

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**El envejecimiento y la infección con *Helicobacter Pylori* en el desarrollo  
de Gastritis Crónica Atrófica: una lesión premaligna**

**Carlos Andrés Castillo Albán**

Tesis de grado presentada como requisito para la obtención del título de  
Médico

Quito

Marzo de 2006

**Universidad San Francisco de Quito  
Colegio de Ciencias de la Salud**

**HOJA DE APROBACION DE TESIS**

**El envejecimiento y la infección con *Helicobacter Pylori* en el desarrollo  
de Gastritis Crónica Atrófica: una lesión premaligna**

Carlos Andrés Castillo Albán

Carlos Castillo Flamaín, Doctor .....  
Director de la Tesis

Carlos Castillo F., Doctor .....  
Miembro del Comité de Tesis

Marcelo Placencia, Doctor .....  
Miembro del Comité de Tesis

Mauricio Espinel, Doctor .....  
Miembro del Comité de Tesis

Enrique Noboa, Doctor .....  
Decano del Colegio de  
Ciencias de la Salud

Quito, marzo de 2006

**©Derechos de autor  
Carlos Andrés Castillo Albán  
2006**

## RESUMEN

La infección por *Helicobacter Pylori* (Hp) ha sido relacionada con varias patologías gastro duodenales: gastritis aguda y crónica, úlcera gástrica y duodenal, adenocarcinoma gástrico (ACG) y el linfoma MALT. Si bien la patogenia de ACG es multifactorial, se ha implicado a la gastritis crónica atrófica (GCA) como una lesión pre-neoplásica y numerosos estudios han relacionado a la infección crónica por Hp como una causa directa en el desarrollo de GCA. Otros estudios relacionan al envejecimiento por si solo como causa de GCA. Este estudio plantea la hipótesis de si el envejecimiento por si solo o asociado a la infección por Hp aumenta el riesgo de GCA. Se estudiaron 306 pacientes estratificados en tres grupos de edad. El análisis de los resultados demuestran que la GCA aumenta con la edad la infección por Hp es más frecuente entre los 31 y 60 años. Los efectos de la edad agrupada con la presencia de GCA es 2.2 veces más probable entre los pacientes con Hp que en aquellos sin ese factor. La probabilidad de sufrir GCA es 2.8 veces más alto entre los 31 y 60 años. No se ha establecido en varios estudios si la eliminación del Hp en todos los pacientes disminuye la prevalencia de ACG y es costo beneficio. Excepto en los pacientes con patología ulcerosa y MALT donde la erradicación es recomendada, en el resto de la población con Hp positivo deberían tratarse solo aquellos con GCA establecida.

## ABSTRACT

*Helicobacter Pylori* (Hp) infection has been linked to many gastroduodenal pathologies: acute or chronic gastritis, gastric or duodenal ulcer, gastric adenocarcinoma (GAC) and gastric lymphoma (MALT). It is well known that the etiology of GAC is multifactorial. Chronic atrophic (CAG) has been implicated in the pathology process as a pre-neoplastic lesion. Numerous studies have demonstrated that aging by itself causes CAG. The purpose of this investigation is to study if aging or CAG by themselves or together increases the risk of developing CAG. The study was done on 306 patient stratified in three groups by age. The analysis shows that CAG increases with age. Hp infection is more common in the group between 31 and 60 years. Aging and CAG are 2.2 times more probable in the patients with Hp infection than in those who do not have the infection. The risk of having CAG is 2.8 times higher between 31 and 60 years of age. It has not been established if eliminating Hp infection in every patient lowers the prevalence of GAC or if is cost/beneficial. We should only treat patients that have Hp infection if they have been diagnosed with CAG. In the rest of the Hp infected population, it is recommended to eradicate it only in those who have ulcers or MALT type lymphoma.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>DERECHOS DE AUTOR.....</b>	iii
<b>RESUMEN.....</b>	iv
<b>ABSTRACT.....</b>	v
<b>TABLA DE CONTENIDOS.....</b>	vi
<b>LISTA DE TABLAS .....</b>	viii
<b>LISTA DE GRÁFICOS.....</b>	ix
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	1
<b>II. ANTECEDENTES.....</b>	1
<b>A. <i>Helicobacter Pylori</i>.....</b>	2
<b>B. Epidemiología.....</b>	3
<b>C. Transmisión.....</b>	4
<b>D. Reinfeción.....</b>	5
<b>E. Microbiología.....</b>	5
<b>F. Diagnóstico de infección con <i>Helicobacter Pylori</i>.....</b>	8
<b>G. Relación de <i>Helicobacter Pylori</i> con Gastritis Crónica Atrófica y cáncer gástrico.....</b>	10
<b>H. Relación de la Gastritis Atrófica con <i>Helicobacter Pylori</i>, la edad y el consumo de cigarrillos.....</b>	12
<b>III. METODOLOGÍA.....</b>	13
<b>A. Objetivos.....</b>	13
<b>B. Población de estudio.....</b>	13
<b>C. Variables.....</b>	14
<b>D. Hipótesis y diseño del estudio.....</b>	15
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	17

<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>21</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>22</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>24</b>
<b>Anexo A. Tablas.....</b>	<b>25</b>
<b>Anexo B. Figuras .....</b>	<b>35</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>44</b>

**LISTA DE TABLAS**

Tabla No. 1. Estadísticas generales de la edad	26
Tabla No. 2. Población en grupos de edad y sexo	27
Tabla No. 3. Estadísticos etéreos en los grupos de edad	28
Tabla No. 4. Distribución de la Atrofia Gástrica según el grupo de edad	29
Tabla No. 5. Distribución de <i>Helicobacter Pylori</i> según el grupo de edad	30
Tabla No. 6. Relaciones generales de la Atrofia Gástrica con la presencia de <i>Helicobacter Pylori</i>	31
Tabla No. 7. Estadísticas de la edad comparativos con y sin Atrofia Gástrica	32
Tabla No. 8. Efectos de la edad agrupada con la presencia de Atrofia Gástrica condicionada a <i>Helicobacter Pylori</i> .	33
Tabla No. 9. Estadísticos de prueba para las probabilidades de asociación entre <i>Helicobacter Pylori</i> y Atrofia Gástrica condicionada a los grupos de edad.	34



## LISTA DE FIGURAS

Figura No. 1: Cuartiles de la edad por sexos (N 306, varones 157, mujeres 149)	36
Figura No. 2: Distribución general de la edad	37
Figura No. 3: Distribución etárea por sexos N 306 en quinquenios	38
Figura No. 4: Variación de los cuartiles de la edad en cada grupo etéreo distinguiendo en cada caso si hay o no Atrofia Gástrica	39
Figura No. 5: Cuartiles de la edad según exista <i>Helicobacter Pylori</i> o no y agrupándolos según tramos de edad	40
Figura No. 6: Proporción de Atrofia Gástrica según haya presencia o ausencia de <i>Helicobacter Pylori</i> .	41
Figura No. 7: Representación de las tres subpoblaciones de la tabla 7 con el objeto de ilustrar las diferencias de la edad según haya presencia o ausencia de Atrofia Gástrica.	42
Figura No. 8: Proporciones de Atrofia Gástrica según la exposición a <i>Helicobacter</i> <i>Pylori</i> y condicionadas a los grupos de edad.	43

## I. INTRODUCCIÓN

Las últimas décadas han significado para las Ciencias Médicas el desarrollo de nuevos conocimientos y han causado un enorme impacto en el manejo de múltiples enfermedades.

Una importante variedad de artículos de investigación, de revisión así como textos han sido publicados acerca del *Helicobacter Pylori* y su relación con varias enfermedades gastroduodenales. Algunas de ellas, como la gastritis y la enfermedad ácido-péptica han sido explicadas en su etiopatogenia con más claridad; sin embargo otras patologías como el cáncer gástrico, si bien epidemiológicamente tiene una relación directa con el *Helicobacter Pylori*, pero la verdadera patogenia no está totalmente definida.

La gastritis crónica atrófica, considerada como un paso previo al desarrollo del adenocarcinoma gástrico ha estado ligada desde hace décadas con el envejecimiento y recientemente con el *Helicobacter Pylori*. Es de nuestro interés investigar esta relación y si el envejecimiento y la infección son factores de riesgo independientes o si tienen mutua influencia.

## II. ANTECEDENTES

Desde hace 23 años, en 1982, cuando Marshall y Warren aislaron y cultivaron en biopsias gástricas a un bacilo al que llamaron *Campylobacter pyloridis* por sus cualidades bioquímicas y que luego de la identificación de que poseía un genoma diferente al género *Campylobacter*, se lo clasificó como *Helicobacter Pylori* (1), mucho se ha explicado sobre la fisiopatología de las enfermedades gástricas como la gastritis crónica, úlcera péptica o dispepsia. Así también se han realizado avances significativos en el tratamiento de las

mismas. Desde entonces se ha estudiado a esta bacteria y su relación con patologías gástricas incluidas el adenocarcinoma y el linfoma gástrico. En varios estudios se ha descrito que la infección con *Helicobacter Pylori* se asocia al desarrollo de gastritis crónica atrófica, patología que es un precursor conocido del carcinoma gástrico (36). En 1994 la “Internacional Agency for Cancer Research (IACR)” le declaró al *Helicobacter Pylori* como un carcinógeno humano del grupo I para el carcinoma gástrico (2). También hay evidencia de que la continua estimulación al tejido linfoide gástrico producido por una gastritis crónica por *Helicobacter Pylori* está relacionada al desarrollo de linfoma gástrico.

En innumerables estudios se ha investigado al envejecimiento como un factor de riesgo, tanto independiente como añadido a la infección con *Helicobacter Pylori*, para el desarrollo de gastritis crónica atrófica y esta patología como precursora de carcinoma gástrico (19,20). Este estudio se realizará para analizar el efecto del envejecimiento y de la infección con *Helicobacter Pylori* en el desarrollo de gastritis crónica atrófica, un conocido precursor de carcinoma gástrico.

### ***A. Helicobacter Pylori***

Es una bacteria gram-negativa, en forma de un bacilo espiral. Es microaerofílica y mide 3.5 micras de largo y 0.5 micras de ancho. Bioquímicamente a este organismo se lo clasifica como catalasa positivo, oxidasa positivo y ureasa positivo. La enzima ureasa parece que es vital para su ciclo de vida. Clínicamente esta enzima también es importante ya que es la base de varias pruebas diagnósticas.

