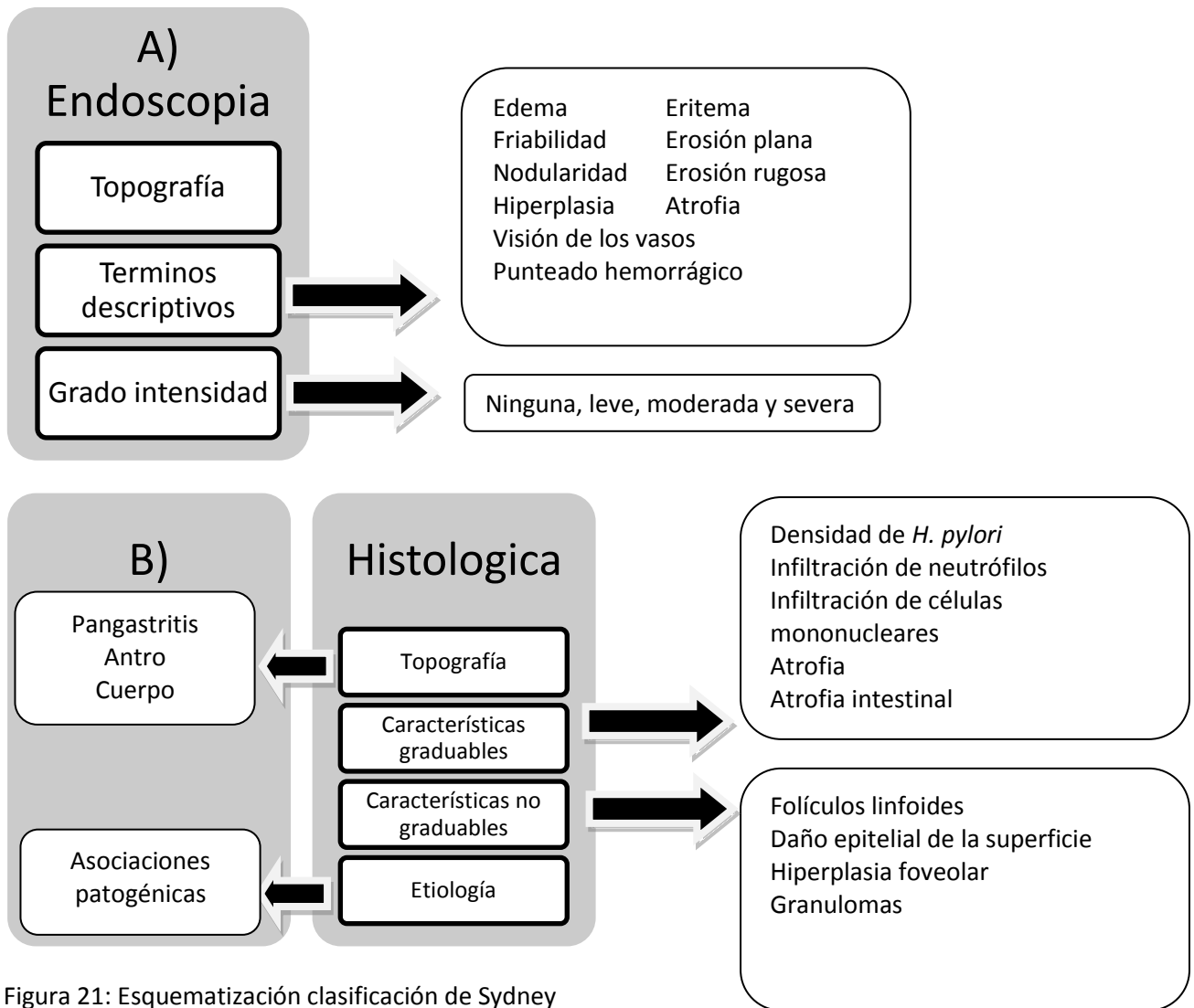


Figura 21: Esquematización clasificación de Sydney

En la tabla 8 se describe la clasificación de Sydney por el tipo de gastritis, su etiología relacionada, así como otros términos que se utilizan como sinónimos para estas entidades.

Tabla 8 Clasificación Sydney basada en hallazgos endoscópicos, histológicos, etiológicos, topográficos y grado de daño		
Tipo de gastritis	Etiología	Términos sinónimos
Agudas		
Crónicas		

<p>Gastritis no atrófica:</p>	<p><i>H. pylori</i></p> <p>¿Otros factores?</p>	<p>Gastritis crónica superficial</p> <p>Gastritis antral difusa</p> <p>Gastritis antral crónica</p> <p>Gastritis tipo B</p>
<p>Gastritis atrófica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastritis atrófica multifocal • Gastritis autoinmune 	<p><i>H. pylori</i></p> <p>Factores ambientales</p> <p>Autoinmunidad</p> <p>¿<i>H. pylori</i>?</p>	<p>Pangastritis atrófica</p> <p>Gastritis tipo B o tipo AB</p> <p>Gastritis corporal difusa</p> <p>Gastritis asociada a Anemia perniciosa</p> <p>Gastritis tipo A</p>
<p>Formas especiales de Gastritis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastropatías químicas • Radiación • Linfocítica 	<p>AINES</p> <p>Reflujo biliar</p> <p>Otras sustancias</p> <p>Injuria por radiación</p> <p>¿Gluten?</p> <p>¿Mecanismos autoinmunes? Varioliforme</p> <p>Drogas</p> <p>¿<i>H. pylori</i>?</p> <p>¿Idiopáticas?</p>	<p>Gastropatía reactiva</p> <p>Gastropatía de reflujo</p> <p>Asociada a Enf. Celiaca</p>
<p>Gastritis granulomatosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No infecciosas • Sarcoidosis aisladas • Gastritis eosinofílica 	<p>Enf. De Crohn</p> <p>Sustancias extrañas</p> <p>Gastritis alérgica</p> <p>Bacterias</p>	<p>Gastritis granulomatosas</p> <p>¿Idiopática?</p> <p>alimentaria</p> <p>Gastritis flemonosa</p>

• Gastritis infecciosas	(No <i>H. pylori</i>) Virus Hongos	Gastritis enfisematosa Citomegalovirus Parásitos
-------------------------	---	--

4. Gastritis nodular

El término gastritis nodular (GN) es un término que se ha incrementado su uso en la práctica endoscópica, sin embargo no está clasificado como gastritis endoscópica de acuerdo a la clasificación de Sydney, y no existe como tal una definición ampliamente aceptada a nivel histopatológico de la gastritis nodular. Parece ser que su aspecto es característico como se observa en la figura 22, más no su denominación. En los estudios de investigación se ha definido como gastritis nodular a la gastritis antral con hallazgos endoscópicos caracterizados por apariencia nodular miliar o patrón difuso de pequeñas elevaciones en la mucosa gástrica fundamentalmente observadas en el antro que ocasionalmente pueden extenderse al cuerpo. Varios estudios han descrito que la presencia de nodularidad antral es altamente predictivo de infección por *H. pylori* [66-68].

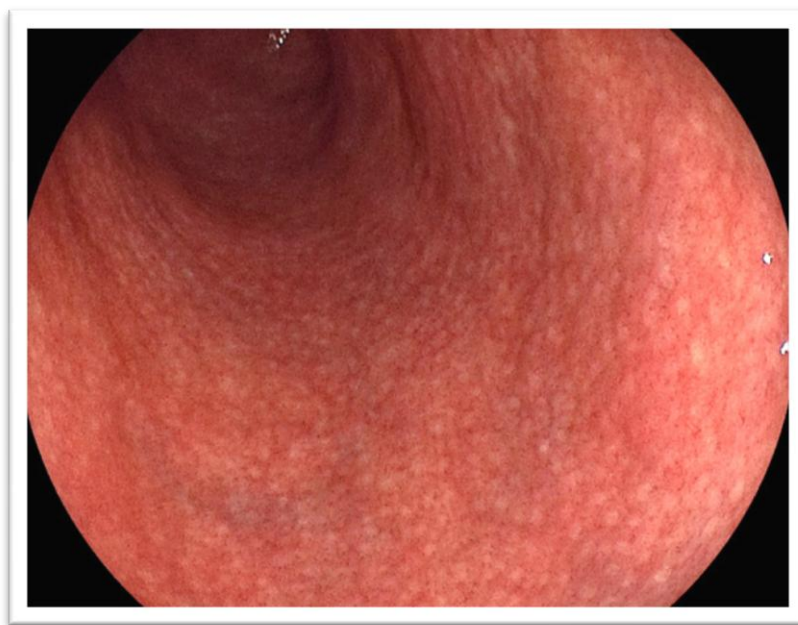


Figura 22: Imagen endoscópica reportada como gastritis nodular

Historia de gastritis nodular

El primer reporte de gastritis nodular fue descrito en Japón en 1962, en el estudio de Takemoto, donde observaron una marcada granulación como un fenómeno “gooseflesh- piel de gallina”, en una mujer de 20 años con antecedente de cirugía gástrica, por lo que inicialmente fue considerado un fenómeno fisiológico particularmente en mujeres jóvenes [66, 69]. En 1985, Miyagawa et al. examinó 21 pacientes con mucosa gástrica similar “gooseflesh- piel de gallina” y reportó que es un cambio observado en mujeres jóvenes con antecedente de dolor abdominal en el 50%, histológicamente describió hiperplasia de las criptas del epitelio y formación de folículos, por lo que ellos la catalogaron como gastritis folicular [66, 70]. Internacionalmente los reportes que comenzaron la discusión de la relación entre gastritis nodular con infección *H. pylori* fue desde 1980. En 1986, Czinn et al. describe las características endoscópicas de gastritis relacionada a *H. pylori* en 5 niños como una gastritis nodular antral [66, 71]. En 1987, Konishi et al. se refiere a la relación “gooseflesh- piel de gallina” que describió Miyagawa en relación con la infección por *H. pylori* [66, 72]. En 1988, Eastham et al. describió el fenómeno como hiperplasia nodular antral y confirmación histopatológica de hiperplasia de folículos linfáticos en la mucosa y ellos reportaron mejoría de los síntomas tras la terapia de erradicación [66]. En 1990, Bujanover refirió al fenómeno como gastritis nodular y Conti-Nibali encontró 14 de 16 niños con esta condición, los cuales llamaron antritis nodular y que *H. pylori* fue positiva. En 1996, Sbeih et al. denominó a este fenómeno nodularidad antral y reportó que esto fue observado no solo en niños sino también en adultos, además mencionaban el suceso de erradicación de *H. pylori* con mejoría de hallazgos endoscópicos e histológicos [66, 73]. Hasta la fecha la gastritis nodular es llamada por diferentes nombres, en la actualización del sistema de Sydney, la clasificación internacional de gastritis, nodularidad es descrita como un hallazgo endoscópico, pero no es actualmente incluido como un diagnóstico de gastritis[66].

Histología

No hay una definición histopatológica aceptada para gastritis nodular, la mayoría de los estudios describen las características histológicas de gastritis nodular como hiperplasia de folículos linfoides con centros germinales en la lámina propia del estomago, se ha especulado que este probablemente relacionado con la densidad de *H. pylori* en el comienzo de la infección de manera que inóculos grandes desencadenen una respuesta inmune exagerada.[66]. En el estudio de Cenk describen la presencia de linfocitosis intraepitelial como el patrón más frecuente en pacientes con gastritis nodular [68, 74].

