

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA UNAN-LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA



Tesis para optar al título de especialista en Patología

“Prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* mediante inmunohistoquímica en pacientes con adenocarcinoma gástrico -Departamento de Patología del Hospital Oscar Danilo Rosales Arguello. Enero 2007- Diciembre 2009”.

Autor: Dra. Genevieve Pacheco Flores

Residente de Patología

Tutoras: Dra. Darling Valverde Luna.

Patóloga

Dra. Teresa Rodríguez.

Msc.Toxicología

León, 22 Febrero 2011.

INDICE

CONTENIDO	PÁGINA
RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	2
ANTECEDENTES	3 – 4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
HIPOTESIS	6
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS.....	8
MARCO TEORICO.....	9 – 16
MATERIAL Y MÉTODO	17 – 21
RESULTADOS.....	22 – 38
DISCUSIÓN.....	39 – 49
CONCLUSIONES.....	50
RECOMENDACIONES	51
BIBLIOGRAFIA.....	52 – 58
ANEXOS	59 – 64

Agradecimiento

A la Dra. Darling Valverde mi maestra y mi amiga, a quien aprecio y admiro mucho, y por su apoyo incondicional.

A la Dra. Teresa Rodríguez por su apoyo y ayuda para la realización de este trabajo.

A ASDI-SAREC por financiar la compra de reactivos para la realización de este estudio.

A todos mis maestros del Departamento de Patología por sus enseñanzas y por su paciencia a lo largo de estos tres años.

Al personal del laboratorio de histotecnología y citología por compartir sus conocimientos y brindarme su amistad.

DEDICATORIA

A Dios padre por darme la vida y permitirme cumplir un sueño más en mi carrera profesional.

A mis padres por estar siempre a mi lado incondicionalmente y brindarme todo su apoyo y su amor.

A mis hermanos y mis sobrinos a quienes amo y quiero mucho por ser también parte de mi vida.

I. RESUMEN.

Helicobacter pylori es una bacteria en forma de espiral, descrita por primera vez en 1984 por Marshall y Warren, se cree que habita en al menos la mitad de la población humana mundial. La Infección ha sido identificada como un factor de riesgo de adenocarcinoma gástrico aumentando el riesgo de cáncer entre tres y seis veces para ambos tipos histológicos: intestinal y difuso. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* basados en inmunohistoquímica en biopsias gástricas examinadas en el Departamento de Patología del HEODRA en el período de Enero 2007 a Diciembre 2009, para el cual se realizó un estudio de tipo transversal analítico en el que se incluyeron un total de 94 pacientes, 22 de ellos tenían un diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, y 72 con un reporte histopatológico sin evidencia de malignidad. La edad mínima encontrada fue de 19 años y la máxima de 96 años, el sexo que prevaleció fue el femenino con 56 pacientes (59.6%) y la mayoría de los pacientes procedían del área urbana: 56 pacientes (59.6%). En relación a la expresión de *Helicobacter pylori* mediante Inmunohistoquímica fue (+) en 68 pacientes (72,3%), siendo de densidad moderada en 45 pacientes (66,1%). La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* fue de 68.1% en pacientes con adenocarcinoma gástrico y el cálculo de la razón de prevalencia entre pacientes con adenocarcinoma gástrico y grupo de referencia reveló un 92.5%, datos que coinciden con otros estudios que revelan una elevada prevalencia de la infección en países subdesarrollados.

Palabras claves:

Helicobacter pylori, adenocarcinoma gástrico, inmunohistoquímica, prevalencia, hallazgos histopatológicos.

II . INTRODUCCIÓN

La carcinogénesis gástrica es un evento complejo, multifacético y multifactorial, caracterizado por des-diferenciación cito-histológica. Se sabe desde hace tiempo que el adenocarcinoma gástrico y la gastritis están estrechamente relacionados, y la secuencia de sucesos histológicos mucosos que llevan al tipo intestinal de adenocarcinoma sería el siguiente: de gastritis superficial crónica a gastritis atrófica, luego metaplasia intestinal, displasia y finalmente adenocarcinoma ¹⁻⁶.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es una bacteria en forma de espiral descrita por primera vez en 1984 por Marshall y Warren, se cree que habita en al menos la mitad de la población humana mundial. El genoma del *H. pylori* es altamente dinámico, generando una inmensa diversidad de cepas, incluso una cepa única puede generar múltiples variantes y seleccionar aquellas que se adaptan a un ambiente del huésped durante la colonización a largo plazo ⁷.

Los estudios epidemiológicos indican que la infección aumenta el riesgo de cáncer entre tres y seis veces para ambos tipos histológicos principales: intestinal y difuso, éste es un prolongado proceso pre-canceroso, que puede durar décadas y precede a la mayoría de los tipos de cáncer gástrico ⁸.

El propósito de este estudio es establecer la prevalencia de la infección por *H. pylori* y las características histológicas de la mucosa gástrica en pacientes con cáncer gástrico contrastando con los resultados de aquellas que presentaban una biopsia negativa para malignidad.

III. ANTECEDENTES

En Nicaragua no se conoce la prevalencia de la infección por *H. pylori* valorada mediante técnicas inmunohistoquímicas que son de alta especificidad y sensibilidad, aunque se han realizado investigaciones utilizando técnicas de estudio histopatológico de rutina, pruebas serológicas y cultivo.

Antecedentes nacionales:

En un estudio realizado por Roa Traña de tipo serie de casos en 1994 sobre *H. pylori* asociado a patologías de la mucosa gástrica, mostró que 30 de 62 pacientes estaban positivos para *H. pylori* y éste se asociaba con el 17% de adenocarcinomas, 67% con pacientes con úlcera gástrica y un 53% con gastritis crónica ⁹.

De acuerdo con Flores y col. en su estudio descriptivo de corte transversal sobre seroprevalencia de *H. pylori* en niños entre 4-15 años en el período 2005-2006, la seroprevalencia de IgG contra *H. pylori* fue de 37% ¹⁰.

En un estudio de corte transversal sobre aislamiento de *H. pylori* a partir de muestras endoscópicas, Suarez y col. en 1996 encontraron que el 51% de los casos el *H. pylori* estaba asociado con gastritis aguda ¹¹.

De acuerdo a los resultados de Pichardo (2004). en un estudio descriptivo serie de casos sobre correlación endoscópica–histopatológica en especímenes de mucosa gástrica se observó *H. pylori* en un 37% de los casos ¹².

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

Estudios en otros países:

En el estudio de Misra en 2007 sobre la prevalencia de la infección fué de 80% entre controles y de 78% entre pacientes con cáncer gástrico. De los tipos de adenocarcinoma gástrico el tipo ulcerado presentó la prevalencia más alta (88%) además fue más frecuente en el tipo difuso que en el tipo intestinal (86% vs. 68%)¹³.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque se conocen datos sobre la frecuencia de la infección por *H. pylori* en muestras histopatológicas, no se conoce la prevalencia de la misma en pacientes con adenocarcinoma gástrico valorada con métodos de mayor especificidad tales como inmunohistoquímica. Esta información es relevante para poder identificar el rol que juega esta bacteria en la promoción de gastritis y en el desarrollo eventual de lesiones premalignas que conduzcan al adenocarcinoma. Por lo que me planteo las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de infección por *H. pylori* y características histopatológicas asociadas en pacientes con adenocarcinoma gástrico?.

¿Cómo se diferencian los hallazgos observados respecto a los que presenta una mucosa gástrica sin evidencia de malignidad?

V. HIPOTESIS

La prevalencia de *H. pylori* es más baja entre los pacientes con adenocarcinoma gástrico respecto a lo observado en mucosa gástrica negativa para malignidad.

VI. JUSTIFICACIÓN

El desarrollo del cáncer gástrico es un proceso multifactorial en el que influyen factores genéticos y ambientales; entre éstos últimos destaca el rol de la infección por *H. pylori* como factor etiológico en el desarrollo de este tumor.

En nuestro país no se han realizado estudios histopatológicos en los que se revele la prevalencia y densidad de *H. pylori* mediante técnicas específicas como la inmunohistoquímica.

Esta información será de interés del personal médico y de las autoridades de salud, ya que esta patología se manifiesta usualmente en estadios avanzados y con este estudio se podrá conocer la asociación de *H. pylori* con adenocarcinoma gástrico en nuestro medio, dato importante para la implementación de políticas de prevención que se puedan desarrollar como: promoción de estilo de vida saludable, terapia de erradicación, y seguimiento, que contribuyan a una reducción paulatina de la prevalencia de esta neoplasia.

VII. OBJETIVOS

7.1 Objetivo General

Determinar la prevalencia de infección por *H. pylori* basados en inmunohistoquímica, entre pacientes con adenocarcinoma gástrico diagnosticados en el Departamento de Patología del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales de Enero 2007 a Diciembre 2009.

7.2 Objetivos Específicos

- Describir los hallazgos clínicos y macroscópicos de pacientes sometidos a biopsia de la mucosa gástrica.
- Contrastar los tipos y grados de inflamación y otros parámetros histológicos, de pacientes con adenocarcinoma, respecto a biopsias negativas para malignidad.
- Determinar la prevalencia de infección por *H. pylori* mediante expresión inmunohistoquímica de *H. pylori* en pacientes con adenocarcinoma gástrico.
- Contrastar la prevalencia de *H. pylori* mediante expresión inmunohistoquímica entre pacientes con cáncer gástrico y los que presentan biopsias negativas para malignidad.

VIII. MARCO TEÓRICO

8.1 Definición de adenocarcinoma gástrico

Es un tumor maligno epitelial de la mucosa del estómago con diferenciación glandular. Su etiología es multifactorial, más comunmente se desarrolla después de un largo período de atrofia gástrica ¹⁴.

8.2 Epidemiología:

El adenocarcinoma gástrico es la segunda causa de muerte relacionada con cáncer a nivel mundial, con 876,000 nuevos casos estimados y 405,000 muertes estimadas en el año 2000 ¹⁵. El adenocarcinoma gástrico es histopatológicamente subdividido en dos tipos: intestinal y difuso. El tipo intestinal se desarrolla en personas mayores y es más común que el tipo difuso, éste último afecta gente joven, con peor pronóstico. Aunque una pequeña proporción de adenocarcinoma de tipo difuso es de origen familiar y es causado por mutación en el gen cadherina-E, la mayoría no poseen tales mutaciones específicas, y los mecanismos moleculares que subyacen el desarrollo de carcinoma gástrico no hereditario permanecen sin esclarecerse ¹⁶. Estudios epidemiológicos recientes, así como también estudios de la infección usando modelos animales han indicado que la infección crónica con *H. pylori* en el estómago juega un rol clave en el desarrollo de adenocarcinoma gástrico ^{2,7,17, 18, 19, 20, 21}.

8.3 Distribución por edad y sexo

El Carcinoma gástrico es extremadamente raro antes de los 30 años de edad; después incrementa rápidamente y de manera constante para alcanzar las tasas más altas en grupos de edad más avanzados, en ambos sexos ¹⁴.

El Carcinoma difuso tiende a afectar a individuos jóvenes, principalmente mujeres, y con frecuencia tiene características hereditarias, moduladas por influencias del medio ambiente ^{22,23}.

8.4 Etiología:

Estudios epidemiológicos en diferentes poblaciones demuestran que la asociación más consistente es la dieta, ésto es especialmente cierto en el carcinoma de tipo intestinal; una adecuada ingesta de frutas y vegetales disminuye el riesgo debido a sus efectos antioxidantes ²⁴.

8.5 Infección por *H. pylori*:

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) calificó a *H.pylori* como un carcinógeno del grupo I, sin ninguna duda como causa de cáncer en los seres humanos ²⁵.

8.6 Características patológicas de gastritis por *H.pylori*.

Hallazgos macroscópicos ²⁶:

- Eritema de la mucosa gástrica, erosiones, granularidad y nodularidad.
- Para una óptima evaluación, en al menos, dos biopsias de la mucosa de cada zona: antro y cuerpo son recomendadas.