## **B. Epidemiología**

La infección gástrica con *Helicobacter Pylori* es la infección bacteriana crónica más común en humanos [3,4]. La infección se ha demostrado en todas las edades. Se ha estimado que el 50% de la población mundial está afectada. La infección es más común y adquirida más temprano en edad en países en vías de desarrollo, comparados con países industrializados [4]. En estos últimos la evidencia serológica muestra que es rara la infección antes de los 10 años pero la prevalencia de ésta aumenta en un 10% entre los 18 y 30 años y en un 50% en los mayores a 60 años [4]. En países en vías de desarrollo, la infección más comúnmente ocurre en la niñez, generalmente antes de los 10 años, aumentando el porcentaje de infección con la edad [4,7].

La prevalencia en estos países, incluido el Ecuador, es de alrededor del 70% para los 50 años. A pesar de que la prevalencia de infección con *Helicobacter pylori* aumenta con la edad, la evidencia epidemiológica muestra que es más importante la infección que ocurre en la niñez. La evidencia epidemiológica ahora nos indica que la mayoría de infecciones son adquiridas en la niñez, inclusive en los países desarrollados [4].

La infección parece ser más común en las razas negras e hispanas en comparación con los blancos. El nivel socioeconómico bajo es también un factor que favorece la infección [5,6]. Factores como densidad poblacional, número de hijos, disponibilidad de agua favorecen la infección. Esto se ha demostrado en países que han tenido una mejoría económica, han tenido también paralelamente una disminución de la prevalencia de infección con *Helicobacter pylori*, por ejemplo en Japón, en donde del 70 al 80% de personas que nacieron antes de 1950 están infectadas, a comparación del 45% de los que nacieron entre

1950 y 1960 y del 25% de los que nacieron entre 1960 y 1970 [8]. Por tanto parece ser que es más importante que es más importante la infección en la niñez que en la vida adulta.

No hay evidencia concluyente de que haya susceptibilidad hereditaria hacia la infección con *Helicobacter Pylori*. La mayor prevalencia de infección entre hispanos y negros no se ha explicado enteramente por factores socioeconómicos [6]. En estudios en gemelos, se ha visto que gemelos monozigotos criados en hogares diferentes tienen mayor concordancia de infección que gemelos dizigotos criados aparte [9,10]. Pero, gemelos monozigotos criados juntos tienen mayor concordancia que los mismos criados aparte. Por lo tanto, si existe una susceptibilidad hereditaria a la infección dada por la mayor expresión de receptores a *Helicobacter pylori* en células gástricas, teniendo el medio ambiente en que se vive en la niñez juega un rol fundamental en la infección. (10)

### **C. Transmisión**

No se sabe con certeza el modo de transmisión [3,11]. La transmisión persona a persona, sea fecal-oral o oral-oral es la más probable [11]. El principal reservorio de la bacteria son los humanos aunque también ha sido aislado en gatos y primates. En países en desarrollo el agua contaminada parece ser la principal fuente de contagio. La bacteria se mantiene viable en el agua por varios días y en estudios utilizando la reacción en cadena de la polimerasa, se ha encontrado evidencia de la bacteria en agua pública de zonas endémicas [12]. Se ha aislado también a la bacteria desde restos fecales de niños en África, lo que indica que la infección fecal-oral es también posible [13]. La evidencia epidemiológica de que familiares de personas infectadas tienen más posibilidades de infección, favorece el modo de transmisión persona a persona [14].

## **D. Reinfeción**

Es inusual que ocurra reinfeción con *Helicobacter Pylori* después de que se ha realizado un tratamiento satisfactorio. Si existe recurrencia generalmente es por una reactivación de la infección anterior más que por reinfeción. En adultos ésta ocurre en menos del 2% de personas al año [15]. Esto se puede explicar al observar resultados de estudios epidemiológicos que favorecen al criterio de que en la niñez ocurre la mayor cantidad de infecciones como ya se detalló. Además este hecho nos sugiere que puede existir una inmunidad adquirida después de la infección primaria.

Se ha propuesto que las tasas de reinfeción pudieran ser más altas en niños, en países en desarrollo, como el Ecuador, y en personas de recursos socioeconómicos bajos. Contrario a esto, en un estudio conducido en China se encontró que las tasas de reinfeción eran comparables a las reportadas por estudios en países desarrollados (21). Además en un reporte se publicó que las tasas de reinfeción en niños mayores de cinco años eran del 2%, sin importar el estado socioeconómico (22), datos similares a los obtenidos por los primeros investigadores que anularían la hipótesis última y se sumarían al concepto de que las tasas de reinfeción son bajas.

## **E. Microbiología**

Esta bacteria tiene habilidades únicas para colonizar el epitelio gástrico. La ureasa, que constituye el 5% del total del peso proteico bacteriano, hidroliza a la urea que se encuentra en la luz gástrica para formar amonio y bicarbonato. Este último le permite neutralizar el pH ácido de los fluidos gástricos y formar un halo protector con pH neutro a su alrededor permitiéndole su movilización, adherencia y penetración a la mucosa gástrica. El amonio

por si solo puede causar daño a la mucosa gástrica. Además la ureasa es antigénica, por lo que activa una respuesta inflamatoria, por lo que indirectamente produce daño a la mucosa.

Esta bacteria posee también otras enzimas. Tiene fosfolipasas que alteran a los fosfolípidos de la barrera mucosa gástrica, dañando su integridad y cambiando la permeabilidad y tensión de superficie de la mucosa. Además cambian la lecitina al compuesto tóxico lisolecitina que produce daño al epitelio (26). Otra enzima, la catalasa bacteriana, es antioxidante y le protege contra productos tóxicos secretados por los neutrófilos (26).

La bacteria también posee un canal de urea que permite un movimiento interno de esta para mantener un pH favorable mediante el ciclo explicado antes. Sus flagelos, enzimas mucolíticas y su forma en espiral le permiten penetrar la capa de moco hacia el epitelio de la superficie gástrica. Después, el *Helicobacter Pylori* se une a las células del epitelio gástrico mediante un receptor específico. En este proceso, adhesinas que se encuentran en la superficie de la bacteria se unen a sus receptores específicos que están en la superficie celular [16].

Algunos factores del huésped pueden modular esta adhesión, por ejemplo algunos individuos pueden expresar más cantidad de receptores o éstos pueden ser más específicos. Hay alguna evidencia de que el grupo de Lewis de antígenos sanguíneos pudieran mediar en esta adhesión (24) aunque también han existido reportes de investigaciones con conclusiones contrarias (25). Por lo tanto el rol de los antígenos de Lewis no está claro. En el sitio de la adhesión, proteínas bacterianas, codificadas por genes que se encuentran en una región del genoma de la bacteria, la “isla patogénica asociada a Cag”, abren canales en

las células epiteliales a las que la bacteria está unida y permiten el contacto directo entre la bacteria y el citoplasma (23).

Entre las diferentes cepas de *Helicobacter Pylori*, existen diferencias que pueden estar relacionadas a diferentes virulencias entre éstas y al diferente daño tisular que causan. La principal y más estudiada de esas diferencias es la expresión de la citotoxina VacA (vacuolating cytotoxin). Esta citotoxina se comporta como un transportador de urea hacia el interior de la célula epitelial, favoreciendo de esa manera la supervivencia de la bacteria y su virulencia (27). VacA interactúa con un receptor tipo tirosina fosfatasa en la superficie de las células epiteliales (28). Todas las cepas de la bacteria tienen al gen de VacA en su genoma, la diferencia entre cepas está en que solo las que tienen y expresan al gen CagA (cytotoxic-associated gene A), co-expresan el de VacA (29). De entre las bacterias que expresan VacA, algunas expresan diferentes alelos de ésta, variando así aún más la diferencia de toxicidad entre cepas. CagA no es citotóxica y otra función, además de ser necesaria para la expresión de VacA, no se conoce (30). CagA es antigénica y produce anticuerpos que se pueden medir (30). Por lo tanto las cepas que expresan tanto CagA como VacA, producen más inflamación y daño celular. Existen otros dos genes en el genoma de la bacteria llamados en conjunto CagE (antes llamados picA y picB) que son co-transcriptos junto con CagA (29,31). Estos genes también juegan un papel en la diferente toxicidad entre cepas. Por ejemplo el producto del gen picB, induce la secreción de citosina, sobre todo IL-8, por parte del epitelio (29,31), aumentando así la cascada inflamatoria y el daño tisular.

La mayor toxicidad de las cepas que son CagA positivas también se ha demostrado clínicamente. Entre 85 a 100% de los pacientes con úlceras duodenales están infectados



con cepas CagA+, comparado con el 30 a 60% de los que no desarrollan úlcera péptica (32). Los pacientes infectados con cepas CagA+ no solo están más relacionados al desarrollo de úlceras pépticas, sino también de lesiones precancerosas. En un estudio se encontró que 122 de 155 pacientes infectados con *Helicobacter Pylori*, el 79%, estaban infectados con cepas CagA+. Entre estos CagA+, eran marcadamente superiores los índices de gastritis, metaplasia y atrofia gástrica (33).

### **F. Diagnóstico de infección con *Helicobacter Pylori***

La infección con *Helicobacter Pylori* se puede diagnosticar con métodos invasivos y métodos no invasivos. La elección del método depende de la situación clínica en la que se va a emplearlos. Los métodos no invasivos incluyen: pruebas serológicas, la prueba de antígeno fecal y la prueba de urea en el aliento.

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos tipo IgG contra *Helicobacter pylori*. Estas pueden ser realizadas dentro del consultorio médico o en un laboratorio clínico. Las pruebas de serología en el consultorio se pueden realizar utilizando sangre total o procesando ésta para obtener suero y hacer la prueba basándose en este último. La sensibilidad, especificidad y costo aproximado del primero son 67 – 88%, 75 – 91% y 10 a 30 dólares respectivamente. La sensibilidad, especificidad y costo de la serología en el consultorio realizada en suero es 88 – 94%, 74 – 88% y 10 a 30 dólares respectivamente (17). La prueba de serología realizada en un laboratorio clínico se hace utilizando la técnica de ELISA. La sensibilidad, especificidad y costo de ésta son 86 – 94%, 78 – 95% y entre 30 a 100 dólares respectivamente (17). Estas pruebas detectan anticuerpos IgG contra *Helicobacter Pylori*, por lo tanto son pruebas indirectas para la detección de infección. En la clínica se emplea en el diagnóstico previo al tratamiento. Su uso está limitado para el

seguimiento posterior al tratamiento. Además la sensibilidad y especificidad es menor a las otras pruebas, tanto invasivas como las otras no invasivas.