Gastritis nodular e infección por *H. pylori*

Basándonos en los diferentes estudios publicados que han colocado la posibilidad de correlacionar la presencia de gastritis nodular con la infección de *H. pylori*, se ha publicado alrededor de 20 artículos originales de importancia a nivel mundial, de estos se describen las siguientes conclusiones, el estudio más descrito es el de Miyamoto et al (2003) con una población de 97,262 pacientes adultos de los cuales el 0.19% con diagnóstico de gastritis nodular, de los cuales los que fueron estudiados para infección por *H. pylori* resultaron infectados, ellos concluyen que la gastritis nodular en adultos es causada por *H. pylori* y muestra predilección en mujeres y adultos jóvenes, que la erradicación *H. pylori* disminuye los síntomas y reduce el riesgo de úlcera péptica y posibilidad de cáncer gástrico [75]. Previamente se había publicado un estudio latinoamericano de Maghidman (2001, Perú) que describía el no poder demostrar una relación de *H. pylori* y la gastritis nodular ante la falta de un consenso en la definición del término de gastritis nodular, la cual puede estar relacionada a inflamación mediada por eosinofilia y probablemente inducida por *H. pylori* u otros factores como agentes infecciosos, medio ambiente, nutricional y otros factores individuales no considerados en ese estudio [67]. Otros estudios prospectivos como el de Chen et al (2007) mencionan que la relación entre la gastritis nodular e infección por *H. pylori* en pacientes

sometidos a endoscopia por dispepsia persistente la prevalencia de *H. pylori* (2.9%) fue más alta en pacientes con gastritis nodular que en controles, por lo que este estudio sugiere que un patrón nodular de la mucosa gástrica por endoscopia es un buen indicador de infección *H. pylori* en adultos con alto valor predictivo positivo de 92.7% [76]. El estudio Dwivedi et al (2008) menciona que esta relación se confirma al concluir que pacientes sintomáticos con gastritis nodular endoscópica mostraron regresión significativa posterior del tratamiento con inhibidor de bomba de protones y dos antibióticos, por lo que ellos recomiendan debe tratarse esta forma de gastritis como prevención de progresión de complicaciones futuras [77]. Enezi et al (2010) describe las características clínico-patológicas de gastritis nodular en una cohorte de pacientes con síntomas de dispepsia de Kuwait y confirma la estrecha asociación con infección *H. pylori*, sin embargo menciona que tienen limitaciones en la interpretación histopatológica y que para ellos la ausencia de nódulos no excluye la posibilidad de *H. pylori* por lo que debe siempre obtenerse diagnóstico histológico para sustentar el tratamiento y que aunque algunos de sus pacientes con gastritis nodular encontraron metaplasia intestinal no hay suficiente evidencia para determinar actualmente que gastritis nodular es una condición precancerosa [68].

El estudio de Hidaka et al (2010) realizado en niños refiere que la presencia de nodularidad antral es un marcador endoscópico no sensible de gastritis por *H. pylori* en niños [78]. Un estudio más reciente prospectivo, evalúa la prevalencia y características clínico- epidemiológicas de gastritis nodular en pacientes asintomáticos a diferencia de los otros estudios realizados hasta el momento concluye que la gastritis nodular en pacientes asintomáticos está asociada con infección *H. pylori* con una predilección en mujeres jóvenes [79].

Asociación entre gastritis nodular y patología gástrica

La infección de *H. pylori* juega un importante papel en la patogénesis de enfermedades gástricas, sin embargo hay algunos estudios que han especulado que la presencia de citocinas inflamatorias

o prostaglandinas inducidas por infección de *H. pylori* causan inhibición secreción acida gástrica en pacientes con gastritis nodular, por lo que estudios como el de Nakashima et al mencionan que los hallazgos clínicos relacionados a gastritis nodular en ese estudio incluyen ulcera duodenal e infección *H. pylori*, sin embargo reportan que los pacientes con gastritis nodular raramente mostraban atrofia o metaplasia intestinal. Aunque es difícil saber si la gastritis nodular progresará a una enfermedad maligna gástrica, se han presentado reportes de casos donde parece que la gastritis nodular que se convierte en difusa de tipo invasor tanto en el antro y el cuerpo son propensos a progresar a cáncer gástrico. Estudios como el de Miyamoto et al (2002) y Kimada et al (2004) mencionan una estrecha relación entre gastritis nodular con infección *H. pylori* y cáncer gástrico, sin embargo el mecanismo exacto de la asociación es poco claro[80, 81]. El estudio de Correa et al (2000) reporto que la población de alto riesgo con tratamiento de *H. pylori* mostro interferir con el proceso precanceroso por lo que consideran puede ser una estrategia efectiva en la prevención de carcinoma gástrico [66, 82]. Onal et al (2009) describe que el predecir infección por *H. pylori* en la presencia de gastritis nodular no es clínicamente el mejor parámetro usado como asociación de enfermedad gastroduodenal, la serie muestra que la presencia de gastritis nodular como hallazgo endoscópico no constituye un factor de riesgo extra en adición a *H. pylori* para la carcinogénesis[83].

5. Justificación

Encuestando algunos gastroenterólogos, basados en su experiencia, refieren que el hallazgo de gastritis nodular por endoscopia se encuentra con frecuencia en pacientes valorados por síntomas de dispepsia, con frecuente en población pediátrica y también en adultos, con relación a hiperplasia linfoidea y asociación con presencia de *H. pylori*, sin embargo esta premisa no está basada en evidencia científica.

Hay poca información actualmente para saber si la gastritis nodular se trata de una manifestación temprana de alguna patología conocida, si tiene una correlación clínica o histopatológica o que pueda ser simplemente un hallazgo irrelevante para la clínica. Se ha considerado que puede ser una respuesta inflamatoria al *H. pylori* que se traduciría en un aumento de folículos linfoides en la mucosa gástrica y que por motivos no explicados se presenta con mayor frecuencia en el antro gástrico.

Considerando la importancia que ha tomado la presencia de *H. pylori* en enfermedades como la gastritis crónica, enfermedad ulcerosa péptica, cáncer gástrico y linfoma gástrico tipo MALT, el investigar una asociación entre la gastritis nodular descrita por los endoscopistas y la presencia de *H. pylori*, como una probabilidad de relación causa- efecto, presenta relevancia para responder las preguntas de si es el *H. pylori*, el promotor de la gastritis nodular en el adulto, lo que llevaría también a cuestionarse si el ser positiva esta relación tendría relevancia clínica el incidir con tratamiento ante el hallazgo de la gastritis nodular.

Objetivo

El objetivo de este estudio es investigar la correlación entre la presencia de gastropatía nodular endoscópica y la infección con *H. pylori* en pacientes adultos

Hipótesis alterna

No existe una correlación entre el hallazgo de gastropatía nodular endoscópica y la presencia de infección de *H. pylori* en los resultados histológicos de pacientes adultos.

Material y método

Pacientes

Se obtuvo la información de los pacientes del Hospital Fundación Clínica Medica Sur de la ciudad de México, los cuales fueron sometidos a endoscopia gastrointestinal superior con toma de biopsia por diferentes indicaciones no especificadas y fueron evaluados histológicamente para infección por *H. pylori* durante el período del 01 enero 2011 al 31 enero del 2012. Se recabaron los reportes histológicos en el departamento de Anatomía patológica, así como las fotos endoscópicas de cada uno de los pacientes en Endoscopia.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todas las biopsias que describieran el antro gástrico y reportaran el hallazgo histológico de *H. pylori* durante el período ya mencionado.

Criterios de exclusión:

- 1) Pacientes menores de 18 años de edad

- 2) Pacientes que no contaran con reporte de patología con presencia o ausencia de *H. pylori*
- 3) Pacientes en quienes al momento de la selección de las imágenes endoscópicas el antro gástrico no lograba ser evaluado adecuadamente
- 4) Pacientes en los cuales la ficha de identificación de la endoscopia no coincidiera con el reporte de patología.

Tipo estudio

Se trata de un estudio transversal de reportes de patología e imágenes endoscópicas de 917 pacientes de la Fundación Clínica Medica Sur, realizadas en el Departamento de anatomía patológica y el área de endoscopia durante el período de 01 enero 2011 al 31 enero del 2012.

Biopsias gástricas e histopatología

Se recopilaron del Departamento de Anatomía Patológica del hospital Fundación Clínica Medica Sur, donde se obtuvieron 2609 reportes de patología de pacientes que se sometieron a endoscopia gastroduodenal superior por diferentes causas no especificadas en el período de enero del 2011 a enero del 2012, se excluyeron los reportes de patología de los pacientes que no cumplían los criterios anteriormente mencionados, quedando 1020 pacientes a los cuales se les realizó toma de biopsia de al menos 3 regiones gástricas (2 de antro, 1 de curvatura menor y 1 de curvatura mayor), todos los especímenes fueron preparados con la tinción hematoxilina- eosina y revisados por los patólogos experimentados del departamento de Anatomía patológica de Medica Sur, quienes desconocían información endoscópica.

Los especímenes recibidos son incluidos inmediatamente en formol al 10% amortiguado, posteriormente se procesan con las técnicas de rutina histopatológicas convencionales, los cortes

finales se tiñen con hematoxilina- eosina y se realiza el análisis de los tejidos con microscopio convencional. Cada espécimen fue examinado por la presencia de infiltrado y se dio un diagnóstico histológico de acuerdo a las siguientes características enumeradas y de acuerdo a la esquematización de la figura 23:

- *Normal*- presencia pequeña cantidad de células mononucleares, ocasionalmente con agregados linfocitos en la base de las glándulas y ausencia de neutrófilos, ausencia de lesión glandular o epitelial.
- *Gastritis crónica no activa*- Infiltrado linfoplasmocitario, sin infiltrado polimorfonuclear ni lesión epitelial o glandular
- *Gastritis activa*- Infiltrado polimorfonucleares (actividad)
- *Atrofia glandular*- reducción y pérdida de las glándulas gástricas
- *Metaplasia intestinal*- presencia de epitelio similar al de la mucosa intestinal en zona gástrica

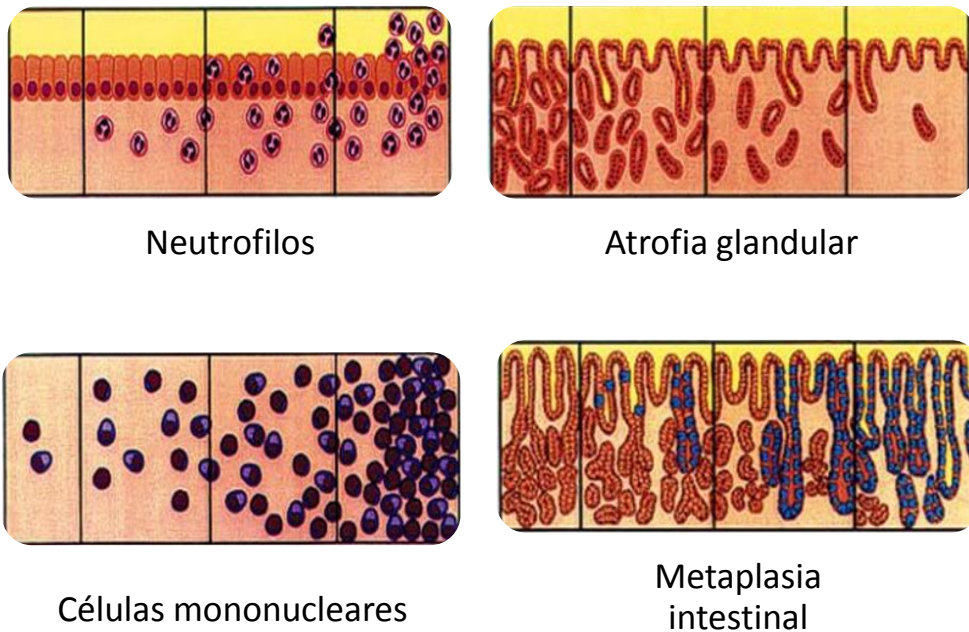


Figura 23: Escalas visuales de los parámetros implicados en la clasificación y gradación de las gastritis.