Hallazgos microscópicos ²⁶:

- Gastritis crónica activa, con marcada inflamación linfoplasmocitaria y neutrófilos.
- La inflamación es predominante en el borde luminal de la mucosa.
- Inflamación neutrofílica o activa es prominente en las glándulas gástricas, comprometiendo la superficie del epitelio foveolar.
- Hiperplasia foveolar, característica de regeneración; y en casos severos: erosión, hemorragia y necrosis de la mucosa con prominentes agregados linfoides.
- Los organismos son espiralados, más prominentes en la mucina gástrica y el revestimiento de la superficie foveolar del epitelio gástrico.
- Los organismos pueden ser visibles en el examen con H/E, pero tinciones adicionales se utilizan y recomiendan para confirmar su presencia.

La inflamación activa es usualmente un marcador para la presencia de organismos de *H. pylori*, pero suelen estar ausentes en los casos de atrofia o metaplasia intestinal.²⁶

8.7 Técnicas de diagnóstico de *Helicobacter* en muestras histopatológicas.

-Tinción Hematoxilina/eosina:

El examen histológico de muestras de biopsia de mucosa gástrica es considerado el método standard de oro para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, la sensibilidad de Hematoxilina/eosina (H/E) está en el rango de 84-92%, su especificidad oscila entre 72-100%.²⁷

El organismo es visualizado más fácilmente con tinciones especiales que con la tinción H/E, sin embargo, el empleo de estas técnicas prolonga el tiempo de evaluación diagnóstica para *H. pylori*; las tinciones más usadas anteriormente eran tinciones de plata y tinción Warthin/Starry.^{27, 28}

8.8 Inmunohistoquímica :

Esta técnica permite visualizar *H. pylori* con una especificidad y sensibilidad mayor a la encontrada con tinciones histoquímicas y de rutina, tanto de bacterias libres en el moco, como intracelulares, en la figura 1 se muestra una imagen de la mucosa gástrica positiva para *H. pylori* mediante esta técnica.²⁹

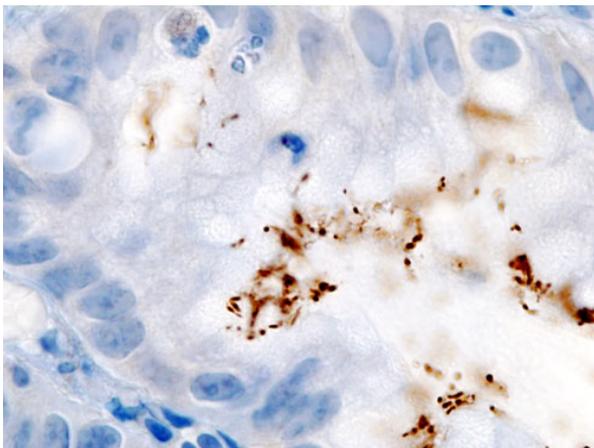


Figura 1. Inmunotinción positiva para *H. pylori* en mucosa gástrica (40x).³⁰

La técnica de inmunohistoquímica permite observar las formas cocoides y espirales de *H. pylori* con baja densidad más fácilmente que cuando usamos tinciones histoquímicas, siendo de utilidad en casos en los que la prueba del aliento es negativa por lo que se considera que esta técnica es más específica que las tinciones histoquímicas y prueba del aliento juntas, para la detección de *H. pylori*.³¹

8.9 Avances y limitaciones de los métodos diagnósticos de infección por *H. pylori*

El diagnóstico de infección por *H. pylori* es basado en métodos que requieren biopsias gástricas realizadas durante la endoscopia (histología, cultivo, test de ureasa, PCR) o en métodos no invasivos (serología, test de urea en aliento 13C, test de antígeno en heces). La histología es rutinariamente llevada a cabo en las biopsias gástricas, así mismo permiten la descripción y la clasificación de la inflamación gástrica en las lesiones de la mucosa asociadas con *H. pylori*.³²

El test de ureasa rápida es menos sensible, pero específica. Puede ser realizado por el mismo gastroenterólogo, principalmente cuando una úlcera duodenal es encontrada en la endoscopia y suele acompañarse de examen histológico en caso de resultado negativo. El cultivo de biopsias puede ser útil para determinar *in vitro* el patrón de resistencia antimicrobiana y la sensibilidad para planificar en segundo lugar la línea de tratamiento para un paciente después del fracaso de erradicación.³²

Los métodos no invasivos no son apropiados para determinar la enfermedad subyacente, que pueden estar asociadas con infección por *H. pylori*. Los exámenes serológicos son ampliamente disponibles y de bajo costo; y pueden ser útiles en los screening de la población o para confirmar la presencia de infección por *H. pylori* en caso de resultados equívocos de otros métodos diagnósticos debido a úlceras sangrantes, antibióticos y/o tratamientos antisecretores.³²

La prueba de aliento de urea 13C es el método más preciso en pacientes independientemente de la edad. El test de antígeno en las heces, es un método

alentador porque sus funciones diagnósticas son semejantes a las obtenidas con el test de aliento. Esta técnica es fácil de realizar y su exactitud puede ser mejorada con el uso de anticuerpos monoclonales recientemente propuesta para capturar el antígeno del *H. pylori* en las heces.³²

El control de erradicación es recomendado al menos cuatro semanas después de finalizado el tratamiento de erradicación o, al menos dos semanas después del tratamiento antsecretorio para obtener resultados altamente sensibles. El control endoscópico es necesario, un cultivo de biopsia con test de antibiótico es recomendado en combinación con histología, por el actual desarrollo de las resistencias antibióticas. La búsqueda de marcadores de virulencia para *H. pylori* permanece como un tema de investigación alentador, pero no es aún recomendado en la práctica de rutina.³²

8.10 Localización:

La mayoría de los Carcinomas gástricos se localizan en el píloro y antro (50-60%), seguido del cardías (25%) y el cuerpo y fondo (15-25%).²⁶

8.11 Características clínicas:

El cáncer gástrico temprano a menudo no causa síntomas, aunque un 50% de los pacientes pueden tener molestias intestinales, como la dispepsia.¹⁴

En pacientes que tienen evaluaciones endoscópicas por dispepsia, en los países occidentales, el carcinoma gástrico es encontrado sólo en 1-2% de los casos, sobre todo en los varones de más de 50 años. Los síntomas de carcinoma avanzado incluyen dolor abdominal, que es persistente y no mejora al comer. Los tumores ulcerados pueden causar hemorragia y hematemesis, los tumores que obstruyen la luz gástrica puede causar vómitos.¹⁴

Síntomas sistémicos tales como anorexia y pérdida de peso sugieren enfermedad diseminada, la falta de síntomas tempranos retarda a menudo el

diagnóstico de cáncer gástrico. Consecuentemente, el 80 al 90% de los pacientes occidentales con cáncer gástrico se presentan al médico con tumores avanzados que tienen pobres tasas de curación. ¹⁴

En Japón, el gobierno ha impulsado un tamizaje masivo de la población adulta para este tumor. Aproximadamente el 80% de malignidades gástricas detectadas por este tamizaje son cáncer gástrico temprano. Sin embargo, muchos pacientes no eligen participar en este tamizaje, como consecuencia, sólo el 50% de todos los tipos de cáncer gástrico en Japón son diagnosticados en una fase temprana. ¹⁴

8.12 Clasificación:

Varios sistemas de clasificación se han propuesto, entre ellos Ming, Carniero, y Goseki. ^{33,34}

En la práctica, las clasificaciones más usadas son la de la O.M.S. y la de Laurén.

A.- Clasificación de la O.M.S.

- 1.- Adenocarcinoma
 - a) Tubular.
 - b) Papilar.
 - c) Mucinoso.
 - d) Mucoelular o de células en anillo de sello.
- 2.- Carcinoma adenoescamoso
- 3.- Carcinoma escamoso.
- 4.- Carcinoma de células pequeñas.
- 5.- Carcinoma indiferenciado.
- 6.- Otros (no clasificables).

1.a Adenocarcinoma tubular.

Estos contienen prominentes túbulos dilatados o ramificados en distintos diámetros; estructuras acinares de diámetros variables pueden estar presentes. Una variante pobremente diferenciada es a veces denominada carcinoma sólido, los tumores con un prominente estroma linfoide son denominados carcinoma medular o carcinoma con estroma linfoide.^{35,36}

1.b Adenocarcinoma papilar:

Estos son bien diferenciados, exofíticos, con proceso digitiformes elongados revestidos por células cilíndricas o cúbicas soportadas por un tallo fibrovascular. Las células tienden a conservar su polaridad, algunos tumores demuestran diferenciación tubular (papilotubular).¹⁴

1.c Adenocarcinoma Mucinoso:

Por definición, más del 50% del tumor contiene lagos de mucina extracelular. Los dos patrones de crecimiento principales son:

(1) Glándulas tapizadas por epitelio mucosecretor junto con mucina intersticial.

(2) Nidos irregulares de células flotando libremente en lagos de mucina. Puede haber mucina interglandular en el estroma.²⁶

B. Clasificación de Laurén:

La clasificación de Laurén ha probado ser útil en evaluar la historia natural de los carcinomas gástricos, especialmente en relación a su asociación con factores ambientales en la incidencia de sus lesiones precursoras. Es complementaria de la clasificación de la O.M.S., y reagrupa las variedades de ésta en dos grandes tipos: Intestinal y Difuso.^{14,37}

Los tumores que contienen igual cantidad de componentes intestinal y difuso son llamados carcinomas mixtos.

b.1 Carcinoma Intestinal

Estos forman glándulas reconocibles que oscilan de bien diferenciadas a moderadamente diferenciadas, a veces con tumor pobremente diferenciado en el margen, típicamente se originan en un fondo de metaplasia intestinal. Los fenotipos mucinosos de estos cánceres son: intestinal, gástrico y gastrointestinal.

b.2 Carcinoma Difuso

Consisten en células pobremente cohesivas infiltrando difusamente la pared del estómago con pocas o ninguna formación de glándulas. Las células usualmente aparecen redondas o pequeñas ya sea arregladas como células solas o en grupos, pseudoglandulares o formaciones reticulares. Estos tumores recuerdan aquellos clasificados como células en anillo de sello de la clasificación de la OMS.

El índice de mitosis es mayor en los carcinomas difusos que en los carcinomas intestinales. Pequeñas cantidades de mucina intersticial pueden estar presentes. La desmoplasia es más pronunciada y la inflamación asociada es mas evidente en los carcinomas difusos que en los carcinomas intestinales.

IX. MATERIAL Y METODO

9.1 Tipo estudio: Transversal, analítico.

9.2 Área de estudio: Departamento de Patología del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello.

9.3 Población: Pacientes a los que se les realizó biopsia endoscópica gástrica y gastrectomía; cuyas muestras histológicas fueron examinadas en el Departamento de Patología HEODRA de Enero 2007 a Diciembre del 2009.

9.4 Grupos de comparación:

9.4.1 Grupo con adenocarcinoma primario del estómago: Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma primario de estómago, cuyas muestras de biopsias endoscópicas o gastrectomías fueron analizadas en el Departamento de Patología HEODRA .

9.4.2 Grupo de referencia: Pacientes a los que les fue tomada una muestra de biopsia que reúnen todas las siguientes características:

- Sin antecedente de terapia de erradicación para *H. pylori*.
- Fueron sometidos a endoscopia digestiva alta y biopsia.
- Estudio histopatológico sin evidencia de adenocarcinoma.

9.5 Criterios de exclusión para ambos grupos de comparación:

- Muestras sin datos demográficos y clínicos.
- Muestras muy pequeñas, con defectos de fijación y/o procesamiento que impidan valorar todos los parámetros y obtener cortes adicionales para tinciones especiales.