La prueba de urea en el aliento se basa en que existe una gran cantidad de actividad de la ureasa bacteriana en el estómago. Detecta cualitativamente si existe una cierta cantidad de urea en el aliento. Su sensibilidad es 88 – 95%, la especificidad es de 88 – 98% y su costo aproximado varía de acuerdo al método que se utilice: si se utiliza carbono 13 el costo va de 250 a 350 dólares y si se utiliza carbono 14 el costo va de 20 a 65 dólares (17). Esta prueba está indicada tanto para el diagnóstico inicial como para el seguimiento posterior al tratamiento siempre que sea realizado cuatro semanas después de terminado el mismo.

Una alternativa para la prueba de urea en el aliento es la detección de antígenos fecales. La sensibilidad es de 86 – 94%, tiene una especificidad de 86 – 95% y un costo aproximado de 60 dólares (17). Esta prueba se la puede utilizar para el seguimiento del tratamiento de erradicación siempre y cuando se la realice un período de ocho semanas posterior al mismo.

Las pruebas invasivas son: la prueba de ureasa en una biopsia antral, la prueba de histología en biopsias gástricas y el cultivo. Estas son invasivas porque se necesitan de una biopsia gástrica y ésta se la obtiene realizando una endoscopia digestiva alta. La prueba de ureasa en biopsia tiene una sensibilidad de 88 – 95% y una especificidad de 95 – 100%. Su costo aproximado es de 6 a 20 dólares más el costo de la endoscopia (17). Cuando se ha realizado la endoscopia por cualquiera de las indicaciones clínicas pertinentes, la prueba indicada es ésta, por su bajo costo, su relativa rapidez y sus altas sensibilidad y especificidad (34). Si es negativa se puede realizar el análisis histológico de la biopsia donde directamente se visualizará al bacilo luego de una tinción con el método de Giemsa,

hematoxilina-eosina o con tinciones de plata. La histología tiene una sensibilidad de 93 – 96%, una especificidad de 98 – 99% y un costo aproximado de 60 a 250 dólares más la endoscopia (17). El cultivo de *Helicobacter pylori* y la sensibilidad a los antibióticos no se realizan rutinariamente, su uso está indicado solo cuando ha fallado el tratamiento de segunda línea. Su sensibilidad es de 90 – 99%, su especificidad de 100% y su costo de 150 dólares (17).

### **G. Relación de *Helicobacter Pylori* con Gastritis Crónica Atrófica y cáncer gástrico**

El cáncer gástrico es la segunda causa de muerte relacionada al cáncer en el mundo (35). Topográficamente se lo puede clasificar en: cáncer de la unión gastroesofágica, cáncer gástrico proximal y cáncer gástrico distal (del cuerpo y antro). Histológicamente el 90% de los tumores gástricos son de tipo adenocarcinoma, éste puede ser intestinal o difuso. El resto se compone de linfoma No-Hodgkin y del tipo leiomioma. Existe un modelo de los cambios que ocurren en la mucosa gástrica en la carcinogénesis del adenocarcinoma gástrico, esta secuencia ha sido descrita solo para el de tipo intestinal. Este modelo es: gastritis superficial, seguida de Gastritis Crónica Atrófica, el siguiente paso es metaplasia intestinal, luego displasia y finalmente carcinoma (36).

Se ha descrito en varios reportes que la infección con *Helicobacter pylori* puede causar gastritis activa y Gastritis Crónica Atrófica. Siendo estos pasos tempranos en el modelo de carcinogénesis descrito antes. Existen varios reportes publicados que relacionan al *Helicobacter Pylori* con cáncer gástrico (37). Se ha aislado a esta bacteria en la mucosa sana de estómagos con cáncer o con lesiones precancerígenas como Gastritis Crónica Atrófica con o sin metaplasia intestinal (38). En un modelo animal, *Helicobacter pylori*

indujo a la formación de carcinoma gástrico (39). Varios estudios epidemiológicos han demostrado una relación entre la seropositividad para *Helicobacter pylori* y carcinoma gástrico. El estudio EUROGAST, que se compuso de 17 poblaciones de 13 países diferentes, entre estos Japón, Estados Unidos y varios europeos, demostró un incremento de 6 veces en el riesgo de cáncer gástrico en poblaciones infectadas con la bacteria comparadas con poblaciones no infectadas (40). Similares resultados se han encontrado en otros estudios. Hay un estudio prospectivo realizado en Japón que incluyó a 1526 personas de las cuales 1246 estaban infectadas. A todos los pacientes se les realizó una endoscopia con biopsia al inicio, al año y a los tres años. Durante un promedio de seguimiento de 7.8 años, 36 pacientes desarrollaron cáncer gástrico (2.9%), todos los cuales estaban infectados con la bacteria (41).

Se ha mencionado que las personas infectadas con las cepas de *Helicobacter pylori* que expresan la isla patogénica CagA, están en mayor riesgo de daño celular y enfermedades asociadas a la infección. Esto por la mayor activación de la cascada de inflamación, sobre todo por la sobre expresión de IL-8 y además por una directa interacción entre proteínas bacterianas, sobre todo la producida por CagA, y el citoplasma de las células epiteliales gracias a transportadores y puentes que permiten esta interacción. Por el incremento de la magnitud de la cascada inflamatoria debido a la presencia de proteínas relacionadas a CagA, hay una mayor cantidad de metabolitos tóxicos para el ADN de la célula epitelial, como radicales libres derivados de neutrófilos y de polimorfonucleares. Estos además de la interacción que hay entre diferentes proteínas bacterianas y el citoplasma celular por la adhesión y el mecanismo de comunicación ya descritos. Debido a estas interacciones, las células del epitelio gástrico sufren mutaciones en el ADN por lo que se induce a la apoptosis de éstas. La atrofia glandular que existe en la gastritis crónica se puede explicar

por este mecanismo de apoptosis. El mecanismo exacto por el cual la bacteria produce apoptosis no se conoce. Existen teorías de que la bacteria induce a la apoptosis celular mediante mecanismos directos e indirectos. En el último parece que el aumento en la concentración de citocina proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, sensibilizan al epitelio para que responda de esta manera. Se ha propuesto que una de las maneras en que la bacteria directamente induce a la apoptosis celular, es que la bacteria aumenta la expresión del ligando para la proteína Fas, y a través de esta ocurre una cascada que termina con la apoptosis (42).

## **H. Relación de la gastritis atrófica con *Helicobacter pylori*, la edad y el consumo de cigarrillos**

La edad y el cigarrillo son factores conocidos como promotores en el desarrollo de gastritis crónica atrófica. Varios estudios demuestran las relaciones entre la infección por *Helicobacter Pylori*, la edad, el cigarrillo y el desarrollo de gastritis crónica atrófica. Riesgos relativos independientes para el desarrollo de atrofia han sido calculados; grados de atrofia fueron significativamente más altos en pacientes con *Helicobacter Pylori* y se incrementa con la edad. Entre los infectados con *Helicobacter Pylori* grados de atrofia fueron más altos entre los fumadores entre edades medianas y altas. (18)

La gastritis crónica atrófica, que se define como la pérdida de tejido glandular especializado ha sido asociada con un riesgo relativo para desarrollar la forma intestinal de cáncer gástrico. La atrofia gástrica provoca una disminución en la producción de ácido clorhídrico, situación que predispone al sobrecrecimiento bacteriano (de microorganismos) diferentes al *Helicobacter Pylori*), al aumento de formación de nitrosaminas (conocido carcinogénico) y al aumento de la secreción de ácido ascórbico hacia la luz

gástrica. A su vez, los bajos niveles de ácido clorhídrico observados en la gastritis atrófica dan como resultado niveles aumentados de gastrina, un conocido factor de crecimiento y por consiguiente un posible factor de riesgo para el cáncer gástrico. (19)

En algunos individuos la gastritis superficial no atrófica por *Helicobacter Pylori* progresa con el tiempo hasta una gastritis atrófica, con incremento anual de la prevalencia del 1 al 3%. La velocidad con la que la gastritis crónica superficial desarrolla hacia una gastritis atrófica del antro, cuerpo y fondo varía ante diferentes situaciones clínicas. Los pacientes con úlcera duodenal casi nunca desarrollan gastritis atrófica del cuerpo y fondo gástrico, como consecuencia mantienen una secreción abundante de ácido. Por el contrario, los pacientes con úlcera gástrica progresan a gastritis atrófica. (20)

### **III. METODOLOGÍA**

#### **A. Objetivos**

Este estudio se realizó para analizar el efecto del envejecimiento y de la infección con *Helicobacter Pylori* en el desarrollo de gastritis crónica atrófica, un conocido precursor de carcinoma gástrico.

#### **B. Población de estudio**

La población universo estuvo constituida por los pacientes que acudieron al Servicio de Endoscopia del Hospital Metropolitano, en el período comprendido entre el 1° de mayo y el 31 de agosto del año 2005, y que cumplieron con los criterios de inclusión: Hombres y mujeres de entre 1 y 100 años, que firmen el consentimiento informado. Se estratificó en 3

grupos: 30 años o menores, 31 a 60 años y mayores de 60 años. Los criterios de exclusión fueron: tener antecedentes de cáncer gástrico o de gastrectomía total o subtotal, así como los pacientes que no acepten participar en el estudio. Se cumplieron con todas las normas éticas que correspondían de acuerdo al servicio que se prestó a cada paciente. Estos parámetros disminuyeron los sesgos de selección (43).

### **C. Variables**

La presencia o ausencia de gastritis crónica atrófica fue la variable dependiente. Se la midió mediante el estudio histológico de cinco muestras de biopsias gástricas (2 del antro, 1 de la incisura y 2 del cuerpo), obtenidas durante la endoscopia digestiva alta en cada uno de los pacientes. Los criterios histológicos de gastritis crónica atrófica fueron los especificados en la clasificación y graduación de Gastritis del Sistema de Sydney. (44) Las endoscopias y las tomas de muestras fueron realizadas por el mismo médico en todos los casos y el análisis de las biopsias fueron procesadas en el laboratorio de Patología del Hospital Metropolitano. Estas medidas disminuyeron las posibilidades de sesgos de medición (43). Según el sistema Sydney, la gastritis crónica atrófica puede tener diferentes grados: leve, moderada y severa; para efectos de este estudio se lo tomó solo como positivo o negativo por la presencia o ausencia de gastritis crónica atrófica en una de las muestras de biopsia.