- *Infección por H. pylori*- la presencia de los bacilos cortos y ondulados en la superficie del epitelio foveolar y moco de la superficie. Se considera negativo a la ausencia de formas bacilares y positivo a la detección de bacilos tanto en el epitelio como dentro de las criptas o mucosa gástrica, como se observa en la figura 24.

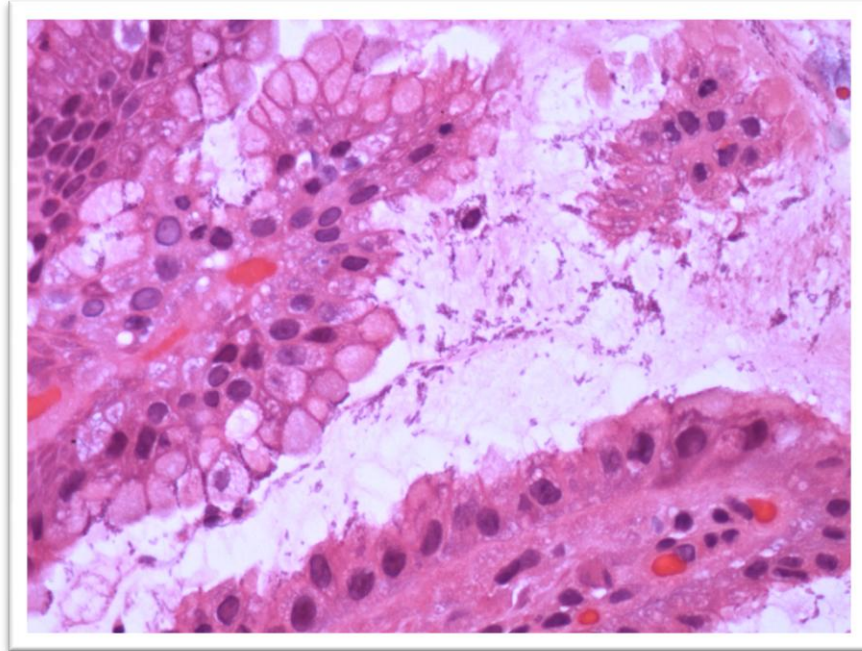


Figura 24. Biopsia de antro gástrico con tinción de hematoxilina- eosina, con presencia de múltiples bacilos *H. Pylori*

Selección de imágenes endoscópicas

Se realizó una búsqueda en el área de Endoscopia del hospital Fundación Clínica Medica Sur de los 1020 pacientes que de acuerdo a los reportes de patología cumplieran con el criterio de presencia o ausencia de *H. pylori*, se debía seleccionar una imagen característica del antro gástrico donde se observara la región pilórica como elemento clave para lograr la similitud entre todas las imágenes seleccionadas (figura 25), como se había mencionado en los criterios de exclusión, se eliminaron a

los pacientes que no se logró obtener una foto endoscópica satisfactoria para su valoración, quedando finalmente un total de 917 pacientes a evaluar.



Figura 25: Imagen endoscópica con visualización del antro gástrico donde se observa la región pilórica

Base de datos

Posteriormente se creó una base de datos con los 917 reportes de patología, basándose principalmente en la presencia o ausencia de *H. pylori*. La base de datos contiene la siguiente información: Nombre, edad, genero (0= mujer y 1= hombre), fecha del reporte de patología, número pieza quirúrgica, diagnóstico principal de la biopsia antral y presencia o ausencia de *H. pylori* (0= negativo y 1= positivo). (Ver en anexo 1).

Se organizó las 917 fotos endoscópicas numeradas de acuerdo a la base de datos, las fotos que contenían el nombre del paciente y del médico endoscopista fue borrado para mantener el anonimato ante los posteriores evaluadores.

Diagnóstico endoscópico

Se proporcionaron las imágenes endoscópicas de los pacientes seleccionados a siete médicos gastroenterólogos y endoscopistas (con entrenamiento especializado en endoscopia terapéutica), los cuales desconocían el reporte de anatomía patológica, características clínicas del paciente y el nombre de los endoscopistas que realizaron los procedimientos, así como un formato enumerado para valorar de cada una de las fotos los siguientes datos: si la foto era o no valorable a su percepción, si consideraban que la imagen endoscópica era normal o no, si observaban nodularidad o no. (Ver anexo 2).

Análisis estadístico

Los datos continuos son expresados como medias y desviación estándar, las variables categóricas como números totales y porcentajes. Por medio de tablas de contingencia se calcularon: sensibilidad ($S = a / a+c$), especificidad ($E = d / b+d$), valor predictivo positivo ($VP+= a / a+b$), valor predictivo negativo ($VP-= d / c+d$), razón de verosimilitud positiva ($RV+= S / 1-E$), razón de verosimilitud negativa ($RV-= 1-S / E$). La concordancia entre los observadores fue analizada por medio de la prueba Kappa ($K = Po - Pe / 1 - Pe$).

Resultados

Se evaluaron 2609 reportes de patología de pacientes que se sometieron a endoscopia gastroduodenal superior por diferentes causas no especificadas en el período de enero del 2011 a enero del 2012, de las cuales de acuerdo a nuestros criterios de inclusión y exclusión se lograron 917 reportes de patología con imagen endoscópica como lo muestra la figura 26.

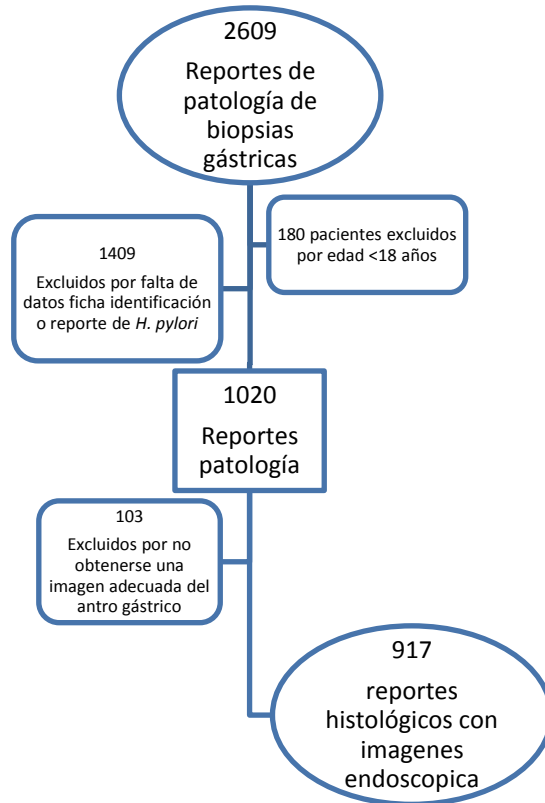


Figura 26: Diagrama de flujo que representa número de pacientes que se fueron perdiendo en la selección de reportes de patología e imágenes endoscópicas

La prevalencia de *H. pylori* en el estudio es de 42.2% (n=387) de los reportes que mostraban presencia de *H. pylori* (figura 27).

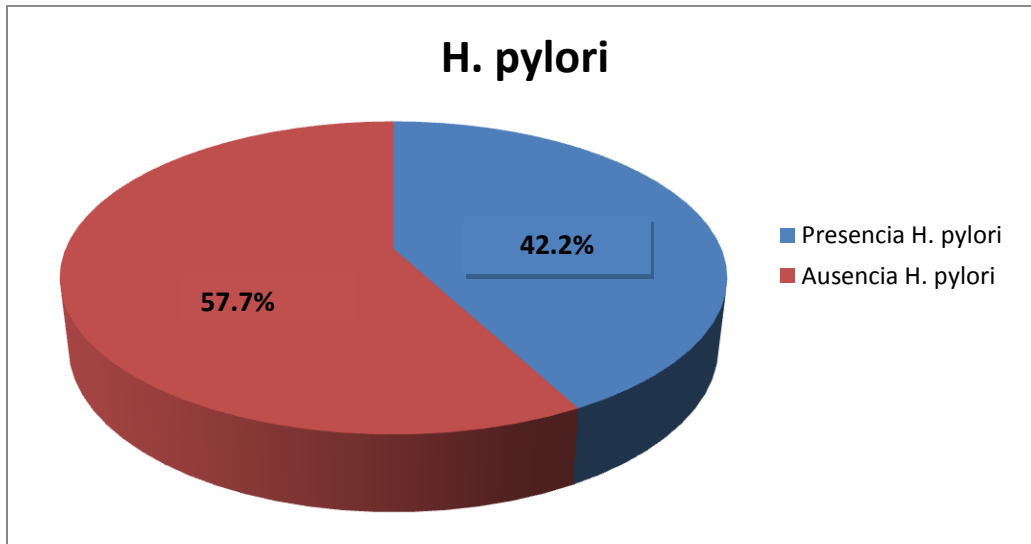


Figura 27: Esquema representa prevalencia de H. pylori

Dentro de los resultados de las características demográficas de nuestros pacientes se observó predominantemente mujeres en un 54.5% (n=500) y hombres en un 45.4% (n= 417), con una edad promedio de 50 años (Tabla 9).

Tabla 9 Características demográficas de los pacientes

Genero	N (%)
Mujeres	500 (54.5%)
Hombres	417 (45.4%)
Edad (años)	49.9
<i>H. pylori</i>	387 (42.2%)

En la valoración por el endoscopista 1 considero 96.4% (n= 881) de imágenes endoscópicas como valorables, 45.9% (n= 421) fueron catalogadas como normales y 50.1% (n=460) como anormales, 72.1% (n= 662) consideradas con patrón de nodularidad. Se obtuvo una sensibilidad de 0.77,

especificidad 0.27, un valor predictivo positivo 0.44, valor predictivo negativo 0.62, razón de verosimilitud positiva de 1.29 y razón de verosimilitud negativa de 1.6 (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados de la valoración del Endoscopista 1

	HP positivo	HP ausente	Total
	387	530	917
Valorables	374 (42.3%)	510 (57.6%)	884 (96.4%)
Normales	182 (43.2%)	239 (56.7%)	421 (45.9%)
Anormales	192 (41.7%)	268 (58.2%)	460 (50.15%)
Nodularidad	289 (43.6%)	373 (56.3%)	662 (72.1%)

Pacientes con reporte de nodularidad por endoscopista 1 que obtuvieron resultado histológico de infección por *H. pylori* se observa en la figura 28.