9.6 Muestra.

Se calculo el tamaño muestral para un estudio de prevalencia usando el módulo StatCalc de Epi-Info (6.04). Se calculó con una precisión de 95% (5% de error), asumiendo una estimación de prevalencia de la infección por *H. pylori* de 37%, con un nivel de confianza de 99% (1% de error alfa), relación grupo de estudio/referencia de 1:3, siendo el tamaño muestral calculado de 22 pacientes con adenocarcinoma gástrico y 72 pacientes en el grupo de referencia. El muestreo fue de tipo no probabilístico de conveniencia.

9.7 Métodos de recolección de la información

9.7.1 Protocolo de procesamiento y tinción de las muestras:

Se realizará estudio histopatológico de rutina y luego tinción inmunohistoquímica con anticuerpo *anti-H.pylori*, por el método *avidina –biotina-peroxidasa*, protocolo AFIP (Anexo 1).^{36,38}

9.7.2 Clasificación de la inflamación:

La inflamación se clasificará en grados observando cortes teñidos con H/E, usando dos estrategias:

- a) La cuantificación de neutrófilos, linfocitos, de acuerdo a la fase siguiendo los parámetros empleados por Whitney *et al*, 2000 (Anexo 2)
- b) Clasificación de la inflamación en aguda y crónica, presencia de atrofia, y metaplasia intestinal.

9.7.3 Otros parámetros histológicos que se registrarán:

- Localización de cada espécimen de biopsia: antro, cuerpo, fondo y cardias .
- Número de folículos linfoides.
- Atrofia: Leve, moderada y severa.
- Metaplasia intestinal

- Presencia o ausencia de úlceras.

9.7.4 Ficha de recolección de datos

Los datos serán registrados en una ficha que contiene los siguientes elementos: datos de filiación, historia clínica (incluyendo hallazgos endoscópicos transquirúrgicos, hallazgos macro y microscópicos y diagnóstico histopatológico. (Anexo 3).

9.8 Consideraciones éticas:

Con este estudio se respetará la integridad de los pacientes. Se trabajará haciendo uso de muestras histopatológicas que fueron remitidas al Departamento de Patología del HEODRA para diagnóstico. El cirujano al tomar la muestra solicita el consentimiento informado del paciente. En el Departamento de Patología se trabaja únicamente con las muestras quirúrgicas enviadas.

Se utilizarán códigos previamente establecidos para las fichas, las muestras y los resultados de las pruebas.

Al publicar los resultados no se suministrarán datos que permitan la identificación de los pacientes y los datos serán utilizados sólo con fines de investigación.

9.9 Operacionalización de las variables

VARIABLE	CONCEPTO	INDICADOR	ESCALA
Edad	Tiempo de vida expresado en años.	Hoja de solicitud de biopsia	16-25 años 26-35 años 36-45 años 46-55 años ≥56 años
Sexo	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Hoja de solicitud de biopsia	Masculino Femenino
Localización anatómica de la lesión	Información aportada en los hallazgos endoscópicos y que está consignada en la hoja de solicitud de biopsia referente al área del estómago afectada por la lesión	Hoja de solicitud de biopsia	Fondo Cuerpo Antro Cardias
Presencia de <i>H. pylori</i>	Presencia de bacterias espiraladas flotando en el moco o intraepiteliales.	Examen microscópico con Hematoxilina – eosina. Estudio con inmunohistoquímica mediante anticuerpos anti- <i>H.pylori</i> .	<u>Positivo</u> Leve Moderado Intenso Ausente <u>Negativo</u>
Atrofia	Adelgazamiento de la mucosa gástrica con disminución del epitelio glandular y metaplasia intestinal.	Examen microscópico	• Metaplasia intestinal: -Completa. -Incompleta.
Inflamación	Incremento en la población de células inflamatorias (Células plasmáticas, PMN, folículo linfoide)	Examen microscópico	<u>Aguda:</u> <u>Crónica:</u> -Ausente -Leve

			-Moderada -Severa
Tipo histológico de cáncer	Diferenciación de la neoplasia maligna epitelial primaria del estómago y que a su vez es un factor pronóstico.	Examen microscópico	Difuso Intestinal

9.10 Plan de análisis

Se hará un análisis de todas las variables utilizando proporciones, ya que las variables no son numéricas. Se calculará la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con adenocarcinoma gástrico y el grupo de referencia mediante las siguientes fórmulas:

Prevalencia de *H. pylori* (Pacientes con adenocarcinoma):

Positivos para *H. pylori* en pacientes con adenocarcinoma / total de pacientes con adenocarcinoma.

Prevalencia de *H. pylori* (Pacientes de referencia):

Positivos para *H. pylori* en pacientes de referencia / total de pacientes de referencia.

Se obtendrá la razón de prevalencias para la infección por *H. pylori*, que se obtendrá calculando el cociente entre la tasa de prevalencia encontrada en el grupo con adenocarcinoma primario del estómago, con la prevalencia del grupo de referencia.

Prevalencia de *H. pylori* (Pacientes con adenocarcinoma) / Prevalencia de *H. pylori* (Pacientes de referencia).

Los datos obtenidos se procesarán utilizando el programa SPSS 15, los resultados se presentarán en tablas y gráficos.

X. RESULTADOS

El presente estudio fue realizado con un total de 94 pacientes. Se diagnosticaron dentro de la categoría neoplasias: 22 pacientes y dentro de la categoría No neoplasias: 72 pacientes. Las características demográficas de los pacientes estudiados son presentadas en la Tabla 1. La edad mínima fue de 19 años y la máxima de 96 años, con una media de 54.27. El sexo que prevaleció fue el femenino con 56 pacientes (59.6%), y la mayoría de pacientes (59.6%) procedían del área urbana.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes sometidos a biopsia gástrica estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

Característica	Media \pm DE	Min-Max
Edad (años)		
	54.27 \pm	19-96
	n	%
Sexo		
Masculino	38	40,4
Femenino	56	59,6
Procedencia		
Rural	38	40,4
Urbana	56	59,6

n=94

Respecto al número de síntomas (Tabla 2), 83 pacientes (85.1%), presentaban más de un síntoma al momento de la consulta y de ellos la asociación más frecuente encontrada fue dispepsia y epigastralgia en 36 pacientes (38%), seguido de pérdida de peso, en 31 pacientes, para un 33% (Tabla 3), cada paciente puede estar en más de una categoría de síntomas.

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

Tabla 2. Número de síntomas totales encontrados en pacientes estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

Número de síntomas	n	%
0	4	4,3
1	10	10,6
2	45	47,9
3	21	22,3
4	8	8,5
5	6	6,4
Total	94	100,0

Tabla 3. Frecuencia de signos y síntomas en pacientes sometidos a biopsia gástrica, examinadas en el Departamento de Patología-HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

Signos y síntomas	n	%
Dispepsia y epigastralgia	36	38
Perdida de peso	31	33
Epigastralgia y vómitos	19	20
Anemia	13	13,8
Nauseas	12	12,7
Hematemesis	10	10,6
Melena	6	6,3
Distensión abdominal	5	5,3
Dolor en cuadrante superior derecho	5	5,3
Anorexia	4	4,2
Disfagia	3	3,1
Síndrome diarreico agudo	1	1
Obstrucción	1	1

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

El procedimiento para obtener la muestra histológica y hallazgos observados es presentado en la Tabla 4. Las muestras fueron obtenidas por endoscopia digestiva alta en 90 pacientes (95,7%), y gastrectomía en 4 pacientes (4,3%). En relación a los hallazgos clínicos, los más frecuentes fueron gastritis y lesión exofítica en 16 pacientes (17%) respectivamente y en 44 pacientes (46,8%), no se reportaron datos en la hoja de solicitud de estudio histopatológico. El sitio anatómico de la lesión (Tabla 5), fue el antro en 60 pacientes (63,4%), seguido de antro y cuerpo, con 14 pacientes (14,9%).

En lo que respecta al origen anatómico de la muestra (Tabla 6), el sitio más frecuente fue el antro en 60 pacientes (63,8%), seguido de antro y cuerpo: 14 pacientes (14,9%). En relación a la frecuencia de hallazgos histológicos (Tabla 7), se encontró que 92 pacientes (97,8%) presentaban inflamación crónica, 68 pacientes (72,3%) presentaban inflamación aguda, 34 pacientes (36,1%), presentaban atrofia y 31 pacientes (32,9%) presentaban metaplasia intestinal. La frecuencia de diagnósticos anatomopatológicos (Tabla 8) mostró que la gastritis por *H. pylori*, estaba presente en 50 pacientes (53,1%), seguido de gastritis, sin otra especificación (NOS), con 19 pacientes (20,2%), y entre las neoplasias malignas el adenocarcinoma de tipo intestinal fue el más frecuente y representaba el 15,9 % de los pacientes estudiados.

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

Tabla 4. Procedimiento y hallazgos en la obtención de la muestra en pacientes con patología gástrica estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

Variable	n	%
Procedimiento		
Endoscopia digestiva alta	90	95,7
Gastrectomía	4	4,3
Hallazgos clínicos		
Gastritis	16	17
Lesión exofítica	16	17
Pangastritis.	7	7,4
Úlcera.	5	5,3
Úlcera y erosión	3	3,2
Erosión	1	1,1
Lesión aplanada	1	1,1
Hernia hiatal	1	1,1
No hay datos	44	46,8

Tabla 5. Sitio anatómico de la lesión de pacientes con patología gástrica examinadas en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

Sitios anatómicos	n	%
Antro	60	63,8
Antro y cuerpo	14	14,9
Cuerpo	5	5,3
Fondo	4	4,3
Antro, cuerpo y cardias	4	4,3
Cardias	3	3,2
Antro y fondo	3	3,2
Antro y cardias	1	1,1
Total	94	100,0

Tabla 6. Origen anatómico de la muestra en pacientes estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

Origen anatómico	n	%
Antro	60	63,8
Antro y cuerpo	14	14,9
Cuerpo	5	5,3
Fondo	4	4,3
Antro, cuerpo y cardias	4	4,3
Cardias	3	3,2
Antro y fondo	3	3,2
Antro y cardias	1	1,1
Total	94	100,0

Tabla 7. Frecuencia de hallazgos histológicos en biopsias gástricas examinadas en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

Hallazgo	n	%
Inflamación crónica	92	97,8
Inflamación aguda	68	72,3
Atrofia	34	36,1
Metaplasia intestinal	31	32,9

Tabla 8. Diagnóstico anatomopatológico en pacientes estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

Diagnóstico anatomopatológico	n	%
NEOPLASIAS (n=22)		
Adenocarcinoma Intestinal	15	15,9
Adenocarcinoma Difuso	5	5,3
Adenocarcinoma (NOS)	1	1
Adenocarcinoma pobremente diferenciado	1	1
NO NEOPLASIAS (n=72)		
Gastritis por <i>H. pylori</i>	50	53,1
Gastritis (NOS)	19	20,2
Gastritis por <i>H. pylori</i> y úlcera	1	1
Gastritis por <i>H. pylori</i> y displasia leve focal.	1	1
Mucosa normal	1	1

Los porcentajes fueron obtenidos en base al total de 94 biopsias revisadas.

Los signos y síntomas más frecuentes entre los de la categoría neoplasias, que fueron diagnosticados como adenocarcinoma de tipo intestinal fueron pérdida de peso, en 13 pacientes (87%) y epigastralgia en 9 pacientes (60%). Entre aquellos de la categoría no neoplasias los que fueron diagnosticados como gastritis por *H. pylori* (n=50), manifestaron epigastralgia, en 39 pacientes (78%) y dispepsia en 35 pacientes (70%) (Tabla 9).