Las variables independientes fueron el envejecimiento y la infección gástrica por *Helicobacter Pylori*, las dos han sido identificadas como factores de riesgo independientes para el desarrollo de gastritis crónica atrófica (2, 19 ,20). El envejecimiento se lo midió al recolectar los datos demográficos utilizando el cuestionario como es explicado en los métodos. Para el análisis se estratificó la edad en tres grupos: 30 años y menores, entre 31

y 60 años y más de 60 años. Estas mediciones tienen un mínimo riesgo de error ya que para medirla solo se necesita contestar la variable de edad del cuestionario que es proporcionado por el paciente. La infección con *Helicobacter Pylori* se la midió realizando tres pruebas diagnósticas: la histología, la prueba de ureasa y la serología. El análisis histológico de las biopsias gástricas que se tomaron al realizar la endoscopia digestiva alta, cuya sensibilidad está entre 93-96% y una especificidad de 98-99% (17). Es la prueba de oro para el diagnóstico de esta enfermedad. La prueba serológica se realizó por la detección de anticuerpos IgG en el suero de los pacientes mediante la prueba de ELISA con una sensibilidad de 86-94% y una especificidad de 78-95% (17). La tercera prueba que se efectuó fue la ureasa en la biopsia, que tiene una sensibilidad de 88-95% y una especificidad de 95-100% (17). La histología fue la prueba estándar para el diagnóstico de infección; cuando esta fue negativa se valoró la prueba de ureasa siempre y cuando la serología fue también positiva. Errores en la medición son improbables ya que se realizaron las pruebas diagnósticas con más alta sensibilidad y especificidad.

#### **D. Hipótesis y diseño del estudio**

La hipótesis propuesta es que el envejecimiento y la infección gástrica con *Helicobacter Pylori* tienen relación con el desarrollo de gastritis crónica atrófica. Para esto se utilizó un diseño de tipo corte transversal para analizar la incidencia de gastritis crónica atrófica en pacientes con infección con *Helicobacter Pylori*. Se analizó el efecto del envejecimiento al estratificar la edad de la población, esto nos permitió observar el efecto que la edad tiene por sí sola o añadida a la variable de infección. La infección fue comprobada inicialmente por el estudio histológico. Cuando éste fue positivo, se consideró la infección como positiva. Si éste fue negativo se tomó en cuenta la prueba de ureasa, si ésta fue negativa, el resultado fue negativo. Pero, si la histología fue negativa y la ureasa fue positiva, solo se



la tomó como positiva si la serología fue también positiva. Se escogieron estos tres métodos por su alta sensibilidad y especificidad y su bajo costo. Las biopsias también nos permitieron el diagnóstico de gastritis crónica atrófica mediante análisis histológico.

Todos los pacientes que acudieron a la Unidad de Gastroenterología del Hospital Metropolitano, que firmaron el consentimiento informado y estuvieron dentro de las edades descritas, entrarán al estudio. A todos se les realizó un cuestionario que incluía información demográfica, antecedentes médicos personales e información sobre uso de alcohol y cigarrillo. Este cuestionario siempre fue realizado por el mismo profesional, para disminuir los sesgos de observación. (43) Luego se realizó una esófago gastroduodenoscopia hecha por el mismo gastroenterólogo endoscopista. El tomó 6 biopsias, dos del antro, dos del cuerpo y una de la incisura para el estudio histopatológico y para el diagnóstico de infección con *Helicobacter Pylori*. La última biopsia fue para utilizada en la prueba de ureasa. Además se realizó la toma de una muestra de sangre venosa para el estudio serológico por la medición de anticuerpos IgG contra *Helicobacter Pylori*. Las muestras de las biopsias del cuerpo, antro e incisura, se enviaron al laboratorio de Patología del Hospital Metropolitano donde se realizó el estudio histológico para el diagnóstico de *Helicobacter Pylori* por la observación del bacilo con las tinciones de Hematoxilina – eosina y Giemsa, y además para diagnosticar gastritis crónica atrófica utilizando el Sistema de Sydney. La biopsia antral restante se colocó en el kit de detección de ureasa (clotest) para diagnóstico de infección con *Helicobacter Pylori* mediante la prueba de ureasa en la biopsia. El análisis histológico de las biopsias fue realizado por el laboratorio de Patología del Hospital Metropolitano. Los patólogos y técnicos del laboratorio no conocían de la realización del estudio. De la misma manera se envió al

laboratorio de Serología del Hospital Metropolitano la muestra de sangre para obtener los resultados serológicos para el diagnóstico de esta infección.

#### **IV. RESULTADOS**

Durante el período del estudio, fueron examinados 306 pacientes de 3 a 93 años de edad con promedio de  $46 \pm 17$  años, 157 varones y 149 mujeres. En la tabla 1 y figuras 1 a 3 se aprecian los estadísticos de la edad y la distribución específica de edad y sexo. En la tabla 2 se aprecia la distribución de cada grupo de edad por sexos (ver antes material y métodos) lo cual tiene  $\text{Chi}^2$  (Pearson) de 10.24, con nivel de confianza de 95% ( $\alpha$  de 0.05), GL de 2, con una significatividad de  $p < 0.006$ .

En la tabla 3 se presenta los estadísticos de la edad en cada grupo etáreo (1 a 30 años, 31 a 60 y mayores de 61 años) y en la tabla 4 la distribución de la atrofia gástrica (AG) en cada grupo de edad en donde se aprecia que 32,7% de los 306 tuvo AG pero que esa proporción fue casi el doble en el grupo de 31 a 60 años (57,1%).

En la figura 4 se aprecia la variación de la edad (cuartiles) según haya o no AG en cada grupo de edad pero no se aprecia disociaciones importantes según la presencia o ausencia de AG.

En el 49,4 % o sea en 151 del total, hubo *Helicobacter Pylori* (HP) definitivo lo cual se muestra en la tabla 5 con su distribución según cada grupo de edad; se observa que el mayor porcentaje es en el grupo de 31 a 60 años (56,8%) lo que casi duplica a los demás. En la figura 5 se ilustra la relación de la edad con la presencia o ausencia de HP.

En la tabla 6 y figura 6 se muestra las diferencias de probabilidad de padecer de AG según la presencia o ausencia de HP, con  $\text{Chi}^2$  (Pearson) de 9.515 (Yates de 8,78), nivel de confianza de 95% ( $\alpha$  de 0.05), GL de 1 y significatividad de  $p < 0.02$  (unilateral), Odds Ratio de 2,145 e intervalos de confianza de 1,315 a 3,497.

En la tabla 7 se muestra el análisis de  $t$  de Student para diferencia de la edad en los grupos con y sin AG. Para un nivel de confianza de 95%, la diferencia de la edad entre los grupos con y sin AG tiene un valor de  $p < 0.0001$  (valor observado de  $t = 5.697$ ).

Para apreciar mejor la distribución de la edad según la AG, se representa en la figura 7 la edad de cada individuo con clasificación semejante a la tabla previa lo cual es: grupo entero (Edad-total, N 306) y subgrupos de AG (Edad-Atrofia, n 100) y sin AG (Edad-NO atrofia, n 206).

En la tabla 8 se muestra la interacción posible de la edad agrupada con la asociación de HP y AG y en la tabla 9 se aprecia los valores de  $\text{Chi}^2$  para 95% de confianza y los Odds Ratio para cada estrato de análisis de la edad. Teniendo en cuenta los intervalos de confianza, la más clara y significativa asociación se da en el estrato medio de edad (31 a 60 años) bajo la condición de que exista HP.

En la figura 8 se representa las proporciones expresadas en la tabla 8.

## V. DISCUSIÓN

La prevalencia del *Helicobacter Pylori* varía de acuerdo con la edad, la clase socioeconómica y el país de origen. La infección suele adquirirse en la infancia; en los países en desarrollo los niños por lo general se infectan hacia los 10 años (45). En el

mundo desarrollado la infección no es frecuente en la infancia y toma importancia en la vida adulta. En un estudio en el Reino Unido (46) la prevalencia de la infección diagnosticada por anticuerpos IgG era del 5-6% entre los 6 y 10 años, aumentó a un 19% entre los 20 y 40 años y alcanzó su máximo de 49% a los 70 años.

En los Estados Unidos se observa una prevalencia del 40% hasta los 20 años y un aumento hasta el 80% a los 60 años. Los avances en el nivel socio-económico en negros e hispanos en los Estados Unidos quedaron bastante retrasados con respecto a los otros grupos y a la explicación de la prevalencia más elevada en estos grupos raciales. (47)

En nuestro estudio, la prevalencia global fue 49.3%; hasta los 30 años 36.7%, entre 31 y 60 años 56.8%. Sin embargo desciende al 37.5% en mayores de 60 años. La prevalencia global del 49.3% es significativamente menor a la reportada en otros países en desarrollo. Puede explicarse por la población estudiada. Fueron pacientes de un estrato socio-económico alto para nuestro medio. El descenso de la prevalencia en las edades más altas será discutido más tarde.

A pesar de que la infección crónica por *Helicobacter Pylori* es una de las más comunes en el ser humano, la historia natural de la infección sigue sin comprenderse totalmente. No se sabe con qué frecuencia la infección aguda se cura espontáneamente (48). La infección en adultos usualmente parecería durar toda la vida. La mayoría de los individuos infectados, presentan gastritis crónica activa, superficial, no atrófica, que suele ser asintomática, pero se puede asociar con úlcera duodenal. En algunos individuos la gastritis crónica superficial por *Helicobacter Pylori* progresa con el tiempo hasta una gastritis atrófica (49). A medida que avanza el grado de atrofia, la presencia de infección activa por *Helicobacter Pylori*

parece disminuir, quizás en función del desarrollo de metaplasma intestinal en la que rara vez aparece el *Helicobacter Pylori*. La hipoclorhidria en la gastritis atrófica también puede crear un ambiente hostil para el microorganismo. Podría explicar este fenómeno el hecho de que en nuestro estudio la prevalencia de *Helicobacter Pylori* en edades sobre los 60 años es menor.

El desarrollo de gastritis atrófica es probable que sea multifactorial. La edad es considerada como un factor de riesgo independiente (20), sin embargo entre los infectados con *Helicobacter Pylori* se observan grados más avanzados de gastritis atrófica (19) y se incrementan con la edad y con el consumo de cigarrillos. (18)

En nuestro estudio, el análisis independiente de la distribución de la gastritis atrófica según el grupo de edad, demuestra que de los 306 pacientes estudiados, 100 (32.7%) presentaron gastritis atrófica, distribuidos así: 13.3% entre 1 y 30 años, 31.6% entre 31 y 60 años y 57% en el grupo de más de 60 años, lo que indicaría en principio una relación lineal entre la edad y el riesgo de desarrollar gastritis atrófica.