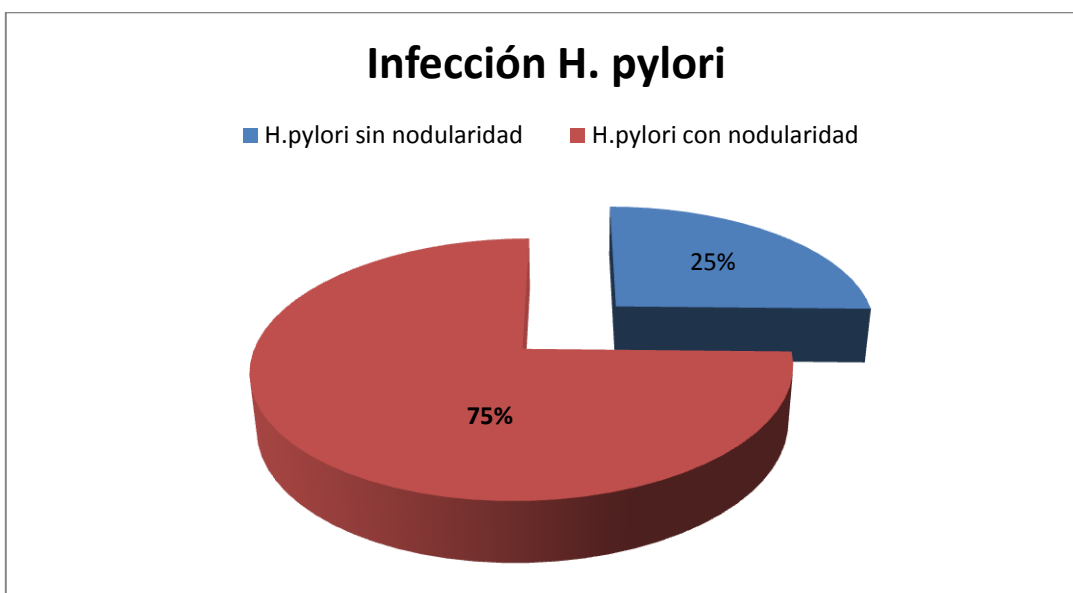


Figura 28: Pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* (n= 387)

El endoscopista 2 considero 89.9% (n= 825) de imágenes endoscópicas como valorables, 20.5% (n= 188) fueron catalogadas como normales y 69.4% (n= 637) como anormales, 18.8% (n=173)

consideradas con patrón de nodularidad. Se obtuvo una sensibilidad de 0.24, especificidad 0.81, un valor predictivo positivo 0.47, valor predictivo negativo 0.59, razón de verosimilitud positiva 1.11 y razón de verosimilitud negativa 1.46 (Tabla 11).

Tabla 11. Resultados de la valoración del endoscopista 2

	HP positivo	HP ausente	Total
	387	530	917
Valorables	347 (42.0%)	478 (57.9%)	825 (89.9%)
Normales	80 (42.5%)	108 (57.4%)	188 (20.5%)
Anormales	268 (42.0%)	369 (57.9%)	637 (69.4%)
Nodularidad	82 (47.3%)	91(52.6%)	173 (18.8%)

Pacientes con reporte de nodularidad por endoscopista 2 que obtuvieron resultado histológico de infección por *H. pylori* se observa en la figura 29.

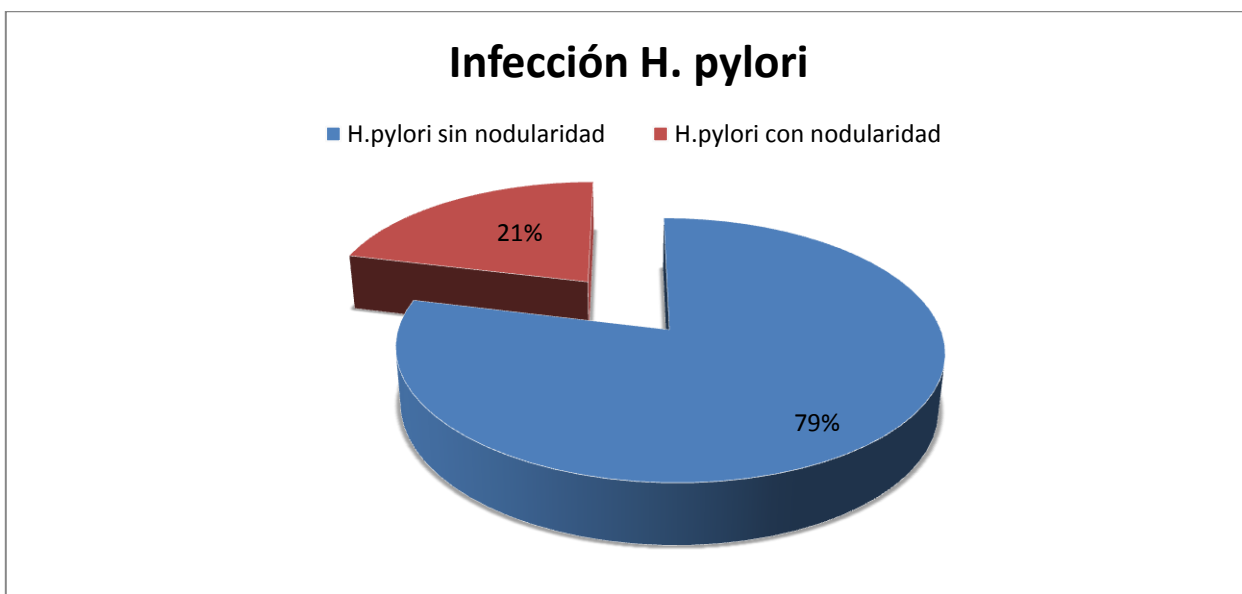


Figura 29: Pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* (n= 387)

El endoscopista 3 considero 96.5% (n=885) de imágenes endoscópicas como valorables, 31.7% (n=291) fueron catalogadas como normales y 64.7 % (n=594) como anormales, 24.1% (n=221) consideradas con patrón de nodularidad. Se obtuvo una sensibilidad de 0.29, especificidad 0.78, un valor predictivo positivo 0.49, valor predictivo negativo 0.6, razón de verosimilitud positiva 1.23 y razón de verosimilitud negativa 0.85 (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados de la valoración del endoscopista 3

	HP positivo	HP ausente	Total
	387	530	917
Valorables	371 (41.9%)	514 (58.0%)	885 (96.5%)
Normales	124 (42.6%)	167 (57.3%)	291 (31.7%)
Anormales	247 (41.5%)	347 (58.4%)	594 (64.7%)
Nodularidad	108 (48.8%)	113 (51.1%)	221 (24.1%)

Pacientes con reporte de nodularidad por endoscopista 3 que obtuvieron resultado histológico de infección por *H. pylori* se observa en la figura 30.

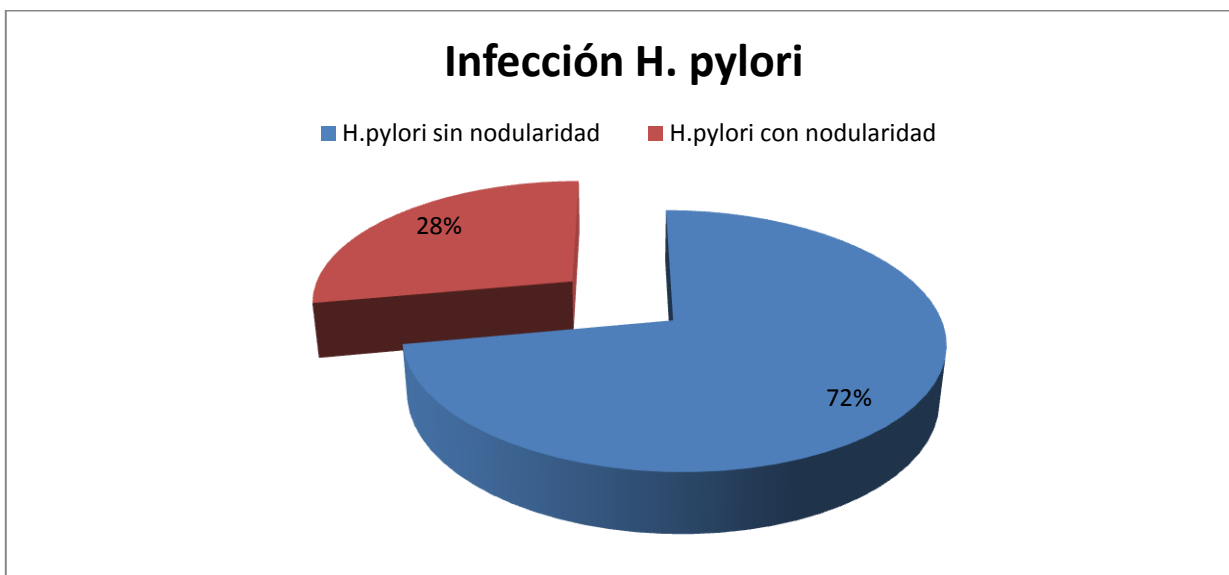


Figura 30: Pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* (n= 387)

El endoscopista 4 considero 98.8% (n= 906) de imágenes endoscópicas como valorables, 72.7% (n= 667) fueron catalogadas como normales y 26% (n= 239) como anormales, 1.6% (n=15) consideradas con patrón de nodularidad. Se obtuvo una sensibilidad de 0.03, especificidad 0.99, un valor predictivo positivo 0.73, valor predictivo negativo 0.58, razón de verosimilitud positiva 1.77 y razón de verosimilitud negativa 0.46 (Tabla 13).

Tabla 13. Resultados de la valoración del endoscopista 4

	HP positivo	HP ausente	Total
	387	530	917
Valorables	381 (42.0%)	525 (57.9%)	906 (98.8%)
Normales	279 (41.8%)	388 (58.1%)	667 (72.7%)
Anormales	102 (42.6%)	137 (57.3%)	239 (26.0%)
Nodularidad	11 (73.3%)	4 (26.6%)	15 (1.6%)

Pacientes con reporte de nodularidad por endoscopista 4 que obtuvieron resultado histológico de infección por *H. pylori* se observa en la figura 31.

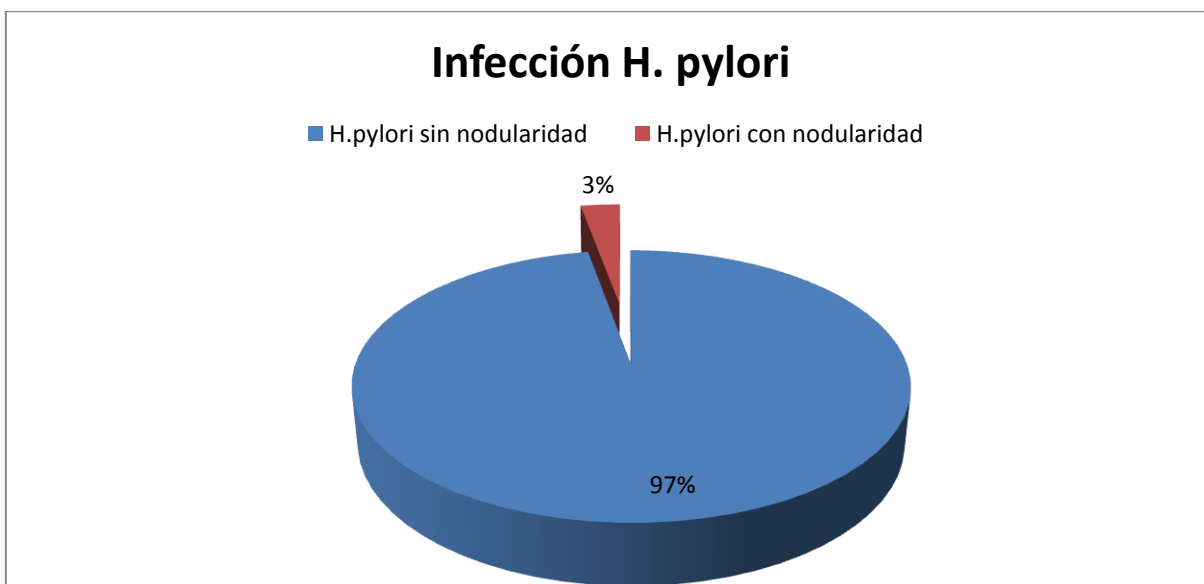


Figura 31: Pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* (n= 387)

El endoscopista 5 considero 95.3% (n= 874) de imágenes endoscópicas como valorables, 39% (n= 358) fueron catalogadas como normales y 56.2% (n= 516) como anormales, 3.4% (n=32) consideradas con patrón de nodularidad. Se obtuvo una sensibilidad de 0.06, especificidad 0.98, un valor predictivo positivo 0.72, valor predictivo negativo 0.6, razón de verosimilitud positiva 1.77 y razón de verosimilitud negativa 0.47 (Tabla 14).