En la Tabla 10 se presentan las características demográficas en base al diagnóstico anatomopatológico. Se observó que en los pacientes con adenocarcinoma de tipo intestinal (n=15), predominó el sexo masculino: (67%); la procedencia rural (60%) y la edad mayor de 56 años (80%); así mismo, en los pacientes con adenocarcinoma difuso, predominó el sexo masculino (60%), la procedencia rural (80%) y la edad mayor de 56 años (80%). Entre los pacientes con diagnóstico de gastritis por *H. pylori* predominó el

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

sexo femenino (70%) y la procedencia urbana (69%); y 21 pacientes (42%) tenían 56 años o más, seguido del grupo de 26 a 35 años de edad en el cual encontramos 10 pacientes (20%).

En la Tabla 11 se presenta la frecuencia que, en general, mostraron los distintos hallazgos histopatológicos, de acuerdo a diagnósticos, lo que en mayor detalle fueron clasificados en grados en la Tabla 12, observándose que en la categoría de neoplasias de los casos con adenocarcinoma tipo intestinal, el 80% presentaban inflamación crónica severa; 100% presentaban inflamación aguda de intensidad moderada y en 46% se observó atrofia moderada y la metaplasia intestinal completa estaba presente en el 80% de los casos. Entre los pacientes con adenocarcinoma de tipo difuso, el 60% presentaban inflamación crónica moderada, el 80% presentaban inflamación aguda moderada, la atrofia estaba presente en el 40% de pacientes, y un 40% presentaban metaplasia intestinal incompleta.

La revisión de los mismos hallazgos en los pacientes del grupo no neoplasias (Tabla 13), reveló que en la categoría de gastritis por *H. pylori* (n=50), 50%, presentaban inflamación crónica severa; 50% presentaban inflamación aguda de intensidad moderada, la atrofia estaba ausente en el 70% de casos y la metaplasia intestinal estaba ausente en el 76%, un 20% presentaban metaplasia intestinal incompleta.

Prevalencia de *Helicobacter pylori* mediante inmunohistoquímica...

Tabla 9. Signos y síntomas según diagnóstico histopatológico en pacientes estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

Signo o síntoma	NEOPLASIAS				NO NEOPLASIAS			
	Adenocarcinoma intestinal (n=15)	Adenocarcinoma difuso (n=5)	Adenocarcinoma pobremente diferenciado (n=1)	Adenocarcinoma (NOS) (n=1)	Gastritis por <i>H. pylori</i> (n=50)	Gastritis (NOS) (n=19)	Gastritis por <i>H. pylori</i> y úlcera gástrica (n=1)	Gastritis por <i>H. pylori</i> y displasia leve focal (n=1)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Epigastralgia	9 (60)	3 (60)	1	0	39 (78)	12 (63)	1	1
Dispepsia	7 (47)	1 (20)	0	0	35 (70)	11 (58)	0	1
Pérdida de peso	13 (87)	5 (100)	1	1	17 (34)	2 (10,5)	0	0
Vómito	4 (27)	4 (80)	0	0	15 (30)	3 (15,7)	1	0
Náuseas	1 (7)	0	0	0	12 (24)	4 (21)	0	0
Anemia	3 (20)	4 (80)	0	0	5 (10)	1 (5,2)	0	0
Hematemesis	0	0	0	0	8 (16)	2 (10,5)	0	0
Melena	1 (7)	0	0	0	1 (2)	3 (15,7)	0	0
Dist.abdominal	0	0	0	0	2 (4)	2 (10,5)	1	0
Anorexia	2 (14)	1 (20)	0	0	0	1 (5,2)	0	0
Dolor CSD	3 (21)	0	0	0	1 (2)	1 (5,2)	0	0
Disfagia	0	1 (20)	1	0	0	0	0	0

Los porcentajes fueron obtenidos en base a la número de casos por cada diagnóstico.

Tabla 10. Características demográficas según diagnóstico anatomopatológico en pacientes estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

DIAGNÓSTICO	SEXO		PROCEDENCIA		EDAD				
	M	F	Urbano	Rural	15-25	26-35	36-45	46-55	≥56
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NEOPLASIAS									
Adenocarcinoma Intestinal (n=15)	10 (67)	5 (33)	6 (40)	9 (60)	0	0	1	2	12 (80)
Adenocarcinoma Difuso (n=5)	3 (60)	2 (40)	1 (20)	4 (80)	0	1 (20)	0	0	4 (80)
Adenocarcinoma pobremente diferenciado (n=1)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Adenocarcinoma (NOS) (n=1)	1 (50)	0	1 (50)	0	0	0	0	0	1
NO NEOPLASIAS									
Gastritis por <i>H. pylori</i> (n=50)	15 (30)	35 (70)	34 (69)	16 (31)	4 (8)	10 (20)	9 (18)	6 (12)	21 (42)
Gastritis (NOS) (n=19)	7 (37)	12 (62)	13 (68)	6 (32)	2 (10,5)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	13 (68,4)
Gastritis por <i>H. pylori</i> y úlcera(n=1)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Gastritis por <i>H. pylori</i> y displasia (n=1)	1	0	1	0	0	0	0	0	1
Mucosa normal (n=1)	0	1	1	0	0	0	1	0	0
Total	38	56	56	38	6	12	12	10	54

Los porcentajes fueron obtenidos en base a la número de casos por cada diagnóstico.

Tabla 11. Frecuencia de hallazgos histopatológicos según categoría diagnóstica en pacientes estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

Diagnóstico	n	Inflamación aguda		Inflamación crónica		Atrofia		Metaplasia intestinal	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1-NEOPLASIAS (n=22)									
Adenocarcinoma de tipo intestinal.	15	15	100	15	100	12	80	14	93,3
Adenocarcinoma de tipo difuso.	5	5	100	5	100	3	60	1	20
Adenocarcinoma (NOS)	1	1	100	1	100	1	100	1	100
Adenocarcinoma pobremente diferenciado.	1	1	100	1	100	1	100	0	0
2-NO NEOPLASIAS(n=72)									
Gastritis por <i>H.pylori</i> .	50	39	78	49	98	15	30	12	24
Gastritis (NOS)	19	5	26	19	100	0	0	1	5,2
Gastritis por <i>H.pylori</i> y úlcera.	1	1	100	1	100	1	100	1	100
Gastritis por <i>H.pylori</i> y displasia leve focal.	1	1	100	1	100	1	100	1	100
Mucosa Normal.	1	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLA 12. Hallazgos histológicos en grados según tipo histopatológico de cáncer gástrico en pacientes estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

DIAGNÓSTICO	INFLAMACIÓN CRÓNICA			INFLAMACIÓN AGUDA		ATROFIA				METAPLASIA INTESTINAL.		
	Leve	Moderada	Severa	Leve	Moderada	Ausente	Leve	Moderada	Severa	Ausente	Completa	Incompleta
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Adenocarcinoma intestinal (n=15)	0 (0)	3 (20)	12 (80)	0	15 (100)	3 (20)	0	7 (46)	5 (33)	1 (6.7)	12 (80)	2 (13)
Adenocarcinoma Difuso (n=5)	2 (40)	3 (60)	0	1 (20)	4 (80)	2 (40)	1 (20)	2 (40)	0	2 (40)	1 (20)	2 (40)
Adenocarcinoma pobremente diferenciado(n=1)	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1
Adenocarcinoma (NOS)(n=1)	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0

Los porcentajes fueron obtenidos en base a la número de casos por cada diagnóstico.

TABLA 13. Hallazgos histológicos en grados, según diagnóstico anatomopatológico (no neoplasias) en pacientes estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007 – Diciembre 2009.

Diagnóstico	Inflamación aguda				Inflamación crónica				Atrofia				Metaplasia intestinal		
	Ausente	Leve	Moderada	Severa	Ausente	Leve	Moderada	Severa	Ausente	Leve	Moderada	Severa	Ausente	Completa	Incompleta
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
-Gastritis por <i>H.pylori</i> (n=50)	11 (22)	11 (22)	25 (50)	3 (6)	1 (1,4)	0	24 (48)	25 (50)	35 (70)	7 (14)	7 (14)	1 (2)	38 (76)	2 (4)	10(20)
-Gastritis (NOS) (n=19)	14 (73,6)	4 (21)	1 (5,2)	0	0	6 (31,5)	12 (63)	1 (5,2)	19 (100)	0	0	0	18 (94,7)	0	1(5,2)
-Gastritis por <i>H.pylori</i> y úlcera (n=1)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
-Gastritis por <i>H.pylori</i> y displasia leve focal (n=1)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
-Mucosa normal (n=1)	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0

-Los porcentajes se obtuvieron en base al número de casos por cada diagnóstico.

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

En relación al diagnóstico anatomopatológico y número de folículos linfoides (Tabla 14) se observó que en la categoría de neoplasias, el tumor que tenía mayor frecuencia de folículos linfoides fue el adenocarcinoma de tipo intestinal, en 10 pacientes (66,5%), en 5 (33,3 %) se observaron tres folículos linfoides.

En la categoría de no neoplásicas los pacientes con gastritis por *H. pylori* fueron los que mostraron una mayor frecuencia de agregados linfoides en el estudio histológico 30 pacientes (60%) en 15 pacientes (30%) se observo solo un folículo linfoide.

Al examinar la expresión inmunohistoquímica de *H. pylori* en relación al origen de la muestra (Tabla 15), se observó que entre los pacientes con diagnóstico gastritis por *H. pylori* (n=50), la inmunotinción fue positiva en 35 pacientes (70%) (Figura 2), en los cuales la muestra se obtuvo del antro.

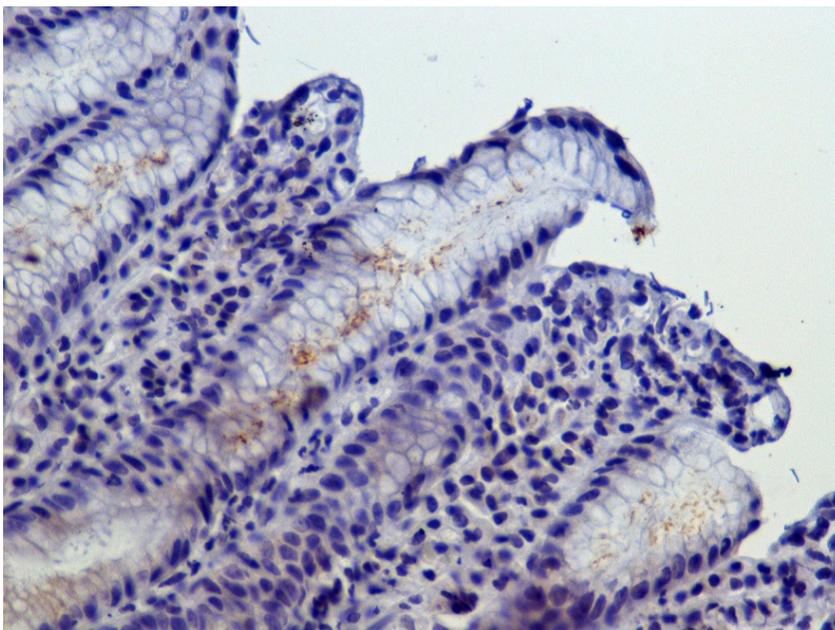


Figura 2..Inmunotinción positiva anti *H.pylori* en un paciente con gastritis.

En los pacientes con diagnóstico de gastritis (NOS) (n=19), se encontró inmunotinción (+) en 5 pacientes, 2 (10,5%), la muestra se obtuvo del antro.

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

Entre los pacientes con Adenocarcinoma de tipo intestinal (n=15), se encontró inmunotinción (+) para *H. pylori* en 12 pacientes (80%), siendo el sitio más frecuente el antro con 33,3%.

En relación a la expresión de *H. pylori* mediante Inmunohistoquímica (Tabla 16), fue (+) en 68 pacientes (72,3%), predominando la de densidad moderada en 45 pacientes (66,1%).

En relación a la inmunotinción para *H. pylori*, densidad de la bacteria y diagnóstico histopatológico, se observó que entre los pacientes con adenocarcinoma de tipo intestinal (n=15), 12 (80%) fueron positivos, siendo en 7 casos (46,6%), de una densidad moderada. Entre los que presentaban adenocarcinoma difuso (n=5), 2 pacientes (40%), mostraron inmunotinción (+) (Figura 3).