Cuando se analiza las relaciones generales de la gastritis atrófica con la presencia de *Helicobacter Pylori* encontramos que el 41% de *Helicobacter Pylori* positivos tienen gastritis atrófica, versus 24.5% de *Helicobacter Pylori* negativos tienen gastritis atrófica. Por otro lado, el 58.9% de *Helicobacter Pylori* positivos no tienen gastritis atrófica versus el 75.5% de *Helicobacter Pylori* negativos no tienen gastritis atrófica. Si se analiza la interacción posible de la edad agrupada con la presencia de gastritis atrófica condicionada a *Helicobacter Pylori*, se encuentra que la más clara y significativa asociación se da en el estrato medio de edad (31 a 60 años). Queda por explicar el porqué en el grupo de más de

60 años disminuye la asociación del *Helicobacter Pylori* y la gastritis atrófica; es posible que si en este grupo se estudia el grado de atrofia y el desarrollo de metaplasma intestinal y la aclorhidria pueda explicarse la ausencia del *Helicobacter Pylori*.

El adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal tiene un proceso por pasos; se considera que hay una secuencia temporal de cambios pre-neoplásicos (36). La gastritis crónica atrófica inducida por *Helicobacter Pylori* es considerada como uno de los pasos y por consiguiente constituye una lesión de riesgo para el adenocarcinoma. Sin embargo el efecto de la erradicación del *Helicobacter Pylori* sobre el riesgo subsecuente de desarrollar cáncer gástrico no es claro (50). Deben realizarse estudios prospectivos para ver en qué momento la erradicación del *Helicobacter Pylori* evitaría el cáncer gástrico y si este enfoque es efectivo en función del costo-beneficio. En poblaciones como la nuestra, con alta prevalencia del *Helicobacter Pylori*, no es posible erradicar en todos los casos. Deben seleccionarse los pacientes de riesgo; deberían tratarse aquellos individuos con una demostración histológica de gastritis atrófica.

## **VI. CONCLUSIONES**

La prevalencia global del *Helicobacter Pylori* en la población estudiada fue del 49.3% que es menor a la reportada en varios informes de países en desarrollo. Esta diferencia puede explicarse en parte por el estrato socio-económico alto de los pacientes que acuden al Hospital Metropolitano.

La prevalencia del *Helicobacter Pylori* por estratos de edad es heterogénea, disminuye en el grupo de más edad. Es posible que la atrofia gástrica sea más severa en este grupo, la aclorhidria concomitante es hostil para el desarrollo y crecimiento de la bacteria.

Los valores centrales de la edad (media, mediana) son significativamente más altos en el grupo de pacientes con gastritis atrófica que en los que no la padecen.

La presencia de gastritis atrófica es 2.2 veces más probable entre los pacientes con *Helicobacter Pylori* que en aquellos sin ese factor.

La probabilidad de sufrir gastritis atrófica en la presencia de *Helicobacter Pylori* es influenciada por el grupo de edad del paciente, de tal suerte que en el grupo de 31 a 60 años es 2.8 veces más alta (Odds Ratio) con intervalos de confianza de probabilidad de 1.5 a 5.3. En los grupos de edad entre 1 y 30 años y más de 61 años, no hay un Odds Ratio significativo para padecer gastritis atrófica con o sin *Helicobacter Pylori*.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Es necesario realizar en nuestro medio, estudios multicéntricos, con poblaciones de diferentes condiciones socio-económicas y étnicas para establecer la prevalencia del *Helicobacter Pylori* en las diferentes poblaciones.

La disminución de la prevalencia de Gastritis Crónica Atrófica asociada a la infección por *Helicobacter Pylori* en pacientes de más de 61 años debe ser estudiada con investigaciones adicionales, aumentando el tamaño de la muestra y estableciendo la severidad de la Gastritis Crónica Atrófica según el sistema de Sydney.

La mayoría de pacientes infectados por *Helicobacter Pylori* no tendrán patologías asociadas, como úlcera péptica, gastritis o cáncer. Existe acuerdo en tratar los pacientes

con úlcera péptica, gástrica o duodenal, linfoma Malt y en aquellos con antecedentes familiares con cáncer gástrico. No está definido que la erradicación del *Helicobacter Pylori* en todos los pacientes disminuya la incidencia de Cáncer Gástrico, por lo mismo no es adecuado tratar a todos los pacientes *Helicobacter Pylori* positivos, ya que no es costo-efectivo.

La Gastritis Crónica Atrófica ha sido establecida como lesión pre-maligna. Los pacientes que tienen criterios para realizarse una endoscopia deben ser sometidos a biopsias para establecer la presencia o ausencia de Gastritis Crónica Atrófica, la presencia de este problema debe ser criterio para erradicar el *Helicobacter Pylori*.

En los pacientes que no tengan criterios para la realización de una endoscopia y biopsias, pero que otras pruebas, serología, ureasa, prueba respiratoria o identificación del antígeno del *Helicobacter Pylori* en heces sean positivos, deberían tratarse aquellos en que la determinación de los pepsinógenos I – II en suero estén disminuidos, posiblemente sean indicativos de atrofia del cuerpo gástrico. Esta relación debe ser motivo de un siguiente estudio de investigación.



## **ANEXOS**

## **Anexo A**

### **Tablas**

Tabla No. 1. Estadísticas generales de la edad

	<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>n</b>	<b>157</b>	<b>149</b>	<b>306</b>
<b>Media</b>	<b>47</b>	<b>45</b>	<b>46</b>
<b>Máximo</b>	<b>77</b>	<b>93</b>	<b>93</b>
<b>Mínimo</b>	<b>10</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>Desviac. Est.</b>	<b>15</b>	<b>19</b>	<b>17</b>
<b>Percentil 25</b>	<b>38</b>	<b>32</b>	<b>34</b>
<b>Percentil 50</b>	<b>48</b>	<b>46</b>	<b>47</b>
<b>Percentil 75</b>	<b>58</b>	<b>58</b>	<b>58</b>

Tabla No. 2. Población en grupos de edad y sexo

		<b>Sexo (codificado)</b>		
		<b>Varones</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Total</b>
<b>Edad agrupada</b>	<b>1-30 a</b>	<b>23</b>	<b>37</b>	<b>60</b>
	<b>31-60 a</b>	<b>111</b>	<b>79</b>	<b>190</b>
	<b>&gt;= 61 a</b>	<b>23</b>	<b>33</b>	<b>56</b>
	<b>Total</b>	<b>157</b>	<b>149</b>	<b>306</b>

Tabla No. 3. Estadísticos etéreos en los grupos de edad

	<b>Edad agrupada</b>			
	<b>1-30 años</b>	<b>31-60 años</b>	<b>&gt;= 61 años</b>	<b>Total</b>
<b>N</b>	60	190	56	306
<b>Media</b>	21	47	70	46
<b>Max</b>	30	60	93	93
<b>Min</b>	3	31	61	3
<b>Desviac estándar +/-</b>	7	8	7	17
<b>Percentil 25</b>	16	40	64	34
<b>Percentil 50</b>	24	47	69	47
<b>Percentil 75</b>	26	53	73	58

Tabla No. 4. Distribución de la Atrofia Gástrica, según el grupo de edad

Presencia de atrofia gástrica en biopsia		Edad agrupada			
		1-30 años	31-60 años	>= 61 años	Total
NO	n (%)	<b>52 (86,7%)</b>	<b>130 (68,4%)</b>	<b>24 (42,9%)</b>	<b>206 (67,3%)</b>
	Media	21	46	68	42
	St Desviac +/-	7	8	5	16
SI	n (%)	<b>8 (13,3%)</b>	<b>60 (31,6%)</b>	<b>32 (57,1%)</b>	<b>100 (32,7%)</b>
	Media	22	49	71	54
	St Desviac +/-	6	8	8	16
<b>TOTAL (%)</b>		<b>60 (100%)</b>	<b>190 (100%)</b>	<b>56 (100%)</b>	<b>306 (100%)</b>

Tabla No. 5. Distribución de *Helicobacter Pylori*, según el grupo de edad

Diagnóstico definitivo de HP		Edad agrupada			
		1-30 a	31-60 a	>= 61 a	Total
NO	N	38 (63,3%)	82 (43,2%)	35 (62,5%)	155 (50,7%)
	Media	20	47	70	46
	St Desviac +/-	7	8	8	19
SI	N	22 (36,7%)	108 (56,8%)	21 (37,5%)	151 (49,3%)
	Media	23	47	68	46
	St Desviac +/-	6	8	6	14
TOTAL (%)		60 (100%)	190 (100%)	56 (100%)	306 (100%)

Tabla No. 6. Relaciones generales de la Atrofia Gástrica con la presencia de *Helicobacter Pylori*.

<b>ATROFIA GÁSTRICA (AG)</b>	<b><i>HELICOBACTER PYLORI (HP)</i></b>		
	<b>Si</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>Si</b>	<b>62 (41,1%)</b>	<b>38 (24,5%)</b>	<b>100 (32,7%)</b>
<b>NO</b>	<b>89 (58,9%)</b>	<b>117 (75,5%)</b>	<b>206(67,3%)</b>
<b>Total</b>	<b>151 (100%)</b>	<b>155 (100%)</b>	<b>306(100%)</b>



Tabla No. 7. Estadísticos de la edad, comparativos en grupos con y sin Atrofia Gástrica

	<b>Total</b>	<b>Grupo con AG</b>	<b>Grupo sin AG</b>
<b>Número</b>	306	100	206
<b>Mínimo</b>	3	13	3
<b>Primer cuartil</b>	34	44	30
<b>Mediana</b>	47	54	43
<b>Tercer cuartil</b>	58	63	53
<b>Máximo</b>	93	93	81
<b>Rango</b>	90	80	78
<b>Media</b>	46	53	42
<b>Varianza de muestra</b>	284.2	255.2	257.6
<b>Desviación estándar muestral</b>	16.9	16.0	16.1
<b>IC: Límite inf de la media</b>	44.2	50.4	40.2
<b>IC: Límite sup de la media</b>	48.0	56.8	44.6

Tabla No. 8. Efectos de la edad agrupada con la presencia de Atrofia Gástrica condicionada a *Helicobacter Pylori*.

Edad agrupada	Atrofia gástrica				Total
	Si		No		
	Si-HP	No-HP	Si-HP	No-HP	
1-30 a	3	5	19	33	60
31-60 a	44	16	64	66	190
>= 61 a	15	17	6	18	56
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>38</b>	<b>89</b>	<b>117</b>	<b>306</b>

Tabla No. 9. Estadísticos de prueba para las probabilidades de asociación entre *Helicobacter Pylori* y Atrofia Gástrica condicionada a los grupos de edad.

<b>Edad</b> <b>Agrupada</b>	<b>Chi<sup>2</sup></b>		<b>Odds ratio</b>		
	<i>Valor</i>	<i>P</i>	<i>Valor</i>	<i>Límites</i>	
				<i>Inferior</i>	<i>Superior</i>
<b>1-30 años</b>	0.003	0.958	1.042	0.224	4.854
<b>31-60 años</b>	9.722	0.002	2.836	1.455	5.529
<b>&gt;= 61 años</b>	2.800	0.094	2.647	0.833	8.408
<b>Total</b>	9.515	0.002	2.145	1.315	3.497

## **Anexo B**

### **Figuras**

Figura No. 1. Cuartiles de la edad por sexos (N 306, varones 157, mujeres 149)

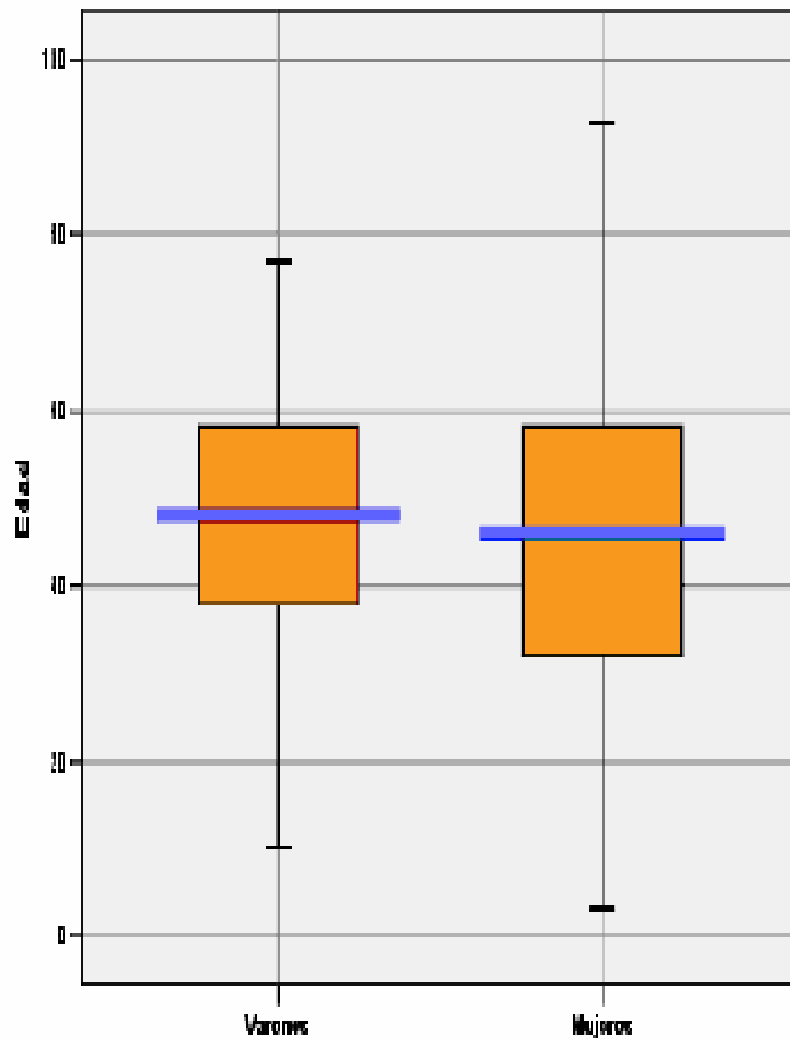


Figura No. 2. Distribución general de la edad

Se demuestra que la distribución se aproxima a la normal con los parámetros ya informados. (Ver tablas anteriores de promedio y desviación estándar).

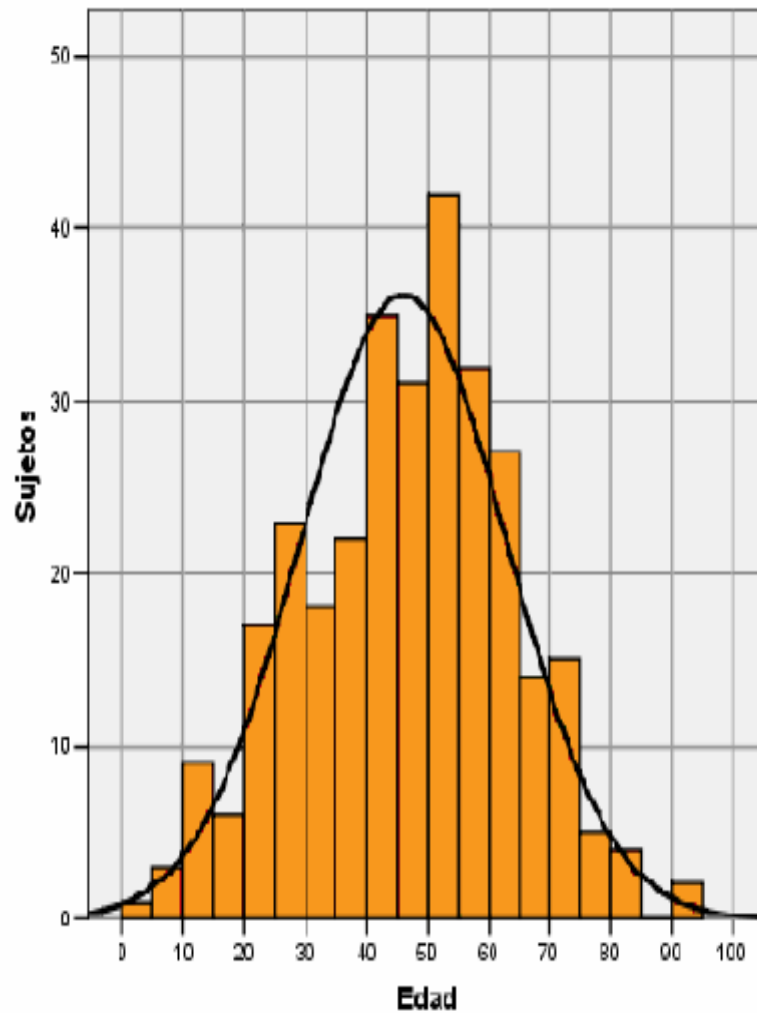


Figura No. 3. Distribución etárea por sexos, N 306 en quinquenios

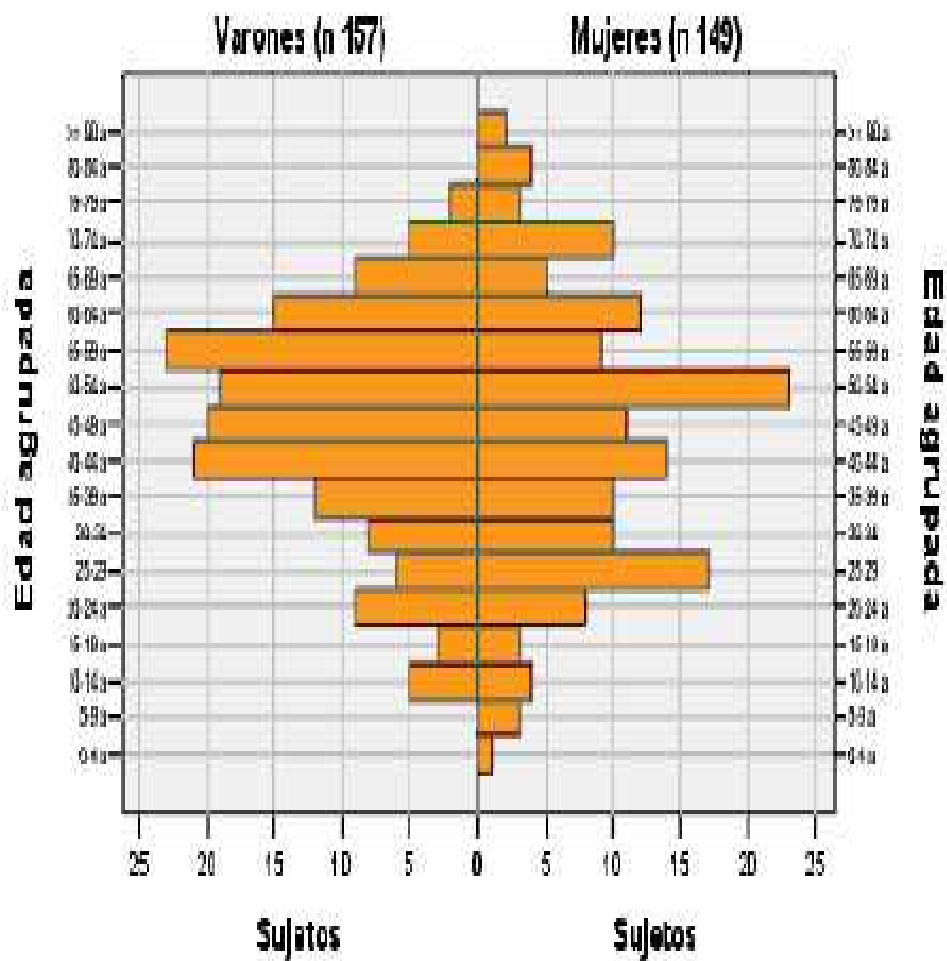


Figura No. 4. Variación de los cuartiles de la edad en cada grupo etáreo distinguiendo en cada caso si hay o no Atrofia Gástrica.

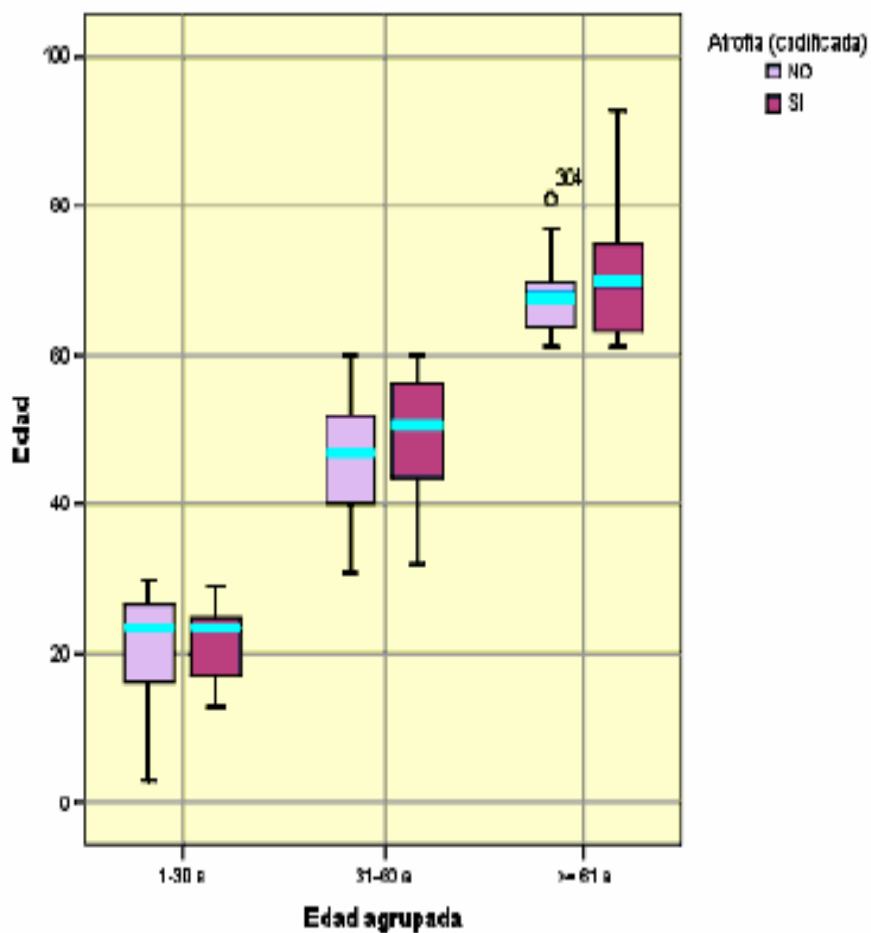




Figura No. 5. Cuartiles de la edad según exista Helicobacter Pylori o no y agrupándolos según tramos de edad

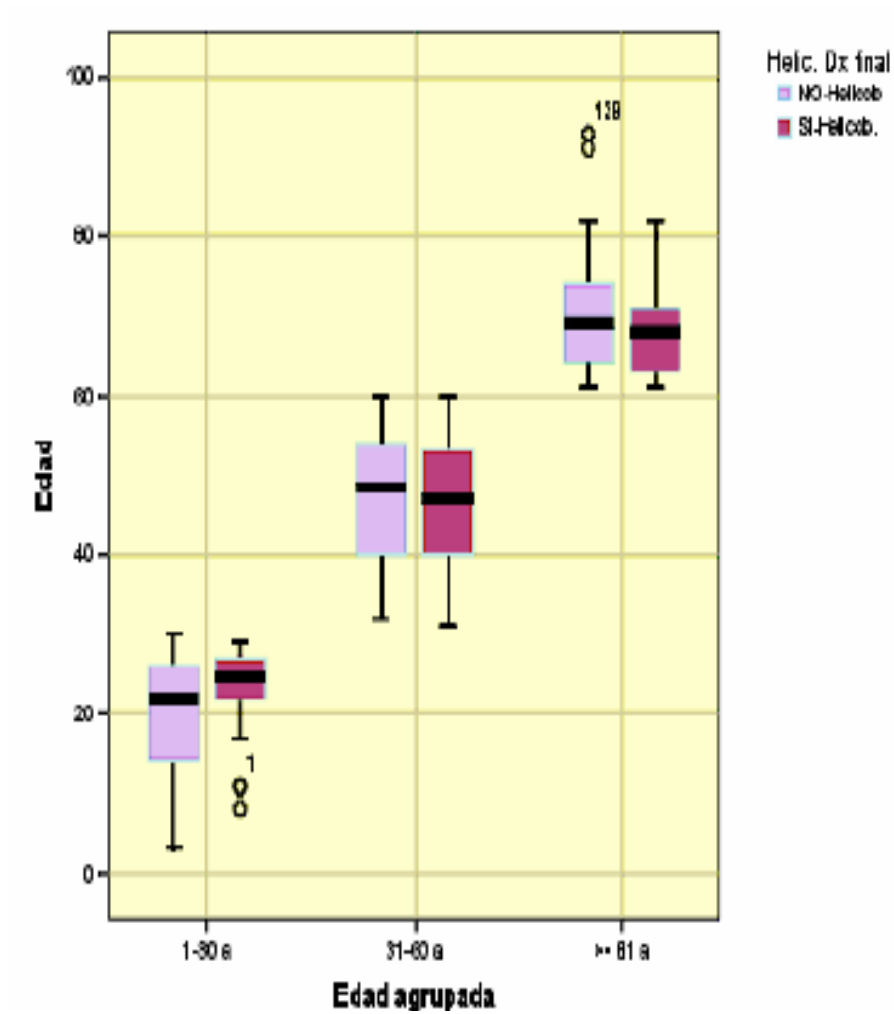


Figura No. 6. Proporción de Atrofia Gástrica según haya presencia o ausencia de Helicobacter Pylori. ( $\chi^2$  9.515, nivel de confianza de 95% o  $\alpha$  0.05 significatividad de  $p < 0.02$ )

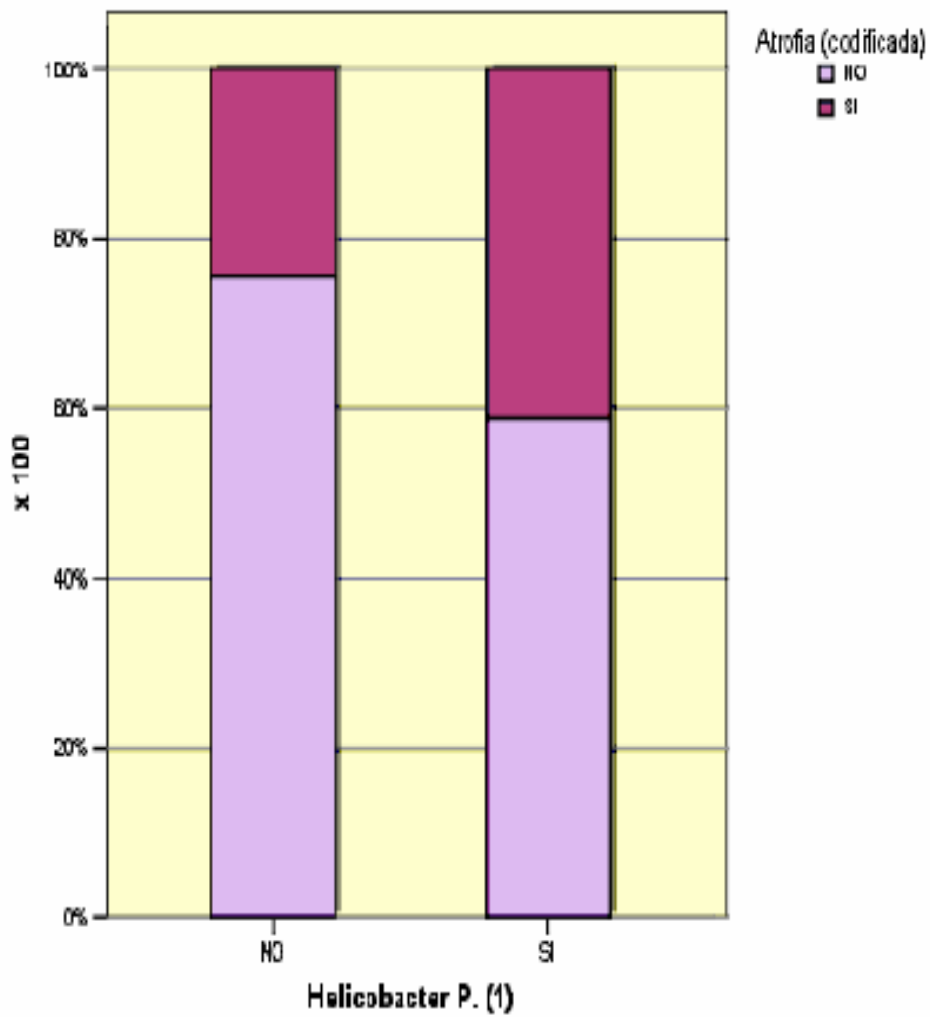


Figura No. 7. Representación de las tres subpoblaciones de la tabla 7 con el objeto de ilustrar las diferencias de la edad según haya presencia o ausencia de Atrofia Gástrica.

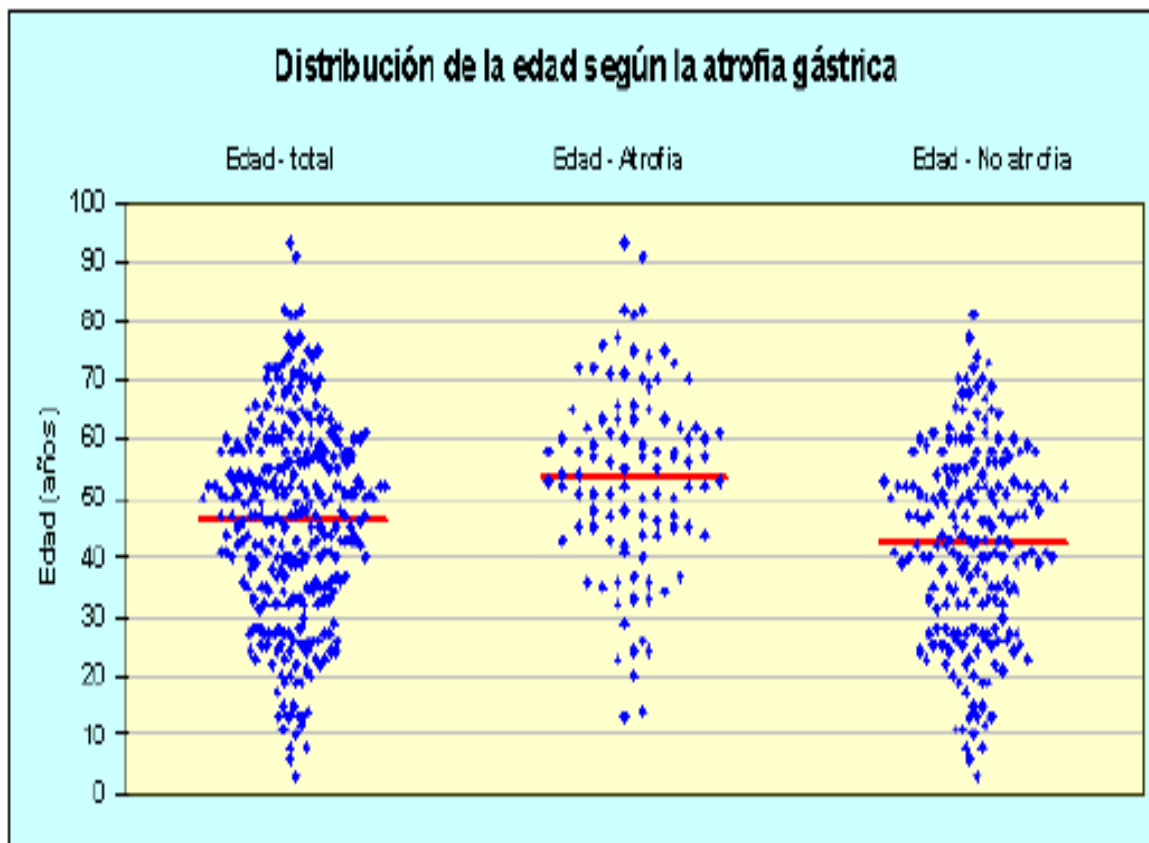
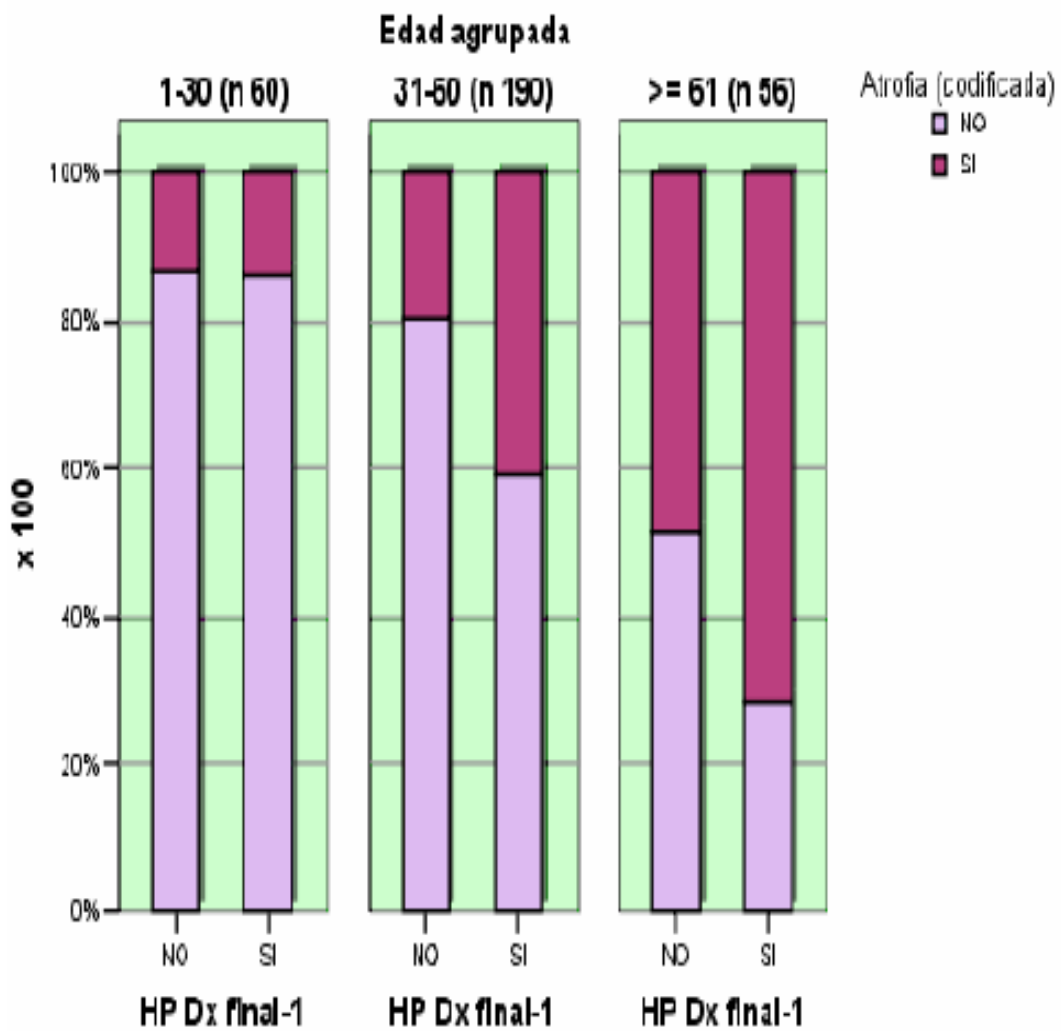


Figura No. 8. Proporciones de Atrofia Gástrica según la exposición a Helicobacter Pylori y condicionadas a los grupos de edad (ver tabla 8 y texto).



## BIBLIOGRAFÍA

- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311.
- International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter Pylori*. IARC 1994; 61:177.
- Cave DR. Transmission and epidemiology of *Helicobacter Pylori*. *Am J Med* 1996; 100(suppl 5A):12S
- Pounder RE, NG, D. The prevalence of *Helicobacter Pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(suppl 2):33
- Smoak BL, Kelley PW, Taylor DN. Seroprevalence of *Helicobacter Pylori* infection in a cohort of U.S. Army recruits. *Am J Epidemiol* 1994; 139:513
- Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter Pylori* in an asymptomatic population of the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 101:1495
- Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of *Helicobacter Pylori* infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178:1089
- Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of *Helicobacter Pylori* to serum pepsinogen in n asymptomatic japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102:760
- Malaty HM, Engstrand L, Pedersen NL, Graham DY, *Helicobacter Pylori* infection: Genetic and environmental influences. A study of twins. *Ann Intern Med* 1994; 120:982.
- Riccardi VM, Rotter JL. Familial *Helicobacter* infection. Society factors, human genetics and bacterial genetics. *Ann Intern Med* 1994; 120:1043.
- Megraud F. Transmission of *Helicobacter Pylori*: Fecal-oral versus oral-oral route. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(Suppl 2):85.
- Hulten K, Han SW, Enroth H, et al. *Helicobacter Pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110:1031.
- Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, et al. Isolation of *Helicobacter Pylori* from human feces. *Lancet* 1992; 340:1194.
- Malaty HM, Graham DY, Klein PD, et al. Transmission of *Helicobacter Pylori* infection. Studies in healthy individuals. *Scand J Ganstroenterol* 1991;26:927.
- Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter Pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9(suppl 2):45.
- Logan RP. Adherence of *Helicobacter Pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 suppl 1:3.

- Smoot DT, Cutler AF. *Helicobacter Pylori*: Diagnostic tests. Gastroenterology and Endoscopy News, Vol 48, No 10, McMahon Publishing Group, October, New York 1997. p28.
- Nakamura M, Haruma K, Kamada T, et al. Cigarette smoking promotes atrophic gastritis in *Helicobacter Pylori*-positive subjects. Dig Dis Sci. 2002 Mar;47(3):675-81.
- Haruma K, Kamada T, Kawagucci H, et al. Effect of age and *Helicobacter Pylori* infection on gastric acid secretion. J Gastroenterol Hepatol. 2000 Mar;15(3):277-83.
- Tsukui T, Kashiwagi R, Sakane M, et al. Aging increases, and duodenal ulcer reduces the risk for intestinal metaplasia of the gastric corpus in Japanese patients with dyspepsia. J Gastroenterol Hepatol. 2001 Jan; 16(1):15-21.
- Mitchell HM, Hu P, Chi Y, et al. A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter Pylori* in a developing nation (China). Gastroenterology 1998; 114:256.
- Rowland M, Kumar D, Daly L, et al. Low rates of *Helicobacter Pylori* reinfection in children. Gastroenterology 1999; 117:336.
- Censini H, Lange C, Xiang Z et al. *cag*, pathogenicity island of *Helicobacter Pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93: 14648.
- Boren T, Palk P, Roth KA et al. Attachment of *Helicobacter Pylori* to gastric epithelium mediated by blood group antigens. Science 1993; 262: 1892.
- Clyne M, Drumm B. Absence of effect of Lewis A and Lewis B expression on adherence of *Helicobacter Pylori* to human gastric cells. Gastroenterology 1997; 113:72.
- Nilius M, Malfertheiner P. *Helicobacter Pylori* enzymes. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 suppl 1:65.
- Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, et al. The *Helicobacter Pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. J Clin Invest 2001; 108: 929.
- Fujikawa A, Shirashaka D, Yamamoto S, et al. Mice deficient in protein tyrosine phosphatase receptor type Z are resistant to gastric ulcer induction by VacA of *Helicobacter Pylori*. Nat Gen 2003; 33:375.
- Blaser MJ. Role of the VacA and the CagA locus of *Helicobacter Pylori* in human disease. Aliment Pharmacol Ther 1996; 10 suppl 1:73.
- Covacci A, Censin S, Bugnoli M, et al. Molecular characterizations of the 128 kDa immuno-dominant antigen of *Helicobacter Pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90:5791.

- Tummuru MK, Sharma SA, Blaser MJ. *Helicobacter Pylori* picB, a homologue of the bordetella pertussis toxin secretion protein, is required for induction of IL-8 in gastric epithelial cells. *Mol Microbiol* 1995; 18:867.
- Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, et al. The interrelationship between cytotoxin-associated gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter Pylori*-related diseases. *J Infect Dis* 1996; 173:171
- van der Hulst RW, Van der Ende A, Dekker FW, et al. Effect of *Helicobacter Pylori* eradication on gastritis in relation to CagA: A prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997; 113:25.
- Howden C, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter Pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2330
- Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E (Eds). Trends in cancer incidence and mortality. IARC Scientific Publications, Lyon, France 1993. no.102.
- Correa P. Human carcinogenesis: A multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735.
- Kuipers EJ. Review article: Exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 suppl 1:3.
- Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, et al. *Helicobacter Pylori* infection in intestinal and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:640.
- Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. *Helicobacter Pylori* infection induces gastric cancer in monolial gerbils. *Gastroenterology* 1998; 115:642.
- An International Association between *Helicobacter Pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST study group. *Lancet* 1993; 341:1359.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter Pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784.
- Jones NL, Day AS, Jennings HA, Sherman PM. *Helicobacter Pylori* induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect Immun* 1999; 67:4237.
- Hennekens Ch, Buring J. *Epidemiology in Medicine*. Little Brown, First Edition, 1987. Boston, USA. Pag 34-35.
- Dixon M, Genta R. Classification and grading of gastritis. The Updated Sydney System. *Am J Surg Path* 1996; 20: 1161
- Graham DY, Adam E. et al. Seroepidemiology of *Helicobacter Pylori* infection in

- India. Comparison of developing and developed countries. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1084
- Jones DM, et al. Antibody to the gastric *Campylobacter pyloridis*, clinical correlations and distribution in the normal population. *J Med Microbio* 1986; 22: 57
- Malaty HM, et al. *Helicobacter Pylori* in Hispanics, comparison with blacks and Whites of similar age and socioeconomic class. *Gastroent* 1992; 103: 813
- Everhart JE, Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter Pylori* Infection. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 559
- Ihamaki T, et al. The sequelae and course of chronic gastritis during a 30-40 year Bioptic follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 485
- Uemura M, et al. Effect of *Helicobacter* eradication on subsequent development of Gastric cancer. *Cancer Epidemiol* 1997; 6: 639