Tabla 14. Resultados de la valoración del endoscopista 5

	HP positivo	HP ausente	Total
	387	530	917
Valorables	364 (41.6%)	510 (58.3%)	874 (95.3%)
Normales	144 (40.2%)	214 (59.7%)	358 (39.0%)
Anormales	220 (42.6%)	296 (57.3%)	516 (56.2%)
Nodularidad	23 (71.8%)	9 (28.1%)	32 (3.4%)

Pacientes con reporte de nodularidad por endoscopista 5 que obtuvieron resultado histológico de infección por *H. pylori* se observa en la figura 32.

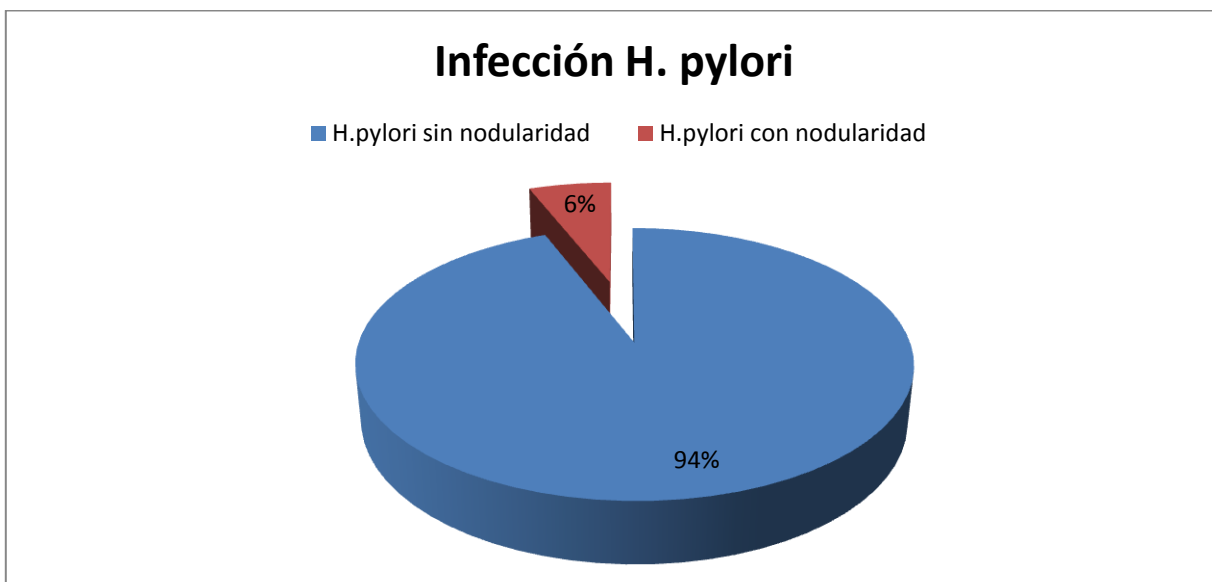


Figura 32: Pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* (n= 387)

El endoscopista 6 considero 78.4% (n= 719) de imágenes endoscópicas como valorables, 21.7% (n= 199) fueron catalogadas como normales y 56.8% (n= 521) como anormales, 20.1% (n=185) consideradas con patrón de nodularidad. Se obtuvo una sensibilidad de 0.31, especificidad 0.78, un valor predictivo positivo 0.5, valor predictivo negativo 0.61, razón de verosimilitud positiva 1.28 y razón de verosimilitud negativa 0.82 (Tabla 15).

Tabla 15. Resultados de la valoración del endoscopista 6

	HP positivo	HP ausente	Total
	387	530	917
Valorables	303 (42,1%)	416 (57.8%)	719 (78.4%)
Normales	83 (41.7%)	116 (58.2%)	199 (21.7%)
Anormales	220 (42.2%)	301 (57.7%)	521 (56.8%)
Nodularidad	93 (50.2%)	92 (49.7%)	185 (20.1%)

Pacientes con reporte de nodularidad por endoscopista 6 que obtuvieron resultado histológico de infección por *H. pylori* se observa en la figura 33.

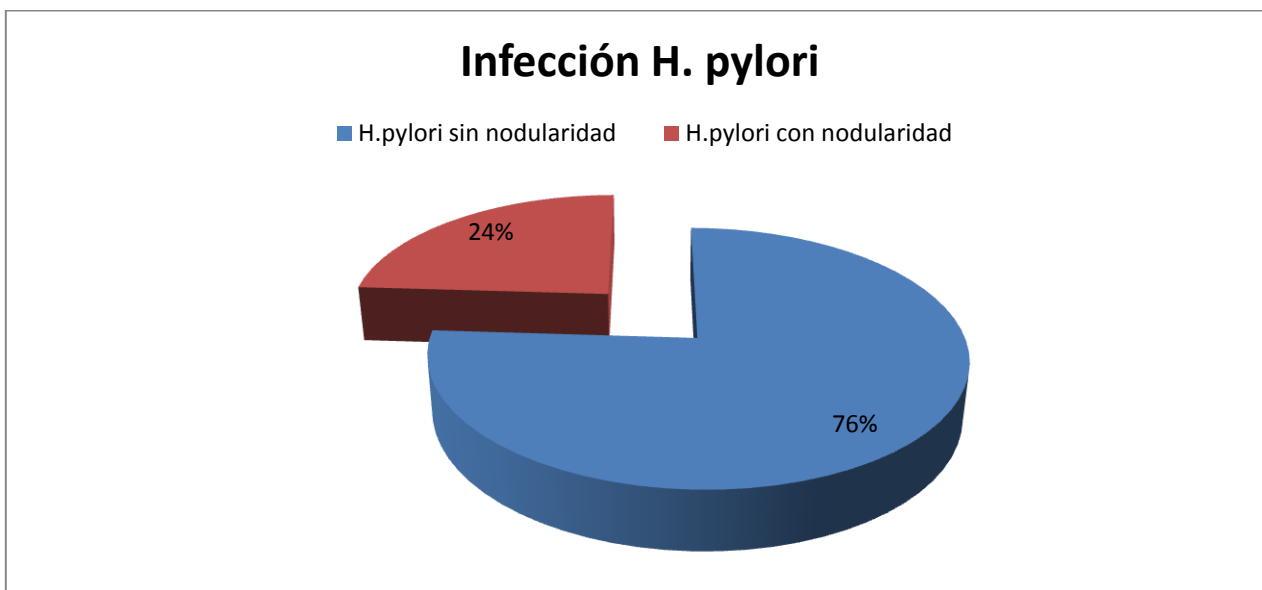


Figura 33: Pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* (n= 387)

El endoscopista 7 considero 98.2% (n= 901) de imágenes endoscópicas como valorables, 47.7% (n= 438) fueron catalogadas como normales y 50.4% (n= 463) como anormales, 12.3% (n=113) consideradas con patrón de nodularidad. Se obtuvo una sensibilidad de 0.13, especificidad 0.88, un valor predictivo positivo 0.43, valor predictivo negativo 0.58, razón de verosimilitud positiva 1.03 y razón de verosimilitud negativa 0.98 (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados de la valoración del endoscopista 7

	HP positivo	HP ausente	Total
	387	530	917
Valorables	381 (42.2%)	520 (57.7%)	901 (98.2%)
Normales	185 (42.2%)	253 (57.7%)	438 (47.7%)
Anormales	196 (42.3%)	267 (57.6%)	463 (50.4%)
Nodularidad	49 (43.3%)	64 (56.6%)	113 (12.3%)

Pacientes con reporte de nodularidad por endoscopista 7 que obtuvieron resultado histológico de infección por *H. pylori* se observa en la figura 34.

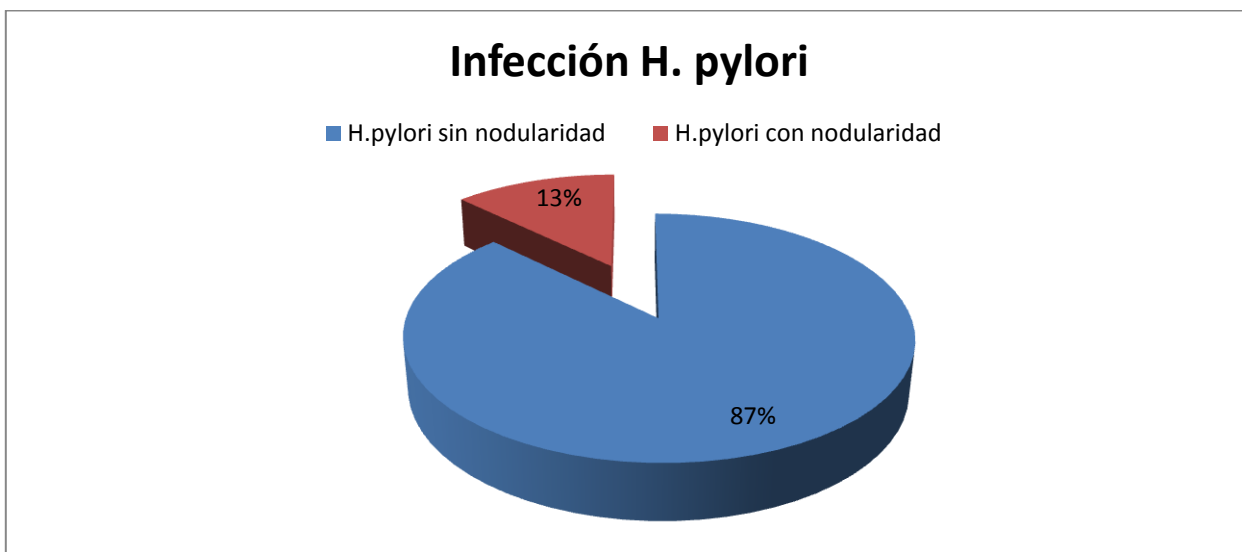


Figura 34: Pacientes con diagnóstico de infección por *H. pylori* (n= 387)

Se muestra en la figura 30 una grafica de barras con la comparación de resultados obtenidos entre los siete endoscopistas donde nos muestra en forma global la variabilidad numérica en cuanto a interpretar las imágenes endoscópicas como valorables, normales, anormales o con nodularidad, esquematiza la proporción por cada uno de los endoscopistas de las diferentes variables.