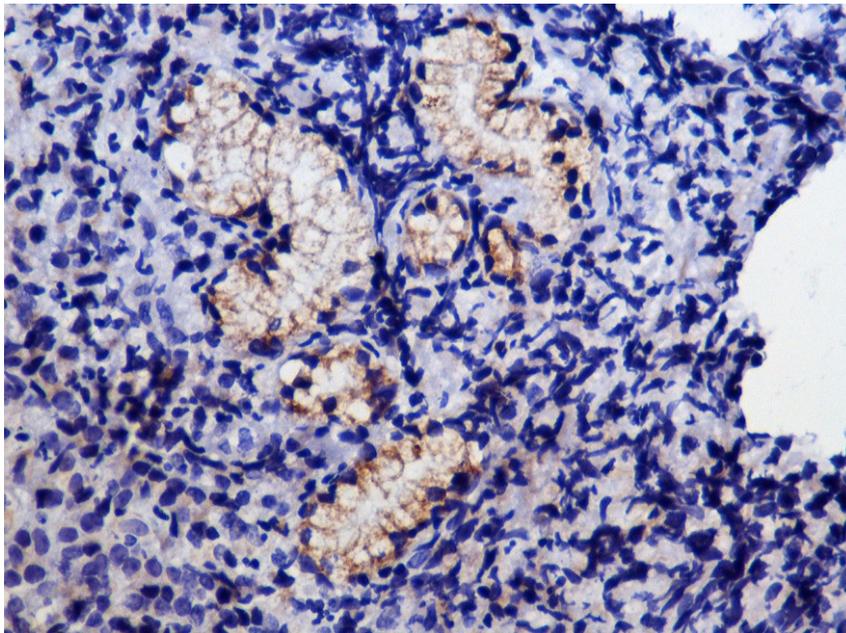


Figura 3. Carcinoma difuso mostrando inmunotinción positiva anti-*H. pylori*

Entre los pacientes con gastritis por *H. pylori* (n=50), se observó Inmunotinción (+) en 46 de ellos (92%) y en 34 pacientes (68%), la densidad fue moderada.

Prevalencia de *Helicobacter pylori* mediante inmunohistoquímica...

Tabla 14. Número de folículos linfoides según diagnóstico en biopsias gástricas de pacientes estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

Diagnóstico anatomopatológico	Número de folículos linfoides					Total
	0(%)	1(%)	2(%)	3(%)	5(%)	
NO NEOPLASIAS						
Gastritis por <i>H. pylori</i> .	20(40)	15(30)	13(26)	1(2)	1(2)	50
Gastritis (NOS)	13(68.4)	4(21)	2(10.5)	0	0	19
Gastritis por <i>H. pylori</i> y úlcera péptica.	0	0	0	1(100)	0	1
Gastritis por <i>H. pylori</i> y displasia leve focal.	1(100)	0	0	0	0	1
Mucosa normal	1(100)	0	0	0	0	1
NEOPLASIAS						
Adenocarcinoma de tipo intestinal	5(33.5)	1(6.6)	4(26.6)	5(33.3)	0	15
Adenocarcinoma de tipo difuso	5(100)	0	0	0	0	5
Adenocarcinoma pobremente diferenciado	1(100)	0	0	0	0	1
Adenocarcinoma (NOS)	1(100)	0	0	0	0	1

Prevalencia de *Helicobacter pylori* mediante inmunohistoquímica...

Tabla 15: Expresión inmunohistoquímica de *H. pylori* en pacientes sometidos a biopsia gástrica en relación al origen de la muestra de pacientes estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	NO NEOPLÁSIAS				NEOPLÁSIAS			
	Gastritis por <i>H.pylori</i> (n=50)		Gastritis (NOS) (n=19)		Adenocarcinoma tipo intestinal (n=15)		Adenocarcinoma tipo difuso (n=5)	
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Cardias	1 (2)	0	0	0	1 (6,6)	0	0	0
Fondo	1 (2)	0	1 (5,2)	0	1 (6,6)	1 (6,6)	0	0
Cuerpo	1 (2)	0	1 (5,2)	0	2 (13,3)	0	0	1 (20)
Antro	35 (70)	3 (6)	2 (10,5)	10 (52,6)	5 (33,3)	2 (13,3)	0	1 (20)
Antro y fondo	2 (4)	0	0	1 (5,2)	1 (6,6)	0	1 (20)	0
Antro y cuerpo	5 (10)	1 (2)	1 (5,2)	2 (10,5)	2 (13,3)	0	1 (20)	0
Cardias, cuerpo y antro	1 (2)	0	0	1 (5,2)	0	0	0	1 (20)

Prevalencia de *Helicobacter pylori* mediante inmunohistoquímica...

Tabla 16. Positividad en la Inmuntinción y densidad del *H. pylori* según diagnóstico anatomopatológico en pacientes estudiados en el Departamento de Patología del HEODRA. Enero 2007- Diciembre 2009.

DIAGNÓSTICO	INMUNOTINCION			DENSIDAD			
	Relación	(+)	(-)	Ausente	Leve	Moderada	Intensa
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NEOPLASIAS							
Adenocarcinoma intestinal (15)	12/15	12 (80)	3 (20)	3 (20)	4 (26,6)	7 (46,6)	1 (6,66)
Adenocarcinoma difuso (5)	2/5	2 (40)	3 (60)	3 (60)	1 (20)	1 (20)	1 (20)
Adenocarcinoma pobremente diferenciado (1)	0/1	0	1	1	0	0	0
Adenocarcinoma (NOS)(1)	1/1	1	0	0	1	0	0
NO NEOPLÁSIAS							
Gastritis por <i>H. pylori</i> (50)	46/50	46 (92)	4 (8)	4 (8)	5 (10)	34 (68)	7 (14)
Gastritis (NOS) (19)	5/19	5 (26,3)	14 (73,6)	14 (73,6)	3 (15,3)	2 (20,3)	0
Gastritis por <i>H. pylori</i> y úlcera péptica(1)	1/1	1	0	0	1	0	0
Gastritis por <i>H. pylori</i> y displasia leve focal (1)	1/1	1	0	0	0	1	0
Mucosa normal (1)	0/1	0	1	1	0	0	0

XI-DISCUSIÓN

En relación a las características demográficas de los pacientes estudiados (Tabla 1), la edad promedio fue de 54 años, en este sentido existe discrepancia con otros estudios. Según Alaniz (1996), la edad promedio de pacientes fue de 39 años, y según Pichardo (2004), la mayoría de pacientes eran del grupo de 30-45 años, sin embargo, ambos estudios revelan un predominio del sexo femenino, lo que se corresponde con los resultados del presente estudio.

Al evaluar la variable procedencia se encontró similitud con el dato reportado por Pichardo (2004) ya que la mayoría de los pacientes eran del área urbana. Este dato también se corresponde con los revelados por la OMS, en los que se evidencia que la población de Nicaragua habita predominantemente en el área urbana y sólo el 40,9 % es rural.^{5,12,39,40}

En lo que respecta al número (Tabla 2), y tipo de síntomas predominantes (Tabla 3), un 45.7%, presentaban 2 síntomas al momento de la consulta siendo las manifestaciones más frecuentes dispepsia asociada a epigastralgia, seguido en orden de frecuencia por pérdida de peso. La literatura refiere que las características predominantes son variables en dependencia de la patología subyacente. Según Alaniz (1996) entre los signos y síntomas de pacientes (+) para *H. pylori* lo relevante fue la hiperacidez, aerofagia, ardor y dolor epigástrico. Por otro lado; Erzin (2006), la mayoría de los pacientes infectados por *H. pylori* permanecen asintomáticos y solo de un 15 a un 20% de los individuos (+) desarrolla una patología asociada al mismo, esto se debe a la existencia de diversas cepas con diferentes grados de virulencia, lo que determina la presencia de manifestaciones.^{39,41}

Por su parte la OMS (2000) revela que el cáncer de estómago es el más frecuente en la región subcardial, al inicio es asintomático, aunque en un 50% pueden haber manifestaciones de dispepsia. Síntomas sistémicos tales como: anorexia y pérdida de peso sugieren enfermedad diseminada.¹⁴

En relación al procedimiento utilizado para la obtención de las muestras (Tabla .4), el más usado en el estudio fue la endoscopía digestiva alta en (95.7%) y, este

procedimiento es el que ha prevalecido para la obtención de muestras en otros estudios (Pichardo (2004), Roa (1994)), se corresponde con la opción entre los métodos invasivos usados en el estudio de patologías gástricas.^{9,12}

Según Krogfelt (2005), a la fecha no existe un test que pueda ser absolutamente fiable para detectar las infecciones por *H. pylori* y se requiere al menos de la combinación de dos métodos, la elección de los mismos va a estar condicionada por las circunstancias clínicas, costo-efectividad y la disponibilidad de los test en los respectivos países. Un importante estudio fue realizado recientemente demostrando la relevancia de los test invasivos (cultivo, histología y test de ureasa).⁴²

Según Dzierzanowska (2006), la histología es preferida por muchos gastroenterólogos para el diagnóstico de *H. pylori* porque permite examinar el estado de la mucosa gástrica. Según Frenck (2006), los test invasivos aunque son altamente específicos, su sensibilidad puede ser afectada por la distribución focal de la infección dentro del estómago.^{43,44}

En relación a los hallazgos clínicos (Tabla .4), los más frecuentes fueron gastritis y lesión exofítica en el mismo porcentaje de pacientes. Considerando la lesión prevalente; no existe correspondencia de este dato con los hallazgos endoscópicos reportados por Alaniz (1996), ya que las alteraciones más frecuentemente observadas fueron: la úlcera duodenal, úlcera gástrica y esofagitis, y con mayor frecuencia se relacionaron con la presencia de *H. pylori*, pero si guardan similitud con los resultados de Pichardo (2004), quien reportó que los hallazgos clínicos más frecuentes, fueron en orden descendente inflamación (61%), úlcera (23%) y atrofia (4%). La discrepancia podría deberse a que un gran número de pacientes en el presente estudio reportaban una patología benigna, y en un elevado porcentaje no se describieron sus hallazgos endoscópicos en la hoja de solicitud de biopsia.^{12,39}

Por otro lado Lamps (2009), reporta que existe pobre correlación de los hallazgos endoscópicos y la presencia y severidad de los hallazgos histológicos en pacientes con gastritis; los cambios en la mucosa son inespecíficos como: eritema, mucosa granular, patrón vascular anormal. Aspectos a tener en cuenta retomando el hecho de que la

mayoría de pacientes en el presente estudio correspondían a una patología inflamatoria.⁴⁵

Con respecto al sitio anatómico de la lesión y de obtención de la muestra (Tabla 5 y 6), fue el antro, seguido de antro y cuerpo los más frecuentes encontrados. Estos datos están en concordancia con otras series: En el estudio de Roa (1994), la mayoría de las muestras procedían de la mucosa antral; en el estudio de Pichardo (2004) el 92% de las muestras procedían del antro. La OMS (2000) destaca la necesidad de tomar muestras de estas regiones anatómicas, dado que el cáncer gástrico es más frecuente debajo del cardias, datos similares son aportados por Pinto de Sousa (2002) y Turkkan (2009), en este último todas las muestras examinadas provenían de antro y cuerpo.
5,9,12,46,47

En cuanto a la frecuencia de hallazgos histopatológicos en la población estudiada (Tabla 7), existía evidencia de inflamación aguda en (72.3%) y de inflamación crónica en (97,8%). Según Roa (1994), el tipo de inflamación que más frecuentemente se encontró es la crónica en un 63%.