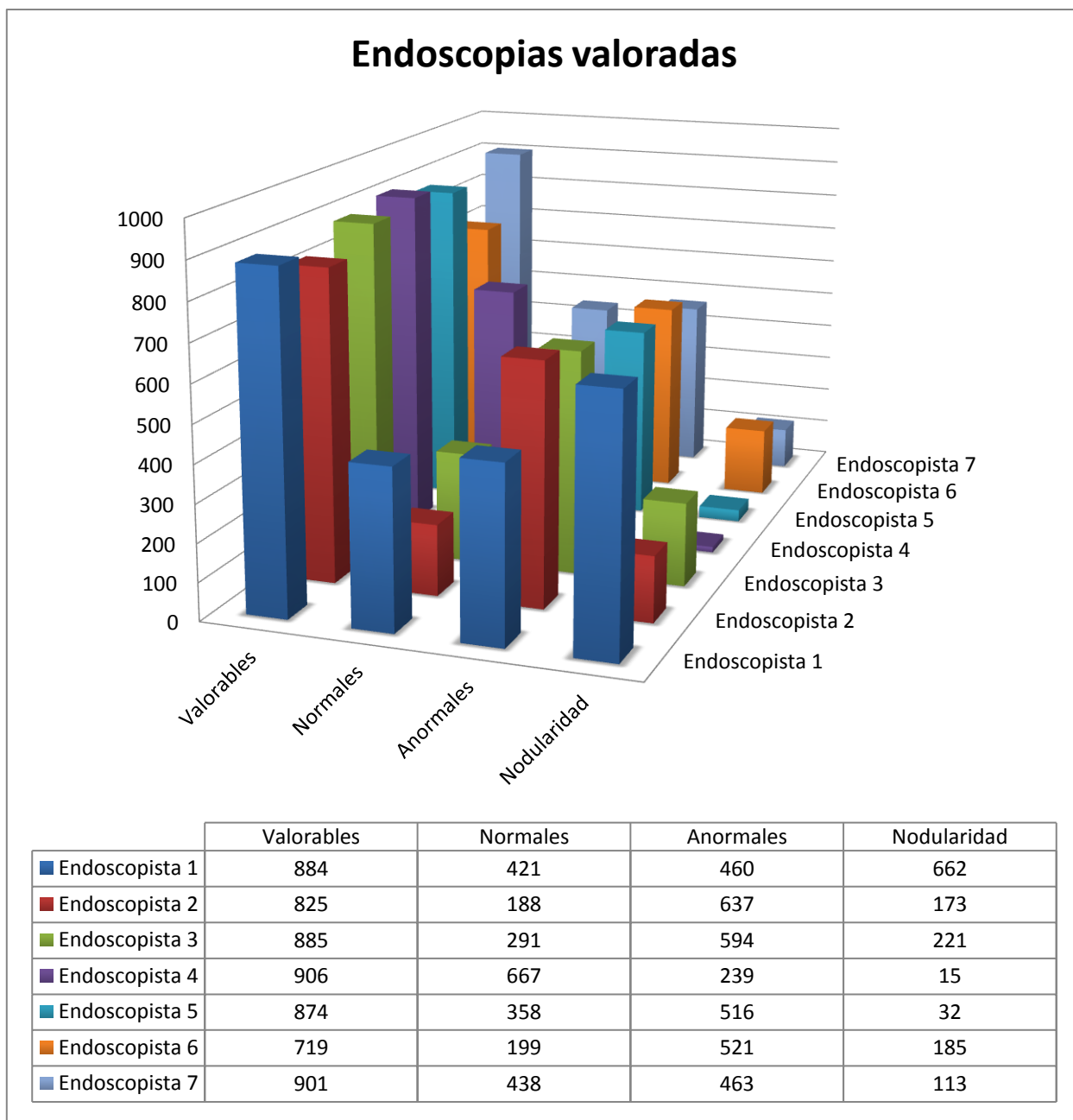


Figura 30: Gráfica de barras que compara los resultados entre los 7 endoscopistas

En la tabla 17 se describe los valores de mediana, mínimo y máximo de cada una de las variables valoradas por los 7 endoscopistas.

Tabla 17 Mediana, mínimo y máximo de variables valoradas				
	Valorables	Normales	Anormales	Nodularidad
Mediana	884	358	516	173
Mínimo	719	188	239	15
Máximo	906	667	637	662

La comparación entre los indicadores diagnósticos se muestra en la tabla 18, se describe sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa de cada uno de los endoscopistas, lo que nos permite valorar las variaciones entre ellos, sobre todo del endoscopista 1 con el resto de los endoscopistas con respecto a la sensibilidad y la especificidad como se explicara en las figuras 31 y 32, de igual forma se observa los valores predictivos positivo y negativo que resultan bajos entre los endoscopistas desde el 43% a 73% en valor predictivo positivo y de 58% a 62% en valor predictivo negativo, considerando que cuanto menor sea la prevalencia de la enfermedad menor será el VPP y mayor el VPN.

Tabla 18 Indicadores diagnósticos de los endoscopistas (IC 95%)							
	Endoscopista 1	Endoscopista 2	Endoscopista 3	Endoscopista 4	Endoscopista 5	Endoscopista 6	Endoscopista 7
Sensibilidad	0.77 (0.73- 0.82)	0.24 (0.19- 0.28)	0.29 (0.24- 0.34)	0.03 (0.01- 0.05)	0.06 (0.04- 0.09)	0.31 (0.25- 0.36)	0.13 (0.09- 0.16)
Especificidad	0.27 (0.23- 0.31)	0.81 (0.77- 0.84)	0.78 (0.74- 0.82)	0.99 (0.98- 1)	0.98 (0.97- 0.99)	0.78 (0.74- 0.82)	0.88 (0.85- 0.91)
Valor predictivo positivo	0.44 (0.4- 0.47)	0.47 (0.4- 0.55)	0.49 (0.42- 0.55)	0.73 (0.51- 0.96)	0.72 (0.56- 0.87)	0.5 (0.43- 0.57)	0.43 (0.34- 0.53)
Valor predictivo negativo	0.62 (0.55- 0.68)	0.59 (0.56- 0.63)	0.6 (0.57- 0.64)	0.58 (0.55- 0.62)	0.6 (0.56- 0.63)	0.61 (0.57- 0.65)	0.58 (0.54- 0.61)

Razón de verosimilitud positiva	1.29 (1.15- 1.43)	1.11 (0.89- 1.37)	1.23 (1.05- 1.45)	1.77 (1.29- 2.42)	1.77 (1.41- 2.24)	1.28 (1.07- 1.53)	1.03 (0.82- 1.29)
Razón de verosimilitud negativa	1.6 (1.43- 1.81)	1.46 (1.36- 1.56)	0.85 (0.73- 0.98)	0.46 (0.2- 1.06)	0.47 (0.27- 0.82)	0.82 (0.7- 0.96)	0.98 (0.82- 1.16)

En la figura 31 se realiza una comparación de la sensibilidad y especificidad entre los 7 endoscopistas, donde podemos observar como en el endoscopista 1 presenta una sensibilidad del 77% con poca especificidad del 27%, al contrario del resto de los endoscopistas donde obtienen baja sensibilidad desde el 3% el endoscopista 4 hasta el 31% el endoscopista 6 pero con mayor especificidad, de 78% del endoscopista 3 hasta el 99% del endoscopista 4. Considerando que la mayoría de los endoscopistas presentan poca sensibilidad diagnóstica (baja capacidad para detectar la enfermedad cuando está presente) para el hallazgo de gastritis nodular y *H. pylori* positivo pero con alta especificidad (de obtener un resultado negativo cuando el individuo no tiene la enfermedad).

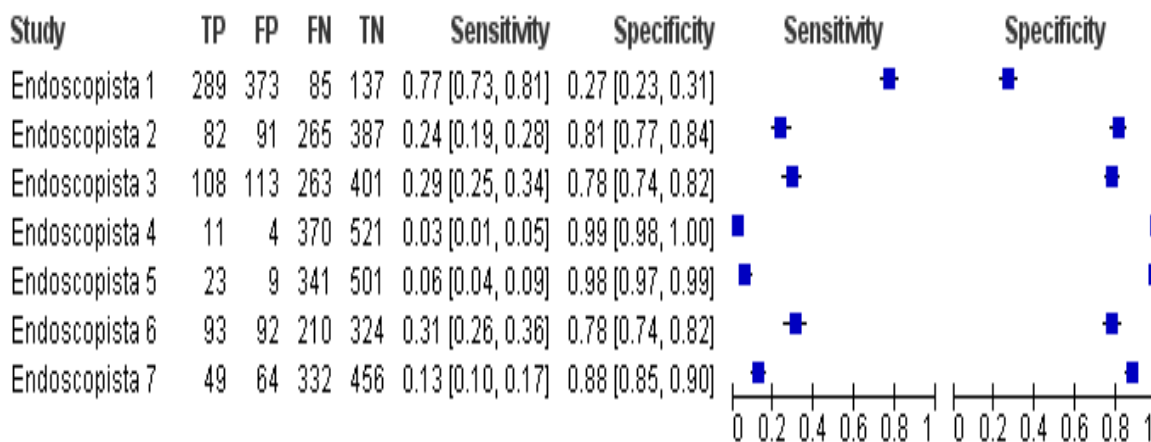


Figura 31: Forrest plot con los resultados de los 7 endoscopistas

En la figura 32 se coloca una curva ROC, donde se observamos nuestros valores de sensibilidad y especificidad que se encuentran cercanos a la línea diagonal (45°), lo que nos indica que es una prueba con poca discriminación, ya que lo ideal es que los resultados se ubicaran sobre dicha línea con predominio en la esquina superior izquierda.

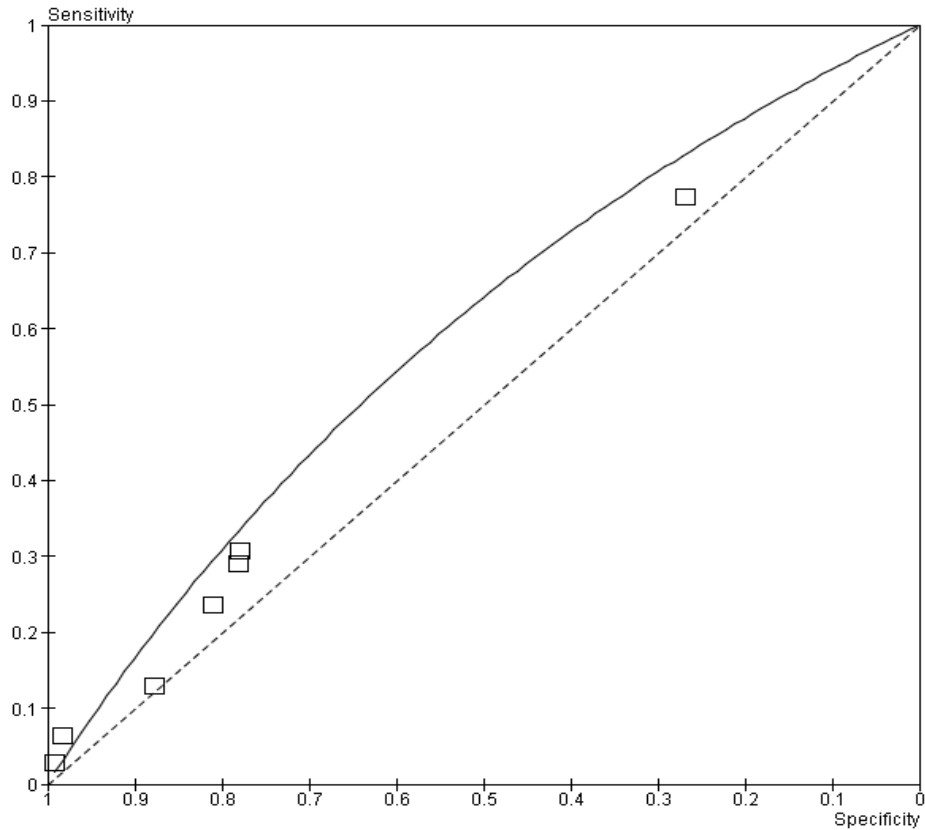


Figura 32: Curva ROC de los indicadores de los 7 endoscopistas

En la tabla 19 se muestra la concordancia inter- observador, esto implica medir el grado de acuerdo entre los endoscopistas que clasifican al paciente (o el resultado de una observación) según una serie de posibilidades (valorable, nodularidad y normalidad), con el fin de determinar hasta qué punto la concordancia observada es superior a la que es esperable obtener por el azar. La concordancia por el índice de kappa libre en la variable de evaluable es bueno sin embargo en nodularidad y normalidad es baja; en el índice de kappa ajustada todas las variables son bajas.