La importancia de estudiar la presencia de inflamación radica en parte por la asociación según Matysiak (2006), entre inflamación y cáncer gástrico que data desde la época de Virchow, quien en 1963 propuso que el cáncer gástrico se originaba del sitio de inflamación crónica, aspecto que en la actualidad es reconocido, sin embargo, los mecanismos están poco claros. La inflamación crónica genera estrés oxidativo y producción de leucocitos y otras células fagocíticas, generando especies de oxígeno reactivo lo que incrementa el riesgo de mutaciones en las células proliferantes.^{9,48}

Según Farinati (2008), el cáncer gástrico se origina en sitios de infección e inflamación crónica y este “microambiente tumoral” donde las células inflamatorias se acumulan es un participante indispensable en el proceso del desarrollo del cáncer, existiendo un vínculo entre inflamación dependiente de *H. pylori*, produciendo radicales libres, daño del ADN y eventos moleculares que inician los cambios preneoplásicos y neoplásicos. Odze (2009), refiere que la infiltración de la mucosa con linfocitos y células plasmáticas es característica de la gastritis por *H. pylori*.^{1,49}

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

En la inflamación aguda, el término “gastritis activa” se usa para indicar que hay un estímulo sostenido de mediadores inflamatorios. En Estados Unidos la infiltración neutrofílica del epitelio es más comúnmente debida a gastritis por *H. pylori*, pero muchas otras infecciones o condiciones inflamatorias por ejemplo Sífilis y Enfermedad de Crohn pueden causar infiltración neutrofílica. Si un número suficiente de biopsias es examinada, los neutrófilos son detectados virtualmente en todos los individuos infectados por *H. pylori*, en efecto la evaluación de la intensidad del infiltrado neutrofílico es útil para diferenciar los tipos de gastritis, la fase activa de gastritis por *H. pylori* puede revelar una intensidad moderada a severa de neutrófilos.⁴⁹

Otro hallazgo examinado fue la atrofia, que estaba presente en (35%), y de ellos (57.5%) presentaba atrofia moderada. Odze (2009) afirma que la atrofia gástrica es definida como una pérdida de glándulas gástricas, es un hallazgo histológico no es una entidad nosológica, una vez que la mucosa gástrica es dañada independientemente de la etiología esta puede regenerarse a lo normal (restitución), o sufrir un cambio reparativo adaptativo, en este último las glándulas nativas son reemplazadas por fibroblastos y matriz extracelular con pérdida de epitelio funcional. Esta se observa en más de la mitad de pacientes infectados por *H. pylori*, afectando en mayor frecuencia antro e incisura angular (Zhang, 2005).^{49,50}

Según Matysiak (2006), la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal son precursores histológicos bien conocidos del adenocarcinoma de tipo intestinal en el estómago distal.⁴⁸

En relación a la frecuencia de diagnóstico anatomopatológico (Tabla 8), en la población estudiada, se agruparon en no neoplasias y neoplasias. Dentro de la categoría no neoplasias la más común fue la gastritis por *H. pylori*, según Pichardo (2004), el *H. pylori* se encontró en el 37% de los pacientes estudiados, en cambio Klaus (2002), afirma que existe una elevada prevalencia de esta infección en distintos estudios en los que se afirma que la gastritis asociada a *H. pylori* y gastritis química-reactiva son las entidades más frecuentes.^{12,51}

En la categoría de neoplasias se encontró que todos correspondían a adenocarcinomas; siendo el subtipo intestinal el más frecuente. Estos datos se corresponden con los tipos histológicos referidos (OMS) que reporta que la mayoría de los cánceres gástricos son adenocarcinomas (95%), en concordancia con los esquemas de clasificación más usados, la mayoría de los casos estudiados fueron reportados usando nomenclatura de la clasificación de Laurén, la cual junto con la de la OMS es la que presenta mayor aceptación y, por tanto son más ampliamente usadas.²⁶

La clasificación de Laurén divide al adenocarcinoma gástrico en intestinal y difuso, del 85-90% de los casos de cáncer de estómago pueden situarse en esta categoría, el adenocarcinoma de tipo intestinal constituye aproximadamente el 60% de los adenocarcinomas, en poblaciones de alto riesgo, datos que guardan similitud con los resultados del presente estudio.⁵

En la categoría de neoplasias, cabe destacar que el tipo histológico de adenocarcinoma predominante fue el de tipo intestinal y 12/15 pacientes, datos que guardan similitud con los reportados por Pinto de Sousa (2002), en el que el tipo histológico más frecuente es el de tipo intestinal con un 54%, seguido del carcinoma difuso (25%) y según Araujo (2006), el 60% de los adenocarcinomas son de tipo intestinal y el 39% son difusos.^{46,52}

Al comparar los síntomas y signos de acuerdo a diagnósticos histopatológicos (Tabla 9), entre aquellos que presentaban neoplasias malignas y que fueron diagnosticados como adenocarcinoma de tipo intestinal (n=15), las manifestaciones más comunes fueron pérdida de peso y epigastralgia. El Colegio Americano de Cirujanos en una revisión de 18,265 casos de cáncer de estómago caracterizó la sintomatología del carcinoma gástrico avanzado revelando que las manifestaciones más comunes eran: pérdida de peso (61,6%) y dolor abdominal (51,6%), datos similares a los observados en el presente estudio.⁵

Entre aquellos de la categoría no neoplasias los que fueron diagnosticados como gastritis por *H. pylori* (n=50), manifestaron más frecuentemente epigastralgia y dispepsia. Según Fenoglio (2000), los pacientes con gastritis por *H. pylori* se presentan

con dispepsia, dolor epigástrico, náuseas, vómitos y sangrado gastrointestinal, aunque muchos son asintomáticos, por lo que estos resultados se corresponden a los encontrados en el presente estudio.⁵

Al analizar las características demográficas según diagnóstico histopatológico (Tabla 10), entre los pacientes con diagnóstico en la categoría neoplasias (n=22), aquellos con adenocarcinoma de tipo intestinal, eran en su mayoría del sexo masculino, procedían del área rural y tenían 56 años o más.

Lauren y Jarvi (1965), identificaron dos tipos histológicos principales con características distintas, el de tipo intestinal y el difuso. El primero predomina en personas de mayor edad, mayoritariamente en el sexo masculino y es más frecuente en zonas de alto riesgo.

Entre los pacientes con adenocarcinoma difuso (n=5), la mayoría eran del sexo masculino; procedían del área rural y tenían 56 años o más. De acuerdo a otros estudios el carcinoma difuso se presenta en individuos más jóvenes la proporción entre hombres y mujeres es similar y es más frecuente en zonas de bajo riesgo.

El cáncer gástrico alcanza su pico de incidencia en la séptima década de la vida y extremadamente raro antes de los 40 años.²⁶ En un estudio de la prevalencia de *H. pylori* en cáncer y lesiones precancerosas en pacientes con dispepsia reveló una edad media de 52 años y el 59% eran mujeres.⁵³

Entre los pacientes que no evidenciaron una neoplasia (n=72), se observó que entre aquellos con diagnóstico de gastritis por *H. pylori* (n=50), la mayoría eran del sexo femenino, procedían del área urbana y tenían 56 años o más. En el estudio de Alaniz (1996) un 46% de pacientes fue positivo para *H. pylori* y el grupo más afectado fue el de 66-75 años, ambos datos guardan semejanza con los resultados del presente estudio, no así los datos reportados por Suárez (1996), en los que si bien es cierto había una prevalencia similar de pacientes con sintomatología de dispepsia mostrando un cultivo (+) para *H. pylori* (52%), afectaba más frecuentemente a pacientes en las edades de 31-45 (33%). El comportamiento de la gastritis por *H. pylori* respecto a la edad varía en

diferentes series, ya que la edad promedio encontrada en otros estudios refiere que es de 36.3 +/- 11.5 y 42.9 +/- 12.8 en mujeres y hombres, respectivamente. ^{11,39,54}

Se examinó la frecuencia de hallazgos histológicos según diagnóstico anatomopatológico (Tabla 11), la que a su vez se clasificó en grados, en lo concerniente a la categoría de neoplasias (Tabla 12) entre los casos de adenocarcinoma tipo intestinal, la mayoría presentaban inflamación crónica severa, todos presentaban inflamación aguda de intensidad moderada, se observó atrofia moderada, y predominaba la metaplasia intestinal completa. Entre los pacientes con adenocarcinoma de tipo difuso predominaba la inflamación aguda moderada, la atrofia y la metaplasia intestinal incompleta.

Según Araújo-Filho (2006) entre los pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado la gastritis crónica se encontró en el 95% de los casos y la atrofia de la mucosa estaba presente en el 64% de casos, aspectos que muestran la correlación entre lesiones precursoras y adenocarcinoma invasor, que estadísticamente se refleja en el hecho de que los pacientes con gastritis crónica atrófica tienen 16 veces más riesgo de desarrollar un cáncer de estómago. ^{52,55}

Craanen (1994), demostró que los cambios de la mucosa atrófica están presentes en un 90.3% de pacientes con cáncer gástrico de tipo intestinal. ⁵⁰ Aunque la forma incompleta de metaplasia intestinal ha sido asociada con un incremento en el riesgo de cáncer gástrico, la aplicación práctica de definir el tipo preciso de metaplasia está limitado al hecho de que la mayoría de los pacientes contienen una mezcla de ambos tipos de metaplasia, cuando áreas extensas de la mucosa son muestreadas. ⁴⁹

Los grados de atrofia glandular de la mucosa y de metaplasia intestinal son significativamente mayores en cáncer gástrico, en relación a úlceras y gastritis. ⁵⁰ Estos datos guardan semejanza con los encontrados en este estudio, mostrando de nuevo la relación entre estos hallazgos y la presencia de neoplasia e infección por *H. pylori*, en especial el tipo intestinal de adenocarcinoma que se asocia frecuentemente con estos cambios.

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

Entre los pacientes de la categoría no neoplásicas (Tabla 13) en la categoría de gastritis por *H. pylori* (n=50), 50% presentaban inflamación crónica severa; el 50% presentaban inflamación aguda de intensidad moderada, la atrofia estaba ausente en el 70% de los casos y la metaplasia intestinal estaba presente en el 24% de casos y el 20% presentaban metaplasia intestinal incompleta.

Al analizar el comportamiento del tipo de metaplasia intestinal en relación a los diagnósticos anatomopatológico, (Tabla 12 y 13) se observó que del total de casos con metaplasia de tipo incompleta (n=16), la mayoría correspondían a pacientes con gastritis por *H. pylori* y entre los pacientes con metaplasia intestinal de tipo completa (n=15), (80%), correspondían al diagnóstico de adenocarcinoma tipo intestinal.

Los resultados del presente estudio se corresponden con los referidos en otras casuísticas en los que se observa una relación directa entre la gastritis por *H. pylori* y la presencia de infiltrado de células inflamatorias mononucleares ($p < 0.01$). Según Turkkan (2009), la frecuencia de los hallazgos histológicos en muestras obtenidas del antro revelan que la inflamación crónica era en su mayoría de tipo moderada a intensa, la actividad neutrofílica era predominantemente moderada a intensa, la metaplasia intestinal generalmente estaba ausente y la densidad de *H. pylori* fue predominantemente moderada.⁴⁷

Turkkan (2009), afirma además que los síntomas tienden a ser más intensos entre pacientes con inflamación crónica leve o moderada y en aquellos sin actividad neutrofílica, estos hallazgos sugieren que el grado de inflamación asociada a *H. pylori* puede modificar el sensorio de neuronas aferentes modificando función-estructura de los receptores aferentes viscerales. Estos receptores, pueden ser normalmente sensibilizados bajo condiciones de inflamación, lo cual puede causar hipersensibilidad visceral, por lo que puede haber una relación inversa entre severidad de inflamación y síntomas de dispepsia,⁴⁷ por lo que se justifica el establecer el grado en que estos hallazgos se expresan.