Tabla 19 Concordancia inter- observador

	Valorable	Nodularidad	Normal
<i>Kappa Libre</i>	0.84	0.39	0.30
<i>Kappa Ajustada</i>	0.33	0.11	0.27

Discusión

Como se ha mencionado anteriormente, considerando la importancia que ha tomado la presencia de *H. pylori* en enfermedades gastrointestinales, la asociación que se ha realizado en el ámbito médico sobre el hallazgo endoscópico de nodularidad en la mucosa gástrica con la presencia de infección de *H. pylori* adquiere una relevancia clínica que podría incidir en el manejo médico de aquellos pacientes con este hallazgo, sin embargo nos encontramos al investigar que esta creencia no posee la suficiente evidencia científica. Hay poca información actualmente para saber si la gastritis nodular se trata de una manifestación temprana de alguna patología conocida, si tiene una correlación clínica o histopatológica o que pueda ser simplemente un hallazgo irrelevante para la clínica.

Dentro de los resultados se obtuvo en nuestra población de estudio una prevalencia de infección por *H. pylori* de 42.2%, la cual es cercana a la reportada mundialmente del 50% y menor a la reportada específicamente en población mexicana del 60%, lo que nos indica que en nuestro hospital se logra una adecuada técnica diagnóstica de *H. pylori*. Se obtuvo predominio del sexo femenino como la reportada en la mayoría de las series, esto podría sugerir una respuesta inmunológica tal vez influenciada por factores hormonales, pues la infección por el *H. pylori* no tiene predominio por género y por el contrario, otras enfermedades asociadas a esta infección como la úlcera péptica y el cáncer gástrico son más frecuentes en los hombres.

Enfocándonos principalmente sobre el tema de gastritis nodular, el desarrollo de nuestro estudio se basaba en la concordancia diagnóstica de patrón de nodularidad en el antro gástrico por parte de los endoscopistas involucrados a diferencia de los pocos estudios de investigación encontrados sobre este tema, donde la mayoría el diagnóstico de nodularidad se realiza por un solo endoscopista que está implicado en el estudio o por el reporte de la endoscopia del hospital

donde se realizó sin especificar el número de endoscopistas que intervinieron. Alrededor de 20 artículos originales se encontraron sobre el tema de asociación de gastritis nodular e infección por *H. pylori*.

La prevalencia de gastritis nodular de acuerdo a la metodología de nuestro estudio se observó por cada uno de los endoscopistas, en la revisión por el endoscopista 1 fue del 72.1%, endoscopista 2 del 18.8%, endoscopista 3 del 24.9%, endoscopista 4 de 1.6%, endoscopista 5 de 3.6%, endoscopista 6 de 25.7% y endoscopista 7 de 12.5% de un total de 917 pacientes, así como en nuestro estudio los diferentes reportes indican que la prevalencia es variable de un estudio a otro, de los estudios más importantes como el de Miyamoto et al. reporta una prevalencia de gastritis nodular del 0.19% de 97 262 pacientes, mientras que series de la misma población japonesa pero con menor número de población como el de Hong et al. reportan prevalencia 2% en 2579 pacientes y Shimatani et al de 2.3% en 530 pacientes. En países europeos como España, Yela et al. reporta una prevalencia de 10% en un estudio de 150 pacientes, un único estudio latinoamericano (Perú) Maghidman et al. reporta prevalencia de 7.25% en 3600 pacientes y un estudio Turco con prevalencia de 1.86% de 9949 pacientes. La falta de uniformidad diagnóstica de gastritis nodular como hallazgo endoscópico entre los diferentes endoscopistas no permite definir una concordancia en la prevalencia en nuestra población en estudio, lo que también explicaría que entre los diferentes estudios esta sea tan variable.

El reporte de nodularidad e infección por *H. pylori* solo en el endoscopista 1 fue de una sensibilidad del 77% y especificidad del 27%, mientras que en el resto de los endoscopistas se obtuvo una sensibilidad menor del 30% con un promedio de 15.8%, sin embargo valorando la especificidad 6 de los 7 endoscopistas muestran una especificidad mayor al 75%.

Estudios como el de Maghidman et al publicado en el 2001 casos y controles, refiere una asociación entre *H. pylori* y nodularidad en pacientes adultos, sin embargo al igual que este

estudio no concluye una relación de causa efecto del *H. pylori* y la gastritis nodular, proponiendo la necesidad de estudios prospectivos dirigidos a determinar la génesis de la gastritis nodular. Sin embargo la mayoría de los estudios como el de Miyamoto et al reporta que 134 pacientes con diagnóstico de gastritis nodular de los 97,262 totales sometidos a prueba de *H. pylori* resultaron infectados, concluyendo que la gastritis nodular en adultos es causada por infección de *H. pylori* con predisposición en mujeres. El estudio de Chen et al publicado reporta 93% de infección por *H. pylori* de los 41 pacientes que diagnostican con gastritis nodular por lo que concluyen que el patrón nodular de la mucosa gástrica es un indicador de infección por *H. pylori*; entre otros estudios que igualmente reportan esta asociación, sin embargo se puede observar que la metodología de dichos estudios varía desde ser casos y controles, transversales, retrospectivos, sin un consenso en el diagnóstico de gastritis nodular, así como no se logra determinar alguna sintomatología en específico, aunque hay dos estudios que ya relacionan la presencia de gastritis nodular con la predisposición de cáncer gástrico y el estudio de Miyamoto con enfermedad péptica, se describe la asociación de gastritis nodular y presencia de infección de *H. pylori* pero no se logra explicar una relación causal, se menciona que por la baja sensibilidad, la posibilidad de infección en ausencia de gastritis nodular es posible, por lo que debe realizarse el estudio histológico para obtener el diagnóstico final.

El presente trabajo no permite demostrar una relación de causa efecto del *H. pylori* y la gastritis nodular, basándonos desde el punto que resulta difícil realizar el diagnóstico de gastritis nodular, al ser la valoración por expertos endoscopistas discordante (falta de uniformidad en la nomenclatura), a la vez la correlación entre resultados para valorar la asociación de nodularidad y la presencia de *H. pylori* en cada uno de los endoscopistas no es significativa.

Se considera por tanto que la descripción de nodularidad es subjetiva, por lo que correlacionarla con la histopatología es difícil, en la práctica clínica endoscópica se debe recomendar el unificarse

el concepto de gastritis nodular, ser cautelosos ante la implicación medica que se le realiza, ya que su relación con la infección *H. pylori* en la evidencia científica es débil. Algunos estudios como el de Dwivedi et al. mencionan la terapia temprana para erradicar la infección podría revertir la gastritis, sin embargo el estudio es pequeño, los síntomas ni las características histológicas se resolvieron completamente en los pacientes con gastritis nodular después de la terapia, el confirmar esta hipótesis tendría un importante impacto medico sin embargo hasta el momento se requieren más estudios de investigación en sus diferentes modalidades que permitan ir delimitando los diferentes aspectos del tema.

Actualmente la gastritis nodular no logra ser asociada con la infección por el *H. pylori* y el desarrollo puede ser multifactorial, quizás relacionado con la edad de adquisición de la infección, con la presencia de cepas bacterianas con mayor virulencia, con el género de los pacientes y su respuesta inmune. Es importante diagnosticar y clasificar la gastritis correctamente no sólo por el manejo sintomático del paciente sino por las relaciones epidemiológicas potenciales de la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal con el cáncer gástrico.

Conclusiones

La sugerencia de infección por *H. pylori* basada en hallazgos endoscópicos carece de adecuados valores diagnósticos. El diagnóstico endoscópico de nodularidad de la mucosa gástrica, así como la normalidad de una imagen endoscópica es inconsistente entre endoscopistas expertos. Lo cual aunado a una falta de ideal estándar para determinar la gastropatía nodular sugiere que sospechar la infección por *H. pylori* de acuerdo a hallazgos endoscópicos carece de utilidad diagnóstica.

De acuerdo a los indicadores diagnósticos la gastropatía nodular tiene una alta especificidad, sin embargo en base a este estudio tanto los VPP y VPN y la curva ROC muestran un pobre rendimiento diagnóstico.

Anexo

Anexo 1: Tabla que esquematiza la información obtenida para la base de datos

#	Apellido paterno	Apellido materno	Nombre (s)	Género	Edad	Fecha	Número quirúrgico	Diagnóstico biopsia antral	<i>H. pylori</i>

Anexo 2: Tabla proporcionada a los endoscopistas para valoración de las imágenes del antro gástrico

No. ID	Valorable		Normal		Nodularidad		<i>H. pylori</i>	
	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No

Referencias

1. **Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis.** *Lancet* 1983, **1**(8336):1273-1275.
2. Pajares JM, Gisbert JP: **Helicobacter pylori: its discovery and relevance for medicine.** *Rev Esp Enferm Dig* 2006, **98**(10):770-785.
3. Marshall BJ, Warren JR: **Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration.** *Lancet* 1984, **1**(8390):1311-1315.
4. Parsonnet J: **Helicobacter pylori: the size of the problem.** *Gut* 1998, **43** Suppl 1:S6-9.
5. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR: **Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori.** *Lancet* 1988, **2**(8626-8627):1437-1442.
6. **Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-dition: Pathophysiology, Diagnosis, Management, vols 1 & 2** Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease E-dition: Pathophysiology, Diagnosis, Management, vols 1 & 2. *Jama* 2007, **297**(13):1494-1497.
7. Correa P, Piazuelo MB: **Helicobacter pylori Infection and Gastric Adenocarcinoma.** *US Gastroenterol Hepatol Rev* 2011, **7**(1):59-64.
8. McColl KE: **Clinical practice. Helicobacter pylori infection.** *N Engl J Med* 2010, **362**(17):1597-1604.
9. Suerbaum S, Michetti P: **Helicobacter pylori infection.** *N Engl J Med* 2002, **347**(15):1175-1186.
10. Atherton JC: **H. pylori virulence factors.** *Br Med Bull* 1998, **54**(1):105-120.
11. Backert S, Clyne M, Tegtmeyer N: **Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by Helicobacter pylori.** *Cell Commun Signal* 2011, **9**:28.
12. Go MF, Crowe SE: **Virulence and pathogenicity of Helicobacter pylori.** *Gastroenterol Clin North Am* 2000, **29**(3):649-670.
13. Yoshiyama H, Nakazawa T: **Unique mechanism of Helicobacter pylori for colonizing the gastric mucus.** *Microbes Infect* 2000, **2**(1):55-60.
14. Hansen PS, Go MF, Varming K, Andersen LP, Genta RM, Graham DY, Nielsen H: **Proinflammatory activation of neutrophils and monocytes by Helicobacter pylori in patients with different clinical presentations.** *Infect Immun* 1999, **67**(6):3171-3174.
15. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, Gomez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, Tapia-Conyer R, Munoz O: **A community-based seroepidemiologic study of Helicobacter pylori infection in Mexico.** *J Infect Dis* 1998, **178**(4):1089-1094.
16. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T *et al*: **Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report.** *Gut* 2012, **61**(5):646-664.
17. Lindkvist P, Asrat D, Nilsson I, Tsega E, Olsson GL, Wretling B, Giesecke J: **Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: comparison of a high and a low prevalence country.** *Scand J Infect Dis* 1996, **28**(2):181-184.
18. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones DM: **H. pylori, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study.** *Am J Gastroenterol* 1992, **87**(1):28-30.
19. Sachs G, Scott DR: **Helicobacter pylori: Eradication or Preservation.** *F1000 Med Rep* 2012, **4**:7.
20. Owen DA: **Gastritis and carditis.** *Mod Pathol* 2003, **16**(4):325-341.

21. Mahdi BM: **The relationship between helicobacter pylori infection and gastro-oesophageal reflux disease.** *N Am J Med Sci* 2011, **3**(3):142-145.
22. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, Gandhi S, Dick-Onuoha S, Lewis A, El-Serag HB: **The Association Between Barrett's Esophagus and Helicobacter pylori Infection: A Meta-Analysis.** *Helicobacter* 2012, **17**(3):163-175.
23. McNamara D, O'Morain C: **Gastro-oesophageal reflux disease and Helicobacter pylori: an intricate relation.** *Gut* 1999, **45** Suppl 1:113-17.
24. Malfertheiner P: **Helicobacter pylori eradication does not exacerbate gastro-oesophageal reflux disease.** *Gut* 2004, **53**(2):312-313.
25. Qian B, Ma S, Shang L, Qian J, Zhang G: **Effects of Helicobacter pylori eradication on gastroesophageal reflux disease.** *Helicobacter* 2011, **16**(4):255-265.
26. Peek RM, Jr., Blaser MJ: **Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas.** *Nat Rev Cancer* 2002, **2**(1):28-37.
27. Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE: **Peptic ulcer disease.** *Lancet* 2009, **374**(9699):1449-1461.
28. Abdo-Francis JM, Bosques-Padilla F: **[Clinical guidelines of diagnosis and treatment in gastroenterology. A necessary and useful tool in the clinical practice].** *Rev Gastroenterol Mex* 2007, **72**(2):161-162.
29. Celis A, Burciaga-Torres M, Castillo S, Robles-Pinto S, Orozco-Valerio M: **[Trends in mortality from drowning, Mexico, 1979-2005].** *Rev Panam Salud Publica* 2008, **24**(6):422-429.
30. Peterson WL: **Helicobacter pylori and peptic ulcer disease.** *N Engl J Med* 1991, **324**(15):1043-1048.
31. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP: **The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease.** *Aliment Pharmacol Ther* 1995, **9** Suppl 2:59-69.
32. Johnson HD: **Gastric ulcer: classification, blood group characteristics, secretion patterns and pathogenesis.** *Ann Surg* 1965, **162**(6):996-1004.
33. Sugano K: **Should we still subcategorize helicobacter pylori-associated dyspepsia as functional disease?** *J Neurogastroenterol Motil* 2011, **17**(4):366-371.
34. Drossman DA: **The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process.** *Gastroenterology* 2006, **130**(5):1377-1390.
35. Futagami S, Shimpuku M, Yin Y, Shindo T, Kodaka Y, Nagoya H, Nakazawa S, Fujimoto M, Izumi N, Ohishi N *et al*: **Pathophysiology of functional dyspepsia.** *J Nihon Med Sch* 2011, **78**(5):280-285.
36. McColl KE: **Absence of benefit of eradicating Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia.** *N Engl J Med* 2000, **342**(8):589; author reply 590.
37. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, Oakes R, Wilson S, Roalfe A, Bennett C *et al*: **Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD002096.
38. Zullo A, Hassan C, Romiti A, Giusto M, Guerriero C, Lorenzetti R, Campo SM, Tomao S: **Follow-up of intestinal metaplasia in the stomach: When, how and why.** *World J Gastrointest Oncol* 2012, **4**(3):30-36.
39. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM: **Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.** *Int J Cancer* 2010, **127**(12):2893-2917.
40. Correa P: **Precursors of gastric and esophageal cancer.** *Cancer* 1982, **50**(11 Suppl):2554-2565.
41. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M: **A model for gastric cancer epidemiology.** *Lancet* 1975, **2**(7924):58-60.

42. Fuccio L, Eusebi LH, Bazzoli F: **Gastric cancer, Helicobacter pylori infection and other risk factors.** *World J Gastrointest Oncol* 2010, **2**(9):342-347.
43. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, Sibley RK: **Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma.** *N Engl J Med* 1991, **325**(16):1127-1131.
44. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ: **Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer.** *N Engl J Med* 2001, **345**(11):784-789.
45. Gomez Cedenilla AM, Pajares Garcia JM: **[Helicobacter pylori and gastric lymphoma].** *Rev Esp Enferm Dig* 1998, **90**(5):367-368.
46. Gisbert JP: **[Is gastric lymphoma an infectious disease?].** *Med Clin (Barc)* 1998, **110**(2):56-61.
47. Asenjo LM, Gisbert JP: **[Prevalence of Helicobacter pylori infection in gastric MALT lymphoma: a systematic review].** *Rev Esp Enferm Dig* 2007, **99**(7):398-404.
48. Parsonnet J, Isaacson PG: **Bacterial infection and MALT lymphoma.** *N Engl J Med* 2004, **350**(3):213-215.
49. De Vita Vincent T. Jr. HS, Rosemberg S.A: **Cancer, Principles & Practice Of Oncology;** 2000.
50. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG: **Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori.** *Lancet* 1993, **342**(8871):575-577.
51. Yepes S, Torres MM, Saavedra C, Andrade R: **Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas and Helicobacter pylori infection: a Colombian perspective.** *World J Gastroenterol* 2012, **18**(7):685-691.
52. Stolte M, Eidt S: **Healing gastric MALT lymphomas by eradicating H pylori?** *Lancet* 1993, **342**(8871):568.
53. Redeen S, Petersson F, Tornkrantz E, Levander H, Mardh E, Borch K: **Reliability of Diagnostic Tests for Helicobacter pylori Infection.** *Gastroenterol Res Pract* 2011, **2011**:940650.
54. Calvet X, Sanchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ, Quesada M, Casalots A, Suarez D, Campo R, Brullet E *et al*: **Accuracy of diagnostic tests for Helicobacter pylori: a reappraisal.** *Clin Infect Dis* 2009, **48**(10):1385-1391.
55. Alarcon T: **[Microbiological diagnosis of Helicobacter pylori infection].** *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994, **12 Suppl 1**:23-27.
56. Laine L, Sugg J, Suchower L, Neil G: **Endoscopic biopsy requirements for post-treatment diagnosis of Helicobacter pylori.** *Gastrointest Endosc* 2000, **51**(6):664-669.
57. Martin de Argila C, Boixeda D: **[Practical considerations for the diagnosis of Helicobacter pylori infection].** *Med Clin (Barc)* 2001, **117**(10):386-391.
58. **Guidelines for clinical trials in Helicobacter pylori infection. Working Party of the European Helicobacter pylori Study Group.** *Gut* 1997, **41 Suppl 2**:S1-9.
59. Madan E, Kemp J, Westblom TU, Subik M, Sexton S, Cook J: **Evaluation of staining methods for identifying Campylobacter pylori.** *Am J Clin Pathol* 1988, **90**(4):450-453.
60. Maranon Sepulveda M: **[Acid-peptic disease associated with Helicobacter pylori in children. Report of a case].** *Rev Gastroenterol Mex* 1992, **57**(3):156.
61. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ: **Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report.** *Gut* 2007, **56**(6):772-781.

62. Chey WD, Wong BC: **American College of Gastroenterology guideline on the management of Helicobacter pylori infection.** *Am J Gastroenterol* 2007, **102**(8):1808-1825.
63. Carpenter HA, Talley NJ: **Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis.** *Gastroenterology* 1995, **108**(3):917-924.
64. Zambrana Garcia JL, Cruz Caparros G, Delgado Fernandez M, Diez Garcia F: **[Farreras-Rozman "on line"].** *Med Clin (Barc)* 1999, **112**(1):38-39.
65. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P: **Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994.** *Am J Surg Pathol* 1996, **20**(10):1161-1181.
66. Kamada T, Tanaka A, Haruma K: **[Nodular gastritis and gastric cancer].** *Nihon Rinsho* 2005, **63 Suppl 11**:557-559.
67. Maghidman S, Cok J, Bussalleu A: **[Histopathological findings in nodular gastritis. Experience at the Cayetano Heredia National Hospital].** *Rev Gastroenterol Peru* 2001, **21**(4):261-270.
68. Al-Enezi SA, Alsurayei SA, Aly NY, Ismail AE, Ismail WA, Al-Brahim N, El-Dousari A: **Endoscopic nodular gastritis in dyspeptic adults: prevalence and association with Helicobacter pylori infection.** *Med Princ Pract* 2010, **19**(1):40-45.
69. Takemoto M MY: **Endoscopic diagnosis and gastric biopsy in chronic gastritis.** *Gastroenterol Endosc* 1962, **4**:310-319.
70. Miyagawa H TK, Kato S **Clinical and immunohistological study on gooseflesh-like mucosa of the stomach.** *Gastroenterol Endosc* 1985, **27**:1275-1279
71. Czinn SJ, Dahms BB, Jacobs GH, Kaplan B, Rothstein FC: **Campylobacter-like organisms in association with symptomatic gastritis in children.** *J Pediatr* 1986, **109**(1):80-83.
72. Konishi F IF, Takeuchi T: **Early stage of intestinal metaplasia on gooseflesh-like gastritis in a teenager.** *Gastroenterol Endosc* 1987, **29**:1702-1707
73. Sbeih F, Abdullah A, Sullivan S, Merenkov Z: **Antral nodularity, gastric lymphoid hyperplasia, and Helicobacter pylori in adults.** *J Clin Gastroenterol* 1996, **22**(3):227-230.
74. Sokmensuer C, Onal IK, Yeniova O, Ersoy O, Aydinli M, Yonem O, Harmanci O, Onal ED, Altinok G, Batman F *et al*: **What are the clinical implications of nodular gastritis? Clues from histopathology.** *Dig Dis Sci* 2009, **54**(10):2150-2154.
75. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, Hiyama T, Sumioka M, Nishisaka T, Tanaka S, Chayama K: **Nodular gastritis in adults is caused by Helicobacter pylori infection.** *Dig Dis Sci* 2003, **48**(5):968-975.
76. Chen MJ, Wang TE, Chang WH, Liao TC, Lin CC, Shih SC: **Nodular gastritis: an endoscopic indicator of Helicobacter Pylori infection.** *Dig Dis Sci* 2007, **52**(10):2662-2666.
77. Dwivedi M, Misra SP, Misra V: **Nodular gastritis in adults: clinical features, endoscopic appearance, histopathological features, and response to therapy.** *J Gastroenterol Hepatol* 2008, **23**(6):943-947.
78. Hidaka N, Nakayama Y, Horiuchi A, Kato S, Sano K: **Endoscopic identification of Helicobacter pylori gastritis in children.** *Dig Endosc* 2010, **22**(2):90-94.
79. Hong SN, Jo S, Jang JH, Choi J, Kim S, Ahn SY, Kim JH, Choe WH, Lee SY, Sung IK *et al*: **Clinical Characteristics and the Expression Profiles of Inflammatory Cytokines/Cytokine Regulatory Factors in Asymptomatic Patients with Nodular Gastritis.** *Dig Dis Sci* 2012.
80. Miyamoto M, Haruma K, Yoshihara M, Sumioka M, Nishisaka T, Tanaka S, Inoue K, Chayama K: **Five cases of nodular gastritis and gastric cancer: a possible association between nodular gastritis and gastric cancer.** *Dig Liver Dis* 2002, **34**(11):819-820.

81. Kamada T HK, Sugiu K **Case of early gastric cancer with nodular gastritis.** *Dig Endosc* 2004, **16**:39–43.
82. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD *et al*: **Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy.** *J Natl Cancer Inst* 2000, **92**(23):1881-1888.
83. Onal K SC: **Clinical and pathological features of nodular gastritis in adults.** *Turk J Med Sci* 2009, **39** (5):719- 723.