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

La metaplasia intestinal puede desarrollarse en una variedad de contextos patológicos, pero su presencia es casi siempre indicativa de una gastritis atrófica en forma de gastritis crónica.

La infección a largo plazo por *H.pylori* conduce a atrofia glandular, lo que conlleva a declinación gradual de la secreción ácida y se encuentran en más de la mitad de los pacientes *H. pylori*-positivos, pero es remarcablemente inusual en los pacientes *H. pylori*-negativos.^{49,50,56}

Los datos del presente estudio son similares a una serie en que la prevalencia ajustada para la edad de gastritis atrófica es de 42,75 y 38,15 en hombres y mujeres, respectivamente y la metaplasia intestinal fue de 42,5 y 32,7 % para hombres y mujeres respectivamente. Los sujetos con infección por *H.pylori* muestran una prevalencia más alta de metaplasia intestinal.⁵⁷

En relación al diagnóstico anatomopatológico y número de folículos linfoides (Tabla 14) se observó que en la categoría de neoplasias entre los pacientes con adenocarcinoma de tipo intestinal (n=15) (33%) se observaron tres folículos linfoides y en la categoría de no neoplásicas los pacientes con gastritis por *H. pylori* (n=50) en un 30% mostraban un folículo linfoide.

Los folículos linfoides antrales pueden ser muy prominentes especialmente en niños, los agregados linfoides representan una respuesta inmune a la bacteria⁵, sin embargo, este hallazgo ha sido evaluado en otros grupos de edad y se ha revelado su asociación con entidades ligadas a la infección por *H. pylori*, tal es el estudio de Shiotani (2007), en el que se encontró que la nodularidad antral estaba presente en 2/3 de los pacientes (+) para *H. pylori*.⁵⁸

La gastritis nodular se puede dividir en difusa y no difusa, el tipo difusa predominantemente afecta a mujeres. La severidad de la inflamación no se corresponde usualmente con el número de microorganismos.⁵

Por su parte Odze (2009) reporta que los agregados linfoides con centros germinales (folículos), son extremadamente raros en adultos con mucosa gástrica normal, negativa para *H. pylori*.⁴⁹

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

Al evaluar la inmunotinción anti- *H. pylori* y el origen de la muestra (Tabla 15), se observó que entre los pacientes con diagnóstico de gastritis por *H. pylori* (n=50), se encontró inmunotinción (+) en (70%), cuya muestra se obtuvo del antro. En los pacientes con diagnóstico de gastritis (NOS) (n=19), se encontró inmunotinción (+) en 5 pacientes, de ellos (40%), la muestra se obtuvo del antro.

Entre los pacientes con adenocarcinoma de tipo intestinal (n=15), se encontró inmunotinción (+) para *H. pylori* en (80%), y entre ellos el sitio más frecuente fue el antro: (33,3%).

La tinción inmunohistoquímica es más específica que la tinción histoquímica y prueba del aliento juntas, para la detección de infección por *H. pylori*. Y según Araujo-Filho (2006) su prevalencia oscila entre el 20-90% en adultos.⁵²

Aunque la necesidad de tinciones especiales en el diagnóstico de la infección permanece controversial, la mayoría de autores están de acuerdo en que es necesaria, particularmente si la infección está en parches, se observa metaplasia intestinal o en pacientes que han recibido tratamiento previo, tinciones útiles incluyen: Giemsa, Diff-Quick, Warthin-Starry, Genta, y la inmunotinción, la cual ha ganado popularidad debido a la facilidad de identificación y la especificidad.^{5,42,43} Según Klaus (2002), la inmunotinción resulta de mucha utilidad en aquellos casos en los que se encuentra una gastritis crónica activa, pero no se identifican los microorganismos.^{51,59}

En relación a la expresión de *H. pylori* mediante inmunohistoquímica (Tabla 16), fue (+) en el 72,3% de pacientes, siendo de densidad moderada (66,1%), el subtipo predominante. En relación a la inmunotinción para *H. pylori*, densidad de la bacteria y diagnóstico histopatológico, se observó que entre los pacientes con adenocarcinoma de tipo intestinal, un 80% reveló inmunotinción positiva, predominando la densidad moderada.

Entre los que presentaban adenocarcinoma difuso (60%), mostraron inmunotinción (-). Entre los pacientes con gastritis por *H. pylori*, se observó inmunotinción (+) en el 92% de ellos y en el 68%, la densidad fue moderada.

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

La prevalencia de infecciones por *H.pylori* en adultos oscila de menos del 15% en algunas poblaciones hasta virtualmente el 100% en áreas menos desarrolladas, la prevalencia puede ser tan alta como 75% a la edad de 25 años. En los países en desarrollo las personas se infectan a una edad mucho más temprana en la vida respecto a los países desarrollados, su prevalencia se correlaciona con estado socioeconómico bajo y la infección puede afectar a varios miembros de una misma familia, sobre todo cuando hay condiciones de hacinamiento.⁵

Los datos del presente estudio se corresponden con tasa de prevalencia elevada en pacientes adultos, tanto en adenocarcinoma como en pacientes con otras patologías gástricas.

En el estudio de Camorlinga *et al* (2008), se analizó la prevalencia de *H. pylori* y se demostró su presencia en el 41% de los pacientes que padecían cáncer gástrico.⁶⁰ En el presente estudio la tasa de prevalencia de infección por *H.pylori* en pacientes con adenocarcinoma gástrico fue de 68.1%. Entre los pacientes de la categoría no neoplásicas la prevalencia fue de 73.6%. El calculo de la razón de prevalencia para la infección por *H. pylori* entre pacientes con adenocarcinoma gástrico y grupo no neoplásia fue de 92.5%. En su conjunto estos valores reflejan una prevalencia alta, pero que se corresponde con observada en otros países subdesarrollados.

XII-CONCLUSIONES

- En relación a los datos demográficos de la población de estudio encontramos que en general existe discrepancia en lo que respecta a la edad promedio de la población respecto a lo referido en otros estudios , pero no se observa diferencia en cuanto al sexo predominante y el origen de los pacientes ya que provenían en su mayoría del área urbana. La sintomatología predominante fue dispepsia y epigastralgia que también se corresponde con otras casuísticas a nivel nacional. Los hallazgos clínicos relevantes fueron gastritis y lesión exofítica lo que coincide con patrones macroscópicos frecuentes descritos en la literatura.
- Los pacientes con adenocarcinoma de tipo intestinal presentaban inflamación crónica severa, inflamación aguda de intensidad moderada, atrofia moderada y predominó la metaplasia intestinal incompleta. En los pacientes del grupo no neoplasias, la atrofia estaba presente sólo en 30% de los casos. Los valores de parámetros como: inflamación aguda y crónica, tipos de metaplasia intestinal, densidad de *H. pylori* en relación a diagnósticos histopatológicos fueron estadísticamente significativos.
- Existe una elevada tasa de prevalencia de infección por *H. pylori* que resultó ser de 68.1% entre pacientes con adenocarcinoma gástrico, existiendo una diferencia significativa en la prevalencia de la infección al comparar los tipo intestinal y difuso.
- Entre los pacientes del grupo de referencia, la prevalencia fue de 73.6% con lo que la hipótesis del estudio se comprueba y el calculo de la razón de prevalencia para la infección por *H. pylori* entre pacientes con adenocarcinoma gástrico y grupo de referencia por *H. pylori* reveló un 92.5%.

XIII-RECOMENDACIONES:

A las autoridades del Ministerio de salud :

- Instaurar la técnica de inmunohistoquímica para que se aplique a casos que tengan indicación para la misma, tales como: pacientes en los que existe gastritis con actividad, pero que la tinción de rutina no revele su presencia, metaplasia intestinal extensa, antecedentes de uso de fármacos como inhibidores de bombas de protones, en los que la morfología de la bacteria cambia a un aspecto cocoide y se puede dificultar su observación mediante técnicas de rutina.
- Suministro de equipos y capacitación del personal para monitoreo de cepas de *H.pylori* prevalentes en nuestro medio, en especial, determinar la presencia de cepas carcinogénicas, aspecto que es muy importante para medir el verdadero impacto de la bacteria en la génesis del cáncer.

Al personal de salud:

- Mejorar la comunicación interdisciplinaria, incluyendo los datos mínimos necesarios en la hoja de solicitud de estudio histopatológico, en especial hallazgos clínicos y transquirúrgicos que soporten la impresión diagnóstica clínica.

XIV.BIBLIOGRAFÍA:

1. Farinati F, Cardin R, Cassaro M, Bortolami M, Nitti D, Tieppo Ch, Zaninotto G, *et al.* *Helicobacter pylori*, inflammation, oxidative damage and gastric cancer :a morphological, biological and molecular pathway. *European Journal of Cancer Prevention*, 2008; **17**(3):195-200.
2. Parsonett J, Friedman GD, Chyou P, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med.*1991; **17**; 325(16):1127-31.
3. Eurogast Study Group. An International association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; **341**: 1359-1362.
4. Conchillo JM, Houban G, de Bruine A, Stockbruggar R. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal type gastric Carcinoma?. *Eur J. Cancer Prev.* 2001; **10**: 307-312.
5. Fenoglio- Preiser C.M, Amy E. Noffsinger, Stemmermann Grant N, Lantz Patrick E, Isaacson Peter G. *Gastrointestinal Pathology. An Atlas and Text*, 3rd ed 2008.
6. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hatlori T, Leandro G, Lewin K, *et al.* Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J. Surg. Pathol.* 2000; **24**: 167-176.
7. Masanori H. *Helicobacter pylori* Cag A-a bacterial intruder conspiring gastric carcinogenesis. *Int. J. Cancer.* 2006; **119**, 1217-1223.
8. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process— First American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res.*1992; **15** ;52(24):6735-40.
9. Roa Traña E. *Helicobacter pylori* asociado a patologías de la mucosa gástrica. Tesis, UNAN-LEON 1994.

10. Flores B, Gonzalez K. Seroprevalencia de *Helicobacter pylori* en niños de 4 a 15 años de edad que asistieron al laboratorio del Centor de Salud Mántica Berio, León. Tesis UNAN-LEON 2006.
11. Suarez S, Rosales C. Picado I. Aislamiento del *Helicobacter pylori* en pacientes asintomáticos sometidos a estudios endoscópicos en el Hospital escuela Oscar Danilo Rosales .Tesis UNAN-LEON 1996.
12. Pichardo V. Correlación endoscópica histopatológica de especímenes de mucosa gástrica enviados al Departamento de Patología del HEODRA. Tesis UNAN- LEON 2004.
13. Misra V, Misra SP, Singh MK, Singh PA, Dwivedi M. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastric cancer. *Indian J. Pathol Microbiol* 2007 **50** (4): 702-7.
14. Hamilton S, Aaltonen L. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. 2000; WHO.Vol. 2.p.39-41.
15. Parkin MD, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J. Cancer* 2001; **37**: S4-S66.
16. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scoular R, Miller A, Reeve AE. E-cadherine germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998 **392**; 402-5.
17. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Pérez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J. Med* 1991; **325**: 1132-6.
18. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacy AR, Wald N, Sitas F Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer : evidence from a prospective investigation. *Br Med J.* 1991; **302**: 1302-5.
19. Honda S, Fujioka T, Tokieda M, Satoh R, Nishizono A, Nasu M. Development of *Helicobacter pylori* induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998; **58**: 4255-9.

20. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998 **115**: 642-48.
21. Vemara N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yanaguchi S, Yakamido M, Taniyama K, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; **345**: 784-9.
22. Shiao YH, Bovo D, Guido M, Capella C, Cassaro M, Busatto G, *et al.* Microsatellite instability and/or loss of heterozygosity in young gastric cancer patients in Italy *Int. J. Cancer.* 1999; **2**; 82(1): 59-62.
23. Rugge M, Busatto G, Cassaro M, Shiao YH, Russo V, Leandro G, *et al.* Patients, younger than 40 years with gastric carcinoma. *Helicobacter pylori* genotype and associated gastritis phenotype. *Cancer* 1999; **15**;85(12):2506-11.
24. Palli D. Gastric carcinogenesis dietary factors. *Eur J. Gastroenterol Hepatol* 1994; **6**: 1076-7082.
25. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter pylori* in Schistosomes, liver flukes, and *Helicobacter pylori*: views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon.15-22.February 1994 *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Hum.* 1994; **60**: 177-240.
26. Lacobuzio-Donahue Ch A, Montgomery E.A. .Gastrointestinal and liver pathology. non neoplastic disorders of the stomach. Ed Churchill Livingstone 2005; p.66-79.
27. Loren L, Lewin DN, Naritoku W, Cohen H. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *American Society of Gastrointestinal Endoscopy.* 1997; Vol. **45**, No 6.pp 1-6.
28. Brouwn KE, Peura DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993; **22**: 105-15.
29. Kanada R, Uchida T, Tsukamoto Y, Nguyen LT, Hijiya N, Matsuura K, *et al*, Genotyping of the Cag A gene of *Helicobacter Pylori* on immunohistochemistry

- with East Asian Cag A –specific antibody . *Pathology International*. 2008; Vol **58**(4):218-225.
30. Immunohistochemical detection of *Helicobacter* (1) histopathology. Consultado (02/02/09) Disponible en URL <http://commons.wikimedia.org/wiki/File>.
31. Orhan D, Kalel G, Saltik-Temizel IN, Demir H, Bulun A, Karaagaoglu E, Caglar M. Immunohistochemical detection of *Helicobacter pylori* infection in gastric biopsies of urea breath test-positive and –negative pediatric patients. 2008; **50** (1) : 34-9.
32. Advantages and limitations of diagnostic methods for *H. pylori* infection. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; **27**:380-90.
33. Peek RM, Thompson SA, Atherton JC, Blaser MJ, Miller GG. Expression of a novel ulcer-associated *Helicobacter pylori* gene, ice A following adherence to gastric epithelial cells. *Gastroenterology* 1996; **110**: A225.
34. Valmaseda Pérez T, Gisbert P. J, Pajares García J.M. Diferencias geográficas y papel del gen *cag A* en las enfermedades gastroduodenales asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2001; Vol. **93**: 471-475.
35. Endoh Y, Tamura G, Motoyama T, Ajioka Y, Watanabe H. Well-differentiated adenocarcinoma mimicking complete-type intestinal metaplasia in the stomach. *Hum Pathol* 1999; **30**: 826-832.
36. Nishikura K, Watanabe H. Gastric microcarcinoma. Its histopathological characteristics In: Progress in Gastric Cancer Research 1997, Siewert JR, Roder JD (eds), Monduzzi Editore: Bologna, Italy. (1997) *Am J Gastroenterol*. 1999; **94**(12):3455-9.
37. Rosai J. Ackermans. Surgical Pathology. 8th ed. Vol 2. p.616-653.
38. Genta RM, Robason G, Graham D (Baylor in Houston, at VA center there). simultaneous visualization of *Helicobacter pylori* and gastric morphology: a new stain. *Human Pathology*. 1994; **25**(3):221-6.

39. Alaníz A. Implementación del cultivo como método diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con sintomatología dispéptica. Tesis UNAN-LEON 1996.
40. OMS. Resumen estrategia de cooperación, 2006. Citado 25 de Enero 2011, Disponible en URL: <http://www.who.int/gho/countries/nic.pdf>
41. Erzin Y, Koksall V, Altun S, Dobrucali A, Aslan M, Erdamar M., *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* vacA, cagA, cagE, iceA, babA2 Genotypes and Correlation with Clinical Outcome in Turkish patients with dyspepsia. *Journal compilation Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter* 2006; **11**: 574-580.
42. Krogfelt K.A, Lehours P and Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter* 2005; (Suppl. I), **10**:5-13.
43. Dzierzanowska-Fangrat K, Lehours P, Mégraud F and Dzierzanowska D. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. Blackwell Publishing Ltd, *Helicobacter* 2006; (Suppl. 1) **11**: 6-13.
44. Frenck RW Jr, Fathy HM, Sherif M, Mohran Z, El Mohammedy H, Francis W, *et al.* Sensitivity and specificity of various test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in Egyptian children. *Pediatrics Official Journal of the American Academy of Pediatrics* 2006 **118**(4):1195-202.
45. Lamps L.W. *Surgical Pathology of the Gastrointestinal System: Bacterial, Fungal, Viral and Parasitic Infections* 2009. Springer.
46. Pinto-de-Sousa J, David L, Almeida R, Leitão D, Preto JR, Seixas M, Pimenta A. c-erb B-2 expression is associated with tumor location and venous invasion and influences survival of patients with gastric carcinoma. *Int J Surg Pathol.*2002; **4**:247-56.
47. Turkkan E, Uslan I, Acarturk G, Topak N, Kahraman A, Husniye Dilek F *et al.* Does *Helicobacter pylori* induced inflammation of gastric mucosa determine the severity of symptoms in functional dyspepsia?. *J Gastroenterol* 2009; **44**: 66-70.
48. Matysiak-Budnik T, Mégraud F. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *European Journal of Cancer* 2006; **42**; 708-716.

49. D. Odze R, Goldblum J.R. Surgical Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. 2009. 2nd ed.
50. Zhang C, Yamada N, Wu YL, Wen M, Matsuhisa T, Matsukura N. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. *World J. Gastroenterol* 2005; **11** (6): 791-796.
51. Klaus F.R. Shiller, Cockel R, Hunt R.H, Warren B.F. Atlas of Gastrointestinal Endoscopy and Related Pathology. 2002. 2nd ed. Blackwell, Science Ltd.
52. Araújo-Filho, et al. Prevalence *Helicobacter pylori* infection in advanced gastric carcinoma. *Arq Gastroenterol* 2006; v.43- No 4-out/dez.
53. Muller LB, Fagundes RB, Morales CC, Rampazzo A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer precursor lesions in patients with dyspepsia, *Arq Gastroenterol* 2007; **44**(2):93-8.
54. Tanko MN, Manasseh AN, Echejoh GO, Mandong BM, Malu AO, Okeke EN, Ladep N, Agaba EI. Relation between *Helicobacter pylori*, inflammatory (neutrophil) activity, chronic gastritis, gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Niger J Clin Pract.* 2008; **11**(3):270-4.
55. Kradin, Richard L. Diagnostic Pathology of Infectious Disease. Saunders, Elsevier. 2010. 1st ed. p.115-155.
56. Underwood JCE, editor. General and Systematic Pathology, Edinburgh: Churchill Livingstone 2004 4th ed, p.374-76.
57. Hyun Ja Kim, Bo Youl Choi, Tae Joon Byun, Chang Soo Eun, Kyu Sang Song, Yong Sung Kim, Dong Soo Han The Prevalence of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia according to Gender, Age and *Helicobacter pylori*. Infection in a Rural Population. *J Prev Med Public Health* 2008; **41**(6):373-379.
58. Shiotani A, Uedo N, Lishi H, Tatsuta M, Ishiguro S, Nakae Y, Kamada T, Haruma K, Merchant JL. Re-expression of sonic hedgehog and reduction of CDX2 after *Helicobacter pylori* eradication prior to incomplete intestinal metaplasia. *Int J Cancer* .2007; **121**:1182-9.

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

59. Parkman, HP. Gastroenterology clinics of North America. Elsevier Saunders, Filadelfia. Gastroenterol Clin N Am 2010; 36: xiii-xiv.
60. Serrano A, Hernández M.C, De la Garza Salazar.J y Herrera.L.A *Helicobacter pylori* y Cáncer Gástrico. *Cancerología* 2009; 4: 193-204.

ANEXOS

Anexo 1

Protocolo Inmunohistoquímica

1. Desparafinar e hidratar en agua destilada.
2. Bloquear la actividad de peroxidasa endógena con solución de peróxido de Hidrógeno –metanol al 3% durante 30 minutos.
3. Enjuage en agua destilada (2x), 1 minuto cada cambio.
4. Colocar en PBS (Solución de fosfato estabilizadora) ,durante dos minutos.
5. Colocar en suero normal de misma especie animal en el que el anticuerpo puente es producido,durante 30 minutos.
6. Colocar anticuerpo primario durante 30 minutos.
7. Enjuage en PBS.
8. Colocar en solución biotinilada del anticuerpo secundario ,durante 30 minutos.
9. Enjuage en PBS.
10. Colocar en complejo avidina –Biotina ,30 minutos.
11. Enjuage en PBS.
12. Colocar en sustrato de Diaminobencidina,10 minutos.
13. Enjuage en PBS y luego en agua destilada.
14. Teñir con Hematoxilina de Mayer durante 5 minutos.
15. Lavar con agua tibia durante 10 minutos.
16. Deshidratar y aclarar.
17. Montar con un medio resinoso.

Anexo 2

Criterios para clasificar inflamación

Inflamación aguda: Enfocar el microscopio a 40X en el área con mayor concentración de células inflamatorias:

Polimorfonucleares

Ausente	No se observó polimorfonucleares (PMN)
Leve	1-5 PMN
Moderada	6-10 PMN
Severa	>10 PMN

Inflamación crónica: Al examinar en 40X excluyendo folículos linfoides.

Componente linfohistiocitario:

Ausente	No expansión celular.
Leve	Expansión más de 10 células mononucleares por encima de lo normal.
Moderada	10-20 células por encima de lo normal.
Marcada	Más de 20 células

Anexo 3

Ficha de recolección de Datos:

Nombre:

Número de laboratorio:

Edad: años

Sexo:

1. masculino : 2. Femenino:

Procedencia: 1. Urbana 2. rural

Cuadro Clínico:

1. Pirosis

8. Dispepsia

2. Pérdida de peso

9. Dolor CSD

3. Palidez

10. Anorexia

4. Signos de obstrucción

11. Diarrea

5. Anemia

12. Hematemesis

6. Epigastralgia

13. Melena

7. Náuseas

14. Vómitos

15. Disfagia

16. Distensión

Procedimiento realizado:

1. Endoscopia digestiva alta:

2. Gastrectomía:

Hallazgos en la obtención de la muestra:

1. Úlcera: 2. Edema:
3. Lesión exofítica: 4. Gastritis nodular:
5. Lesión aplanada: 6. Erosión:

Sitio anatómico de la lesión:

1. Cardías:
2. Fondo:
3. Cuerpo:
4. Antro:
5. antro y cuerpo
6. antro y fondo
7. antro y cardias
8. antro, cuerpo y cardias

Origen de la muestra:

1. Cardías:
2. Fondo:
3. Cuerpo:
4. Antro:
5. antro y cardias
6. antro y fondo
7. antro y cuerpo
8. cuerpo, cardias y antro

Histopatología:

Inflamación Aguda: 1.SI: 0.NO:

1. Ausente : 2. Leve: 3. Moderada: 4. Severa:

Crónica:

1. Ausente : 2. Leve 3. Moderada: 4. Severa:

Número de folículos linfoides

Prevalencia de Helicobacter pylori mediante inmunohistoquímica...

Atrofia: 1.SI: 0. NO:

1. Leve

2. Moderada:

3. Severa:

Diagnóstico anatomopatológico:

1. Gastritis por Helicobacter:

2. Gastritis(NOS):

3. Gastritis por H.pylori y úlcera péptica

4. Adenocarcinoma (NOS):

5. Adenocarcinoma Difuso:

6. Adenocarcinoma Intestinal:

7. Adenocarcinoma pobremente diferenciado

8. Gastritis por H. pylori y displasia leve focal

9. Mucosa normal

Metaplasia Intestinal:

1.SI : 0.NO:

1. Completa:

2. Incompleta:

Densidad Helicobacter: 1. leve :

2. Moderada:

3. Intensa:

4. Ausente:

Inmunotinción para Helicobacter pylori:

1. Positivo:

2. Negativo: