


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure on horseback, a crown above, and various heraldic symbols. The shield is flanked by two columns. The outer ring of the seal contains the Latin motto: "CETERAS URBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER".

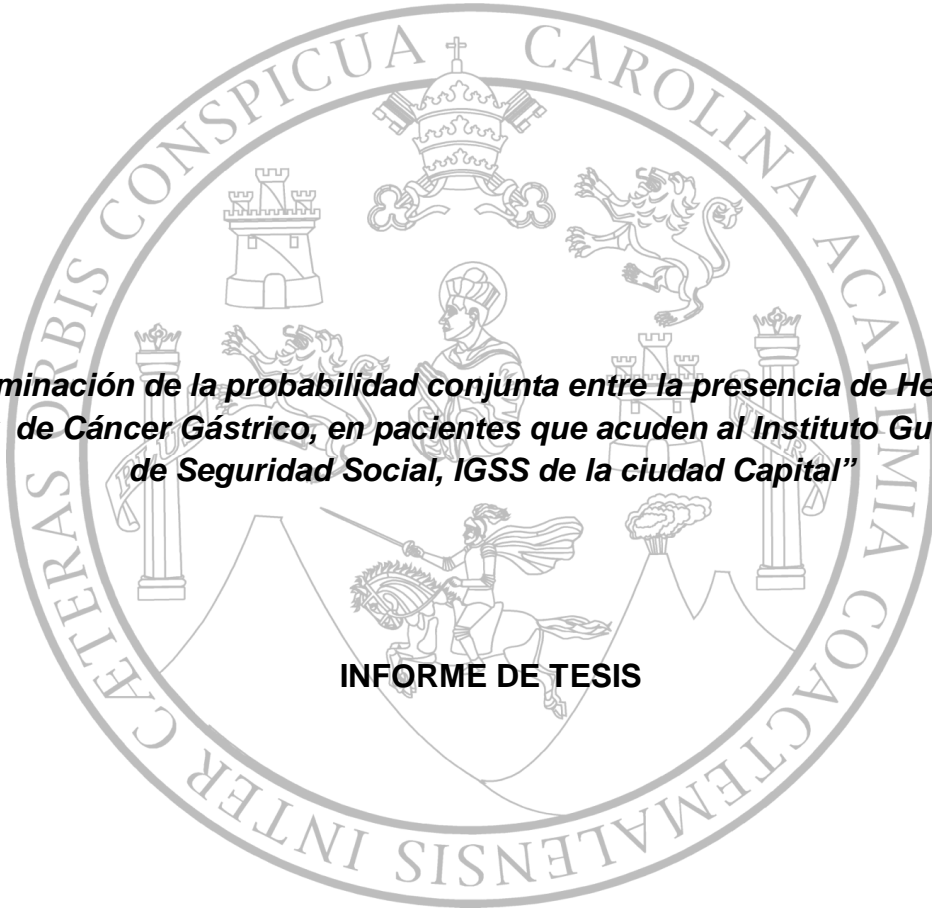
***“Determinación de la probabilidad conjunta entre la presencia de *Helicobacter pylori* y de Cáncer Gástrico, en pacientes que acuden al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, IGSS de la ciudad Capital”***

**MARÍA JOSÉ RIVERA FIGUEROA**

**QUÍMICA BIÓLOGA**

**Guatemala, Abril de 2014.**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield, standing on a mountain range. Above the knight is a crown with a cross on top. To the left and right of the crown are two castles. The entire scene is enclosed within a circular border containing the Latin text "ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CÆTERAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA".

***“Determinación de la probabilidad conjunta entre la presencia de *Helicobacter pylori* y de Cáncer Gástrico, en pacientes que acuden al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, IGSS de la ciudad Capital”***

**INFORME DE TESIS**

**Presentado por**

**María José Rivera Figueroa**

**Para optar al título de**

**QUÍMICA BIÓLOGA**

**Guatemala, Abril de 2014.**

## JUNTA DIRECTIVA

Oscar Manuel Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urizar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Rodrigo José Vargas Rosales	Vocal III
Br. Lourdes Virginia Nuñez Portales	Vocal IV
Br. Julio Alberto Ramos Paz	Vocal V

### **ACTO QUE DEDICO:**

A Dios: que me mantiene aquí de pie, frente a ustedes como una prueba de fidelidad y amor.

A mis tíos: Jorge Luis Rivera Ávila y Carmen Yolanda Amaya de Rivera, por brindarme la oportunidad de conseguir este logro, por ser mi sustento y apoyo durante toda mi etapa estudiantil, y sobre todo por recibirme en su hogar como una hija más, nunca tendré como agradecer todo lo que hicieron por mí, los quiero mucho.

A mis padres, quienes son mi fortaleza y ejemplo, que con esfuerzo y sacrificio me han hecho una persona de bien, una mujer fuerte con metas y ambiciones, quienes me enseñaron a creer en mi misma y sobre todo a alcanzar mi felicidad y nunca rendirme.

A mis hermanos: Pablo César por ser mi amigo y confidente y siempre creer en mí, a Gaby, Andrea, Beto, Jorgito, Marito y Carmencita, por brindarme su cariño y apoyo siempre.

A mis abuelos: Rene, Rube, Guicha y Paco, no sería nada sin ustedes, llevo en mi corazón toda una vida llena de recuerdos pero sobre todo su amor por mí, los extraño mucho.

## **AGRADECIMIENTO:**

A mis asesores, Licda. Vivian Matta y Dr. Jorge Luis de León, por todo el conocimiento, apoyo, empeño, esfuerzo y dedicación brindados, sin su colaboración este trabajo no hubiese sido posible.

Al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, IGSS por permitirme realizar dicho estudio, pero sobre todo al Dr. Conrado García Martini (IGSS zona 6) por brindarme todo su apoyo desde el inicio de la investigación.

A cada persona que se tomó el tiempo para recibirme una carta, una solicitud, a quien me dio un permiso o la oportunidad de investigar, muchas gracias!!.

A mis revisores, catedráticos y todas las personas que contribuyeron con mi formación profesional y al alcance de esta meta.

A mis amigos, por enriquecer mi vida con su compañía y por apoyarme fielmente durante tanto tiempo.

A mis amigos universitarios, por haber compartido todos los desvelos y sacrificios, pero especialmente por compartir las alegrías y aventuras de la carrera.

A toda mi familia, primos, tíos, sobrinos, quienes siempre tuvieron una palabra de aliento hacia mí, quienes siempre me animaron a seguir adelante, les estoy muy agradecida, en especial a mi tía Quito que siempre estuvo al pendiente de mí y nunca dudó en apoyarme.

A la familia Barro Villatoro: por ser siempre parte importante de mi familia, pero sobre todo por su apoyo y amor.

A Priscila Rodas, una amiga muy especial que me ayudó a tener confianza en mí misma y terminar este largo proceso.

## INDICE

	<b>Págs.</b>
I. Resumen	04
II. Introducción	05
III. Antecedentes	06

### **A. *Helicobacter pylori***

1. Generalidades	06
2. Historia	07
3. Patogenicidad y factores de virulencia	07
a. Ureasa	07
b. Factores de Adherencia	08
c. Genes <i>vacA</i> y <i>cagA</i>	09
d. Hemaglutininas	10
4. Epidemiología	10
a. Epidemiología en Guatemala	11
5. Ciclo Evolutivo	12
6. Sintomatología	12
7. Diagnóstico	13
a. Invasivos	13
i. Histología	15
ii. Citología	15
iii. Prueba Rápida de la Urea	16
iv. Cultivo	16
v. Reacción de la cadena de Polimerasa (PCR)	17
b. No Invasivos	17
i. Pruebas Serológicas	17
ii. Anticuerpos en saliva	19
iii. Antígenos en heces	20
iv. Prueba del Aliento con urea marcada con carbono Isotópico ( $^{13}\text{C}$ y $^{14}\text{C}$ ).	20
8. Relación pepsinógeno I , II y gastrina	22
9. Tratamiento	23
a. Efectos secundarios a los antibióticos	27
b. Resistencia a los antibióticos	27
c. Contraindicaciones	28

## B. Cáncer Gástrico

1. Generalidades	29
2. Epidemiología	29
3. Etiología	30
a. Factores Ambientales	30
b. Factores Genéticos	30
c. Lesiones precursoras	31
4. Tipos Histológicos	31
5. Anatomía Patológica	32
6. Síntomas y Signos	32
7. Diagnóstico	33
a. Clínico	33
b. Radiológico	33
c. Endoscópico	34
d. Examen de sangre oculta en heces	35
e. Datos Analíticos	35
f. Estudio de extensión.	36
g. Ecografía	36
h. Endoscopia	36
i. Tomografía computarizada	36
j. Resonancia magnética	36
k. Laparoscopia	36
l. Diagnóstico diferencial	37
8. Tratamiento	37
a. Cirugía	37
b. Radioterapia y quimioterapia	37
c. Técnicas paliativas	38
d. Técnicas parcialmente curativas	39
9. Cáncer gástrico y <i>Helicobacter pylori</i>	38
a. Patogenia	39
b. Aspectos Epidemiológicos de la relación <i>H.pylori</i> -cáncer gástrico	39
c. Posibles mecanismos carcinogénicos relacionados con el <i>H.pylori</i>	41
d. Infección por <i>H. pylori</i> y linfoma gástrico	42
10. Factores de Riesgo de Cáncer y <i>H. pylori</i>	43
a. Genéticos	44
b. Ambientales	45
c. Pre-malignos	45
d. Infecciosos	46
e. Edad	46
f. Origen Étnico	46
g. Geografía	47
h. Obesidad	47
i. Síndrome de cáncer hereditario	47

## C. Modelo de Markov y su aplicación a estudios científicos.

1. Generalidades y aplicaciones a estudios científicos.	50
---	----

IV.	Justificación	53
V.	Objetivos	55
VI.	Hipótesis	56
VII.	Materiales y Métodos	57
VIII.	Resultados	61
IX.	Discusión de Resultados	68
X.	Conclusiones	76
XI.	Recomendaciones	77
XII.	Referencias Bibliográficas	78
XIII.	Anexos	88



## I. RESUMEN

El cáncer gástrico sigue siendo el segundo cáncer más frecuente en el mundo, y en Guatemala según el Instituto de Cancerología (INCAN), el cuarto con respecto a otros cánceres (Registro Nacional de Cancerología INCAN. 2008).

A finales del siglo pasado se concluyó que este padecimiento de distribución mundial, es desencadenado por agentes infecciosos, entre ellos *Helicobacter pylori*, que es una bacteria que afecta a más del 50% de la población mundial y que se ha clasificado como carcinógeno tipo I por ser el agente causal de patologías gástricas como úlcera péptica, linfomas y adenocarcinomas gástricos y por su asociación directa demostrada con el desarrollo del cáncer gástrico (Pueyo, Huarte y Jiménez. 2000).

El presente estudio se realizó con base a la información recolectada de los expedientes médicos de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico, quienes fueron atendidos en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Del número de casos con este diagnóstico, únicamente fue posible la evaluación de 50 expedientes, debido principalmente a su disponibilidad física y de ellos se obtuvo la información de los pacientes.

Con la información obtenida, se aplicó el modelo de Markov, encontrando que la probabilidad conjunta de la presencia de *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico es de 1.35%, con un intervalo de confiabilidad de 1.03 – 2.15%, en pacientes que acuden al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, IGSS de la ciudad capital.

Se determinó que el pertenecer al género masculino (72%), ser de edad mayor de 70 años (34%), y estar positivo al *H. pylori* (16%) son los principales factores de riesgo de padecer cáncer gástrico en los pacientes evaluados en el presente estudio. De igual forma se estableció una asociación entre el diagnóstico de *H. pylori* y de cáncer gástrico del 16%, la cual indica que la presencia de dicha bacteria, conjuntamente con otros factores participan en la degeneración de la mucosa gástrica, la cual sin erradicación alguna puede desencadenar dicho padecimiento cancerígeno.

Por ello, se recomienda realizar otros estudios con una mayor base de datos, que permitan determinar la probabilidad conjunta de *H. pylori* y cáncer gástrico y poder así declararlo como un problema de salud importante en Guatemala, así como tomar las medidas de control y prevención necesarias.

## II. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico ha sido considerado por la Organización Mundial de la Salud como uno de los neoplasmas más frecuentes en el mundo contemporáneo, constituyendo la segunda causa de muerte en el hombre y la tercera en mujeres (Jiménez y Estévez, 1998).

El descubrimiento del *Helicobacter pylori* afectando a la mayoría de la población mundial y su asociación con las enfermedades gastroduodenales, ha revolucionado los factores clínicos, fisiopatológicos y terapéuticos hasta el punto de considerar a la bacteria como agente precursor del cáncer gástrico. Sin embargo para llegar a este punto, se han tomado en cuenta varios estudios relacionando ciertos factores de riesgo, tanto del huésped y del microambiente, con una serie de cambios histopatológicos de inicio temprano en la vida (Muñoz, 1998).

El cáncer gástrico es aún el segundo cáncer gástrico más frecuente en el mundo. En Guatemala, según el registro del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) durante el año 2006, se presentaron 148 casos de cáncer gástrico, ocupando el cuarto lugar en cuanto a la presencia de otros tipos de cánceres. Esto representa un 5.4% de total de casos, lo cual indica un ligero aumento en los últimos años (Registro Nacional de Cancerología INCAN. 2008).

En años anteriores las investigaciones sobre las causas del cáncer gástrico se han enfocado en los carcinógenos químicos y las radiaciones ionizantes. Pero a finales del siglo pasado se concluyó que este padecimiento de distribución mundial, es desencadenado por agentes infecciosos, entre ellos, *Helicobacter pylori* (Uemora, Okamoto, Yamamoto, Matsumura, Yamaguchi, Yamakido... Shlempe. 2001). Sin embargo en Guatemala, no existen aún estudios que relacionen la presencia de cáncer y de la infección por *Helicobacter pylori*

Por lo tanto, en este estudio se deseaba buscar la cadena de eventos simultáneos que mas probablemente y en conjunto permitieran la aparición de *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico, en pacientes guatemaltecos que acudieron en un momento de su vida al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, IGSS. Por ello se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que hubiesen sido diagnosticados con cáncer gástrico a fin de determinar la presencia de los factores de riesgo.

### III. ANTECEDENTES

#### A. *Helicobacter pylori*

##### 1. Generalidades

*Helicobacter pylori* es una bacteria que se identificó a partir de biopsias intestinales humanas en 1983. Su nombre viene del latín “*pylorus*”, que hace referencia al píloro y significa “guardabarrera”. Este organismo es un patógeno asociado con gastritis, úlceras y cáncer gástrico (Logan, 2001).

*H. pylori* denominado anteriormente (*Campylobacter pyloridis*) es un bacilo corto espirilado en forma de “S”, multiflagelado (4-6 flagelos) lo que lo hace potencialmente móvil. Mide de 2.5 a 5.0 µm de largo por 0.5-1.0 µm de ancho. Es un microorganismo de crecimiento lento, requiere de 5 a 7 días para poder visualizar sus colonias, cuyo cultivo *in vitro* requiere condiciones de microaerofilia (10% de CO<sub>2</sub>) y medios artificiales ricos en nutrientes como: peptona, triptona, extracto de levadura, glucosa, sales como cloruro de sodio y bisulfito de sodio, suplementados con sangre de caballo, suero bovino fetal (SFB) o ambos (Rodríguez, 2000; Suerbaum, 2002)

Puede presentarse tanto en forma cocoide como en forma espirilada siendo ésta última la morfología más común. La forma cocoide del *H. pylori* no se adhiere al epitelio y no induce la formación de interleucina. La conversión de la forma bacilar espirilada a la forma cocoide se ha visto en especies que han sido cultivadas en condiciones adversas, como aerobiosis, temperaturas altas, incubación prolongada, entre otras (Hernández, 2004).

*H. pylori* coloniza y perfora las mucosas no secretoras de ácido del estómago y de la parte alta del tracto intestinal, incluyendo el duodeno. Este organismo puede subsistir en un ambiente extremadamente ácido, debilitando así el revestimiento mucoso, lo cual permite que el ácido afecte la superficie sensible que se halla por debajo de dicho revestimiento, irritándolo y produciendo úlceras. La bacteria se encuentra también implicada en la patogenia de la gastritis no atrófica, en la cual la mucosa es adelgazada y puede producirse un reemplazo de las glándulas características por glándulas de tipo pilórico (metaplasia pilórica); la gastritis multifocal atrófica, la cual afecta varias regiones del cuerpo gástrico en forma de numerosos focos dispersos y en casos extensos provoca aclorhidria y el riesgo de desarrollar cáncer gástrico y linfoma gástrico (Carreño, 2009; González, 2000; Miranda, 2007).

## 2. Historia

*H. pylori* fue redescubierta en 1983 por Warren y Marshall. Warren (anatomopatólogo) observó la bacteria en el tejido inflamado de la mucosa gástrica y la consideró agente causal de esta alteración; la identificó en úlcera gástrica y duodenal utilizando para esto ciertos colorantes como el de plata y la microscopía electrónica (Chey & Wong, 2007).

Marshall (gastroenterólogo), cultivó la bacteria en medios de cultivo adecuados. Este se autoinoculó para cumplir el postulado de Koch, ingiriendo un cultivo de *Helicobacter*, provocándose así una gastritis que posteriormente curó con antibióticos. Inició la terapéutica anti infecciosa y planificó ensayos clínicos para conseguir pautas terapéuticas eficientes. En investigaciones posteriores (a partir de 1985) Marshall, aisló este microorganismo de las mucosas de estómagos humanos siendo el primero que consiguió cultivarla (Logan, 2001; Pajares, 2006; Pueyo, Hurtarte y Jiménez, 2000)

Warren y Marshall propusieron el nombre de *Campylobacter pilórico*, sin embargo en 1989, los estudios de secuenciación del ARN ribosómico pusieron de manifiesto que *H. pylori* (que hoy día se reconoce como la especie de mayor interés en las gastropatías), era distinto del género *Campylobacter*. Así se afirmó que muchas de las úlceras estomacales y gastritis eran causadas por dicha bacteria y no por estrés o comida picante como se pensaba (Pajares, 2006; Suerbaum, 2002).

## 3. Patogenicidad y factores de virulencia

### a. Ureasa

*H. pylori* posee enzimas metabólicas las cuales pueden ser utilizadas para producir daño en los tejidos y para defenderse de las condiciones adversas del ambiente en el que debe sobrevivir. Además, *H. pylori* posee otras características que le permiten colonizar la mucosa gástrica del estómago, inducir daños en los tejidos o liberarse de los mecanismos de defensa del hospedero (Hernández y Rivas, 2000).

El jugo gástrico normal posee un pH menor a 4, por lo que posee entonces carácter bactericida y por tanto capaz de eliminar a muchas de las bacterias que llegan al estómago con la ingesta de agua y alimentos, por ello epidemiológicamente se hace referencia al estómago

como la “barrera ácida”. La colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori*, pone de manifiesto la capacidad de esta bacteria para sobrevivir en ese ambiente ácido. El porqué de esta adaptación al pH gástrico se da por la producción de ureasa. Esta enzima (urea amidohidrolasa) cataliza la hidrólisis de urea y proporciona amonio y carbamato, este se descompone para producir otra molécula de amonio y ácido carbónico, que neutraliza el microambiente de las glándulas gástricas colonizadas. El efecto neto de esas reacciones es un aumento del pH (Álvarez, Mendoza, Márquez, y Rojas, 2003; Hernández y Rivas, 2000).

Durante la hidrólisis de urea, se genera hidróxido de amonio lo cual contribuye al daño histológico que se asocia a esta infección; haciendo énfasis en que directamente el amonio no es tóxico, y que el resultado del ión hidróxido que se genera por el equilibrio del amonio con el agua es lo que causa daño. Esto desdobra el moco gástrico, lo cual lo hace más fluido, y de esta forma, la bacteria es capaz de desplazarse más fácilmente para acomodarse en los espacios intercelulares (Hernández y Rivas, 2000).

La gran respuesta de inmunoglobulinas séricas generadas contra esta enzima, que es detectada en pacientes con gastritis activa por *H. pylori*, refleja el potencial de virulencia tan estricto (Ramírez, 2003).

#### **b. Factores de adherencia**

Al colonizar la mucosa se lleva implícito como paso previo, la capacidad que tiene la bacteria para adherirse al epitelio gástrico, lo cual es esencial para la inducción de gastritis. Esta adherencia ocurre mediante la interacción entre las adhesinas bacterianas y los receptores del hospedero que están representados por algunas proteínas de la matriz extracelular. Son características las lesiones que presentan la pérdida de las microvellosidades del epitelio gástrico en el sitio de adhesión (Hernández y Rivas, 2000).

La adhesión a la mucosa gástrica hace que la toxina se libere justo en el epitelio blanco. Se ha demostrado mediante estudios *in vitro* que la adherencia es necesaria para la inducción y liberación de citocinas proinflamatorias; por lo que, la adherencia debe ser considerada como parte de un proceso complejo que involucra quimiotaxis. Tanto la morfología espiral de *H. pylori* y los múltiples flagelos destacan la importancia del movimiento

dirigido, el cual está determinado por la detección de quimiotoxinas específicas del hospedero (Hernández y Rivas, 2000).

### **c. Genes *vacA* y *cagA***

*H. pylori* es capaz de inducir la formación de vacuolas en varias células eucariotas. Se pensaba que dicha acción no podría resultar tóxica, ya que no era neutralizada por antitoxinas bacterianas; además, el amonio liberado por la actividad de la ureasa puede inducir un daño similar. Sin embargo, posteriormente se logró purificar la toxina responsable de tal alteración, la cual debido a su acción ha sido denominada “toxina vacuolizante”, ya que ella induce la formación de vacuolas en las células afectadas, hallazgo que también se ha constatado en biopsias de pacientes afectados. Contra esta toxina se han identificado anticuerpos séricos en personas infectadas con *H. pylori* (Hernández y Rivas, 2000; Hurtado, 2001).

El hallazgo de la “toxina vacuolizante” es una característica fenotípica que podía ser detectada *in vitro*, por lo que se podían estudiar aislamientos de pacientes con diferentes manifestaciones clínicas, desde gastritis superficial hasta úlceras, tratando de correlacionar ambos hechos: presencia de toxina y asociación con patología importante. Los resultados obtenidos indicaron que las cepas toxigénicas se aislaban significativamente con más frecuencia de pacientes con úlceras pépticas que de aquellos que sólo presentaban gastritis leves (Hernández y Rivas, 2000).

De esta forma ahora se podía contar con criterios para identificar las cepas más virulentas, lo que condujo a la búsqueda de métodos que permitieran identificar las cepas toxigénicas. Sin embargo, la identificación del gen responsable de esa toxigenicidad llevó a resultados incongruentes, puesto que la mayoría de las cepas contenían ese gen, ahora conocido como *vacA* (gen asociado a vacuolización) (Hernández y Rivas, 2000).

La búsqueda de una respuesta para la incongruencia entre la citotoxicidad y la presencia del gen *vacA*, llevó al hallazgo del gen *cagA* (gen asociado a toxicidad) cuya presencia se relaciona con la expresión del gen *vacA* y por lo tanto con la toxigenicidad. Además, está presente sólo en las cepas aisladas de pacientes sintomáticos. En los países desarrollados el 60% de las cepas son *cagA+*; pero en los países en vías de desarrollo la proporción de *cagA+* es mayor (Martínez, González, Ferreira y Mas, 2008).

#### **d. Hemagglutininas**

*H. pylori* es capaz de aglutinar eritrocitos debido a su interacción con las glucosaminas de grupos sanguíneos, algunos de los cuales también se expresan en células epiteliales, lo que indirectamente indica una función adherente (Hernández y Rivas, 2000).

Se ha intentado caracterizar dichas hemagglutininas (HA) bloqueándolas con azúcares o incubando las bacterias con enzimas cuya especificidad de sustrato es conocida: los resultados obtenidos sugieren que el mayor componente hemaglutinante de *H. pylori* es una proteína con una especificidad de receptor determinada por la configuración NeuAc (2-3) Gal del ácido siálico. Una mayor caracterización de la HA utilizando métodos complementarios ha permitido la identificación de dos proteínas, una con un peso de 20-25kDa y la otra de 57kDa (González, Serrano y Harris, 2007; Moreira, 1998).

#### **4. Epidemiología**

*H. pylori* ha sido objeto de varios estudios, los cuales ponen de manifiesto que es una bacteria de distribución mundial. Se estima que dos terceras partes de la población mundial se encuentra infectada por la bacteria y que muchos de los pacientes que la presentan son asintomáticos (Logan, 2001).

La infección está asociada a diversos factores como el bajo nivel socioeconómico, por lo que se ha identificado un alto número de afectados en países en vías de desarrollo, de igual forma, los datos disponibles no muestran ninguna diferencia entre la prevalencia en hombres y mujeres, es decir que no hay relación con el género ni con la raza (Logan, 2001; Madigan, Martinko y Parker. 2004).

La colonización de *H. pylori* depende de varios factores relacionados con la susceptibilidad del hospedero, virulencia del microorganismo y cuadro clínico específico. El síntoma que refieren con mayor frecuencia es dolor abdominal, haciéndose retardado por ello el diagnóstico clínico e impidiendo el tratamiento específico a edad temprana, porque cualquier niño o niña puede quejarse de dolor abdominal por un sin fin de situaciones, como infección intestinal por parásitos, virus, bacterias, etc. (Pajares, 2006).

La prevalencia de *H. pylori* es ahora muy común, ya que su presencia se relaciona a patologías como gastritis y cáncer de estómago, además es de tomar en cuenta que este cáncer con el paso del tiempo se complica pudiendo llegar a comprometer la vida del paciente si no se trata adecuadamente. La infección por *H. pylori* se asocia a gastritis crónica, pero solo 10% a 15% de los individuos afectados manifiestan una úlcera péptica evidente. Estudios sugieren que más del 90% de todas las úlceras duodenales están asociadas a *H. pylori*, pero la bacteria está presente solo en el 50% al 60% de individuos que presentan úlceras gástricas y el 70% de pacientes con úlcera duodenal (Baldwin & Shulkes, 2004; Harris, Godoy & Giraldes, 2001).

Se tiene un riesgo de infección de 40 a 60% a lo largo de toda la vida en personas que viven en países desarrollados, aunque puede aumentar a un 90% o aún más, en países en vías de desarrollo, en los cuales ya más del 50% de la población está infectada a los 10 años de vida, mientras que en países desarrollados, solo del 5 al 10% están infectados a esta edad (González, Serrano y Harris. 2007).

#### **a. Epidemiología en Guatemala**

En Guatemala se han realizado estudios asociados a infección por *H. pylori*, tanto en estudios de tesis como en revistas científicas, en pacientes sintomáticos y en asintomáticos (Ordoñez, 2004).

En 1998, se realizó un estudio en niños con enfermedad gástrica determinándose la presencia de anticuerpos contra *H. pylori*, hallándose que de los 90 pacientes, el 60% presentaba anticuerpos IgG contra la bacteria (Moreira, 1998).

En el año 2000 se determinó la prevalencia de anticuerpos IgG en pacientes sin sintomatología péptica, concluyendo que la prevalencia de anticuerpos contra *H. pylori* es estadísticamente mayor en sujetos que asisten a clínicas públicas que los que asisten a clínicas privadas (79% vrs, 21%), mientras que la edad no se consideró un factor influyente. En el mismo año Oregel y cols. determinaron anticuerpos IgG anti *H. pylori* en recién nacidos y niños guatemaltecos de condición socioeconómica baja, reportando una prevalencia del 68% y una coincidencia del 100% entre la relación madre/recién nacido (Rodríguez, 2000; Oregel, 2000).



En el 2004 se reportó que el 67.5% de los pacientes guatemaltecos con diagnóstico clínico de urticaria crónica idiopática presenta positividad de *H. pylori* en heces, aunque este reporte no destaca si la infección por *H. pylori* ocurre antes o después del padecimiento de la urticaria (Ordoñez, 2004).

Se realizó la comparación de anticuerpos séricos IgG y la biopsia gástrica en el 2005, como método diagnóstico de infección por *H. pylori*; obteniéndose que el porcentaje de infección por *H. pylori* fue del 88%. Se halló una positividad en la que el 86.4% de los pacientes con anticuerpos séricos IgG positivos para *H. pylori* tenían resultados de biopsia gástrica positivos para este microorganismo (Miranda, 2007).

Se realizó en el 2008 una revisión de los datos reportados por los diferentes hospitales relacionados con el diagnóstico de la infección observando un porcentaje de positividad por detección de antígeno en heces del 23.2% y prevalencia de anticuerpos IgG del 57.7% (Hernández, 2008).

## **5. Ciclo evolutivo**

*H. pylori* coloniza la superficie de la mucosa gástrica, por lo que es moderadamente invasivo. Este tiene su propia capa de mucus gástrico, con la cual se protege de los ácidos gástricos. Produce inflamación, destrucción de tejido y ulceración, después de colonizar y una combinación entre la producción de sustancias patógenas y la propia respuesta del hospedero (Madigan, Martinko y Parker. 2004).

## **6. Sintomatología:**

Los padecimientos gastrointestinales comunes y característicos en la población guatemalteca, pueden enlistarse con las úlceras pépticas y duodenales, la esofagitis por reflujo, el cáncer gástrico y la gastritis aguda entre otras (Hernández, 2008).

Los síntomas que comúnmente pueden presentarse pueden ser:

- i. Dolor abdominal: Puede ocurrir algunas horas después de las comidas, puede aparecer y desaparecer por varios días o semanas, ocurre por la noche cuando el estómago está vacío y suele aliviarse con las comidas. Esto debido a que la bacteria al ser ingerida por

un individuo coloniza las paredes del estómago y permanece entre las células del revestimiento gástrico produciendo inflamación, que le permite sobrevivir en el medio ácido que la rodea.

- ii. Pérdida de peso: El paciente presenta una baja ingesta de alimentos, causando anorexia.
- iii. Eructos: Como consecuencia del malestar en la parte superior del abdomen o en el pecho lo cual puede acompañarse de ruidos abdominales aumentados (borborigmos).
- iv. Distensión y llenura: Debido a los gases que provoca.
- v. Dispepsia o indigestión: La dispepsia es la sensación de dolor o malestar en la parte superior del abdomen, por el reflujo gastroesofágico.
- vi. Diarrea: Por las lesiones que puede ocasionar en el epitelio no solo estomacal sino también duodenal, puede inducir a un síndrome de mala absorción.
- vii. Náusea: Se presenta debido a la irritación de las paredes estomacales.
- viii. Úlceras gastroduodenales: En pacientes infectados por *H. pylori*, la secreción de gastrina es inapropiada ante un estímulo alimentario. La gastrinemia basal aumenta en un 50 % y la postprandial en un 100 %. Además, se ha demostrado la reducción de los niveles de gastrina tras los tratamientos de erradicación.
- ix. Sensación de hambre a las pocas horas de haber comido: el dolor de estómago puede calmarse al comer y volver al cabo de dos o tres horas. El paciente puede despertarse de madrugada, si se presenta dolor tiene que comer o beber debido a las ulceraciones que puedan existir (Baldwin & Shulkes, 2004; Martínez, 2003; Rollan, Giancaspero, Acevedo, Fuster, y Hola, 2000).

## 7. Diagnóstico

Los métodos para diagnóstico de *H. pylori* se pueden clasificar como:

### a) Invasivos (endoscopia)

- i. Histología
- ii. Citología
- iii. Prueba rápida de la ureasa
- iv. Microbiología (cultivo)
- v. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) (1)

## **b) No Invasivos**

- i. Pruebas serológicas
- ii. Anticuerpos en saliva
- iii. Antígeno en heces
- i. de aliento de ureasa

## **a) Métodos Invasivos (endoscopía)**

Una endoscopia gástrica se define como el examen del tracto gastrointestinal superior y duodeno donde se utiliza un video endoscopio o una fibra óptica sensible. Se puede visualizar el esófago, estómago o duodeno siempre bajo sedación suave. Este método permite el diagnóstico del estado de la enfermedad, cualquier úlcera o cáncer (Bakka & Salih, 2002; Chey & Wong, 2007; Pajares, 2006; Vizcaíno, 2004).

Por este método se evalúa el grado de inflamación aguda y de alteraciones epiteliales, debido a que la endoscopia trabaja con una sensibilidad del 85% al 95%, donde se pueden demostrar úlceras benignas que muestran bordes regulares y redondeados con un fondo del cráter plano recubierto de exudado, mientras que las úlceras malignas muestran pliegues de aspecto nodular que se fusionan o no llegan hasta el borde del cráter, donde los bordes del cráter son prominentes irregulares o engrosados (Alvarado, 2007; Yamada, 2003).

La endoscopia tiene sus desventajas, entre estas el riesgo de hemorragia y perforación. Se han reportado cifras de mortalidad del 0.01% y morbilidad de 0.43%, por lo que se recomienda que este examen se realice en personas mayores de 30 años, con síntomas que alerten sobre infección. Esta propuesta está dada por la EHS (European *Helicobacter pylori* Study Group Maastricht). Esta técnica todavía no ha sido aceptada para realizarse en niños o jóvenes debido a que se requiere anestesia para la mayoría de estos pacientes (Hioki, Nakame & Yamamoto 2002).

Debido a que la localización de *H. pylori* es focal, es rara la presencia de falsos negativos, los cuales se deben principalmente a errores de muestreo, toma de muestra en áreas de metaplasia intestinal o de atrofia gástrica, presencia de un escaso número de bacterias en pacientes que han recibido tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o de antibióticos antes de la endoscopía (Hioki, Nakame & Yamamoto 2002).

## **i. Histología:**

La histología es el método esencial para definir la ausencia o presencia de *H. pylori*, donde se toman como mínimo dos muestras de la región prepilórica (1-2 cm. del píloro) y del cuerpo gástrico (curvatura mayor, cara anterior y posterior, en la unión del tercio distal con los dos proximales), las cuales se introducen en solución formol o de Bouin para su fijación. De preferencia se recomiendan tomar 4 muestras las cuales serán dos para histología, una para ureasa y una para cultivo (Samitier, Manrique & Badia. 2000).

La tinción más común en histología en el diagnóstico de las muestras embebidas en parafina es la Hematoxilina-Eosina (HE). Su principal ventaja es que permite el diagnóstico y la evaluación de las lesiones histológicas asociadas, es una técnica fácil de realizar de forma rutinaria en los laboratorios. Tiene la desventaja que requiere de una alta densidad de colonias bacterianas para que sea posible reconocer al microorganismo, el que puede confundirse con productos celulares y moco (Alarcón, Baquero, Domingo, López y Royo. 2004).

Existen además otras tinciones para la identificación de *H. pylori*, tales como la tinción de *Violeta cresol* y *Warthim-Starry*, esta última emplea reactivos de plata con los que se logra una clara definición de los cuerpos bacterianos pero es una técnica de larga duración y de especiales cuidados para realizarla. Entre todas las tinciones destacan tinciones especiales como la de *Giemsa* modificada, que por la nitidez de imagen y su facilidad se ha convertido en el método rutinario, mostrando una sensibilidad de 85 al 90%, mientras su especificidad es del 100%, la cual puede verse afectada por la inexperiencia del patólogo, el tamaño de la biopsia y el área donde se tomó la muestra (Alarcón, Baquero, Domingo, López y Royo. 2004; Samitier, 2000).

## **ii. Citología:**

Existen varias técnicas citológicas para detectar *H. pylori*, puede detectarse a nivel gástrico con citología de cepillado o una impronta de la muestra. Se puede realizar la extensión de la muestra rozándola sobre un portaobjetos y tiñéndola con colorante Giemsa para definir la presencia o ausencia de *H. pylori*. La muestra para citología debe tomarse de la mucosa antral

sana, evitando la región prepilórica y la parte más baja de la curva menor. Es de utilidad en el diagnóstico inicial (Alarcón, Baquero, Domingo, López y Royo. 2004).

### iii. Prueba rápida de la ureasa:

*H. pylori* produce la enzima ureasa en grandes cantidades, la cual hidroliza la urea para convertirla en amonio y en anhídrido carbónico ( $\text{NH}_2\text{-CO-NH}_2 \xrightarrow{\text{ureasa}} 2\text{NH}_3 + \text{CO}_2$ ). En esta técnica se produce una reacción alcalina, lo que modifica el color rojo del fenol añadido, siendo el método de elección en endoscopías por ser económico, fácil y rápido (5 minutos). Existen ya reactivos comerciales, entre ellos el CLO-test y el CU-test. El CLO-test (prueba de campylobacter like organims) fue ideado por Marshall, y consiste en un gel que contiene la solución de urea, el indicador rojo fenol y una sustancia antibacterial el cual cambia de color amarillo a rojo señalando así el resultado positivo (González, Serrano y Harris. 2007; Harris, Godoy y Giraldes. 2001).

La sensibilidad de esta prueba depende de la cantidad de colonias bacterianas contenidas en la muestra y se requiere como mínimo 10,000 colonias para obtener un resultado positivo. Se espera una sensibilidad de 85% cuando la muestra se toma del antro o de una úlcera duodenal y la cual puede ser de 90 a 95% si la prueba se realiza a las 24 horas. Se pueden obtener resultados falsos positivos, al tomar una biopsia antral debido a que el material utilizado para la biopsia puede estar contaminado (Deltenre, Glupczynski, & Nyst, 1989).

La prueba de la ureasa es aceptable para el diagnóstico primario y se recomienda que este ampliamente disponible, ya que no requiere condiciones especiales de transporte, sin embargo es más costosa que la serología (Yamada, 2003).

### iv. Cultivo:

Es el método de mayor especificidad (100%) con una sensibilidad del 80%, pero el más difícil de realizar. Se pueden incluir dos biopsias utilizando el medio de transporte (Partagem-pylori), guardando la biopsia de 4 a 10 °C hasta que se cultiva (Erzin, Piana, Carta, Atzei & Realdi. 2002; Iribarren, 2000).

El cultivo se realiza en un medio no selectivo como el agar chocolate, o selectivo, como Skirrow, el cual es bastante utilizado. Este método tiene la desventaja de que es lento, ya que el resultado se obtiene de 3-4 hasta 10 días de incubación. La actividad enzimática de las bacterias como la ureasa, oxidasa, catalasa y glutamiltranspeptidasa ayuda a la identificación (Moreira, 1998).

**v. Reacción de la cadena de polimerasa (PCR):**

Se puede detectar hasta una sola copia de ADN de *H. pylori* debido a su sensibilidad y especificidad, pudiendo llegar a ser el método estándar del futuro. Se puede realizar de la biopsia misma o de cualquier líquido orgánico (heces, orina, saliva, sangre, jugo gástrico). Sin embargo la prueba podría dar falsos positivos debido a pinzas contaminadas, lavado del equipo y esterilización inadecuadas, entre otros (Samitier, 2000).

Esta técnica se utiliza para el estudio de genes específicos como el gen de la ureasa (ureA o ureC), el gen 16S ARNr y otros genes así como para la detección de factores de virulencia. Sin embargo, estudios realizados actualmente refieren que dicha técnica no tiene una clara aplicación pues no permite caracterizar a una cepa como patógena (Samitier, 2000).

**b) Métodos no invasivos**

**i. Pruebas serológicas:**

*H. pylori* provoca la producción de una respuesta inmunológica local y sistémica la infección por *H. pylori*. Esta respuesta inmunológica eleva niveles de anticuerpos IgA e IgG específicos en el suero y también niveles de IgA e IgM secretorias en el estómago.

Debido a esto es que han surgido métodos serológicos con los cuales se puede realizar el diagnóstico de la infección. Estos se utilizan con frecuencia debido a que son relativamente rápidos y sencillos de ejecutar, mucho mas económicos que las endoscopías o cultivos, por ejemplo. La detección del anticuerpo IgG en la clínica es suficiente para el diagnóstico al tratarse de una infección crónica.

Existen otros métodos de laboratorio que permiten detectar *H. pylori*, entre estos: aglutinación en látex, la fijación del complemento, inmunofluorescencia indirecta, inmunoblot y ensayo inmunoenzimático (ELISA) (Harris, Godoy y Giraldes. 2001; Xia, Kalantar, Wyatt, Adams, Cheung & Eslick. 2000).

La técnica de ELISA es una técnica diagnóstica sencilla y rápida que posibilita la realización de estudios epidemiológicos con la ventaja de poder obtener resultados cuantitativos, lo que permite evaluar la respuesta al tratamiento (Herbrink & Van Doorn, 2000).

En las diversas técnicas de ELISA desarrolladas para la detección de anticuerpos específicos frente a *H. pylori* se han empleado diferentes preparaciones antigénicas incluyendo organismos vivos, bacterias tratadas con formalina, antígenos termoestables, extractos antigénicos con glicerina ácida, preparaciones de ureasa bacteriana, antígeno de citotoxina, proteínas celulares de alto peso molecular y proteínas de membrana externa, entre otros (Dore et al., 2002).

Un estudio realizado en Guatemala demostró que la detección de anticuerpos séricos IgG es un buen método para tamizaje y diagnóstico inicial de infección por *H. pylori* en pacientes que nunca han sido tratados, determinando que la sensibilidad de las pruebas empleadas para la detección de los anticuerpos IgG fue de 86.4% y una especificidad de 41.8%, haciendo énfasis en que no sustituye a la biopsia gástrica como método diagnóstico de elección (Miranda, 2007).

La serología también es útil en el seguimiento de la respuesta al tratamiento, puede relacionarse con el nivel de anticuerpos pre tratamiento y pos tratamiento. Es recomendable hacer pruebas cuantitativas con los dos sueros del paciente (pre y pos tratamiento) analizados simultáneamente. Puede observarse por ejemplo un descenso significativo en el título de anticuerpos después de 3-6 meses de tratamiento efectivo en pacientes con altos títulos pre tratamiento; este descenso de anticuerpos solo se mantiene en pacientes prácticamente curados (Miranda, 2007).

Las pruebas serológicas tienen como ventaja que dan resultados menos alterados por el tratamiento ya sea con antibióticos o los famosos inhibidores de la bomba de protones, ya que estos pueden inducir falsos negativos con otros métodos. Cuando no ha habido intervención terapéutica los niveles de anticuerpos se mantienen elevados, reflejando siempre la duración de la infección. Cuando ha habido erradicación disminuyen los niveles de IgG e IgA, aproximadamente la mitad de los valores observados previos al tratamiento en aproximadamente seis meses. Por lo que el mayor problema radica en que no puede

diferenciarse la infección activa de la exposición previa al microorganismo y que la respuesta de anticuerpos a las proteínas de *H. pylori* varía considerablemente entre individuos. Además existen diferentes anticuerpos dirigidos contra diversos antígenos, por lo que se hace necesario el uso de varios antígenos para su detección (López, Martín, Alarcon, Acuña, Gimeno & Sanz, 1993).

Según los criterios de Maastricht, una prueba serológica positiva, con histología y prueba del aliento con  $^{13}\text{C}$ -urea negativas puede sugerir la presencia de la infección por *H. pylori*, sin embargo deben realizarse las investigaciones adicionales para confirmar si la prueba serológica es falso positivo o refleja una infección activa. Un resultado falso positivo en las pruebas no invasivas son más comunes en las poblaciones de baja prevalencia y requieren una confirmación adicional antes de tratamiento (Malfertheiner et al., 2007).

Las pruebas serológicas se recomiendan para evaluar *H. pylori* en pacientes con una úlcera sangrante. La prueba de ureasa rápida, cultivo e histología, así como la prueba del aliento de urea han demostrado una sensibilidad limitada en pacientes con hemorragia aguda por úlcera péptica. Las pruebas de antígenos policlonales en heces tienen una baja especificidad debido a reacciones cruzadas con los productos sanguíneos. Las pruebas serológicas y en particular, la detección de anticuerpos contra el antígeno específico CagA, son el mejor método para documentar la relación del cáncer gástrico con la infección por *H. pylori* (Malfertheiner, Megraud, Morain, Bazzoli, Omar & Graham. 2007).

La serología debe ser considerada como una prueba importante de diagnóstico en pacientes con: Sangrado de úlceras, atrofia gástrica, linfoma MALT y el consumo reciente o actual de los Inhibidores de la bomba de protones y los antibióticos (Malfertheiner, Megraud, Morain, Bazzoli, Omar & Graham 2007).

## **ii. Anticuerpos en saliva:**

Los anticuerpos de *H. pylori* que están presentes en la saliva se encuentran en menor cantidad que en la sangre. Se cree que los anticuerpos IgG salival provienen de un trasudado de la sangre al líquido gingival y no es excretado por las glándulas salivales parótidas. Se ha adaptado un método diagnóstico con la saliva, principalmente por ser un líquido corporal que no necesita de ningún tipo de punción para obtenerla. Presentan una sensibilidad y especificidad menores que las pruebas rápidas en sangre total y las pruebas de ELISA, siendo del 84 y 64%



para la saliva, de 85 y 78 % para la prueba rápida en sangre y 95 y 70 % para el suero, respectivamente (García, 2001).

### **iii. Prueba en heces /Antígenos en heces:**

La prueba de detección de antígenos fecales, es muy sencilla, se toma de forma fácil y por ser un método directo puede realizarse en pacientes de cualquier edad. Es un método aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para diagnóstico e incluso para el seguimiento de la efectividad y confirmación de la erradicación del microorganismo. Su positividad después de 1 a 2 meses después de haber finalizado el tratamiento indica fallo terapéutico. Este método trabaja con una sensibilidad del 96.8% y especificidad del 99.2% (Cifuentes, 2002; García, 2001).

La detección de antígenos se realiza por medio de un ELISA tipo sándwich, en el que se utilizan anticuerpos de captura monoclonales o policlonales absorbidos en los pozos. Se añaden muestras diluidas de la muestra de heces del paciente y un anticuerpo policlonal conjugado con peroxidasa, y el resultado se puede leer espectrofotométricamente. Esta prueba ofrece una sensibilidad del 94.3% y una especificidad del 91.8%, según un estudio realizado a nivel internacional con 501 pacientes. Este método tiene la ventaja de que puede evaluar tratamientos anti *H. pylori* ya establecidos o nuevos, durante y después del tratamiento para monitorear la efectividad de los mismos.

En algunos casos no es recomendable efectuar este análisis, como en el caso de hemorragia gastrointestinal, durante la ingesta de inhibidores de secreción gástrica y la ingesta de N-acetil cisteína, debido a que los resultados pueden alterarse y disminuir así la sensibilidad y especificidad del método (Samitier, 2000).

La recolección de la muestra se debe realizar de manera habitual, si no se procesa de inmediato se pueden conservar hasta 3 días a 2-8 °C o por tiempo indefinido a -20°C (Samitier, 2000).

### **iv. Prueba del aliento con urea marcada con carbono isotópico (<sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C):**

Esta prueba se utiliza para confirmar la erradicación de la bacteria ya que es una prueba no invasiva simple y una prueba diagnóstica precisa, también tiene un bajo índice de

resultados falsos positivos en comparación con la prueba de antígenos en heces (Alarcón, Baquero, Domingo, López & Royo, 2004).

Las principales ventajas de la prueba de aliento con urea marcada son su sencillez y seguridad, y a diferencia de las pruebas serológicas, un resultado positivo es indicativo de infección activa. Es una prueba que puede tolerarse muy bien, las muestras no necesitan de condiciones especiales de conservación y por ser el  $^{13}\text{C}$  un isótopo no radioactivo, la prueba puede realizarse en mujeres embarazadas y niños (García, 2001).

La prueba de la urea  $^{13}\text{C}$  en el aliento utiliza un isótopo de carbono natural, no radioactivo y estable. Un porcentaje de la  $^{13}\text{C}$ -urea administrada por vía oral se excreta de forma inalterada por vía renal. En presencia de *H. pylori* se metaboliza parcialmente la  $^{13}\text{C}$ -urea a  $^{13}\text{C}$ -dióxido de carbono y amonio en el estómago. El resto se integra en el ciclo de la urea.

Durante los primeros 30 minutos que siguen a la ingestión de 100 mg de  $^{13}\text{C}$ -urea, la proporción de  $^{13}\text{CO}_2$  en el aire espirado aumenta de forma significativa en los pacientes infectados. En estudios clínicos con voluntarios sanos no se ha observado un aumento apreciable del nitrógeno uréico sanguíneo (BUN) y del amonio en el suero o de la urea en la orina, incluso con dosis superiores de hasta 300 mg, de  $^{13}\text{C}$ -urea ((Barriga, Arumir & Mercado, 2004; Ohata Kitauchi, & Yoshimura, 2004; Weingart, Russman, Koletzko, Weingart, Hochter, & Sackmann, 2004).

Cualquier tratamiento que interfiera con el estado de *H. pylori* o la actividad ureasa puede tener influencia sobre la prueba de aliento con urea. En particular no deben administrarse antibióticos, omeprazol u otro inhibidor de la bomba de protones en las 4 semanas anteriores a la prueba, ni antagonistas de la secreción de ácido en las 2 semanas anteriores (Weingart, Russman, Koletzko, Weingart, Hochter, & Sackmann, 2004).

La prueba de aliento con urea alcanza una sensibilidad del 98,2% [IC del 95%: 94,8 al 99,6%] y una especificidad del 97,9% [IC del 95%: 88,9 al 99,9%] cuando se compara con un patrón de referencia basado en métodos invasivos. Sin embargo al compararla con estudios histopatológicos la prueba de aliento mostró 100% de sensibilidad y especificidad, no observándose diferencias estadísticas significativas en los valores obtenidos entre diferentes grupos de edades y géneros estudiados (Berardi, DiPiro, Talbert & Yee, 2005; García, 2004).

## 8. Relación de pepsinógeno I y II y gastrina:

El pepsinógeno existe en dos formas: I y II; los cuales se producen en las células principales y mucosas del cuello glandular del fondo gástrico, el tipo II también se produce en las glándulas pilóricas del antro. Son de suma importancia debido a que los niveles tanto I como II del pepsinógeno reflejan el estado funcional y morfológico de la mucosa gástrica. Cuando la gastritis atrófica se hace severa, se pierde la función glandular. Por lo que la medición del pepsinógeno I y II es de suma importancia en el diagnóstico de gastritis atrófica y cáncer gástrico (Korstanje, Van Eeden, Offerhaus, Sabbe, Den, Biemond & Lamers. 2002; Weingart, Russman, Koletzko, Hochter & Sackmann. 2004).

Se ha reportado que los niveles mayores a 20 ng/mL de pepsinógeno I son específicos para los casos graves de gastritis atrófica. Se reporta también que los niveles séricos de pepsinógeno disminuyen al aumentar la gravedad de los daños en la mucosa en casos de gastritis atrófica. A medida que progresa la gastritis, la inflamación leve produce un aumento del pepsinógeno (I y II); cuando la atrofia se incrementa las células principales son reemplazadas por glándulas pilóricas, lo que hace que el pepsinógeno II permanezca inalterado y el pepsinógeno I disminuya, por lo que la relación I:II se reduce. El pepsinógeno I se ha identificado como un buen indicador serológico de la gastritis atrófica especialmente en la detección de sujetos con gastritis atrófica extensa, la cual también se puede asociar a metaplasia intestinal como una respuesta a la agresión crónica, incrementando el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, ya que el 70% de los pacientes con este tipo de cáncer son positivos para *H. pylori* (Korstanje, Van Eeden, Offerhaus, Sabbe, Den, Biemond & Lamers. 2002; Weingart, Russman, Koletzko, Hochter & Sackmann. 2004).

La gastrina es un péptido producido por células endocrinas G de la mucosa del antro en respuesta a una serie de estímulos asociados con digestión y la estimulación vagal, es un estimulador muy potente de la secreción de ácido gástrico (Cordón, 2000). Esta se sintetiza como una pre hormona para luego ser modificada por una alfa-amidación y dar lugar a formas activas de la gastrina (G34, G17 y la G13/14).

En el hombre, la G-17 tiene una vida media en circulación de alrededor de 9 minutos, mientras que G34 que es la gastrina circulante en ayunas tiene una vida media de alrededor de

35 minutos. La concentración de gastrina en ayunas suele ser inferior a 30 pmol/L (equivalente a 62,9 pg / mL), mientras que los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison y gastrinomas tienen niveles superior a 1.000 pg/mL (Baldwin & Shulkes, 2004).

Ciertos factores como la ingesta de cafeína, el alcohol, hipoglucemia, los antiácidos y los niveles elevados de calcio también estimulan la secreción de gastrina. El aumento de los niveles de gastrina sérica están asociados con úlcera duodenal, infección por *H. pylori*, carcinoma colorrectal y otros tumores cancerosos (Begos & Modlin, 1994).

## 9. Tratamiento

El tratamiento ideal para la infección por el *H. pylori* debe ser simple, efectivo en todos los casos, de bajo costo y libre de efectos secundarios. (Berardi et al, 2004; Welage et al. 2005; Ramírez et al., 2003).

Dentro del tratamiento para el *H. pylori* se han incluido varios esquemas que han sido propuestos y estudiados (dobles, triples, cuádruples y de variada duración) teniendo muchos de ellos porcentajes de erradicación por encima del 80%, que es el mínimo de erradicación que se ha aceptado como satisfactorio. Los más utilizados por su eficacia son los regímenes de tres y de cuatro drogas, especialmente aquellos que contienen un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y dos antibióticos, ya que las tasas de curación son típicamente más altos con estas terapias. Dos regímenes de drogas regularmente tienden a tener una menor tasa de curación y no deben utilizarse o por lo menos evitarse en la medida posible. Por lo tanto, un régimen de tres drogas o posiblemente pre-ensados, son recomendados como el medio más eficaz para el tratamiento de las úlceras causadas por *H. pylori* (Gisbert, Calvert, Gomollon & Monés, 2005).

La primera opción eficaz utilizada fue la "triple clásica" que asociaba un imidazol (metronidazol o tinidazol) con tetraciclina y amoxicilina durante dos semanas. Ésta opción fue sustituida por otras que combinan un IBP (normalmente omeprazol) con dos antibióticos (fundamentalmente amoxicilina, claritromicina o metronidazol) son más fáciles y cómodas para el paciente, logrando tasas de erradicación superiores al 90%. La asociación de un IBP (generalmente omeprazol) con claritromicina y amoxicilina (conocida como la OCA) es la opción más utilizada. También se puede utilizar una triple terapia con un IBP, amoxicilina y

metronidazol. Es preferible reservar la opción que incluye IBP con metronidazol y claritromicina como de segunda línea para evitar que se pueda desarrollar resistencia a los dos antimicrobianos (Ramírez et al., 2003).

Se han reportado diversas limitaciones, incluso en el tratamiento triple siendo este el más eficaz para erradicación, entre estas se reportan la aparición de efectos secundarios como estreñimiento y náuseas en un 20 a 30% de los pacientes, y también el posible incumplimiento del paciente. Las opciones terapéuticas (dos fármacos) y más cortos (7 a 10 días) no son tan eficaces como el tratamiento triple durante 14 días. Existen en la actualidad formulaciones que contienen el tratamiento completo contra *H. pylori* como Helidac® (Metronidazol-Tetraciclina-Bismuto), Prevpac® (amoxicilina, claritromicina, y lansoprazol), que se administra cuatro veces al día junto con un medicamento anti secretor durante al menos 14 días, y Pylera® (metoclopramide) que también es eficaz en el tratamiento de úlcera inducida. El uso de estos productos son las mejores opciones de tratamiento y pueden ayudar a mejorar el cumplimiento de los regímenes de tratamiento, sin embargo resultan ser más caras ((Berardi, et al. 2005; Harrison, 2001).

En Guatemala se realizó un estudio sobre la efectividad de diferentes esquemas de triple terapia para erradicar la infección gástrica por *H. pylori* en adultos sintomáticos. La terapia que se utilizó contenía 2 componentes estables como la Amoxicilina (Amox, 500 mg PO c/8 hrs.) y Tinidazol (250 mg PO c/12 hrs), a los que se les agregó una sal de bismuto (Bi) que sería Subsalicilato de Bi (SSB, 525 mg PO qid) o Subcitrato de Bi (SCB 120 mg POD qid). Este estudio demostró que se logró una mayor erradicación de *H. pylori* en los esquemas que duraron 30 días que en los de 20 días, así como también en los esquemas conteniendo SCB se asociaron de un grado mayor de erradicación que aquellos con SSB (Schneider et al., 1994).

Existe también la terapia cuádruple, que puede ser utilizada en caso de que la terapia triple no erradique el *H. pylori* por tratarse de una cepa resistente al metronidazol, claritromicina, amoxicilina y tetraciclina. Por lo que en esta terapia cuádruple el metronidazol es sustituido por claritromicina (o viceversa). Se ha utilizado con buenos resultados la combinación de pantoprazol, amoxicilina y rifambutina durante 10 días, observándose un índice de curación de un 86% en personas infectadas con cepas resistentes. También se ha reportado que la discrepancia entre la efectividad de la terapia puede indicar que la bacteria no está distribuida de manera uniforme en el estómago e incluso 20% de los pacientes pueden dar positivo a *H. pylori* 6 semanas después de la administración de una triple terapia (García, 2004; Harrison, 2001).

Recientemente se han propuesto opciones que asocian un inhibidor de la bomba de protones con fármacos como rifabutina o levofloxacina y amoxicilina, aunque con ellas se tiene todavía poca experiencia (García, 2004).

Se conoce perfectamente el uso de antibióticos en el tratamiento para *H. pylori*, dentro de los cuales los más efectivos hasta el momento han sido:

1. Antibióticos betalactámicos: son los que mejor respuesta han presentado, sobre todo la amoxicilina, que ha sido utilizada con éxito en doble y triple terapia; y es uno de los antibióticos que, se ha comprobado que no ha creado resistencias (Gil, 2002).

2. Macrólidos: dentro de estos, la claritromicina ha tenido buena aceptación, máximo en tratamientos triples, siendo el antibiótico de elección actualmente en todas las opciones empleadas. Al principio este tipo de antibióticos presentaron una excelente actividad "*in vitro*" pero "*in vivo*" presentan poca eficacia. Su resistencia es escasa, aunque se han encontrado algunos casos (4%) (Berardi et al. 2005).

3. Tetraciclinas: se han mostrado eficaces tanto "*in vitro*" como "*in vivo*", sobre todo en tratamientos de terapia triple. Su problema lo constituye la intolerancia al medicamento y su dificultad o imposibilidad de tratamiento pediátrico debido a los problemas de crecimiento y en el esmalte de los dientes (Berardi et al. 2005).

4. Nitroimidazoles: se han utilizado de forma amplia en el tratamiento de esta infección; junto a tetraciclinas y sales de bismuto, obteniendo una de las tasas más altas de erradicación. También se usa en combinación con omeprazol y claritromicina o amoxicilina obteniendo brillantes resultados. Su utilidad viene limitada por la aparición frecuente de resistencias que en Perú han llegado a ser alrededor del 25% (Weingart et al., 2004).

5. Fluorquinolonas: son los que han tenido menos éxito en la práctica diaria, siendo la ciprofloxacina la que más eficacia ha mostrado hasta el momento (Weingart, et al. 2004).

Otros antibióticos: rifampicina, aminoglucósidos, vancomicina, trimetoprim y sulfametoxazol no han resultado eficaces (Weingart, et al. 2004).

También se utilizan otros tratamientos para erradicar la bacteria, algunos de los más importantes son:

- x. Bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina: En el 2005 se elaboró un preparado de bismuto, asociado a ranitidina y citrato para formar ranitidato de bismuto-citrato que, asociado a antibióticos, da buenos resultados . En 1993 un estudio de Hentschal y col. reveló que obtuvieron un 89% de éxito con ranitidina, amoxicilina y metronidazol.
  
- xi. Omeprazol: Es utilizado en la triple terapia combinado con los antibióticos claritromicina y amoxicilina (o metronidazol en pacientes hipersensibles a la penicilina) para la erradicación de H. pylori. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal gástrica. Actúa rápidamente y produce un control mediante la inhibición reversible de la secreción ácida del estómago con sólo una dosis diaria (Gisbert et al. 2005). Actualmente es uno de los fármacos más utilizado, tanto en triple como en doble terapia. De igual manera, también se han empleado, con resultados similares, otros inhibidores de la bomba de protones como lansoprazol y pantoprazol (Cifuentes, 2002).
  
- xii. Sales de bismuto: alcanzan buenas concentraciones en la mucosa gástrica y se han mostrado útiles, sobre todo, en triple terapia y además lo son también, en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa (Gatta, 2003).

La erradicación de *H. pylori* con omeprazol y antibióticos va asociada a un rápido alivio de los síntomas, una elevada tasa de cicatrización de las lesiones en la mucosa y una remisión prolongada de las úlceras pépticas, reduciéndose así la aparición de complicaciones como el sangrado gastrointestinal y la necesidad de la administración prolongada de antiseoretos (Gatta, 2003).

El objetivo principal del tratamiento para las úlceras causadas por *H. pylori* es erradicar o destruir las bacterias, en general, se desea tener un régimen de tratamiento que proporcione al menos un 80% de tasa de curación. La reinfección después de la erradicación con éxito de la bacteria es rara en Estados Unidos, siendo menor al 1%/año (Baldwin & Shulkes, 2004; Berardi et al. 2005).

La duración de la terapia necesaria aún es motivo de controversia. Algunos médicos favorecen realizar 7 días de tratamiento, mientras que otros médicos opinan que se mantenga el tratamiento de 10 a 14 días. Un tratamiento de corta duración puede tener buenos resultados en algunos casos. Sin embargo, la duración del tratamiento depende de la respuesta obtenida.

Si el primer tratamiento no tuvo éxito, se necesitará extender el mismo a 14 días de duración, según lo recomendado por el Colegio Americano de Gastroenterología. No obstante, si la terapia con 14 días falla, probablemente la bacteria es resistente a los antibióticos, en estos casos es necesario realizar pruebas de sensibilidad antimicrobiana (Berardi et al. 2005; García, 2004).

#### **a. Efectos secundarios a los antibióticos**

Como en cualquier otro tipo de tratamiento antimicrobiano, el uso de antibióticos, además de provocar posibles alergias, presenta una serie de efectos secundarios o adversos, que pueden ser una importante causa de abandonar el mismo, fracasando así la erradicación. Los efectos adversos son especialmente frecuentes (21%) en la terapia triple clásica (bismuto, tetraciclina y metronidazol) y más raros en los tratamientos en donde se utiliza el omeprazol (6%). Estos efectos, sobradamente conocidos, consisten habitualmente en cefaleas, náuseas, vómitos, sensación de mareo, que en ocasiones provocan la encefalopatía por bismuto y problemas en el crecimiento óseo y del esmalte de los dientes producidos por el uso de tetraciclinas en niños (Weingart et al. 2004).

#### **b. Resistencia a los antibióticos**

Las cepas resistentes a antibióticos son la causa más frecuente del fracaso al tratamiento para erradicar la infección por *H. pylori* de hasta el 20%. En la actualidad, estudios han evidenciado que la principal causa de resistencia es metronidazol, con alrededor del 25-30%. En países en vías de desarrollo se reporta hasta un 95% de resistencia en cepas aisladas en América del norte y Asia. Además, se han descrito resistencias de 4%, con claritromicina y hasta un 10% en las personas en Estados Unidos (Baldwin & Shulkes, 2004; Weingart et al. 2004).

Díaz- Regañón (2006), en España, investigó el patrón de sensibilidad a los antibióticos, para lo cual analizaron 36 aislamientos clínicos de *H. pylori*. Se determinó la CMI por difusión y dilución en agar y la detección de los genes *vaca* y *cagA* se realizó por PCR convencional. Todas las cepas fueron sensibles a la amoxicilina y la tetraciclina. La resistencia al metronidazol por difusión y por dilución fue del 35,7% y el 36,1%, y a la claritromicina del 21,4% y el 22,3%, respectivamente. Hubo una cepa con resistencia intermedia a la claritromicina (CMI de 0,38 mg/l) por el método de difusión en agar, que se incluyó entre las cepas resistentes (45).



Daiva Dailidienne (2002), en Washington, determinó que la tetraciclina es útil en las terapias combinadas contra *H. pylori*. El estudio demostró que menos del 1% de las cepas aisladas fueron tetraciclina-resistente (TetR). Los autores sugieren que la rareza de la resistencia a la tetraciclina entre los aislados clínicos refleja la ocurrencia de múltiples mutaciones ribosomales, sin embargo señalan que contribuye de forma importante la especificidad de huésped y la virulencia genética de la bacteria (Dailidienne D. *et. al.* (2002).

Contreras (1999), investigó en Guatemala la susceptibilidad antibiótica de *H. pylori*, determinándose que de 120 cepas que se aislaron, el 90% fue susceptible a claritromicina, el 98.3% a tetraciclina, y el 100% de eritromicina. Así también se pudo observar que hubo resistencia a amoxicilina y metronidazol de 24.2% y 41.7%, respectivamente (Contreras, J. (1999).

### **c. Contraindicaciones:**

No se recomienda tratamiento en los siguientes casos:

- i. Negatividad en una prueba diagnóstica. La ausencia de *H. pylori* en la úlcera péptica es un diagnóstico inusual y puede ser indicativo de una etiología más grave.
- ii. Niños con resultado positivo y enfermedad no ulcerosa o dolor abdominal recurrente, asintomáticos con historia familiar de úlceras o cáncer gástrico o que tengan talla baja y anemia de origen no gástrico.
- iii. Sospecha de embarazo, se debe informar al médico para que pueda tomar la decisión de no tratar la infección por *H. pylori* o utilizar una combinación especial de la terapia antimicrobiana.

Si el tratamiento fracasa, el médico debe tratar de no utilizar nuevamente la misma combinación de los antibióticos. *H. pylori* fácilmente se convierte en resistente a metronidazol y claritromicina por tanto, estos agentes no deben ser usados dos veces. Después de la terapia para confirmar su erradicación, se deben evitar los agentes antimicrobianos durante 4 semanas y omeprazol durante una semana antes de realizar una prueba de diagnóstico.

- a. En Guatemala los tratamientos a largo plazo con preparaciones antiácidas han dado éxito, aunque la mayoría de los pacientes han recaído en el siguiente año. Sin embargo el tratamiento de las úlceras como enfermedad infecciosa, ha hecho posible la cura permanente de la misma. El tratamiento de las infecciones de *H.*

*pylori* habitualmente consiste en una combinación de fármacos que incluye metronidazol, un segundo antibiótico como la tetraciclina o la amoxicilina y una preparación antiácida que contenga bismuto. El tratamiento combinado mantenido durante 14 días, elimina la infección de *H. pylori* y determina una curación duradera de las úlceras (García, 2004; Hernández, 2009).

## **B. Cáncer gástrico**

### **1. Generalidades**

El cáncer de estomago constituye la segunda neoplasia mas frecuente del mundo y constituye la segunda causa global de muerte después del cáncer de pulmón. Solo en España se diagnostican 17- 27 casos por cada 100, 000 habitantes. Existen diferencias en la incidencia del cáncer de estomago si se hace énfasis en la distribución geográfica, ya que se puede hablar de zonas de alta incidencia como Asia (principalmente Japón), Oeste de Sudamérica y Europa del Este. Sin embargo en diversos estudios se ha observado que la incidencia de inmigrantes procedentes de zonas de alta incidencia y que residen en zonas de baja incidencia acaba aproximándose a la del país de origen, lo cual sugiere la presencia de una relación entre el cáncer de estómago y los factores ambientales. El cáncer gástrico afecta con mas frecuencia a varones y suele diagnosticarse a partir de los 50-60 años (Gore H. et.al. (1998).

En las últimas décadas se está observando una disminución en la incidencia del cáncer gástrico que parece relacionarse con la mejoría en los hábitos alimenticios, con la conservación de los alimentos en refrigeradores y con la erradicación del *H. pylori*. Este descenso se esta produciendo a expensas del cáncer gástrico distal, ya que el número de casos de cáncer gástrico del tercio proximal está aumentando (Gore H. et.al. (1998).

### **2. Epidemiología**

La distribución del cáncer gástrico es muy variable, registrándose zonas de alta incidencia en países poco desarrollados, más de 70 casos/100.000 habitantes/año en Chile, China, Japón y Colombia. Existen áreas de baja incidencia: 10 casos/100.000 habitantes/año en Canadá, EE. UU. y Australia (Arana J. et.al 2007).

A pesar de la disminución de la incidencia del carcinoma gástrico en los últimos años, ésta enfermedad todavía es la causa de muerte más común por cáncer en todo el mundo. La incidencia es muy variable en todos los países. A pesar de que las diferencias internacionales en la incidencia son muy pronunciadas, las variaciones con respecto al sexo son escasas, siguiendo una proporción de dos veces más frecuentes en los hombres que en las mujeres. La mayor incidencia por edad se encuentra entre los 50 y 70 años, con una incidencia máxima alrededor de los 60 años, siendo infrecuente antes de los 30 años (Arana J. et.al 2007).

### **3. Etiología**

#### **a. Factores dietéticos y ambientales**

Existe una gran relación entre la incidencia de cáncer gástrico y una dieta con elevado consumo de sal y pobre en frutas frescas y verduras, poco aporte de vitaminas A, C y E y micronutrientes (selenio), así como métodos de preservación con posible efecto cancerígeno, como los ahumados, salazones y encurtidos.

También se ha relacionado el cáncer gástrico con la concentración de nitritos en la dieta y en el agua de consumo. Las bacterias presentes en la boca y estómago reducirían los nitritos a nitratos, los que pudieran dar lugar a la formación de nitrosamidas y nitrosaminas, de conocido efecto mutagénico y oncogénico. La hipoacidez gástrica, el déficit de vitaminas C y E y la contaminación bacteriana de los alimentos de baja calidad consumidos por las capas más pobres de la población actuarían favoreciendo este mecanismo (Jiménez F, Estévez M 1998); Muñoz N.1998); Uemora N. *et al.*2001).

#### **b. Factores Genéticos**

El conocimiento de las alteraciones genéticas es todavía muy limitado; incluyen desde aneuploidía en el ADN celular en un 70% de los casos, a pérdida de oncogenes supresores como el p53, APC, MCC y DCC. Con menor frecuencia se registra amplificación de oncogenes como el c-met, el k-sam en el cáncer difuso y el erb-B2 en el tipo intestinal. También se ha detectado mutación de otros oncogenes como los ras, siendo la inestabilidad microsatélite más frecuente en los cánceres poco diferenciados (Muñoz N, 1998); Uemora N. 2001).

i. Grupo Sanguíneo A: Se asocia a un 20% más de riesgo de padecer cáncer gástrico en su forma difusa.

ii. Anemia Perniciosa: por la gastritis crónica atrófica asociada, supone un riesgo 3-18 veces más de padecer cáncer gástrico.

iii. Antecedentes familiares: se ha descrito la relación entre mutaciones en el gen de la E-cadherina en relación con el cáncer gástrico difuso.

iv. Síndromes asociados: Síndrome de Peutz Jeghers, poliposis adenomatosa familiar gástrica y cáncer colorrectal hereditario no poliposis.

### **c. Lesiones Precursoras:**

i. Pólipos adenomatosos: se relacionan en un 40-60% con cáncer gástrico.

ii. Gastritis crónica atrófica.

iii. Metaplasia y displasia

iv. Enfermedad de Menetrier o gastritis hipertrófica.

v. Úlcera gástrica: no está clara la relación entre úlcera y cáncer gástrico. En algunos estudios se ha observado un aumento de incidencia en pacientes con úlcera gástrica y una disminución de incidencia en pacientes con úlcera duodenal.

## **4. Tipos Histológicos**

Más del 95% de los tumores de estómago son adenocarcinomas. El resto pueden ser: leiomiomas, sarcomas linfomas, tumores carcinoideos, etc.

Los adenocarcinomas se pueden clasificar de acuerdo a su tipo en tubulares (los más frecuentes), papilares, mucinosos y estos de acuerdo a su grado de diferenciación histopatológica en G1 a G4 (Calvo, A. et al. 2006).

G1: tumor bien diferenciado.

G2: tumor moderadamente diferenciado.

G3: tumor poco diferenciado

G4: tumor indiferenciado.

Dentro de los adenocarcinomas podemos distinguir dos tipos clínicos (clasificación de Lauren), en base al comportamiento, epidemiología y patogénesis:

a. Tipo intestinal: crecimiento más localizado, más frecuente en varones y en edades avanzadas, característico en zonas de alta incidencia, mas relacionado con factores de riesgo.

b. Tipo difuso: crecimiento infiltrativo, más frecuente en mujeres y en personas jóvenes tiene asociación familiar y es el de peor pronóstico. Desde el punto de vista histológico hay que distinguir dos grupos de acuerdo al nivel de invasión de la pared. Esto tiene gran relevancia terapéutica y quirúrgica.

- i. Cáncer gástrico incipiente: aquel que infiltra mucosa y submucosa (hasta la muscular de la mucosa)
- ii. Cáncer intramucoso: tiene un riesgo de metástasis ganglionares de 3%.
  - a. Cáncer submucoso: el riesgo de metástasis ganglionares varía entre 15 a 20%.
- iii. Cáncer gástrico avanzado: aquel que infiltra más allá de la muscularis mucosae. (El riesgo de metástasis ganglionares es de 40% o más)

Cáncer avanzado (Clasificación según Bormann):

- a) Tipo I (Poliposo): Lesión polipoidea, base ancha y bien demarcada de la mucosa alrededor
- b) Tipo II (Ulceroso): Similar a la anterior con ulceración central.
- c) Tipo III (Ulcerado-Infiltrante): Difusamente infiltrante o Linitis plástica.
- d) Tipo IV (Infiltrante difuso): No asimilable a los anteriores (Calvo, A. et al. 2006).

## **5. Anatomía Patológica.**

El Adenocarcinoma representa el 95% de la lesión, donde se puede clasificar una región más específica de la siguiente forma:

- a. 50% generalizada, o antropilórica
- b. 20% en curvatura menor
- c. 10 % en cardias
- d. 10 % difusos

- e. 5 % curvatura mayor
- f. 5 % en el fondo (Calvo, A. et al. 2006).

## 6. Síntomas y signos principales:

### a) Síntomas:

- i, Dolor abdominal: aparece en 60-70 % de los pacientes.
- ii. Disminución de peso: en un 50 % de los pacientes.
- iii. Otros síntomas: melenas y o hematemesis, náuseas y vómitos, astenia, anorexia, saciedad precoz, edema en MMII, disfagia, etc.

### b) Signos:

- i. Masa abdominal palpable en epigastrio: se relaciona con enfermedad avanzada.
  - ii. Hepatomegalia y ascitis
  - iii. Anemia: en un 40% de los casos
  - iv. Adenopatías: peri umbilicales, supraclaviculares izquierdas, axilares izquierdas
- Síndromes paraneoplásicos: tromboflebitis migratoria, acantosis *nigricans*, coagulación intravascular diseminada, anemia hemolítica microangiopática.

## 7. Diagnóstico

**a. Clínico:** Lo inespecífico de las manifestaciones clínicas y el que el paciente mantenga durante bastante tiempo un buen estado general, originan la demora desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico entre 1 y 3 meses en un 40% de los casos, entre 3 y 12 meses en un 40-45% y superior al año en un 15% (Jiménez & Estévez. 1998) .

**b. Radiológico:** Su sensibilidad ronda el 80%, con una especificidad del 85%. El estudio radiológico con contraste baritado aporta sólo información complementaria, que puede ser útil en la medición del tamaño y profundidad de una lesión, en la valoración de una estenosis, del vaciamiento gástrico en la linitis plástica y para el estudio de posibles fístulas tumorales.

El diagnóstico radiológico nunca dará una certeza total acerca de la benignidad o malignidad de una imagen, especialmente en el caso de las lesiones ulceradas (Arana et al. 2007, Uemora et al. 2001).

La exploración fundamental para el diagnóstico es la endoscopia con toma de biopsias y citología. El resto de métodos deben considerarse como complementarios.

La tendencia actual es establecer un límite, que viene dado por la edad del paciente, pues los enfermos <45 años que presenten una clínica sugestiva de gastropatía y no tengan ningún signo de alarma: pérdida de peso, sangrado, anemia, alteraciones objetivas en la exploración física, etc., pueden ser tratados de modo sintomático por su médico general. Los pacientes cuya sintomatología persista o recidiva tras el tratamiento, los mayores de 45 años y todos aquellos que presenten algún signo de alarma deberían ser estudiados endoscópicamente para descartar patología orgánica esófagogastroduodenal y más concretamente la presencia de un cáncer gástrico.

**c.Endoscópico:** La gastroscopia es una técnica exploratoria, molesta pero perfectamente soportable para un adulto, con una duración media de aproximadamente 5 minutos. Su morbimortalidad es bajísima: 1/1.000 y 0,06/1.000 exploraciones (Uemora et al 2001).

El cáncer gástrico se diagnostica con la exploración visual en más del 90%. Tras la realización de biopsias el diagnóstico de certeza supera el 95% (sensibilidad: 96,1%, especificidad: 99,2%), llegándose a un rendimiento del 99% al añadir el estudio citológico.

Para obtener excelentes resultados es preciso obtener un mínimo de seis tomas de biopsia, del fondo y los bordes en el caso de lesiones ulceradas. En los tumores vegetantes se aconseja tomar varias muestras de un mismo punto para alcanzar mayor profundidad. En ocasiones se procede a efectuar macrobiopsia diatérmica para obtener mayor cantidad de tejido. El empleo de colorantes vitales, como el rojo Congo o el azul de metileno, se utilizan muy poco en la práctica y sirven para destacar selectivamente las lesiones tumorales (Uemora et al 2001).

Las imágenes observadas endoscópicamente corresponden a la clasificación macroscópica de Bormann, en cuatro categorías: tipo 1 tumores polipoides no ulcerados, tipo 2 tumores polipoides ulcerados, tipo 3 tumores ulcero-infiltrante y tipo 4 difusoinfiltrativo o linitis plástica. Existen signos endoscópicos sugestivos de malignidad como es la presencia de ulceraciones irregulares, que asientan sobre una masa vegetante o una zona infiltrada. Sus contornos suelen estar mal delimitados con formación de nódulos y el fondo aparece necrótico o irregular. Los pliegues periulcerosos son rígidos y no llegan a alcanzar al borde de la úlcera. Al

biopsiar la mucosa tumoral, es muy frecuente apreciar que ha perdido su elasticidad, desprendiéndose el fragmento en bloque, sin formar previamente la imagen en “tienda de campaña”, característica de la mucosa normal; Aunque el diagnóstico de cáncer sólo puede establecerse mediante estudio histocitológico (Arana et al 2007, Begos et al 1994).

El diagnóstico endoscópico es más difícil en las formas infiltrantes tipo linitis, en las que apenas se altera el relieve de la mucosa. En ellas se observa una rigidez, con falta de distensibilidad a la insuflación y ausencia de peristaltismo local. Puesto que en esta circunstancia la infiltración neoplásica puede ser predominantemente submucosa, la toma de biopsias superficiales resulta a veces falsamente negativa, por lo que la exploración debe complementarse siempre con la toma de citología.

El carcinoma precoz ofrece una mayor dificultad diagnóstica ya que, incluso en formas con mayor extensión, la elevación, depresión o infiltración de la mucosa puede ser mínima.

En algunos casos la lesión sólo se manifiesta por un cambio de color o una sensación de rigidez focal. Para poder llegar al diagnóstico de carcinoma superficial, el endoscopista deberá biopsiar cualquier lesión por mínimo que fuese su tamaño (Samitier et al 200).

#### **d. Examen de sangre oculta en las heces**

Se busca indicios de sangre oculta en heces.

**e. Datos analíticos:** Las determinaciones analíticas habituales son de muy escasa utilidad en el diagnóstico del cáncer gástrico debido a su inespecificidad y escasa sensibilidad. La alteración más frecuente es una anemia ferropénica con elevación de la VSG. El análisis del jugo gástrico ha sido abandonado y otras cuantificaciones analíticas como el descenso del pepsinógeno I y el aumento de la gastrina no han demostrado utilidad clínica.

Los marcadores tumorales tampoco se han mostrado suficientemente eficaces. De entre ellos, el de mayor rendimiento diagnóstico es el Ca 72-4, seguido del CEA, CA 19.9 y la alfa-fetoproteína.(AFP) (Jiménez & Estévez 1998).

**i.CEA:** Puede considerarse un marcador tumoral de amplio espectro, siendo empleado en la mayoría de las neoplasias epiteliales: neoplasias digestivas (colon, recto, estómago, páncreas),



mamarias, pulmonares, tumores de cabeza y cuello, neoplasias ginecológicas (endometrio, cérvix), entre otras.

Las principales aplicaciones clínicas son en el pronóstico, el diagnóstico precoz de recidiva (sensibilidad del 80 %) y la monitorización terapéutica. En los demás tumores donde se emplea el CEA, suele tenerlas mismas aplicaciones, si bien con una menor sensibilidad.

**ii. Ca 19-9:** Su mayor uso es en el diagnóstico y seguimiento de procesos malignos gastrointestinales tales como adenocarcinomas pancreáticos. Concentraciones mayores de 37 UI/ml se pueden encontrar en carcinoma pancreático (72-100%), carcinoma hepatocelular (67%), carcinoma gástrico (62%) y en algunos pacientes con carcinoma colorrectal (19%).

**f. Ecografía:** Por su sencillez, inocuidad, disponibilidad y bajo costo, la ecografía podría considerarse como la primera exploración a realizar en el estudio de extensión del cáncer gástrico. Permite valorar la existencia de metástasis hepáticas, adenopatías tumorales y siembra peritoneal, así como dirigir la punción con aguja fina de las lesiones detectadas (Hernández, 2004).

**g. Ecoendoscopia:** Esta técnica añade las ventajas de la ecografía endoluminal a las de la endoscopia. En ella, el espesor de la pared gástrica aparece dividido en cinco capas, que alternan hiper e hipocogenicidad. Las dos primeras corresponden a la mucosa, la tercera a la submucosa, la cuarta a la muscular y la quinta a la serosa. En la clasificación tumoral TNM, la ecoendoscopia indicará la profundidad de la penetración tumoral en la pared gástrica (T) y la presencia o no de adenopatías regionales (N1) (Hernández, 2004).

La ecoendoscopia es el mejor método para la determinación del estadio pre quirúrgico. Su rendimiento diagnóstico es del 80%-85%, muy superior al de la TC. Se ha mostrado muy sensible en el diagnóstico de cánceres infiltrativos y en el diagnóstico diferencial con los tumores submucosos (Hernández, 2004).

**h. Tomografía Computarizada (TC):** Precedida o no por la ecografía, la realización de una TC es un método muy empleado para el estudio de la extensión tumoral y de adenopatías a distancia y metástasis (fig. 4), siendo complementaria con la ecoendoscopia. Aunque la TC permite detectar hasta un 90% de las metástasis, hoy día se acepta que puede infravalorar otro tipo de lesiones, por lo que su rendimiento diagnóstico global no supera el 50% (Arana et al 2007, Samitier et al 2000).

**i. Resonancia Magnética (RM):** Son muy escasos los trabajos en los que se ha estudiado el valor diagnóstico de la RM. Su utilidad se limita al cáncer avanzado, con afección que rebasa la serosa. El rendimiento diagnóstico global es del 88%.

**j. Laparoscopia:** Se emplea poco en el estudio de extensión. Su principal utilidad sería la valoración de pequeñas siembras peritoneales, que no se hubieran podido objetivar con los métodos de imagen. El rendimiento diagnóstico de la laparoscopia en el estudio de resecabilidad del tumor llega a ser del 98%. Adicionalmente, la laparoscopia permite intervenir quirúrgicamente algunos casos de cáncer gástrico superficial (Arana et al 2007).

**k. Diagnóstico diferencial:** La clínica inicial del cáncer gástrico puede ser totalmente indistinguible de la ocasionada por la dispepsia funcional. Para evitar errores diagnósticos se debe explorar mediante gastroscopia a todos los pacientes con síntomas persistentes o recidivantes, antes de atribuir el origen de sus molestias a un cuadro dispéptico (Arana et al 2007). La endoscopia combinada con el estudio histológico permite realizar el diagnóstico diferencial con los tumores gástricos benignos y el resto de tumores malignos: linfomas, carcinoide, sarcomas y las excepcionales metástasis de origen extragástrico y con algunos procesos benignos muy poco frecuentes, como la tuberculosis, sarcoidosis, amiloidosis y la enfermedad de Crohn que cursan con lesiones de tipo infiltrativo o ulcerativo que afectan a la mucosa gástrica (Begos & Modilin, 1994).

Por su frecuencia, el principal problema es la diferenciación entre un cáncer ulcerado y una úlcera péptica del estómago. Actualmente se considera como una posibilidad excepcional la transformación maligna de una úlcera péptica. La teórica malignización es debida muy probablemente a un fallo diagnóstico previo, existiendo la lesión tumoral desde un principio. Ante toda úlcera gástrica con histología de benignidad, es obligatorio repetir la endoscopia no más de dos meses después de finalizar el tratamiento para confirmar su desaparición. En el caso de apreciarse cualquier indicio de persistencia de la lesión, hay que tomar nuevas muestras para biopsia y citología (Hernández, 2004).

## **8. Tratamiento**

**a. Cirugía:** La resección del tumor y de los ganglios linfáticos afectados es el único tratamiento que se considera curativo. Actualmente se acepta que los enfermos con extensa enfermedad metastásica no van a obtener beneficio con la cirugía (Samitier et al 2000).

Sin embargo la cirugía es la principal modalidad de tratamiento en el cáncer gástrico (Calvo, A. et al. 2006).

**b. Radioterapia y quimioterapia:** La dosis y el campo requerido para la aplicación de radioterapia externa limitan la utilidad de esta técnica, por lo que se ha recurrido a la radioterapia intraoperatoria que mejora el control regional de la enfermedad, pero no aumenta la supervivencia de los pacientes (Arana et al 2007, Begos & Modilin 1994).

En cuanto a la quimioterapia, se han empleado diversas combinaciones de fármacos, incluyendo fundamentalmente 5-fluoracilo, metil-CCNU, mitomicina C y doxorubicina. Independientemente de los efectos secundarios, los resultados son poco alentadores. Sólo se observan remisiones parciales en un 30-40% de los casos, pero sin mejorar la supervivencia.

Quimioterapia en cáncer avanzado: Diversas combinaciones de drogas han mostrado pequeños beneficios, con un 30%-50% de tasa de respuesta, y aumento de 3 hasta 6 meses de sobrevida. Los tratamientos combinados resultan superiores a la monoterapia, y lo mismo ocurre con los tratamientos a base de tres drogas respecto de los de dos drogas, aunque a expensas de una mayor toxicidad (Calvo, A. et al. 2006)

### **c) Técnicas paliativas**

Se llevan a cabo en pacientes considerados como inoperables, que precisan repermeabilizar la luz digestiva o para el control de una hemorragia.

El cáncer gástrico puede producir estenosis de la luz a nivel de la unión gastroesofágica y del canal antro pilórico. Mediante la aplicación repetida de láser neomidio-Yag puede efectuarse una fotocoagulación de la masa tumoral con restitución temporal del tránsito digestivo. Con la misma finalidad puede recurrirse a la terapéutica fotodinámica que consiste en la administración de hemoporfirinas. Éstas producen fotosensibilización de las células tumorales, que son posteriormente destruidas por la aplicación del láser (Hernández, 2004, Samitier et al 2000).

Otra posibilidad de tratamiento, de mayor disponibilidad, es la colocación endoscópica de prótesis plásticas o preferentemente metálicas autoexpandibles, que permiten la alimentación oral en los casos de estenosis de la unión gastroesofágica. La colocación de

prótesis en el canal antro pilórico para conseguir la evacuación gástrica es una técnica mucho menos empleada y que ofrece peores resultados (Arana et al 2007).

Los métodos endoscópicos para lograr el cese de un sangrado tumoral son los mismos que se emplean en la hemorragia no varicosa: inyección de esclerosantes, coagulación por diatermia, fuente de calor, gas argón y láser, pero los resultados obtenidos son mucho peores en cuanto a lograr una hemostasia definitiva (Jiménez & Estévez, 1998, Muñoz, 1998, Uemora et al 2001)

#### **d) Técnicas potencialmente curativas**

Esta técnica se aplica a los cánceres intramucosos prominentes o planos (tipos I y II). Consiste en una inyección submucosa para que la lesión se haga más prominente. Luego se procede a su resección con el lazo diatérmico empleado para las polipeptomías. Debe limitarse a lesiones menores de 2 cm de diámetro. Los pacientes tratados por láser o mucosectomía deberán ser sometidos a estrictos controles evolutivos (Muñoz, 1998, Uemora et al 2001).

### **9. Cáncer Gástrico y *Helicobacter pylori***

#### **a. Patogenia**

El desarrollo del cáncer gástrico es un proceso multifactorial, complejo y de larga evolución. La infección por *H. pylori*, junto a factores dietéticos, ambientales y genéticos favorecidos por un bajo nivel socioeconómico-sanitario, iniciarían la transformación de una mucosa normal en gastritis crónica. En sucesivas etapas se pasaría a la gastritis atrófica y en un porcentaje progresivamente decreciente de pacientes a la metaplasia intestinal, displasia y finalmente al adenocarcinoma gástrico (Gore H. et.al. 1998).

#### **b. Aspectos epidemiológicos de la relación *Helicobacter pylori*-cáncer gástrico**

La infección por *H. pylori* está asociado con el desarrollo de gastritis crónica superficial de fondo y de antro en el 100% de los casos; el 60% de los sujetos infectados han adquirido la infección antes de los 10 años; llegando a colonizar la mucosa gástrica durante décadas, siendo la complicación más severa el cáncer gástrico. En zonas de alta incidencia de cáncer gástrico, se encontró una elevada prevalencia de anticuerpos contra el *H. pylori*. Se ha calculado un riesgo atribuible al *H. pylori* para el desarrollo de un cáncer gástrico del 35% al 60%. Esto significa que, teóricamente, la eliminación de la infección evitaría la posterior aparición del cáncer gástrico (Arana J. et.al 2007); Gore H. et.al. 1998).

La infección por *H. pylori*, especialmente la contraída en los primeros años de la vida, es el sustrato histológico del proceso carcinogénico. Diversos estudios establecen la relación entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo posterior de cáncer gástrico, sobre todo de tipo intestinal y localización antral, pero también del tipo histológico difuso. El 60% del *H. pylori* posee el gen *cagA* (Hernández, R.D. 2004); Samitier R. S, *et. al.* 2000).

El *H. pylori cagA*-positivo, es la causa de gastritis más severa y un mayor riesgo para desarrollar el carcinoma gástrico, que el *H. pylori cagA*-negativo. Además, el *H. pylori* bloquea secreción gástrica de ácido ascórbico, permitiendo a los carcinógenos ejercer su efecto dañino en el epitelio gástrico (Samitier R. S, *et. al.* 2000).

El riesgo relativo de desarrollar cáncer entre los sujetos infectados por el *H. pylori* es de 3 a 6 veces superior en relación a las personas no infectadas.

En 1994, la Organización Mundial de la Salud, estableció la relación *H. pylori*-adenocarcinoma gástrico como un factor carcinógeno probado; pues se estima que tan sólo el 0,5% de las personas infectadas por *H. pylori* presentarán el adenocarcinoma gástrico, confirmando el carácter multifactorial (IARC, (1994); Jiménez F, Estévez M,(1998); Muñoz N.1998); Arana J. *et.al* 2007); Uemora N. *et al.* (2001).

La infección por *H. pylori* produce cambios premetaplásicos, desde el punto de vista ultraestructural, presenta microerosiones y abultamientos en la superficie luminal del glicocálix; además se pueden observar elementos de características morfológicamente metaplásicas que presentan restos lisados de bacterias adheridos a su glicocalix. También se ha señalado la aparición de “nidos” de elementos celulares mucosos en la zona foveolar, con citoplasma homogéneo, abultado y eosinofílico, que rechaza al núcleo hacia la periferia (“glassy cells”), en casi el 6 % de muestras de biopsia procedentes de pacientes con gastritis crónica asociada a infección por *H. pylori* (Begos, D., Modlin, I. 1994); Hioki k, Nakame y, Yamamoto M. 2002).

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, las “glassy cells” son negativas para diversas lectinas (ConA, SBA, UEA-I, WGA, PNA), débilmente positivas para PAS y positivas para LF (*Limax flavus*), indicando “desenmascaramiento” de radicales siálicos, que en mucosa gástrica indican cambios metaplásicos.

El tipo AB de gastritis crónica, caracterizado por una distribución multifocal, evoluciona de forma confluyente para afectar a toda la mucosa, tanto de antro como de fundus (pangastritis). Se ha sugerido que la pangastritis atrófica sería una situación histopatológica que podría evolucionar, a través de la displasia a carcinoma gástrico.

Para algunos autores, cerca del 70% al 80 % de los casos de la infección por *H. pylori* es la lesión básica; en el 10% al 15 % aparece en un estómago normal, posiblemente en relación con algún factor genético no definido, y en otro 10% a 15 % con la presencia de lesiones atróficas limitadas al cuerpo gástrico (gastritis crónica tipo A), que no coexisten con la infección por *H. pylori* (Begos, D., Modlin, I. 1994); Hioki k, Nakame y, Yamamoto M. 2002).

### **c. Posibles mecanismos carcinogénicos relacionados con el *H. Pylori***

La bacteria induce la migración de los leucocitos polimorfonucleares (PMN), desde los capilares a la lámina propia y a la zona glandular de la mucosa, especialmente en las proximidades de los cuellos glandulares, donde se encuentran las células germinales. Los PMN son activados por factores citotóxicos del propio *H. pylori* y por interleukina-8 (IL-8) procedente de las propias células epiteliales mucosas tras la adhesión bacteriana .

El *H. pylori* también provoca directamente activación de PMN, probablemente mediante la liberación de N-formilmetionil-leucil-fenilalanina. Los PMN activados liberan proteasas y metabolitos reactivos del oxígeno, provocando un estallido oxidativo, que podría dañar el ADN e inducir mutaciones en las células germinales mucosas. La alteración del ADN puede dar lugar a la inactivación de genes supresores de oncogénes. Se ha observado un mayor grado de proliferación celular en mucosa gástrica de sujetos con gastritis por *H. pylori* que en el caso de lesiones inducidas por AINES o en sujetos control, posiblemente por un aumento en la producción de factor de crecimiento epidérmico. Se ha sugerido que el consumo de vitamina C tiene un efecto protector frente al cáncer gástrico, probablemente contribuyendo a la neutralización de nitritos.

El consumo de agentes antioxidantes (vitaminas C y E), podría contribuir, por tanto, a la prevención de dicho daño; el ácido ascórbico parece disminuir la actividad mutagénica por reducción de N-nitrosaminas y radicales libres, pues a través de un mecanismo de transporte activo alcanza altas concentraciones en el jugo gástrico. Se ha observado que se disminuye la concentración de ácido ascórbico cuando coexiste la infección por *H. pylori*; y tras la

erradicación aumenta la concentración total de vitamina C en jugo gástrico. Posiblemente, la infección por *H. pylori* lesione el mecanismo de transporte activo de vitamina C en la mucosa gástrica, que se restauraría tras un tratamiento de erradicación.

No se ha podido demostrar que el *H. pylori* produzca agentes carcinógenos lesivos directos sobre la mucosa gástrica, pero se supone que estarían implicados diversos mecanismos indirectos la cual se basaría en la producción del amonio, siendo su concentración a nivel del jugo gástrico en sujetos infectados por *H. pylori* superior a la de los no infectados (0,015 % frente a menos de 0,005 %) (Begos, D., Modlin, I. 1994); Hioki k, Nakame y, Yamamoto M. 2002).

Estudios realizados *in vitro* indican que el amonio induce alteraciones celulares, inhibiendo parte de la actividad mitocondrial de la célula, incluyendo los mecanismos de respiración intracelular, y por otra parte, produce citotoxicidad en las células mucosas gástricas, lo que se traduciría en estímulo de la proliferación celular en mucosa gástrica. Otro aspecto es el efecto trófico que puede tener la hipergastrinemia mantenida, sobre la mucosa gástrica, asociada a la infección por *H. pylori*.

#### **d. Infección por *H. pylori* y linfoma gástrico.**

En ocasiones, la gastritis crónica presenta como peculiaridad histopatológica la presencia de un infiltrado linfoplasmocitario en la superficie epitelial que se ha denominado gastritis linfocitaria. Se ha descrito en biopsias gástricas de pacientes que, endoscópicamente, presentaban pequeños nódulos irregulares (“nódulos aftoides”), con patrón submucoso y erosiones superficiales, que le confieren un aspecto “varioliforme” (endoscópicamente “gastritis varioliforme”). Dicho patrón histológico solo aparece en aproximadamente el 15% de las gastritis varioliformes, no habiéndose identificado ningún hallazgo endoscópico predictivo de las lesiones histológicas (Arana J. et.al 2007);(Samitier R. S, et.al. 2000).

Los pacientes con gastritis crónica tipo B, negativas para *H. pylori*, se observó que correspondían a gastritis linfocitarias, pero también algunas de estas gastritis eran *H. pylori*-positivas. Por otra parte, se observaban altos títulos de IgG anti-*H. pylori* en algunos pacientes con gastritis linfocitaria, en cuyas muestras de biopsia no se pudo identificar la bacteria. La gastritis linfocitaria se define histológicamente por la presencia de infiltrado linfoplasmocitario, con presencia de folículos (“gastritis folicular”) e incluso nódulos linfoides, en regiones superficiales

y foveolares lo que contrasta con la escasa presencia de elementos linfoides en la gastritis tipo B (Arana J. et.al 2007).

Los estudios inmunohistoquímicos demuestran la presencia casi exclusivamente de linfocitos T. Por inmunofluorescencia se ha observado aumento de células positivas para IgE. Se ignora la naturaleza del antígeno, aunque el *H. pylori* ha sido propuesto como candidato, representando la gastritis linfocitaria una respuesta inmune local a los antígenos bacterianos, aunque interviniendo otros factores, entre los que pueden contarse la edad de inicio y la duración de la infección, el tipo de cepa bacteriana y el estado inmune del huésped.

En pacientes pediátricos se describe un patrón endoscópico característico de hiperplasia nodular linfoide asociada a infección por *H. pylori*, caracterizado por la presencia de nódulos irregulares en la mucosa gástrica de los niños (Begos, D., Modlin, I. 1994).

Las lesiones linfoepiteliales podrían representar el estadio más precoz en el desarrollo de un linfoma de bajo grado o tumor linfoide tipo MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). Las lesiones gástricas de estos pacientes muestran la presencia de linfocitos tipo B infiltrando las glándulas y dando lugar a la destrucción de las células epiteliales. El factor antigénico unido por receptores específicos en la célula epitelial desempeñaría el papel de factor desencadenante en el proceso tumoral. Se ha sugerido que el *H. pylori* podría ser dicho factor antigénico, apoyándose especialmente en la elevada frecuencia de asociación de la bacteria con estas lesiones. Se ha comunicado excelentes resultados terapéuticos de linfomas tipo MALT con tratamiento de erradicación (Begos, D., Modlin, I. (1994); Hioki k, Nakame y, Yamamoto M. 2002).

#### **10. Factores de Riesgo de Cáncer y *Helicobacter pylori*.**

Un factor de riesgo es todo aquello que afecta la probabilidad de padecer una enfermedad, como por ejemplo el cáncer.

Se han descrito diversos factores de riesgo del cáncer gástrico, los cuales desempeñan un papel primordial en su génesis, algunos de ellos permanecen en discusión, y otros, por el contrario, se han ido confirmando de forma cada vez más clara (Piñol,1998).



Se han identificado diversos factores de riesgo para este cáncer, la mayoría con asociaciones de baja magnitud, que incluyen el tabaquismo, la ingesta de sal, alimentos ahumados, nitritos y tocino, o poseer parientes de primer grado con historia de cáncer gástrico.

También se vinculan a este cáncer los estratos socioeconómicos bajos, el sexo masculino, la raza negra, la presencia de adenomas gástricos, el grupo sanguíneo A, la anemia perniciosa, la gastritis atrófica, la enfermedad de Menetrier, el síndrome de Peutz-Jeghers con hematomas gástricos y el antecedente de gastrectomía parcial por lesiones benignas a lo menos 15 años antes. Un estudio identificó además una fuerte asociación entre el consumo de carnes rojas y los cánceres gástricos con inestabilidad microsatelital (Piñol, 1998).

Es conocido también el hecho que cuando personas de zonas de alto riesgo emigran a zonas de bajo riesgo, sus descendientes presentan una incidencia de cáncer menor que sus progenitores.

Sin embargo, los factores de riesgo no lo indican todo. Presentar uno o incluso varios factores de riesgo no significa que dicha persona tendrá la enfermedad. Además, muchas personas que adquieren la enfermedad pueden no tener factores de riesgo conocidos. Algunos científicos han encontrado que varios factores de riesgo hacen que una persona sea más propensa a contraer cáncer de estómago. Algunos de estos factores de riesgo se pueden controlar, pero otros no (Garza, 2008).

Sin embargo, la asociación más estudiada en los últimos años es con la infección por *Helicobacter pylori*, que ha sido demostrada de manera consistente en diversas variedades de estudio y revisiones sistemáticas. La infección induciría alteraciones histológicas en la mucosa gástrica que podrían ser precursores de cáncer (Garza, 2008).

#### **a. Genéticos**

i. Familias de pacientes con cáncer gástrico: incidencia 2-3 veces mayor. Los familiares de primer grado de los pacientes tienen esta probabilidad de presentarlo que el resto de la población.

ii. Antecedentes Familiares: Las personas con varios parientes de primer grado que han tenido cáncer de estómago tienen mayores probabilidades de padecer esta enfermedad. (Los familiares de primer grado incluyen los padres, los hermanos o las hermanas, y los hijos).

iii. Grupo sanguíneo A: Su predominio en esta enfermedad apoya la existencia de una influencia genética. El riesgo parece ser más pronunciado para el tipo difuso (Garza, 2008; Piñol, 1998).

#### **b. Ambientales**

i. Alimentación: pescados secos y salados, alimentos muy condimentados, carnes rojas, entre otros. Se ha asociado un aumento de la sal en la dieta con el desarrollo de gastritis crónica atrófica, que, por la hipoclorhidria secundaria a ella, favorece la colonización gástrica por bacterias anaeróbicas que convierten nitratos y nitritos de la dieta en nitrosamidas. Por otra parte, no se acaba de abandonar todavía la utilización de nitratos como conservantes de carnes, embutidos, pescados y vegetales. Aunque los estudios epidemiológicos en humanos no han sido consistentes, parece claro el papel que desempeñan estos compuestos en la carcinogénesis gástrica en animales de experimentación.

ii. Escaso consumo de frutas y verduras en la dieta: Son alimentos ricos en vitaminas A, C y E, que actúan como antioxidantes, de tal forma que su ausencia favorece la información y exposición a sustancias carcinogénicas.

iii. Ingestión de alcohol, de bebidas calientes, de nitrato de sodio. Tabaco: Se ha demostrado un mayor riesgo de displasia y cáncer gástrico en fumadores, si bien no se ha establecido una relación con la cantidad de cigarrillos/día que se consumen. Por el contrario, no se han obtenido conclusiones válidas con respecto a una posible relación con el consumo de bebidas alcohólicas.

iv. Radiaciones (Garza, 2008; Piñol, 1998).

#### **c. Pre malignos**

i. Linfoma de estómago: Las personas que han sido tratadas para cierto tipo de linfoma del estómago conocido como Linfoma de tejido linfático asociado con la mucosa (MALT) tiene un riesgo aumentado de padecer carcinoma del estómago. Probablemente esto se deba a que el linfoma MALT del estomago es causado por una infección con la bacteria *H. pylori*.

ii. Gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia.

iii. Anemia perniciosa (20 veces más frecuente que en sujetos normales).

iv. Enfermedad de Menetrier (10 % de asociación con cáncer gástrico).

v. Gastrectomía (más frecuente en Bilroth II). Oscila entre 5-15 %, después de 20 años de operado.

vi. Pólipos gástricos: hiperplásicos múltiples, mayores de 2 cm con cierto grado de displasia (0,4-4 % de asociación con cáncer gástrico), (Garza, 2008; Piñol, 1998).

#### **d. Infecciosos**

i. Sobrecrecimiento bacteriano.

ii. Infección con virus de Epstein-Barr: Este virus causa mononucleosis infecciosa (también llamado *mono*). Casi todos los adultos han sido infectados con este virus en algún momento de sus vidas, usualmente como niños o adolescentes. Ha sido asociado a algunas formas de linfomas. El virus de Epstein-Barr se encuentra en las células cancerosas de aproximadamente 5% a 10% de las personas con cáncer de estómago. Estas personas tienden a tener un cáncer de crecimiento más lento, menos agresivo con una tendencia más baja de propagación. Aún no está claro si este virus en realidad causa cáncer de estómago, sólo que el virus ha sido encontrado en células cancerosas del estómago.

iii. *Helicobacter pylori* CaG+: la asociación más estudiada en los últimos años es con la infección por *Helicobacter pylori*, que ha sido demostrada de manera consistente (RR: ~2-3) en diversas variedades de estudio y revisiones sistemáticas. La infección induciría alteraciones histológicas en la mucosa gástrica que podrían ser precursores de cáncer.

Las infecciones con la bacteria *Helicobacter pylori* (*H pylori*) parece ser la causa principal de cáncer de estómago, especialmente cánceres en la parte inferior (distal) del estómago. La infección a largo tiempo del estómago con este germen puede conducir a inflamación (gastritis atrófica crónica) y cambios pre cancerosos del revestimiento interno del estómago. Los pacientes con cáncer de estómago tienen una tasa más alta de infección con *H pylori* que las personas que no tienen cáncer. La infección con *H pylori* se asocia también con algunos tipos de linfoma del estómago. Aun así, la mayoría de la gente que es portadora de este germen nunca desarrolla cáncer (Garza, 2008; Piñol, 1998).

**e. Edad:** Después de los 50 años aumenta bruscamente la incidencia del cáncer de estómago. La mayoría de las personas diagnosticadas con cáncer de estómago se encuentran entre los 60 y los 80 años de edad (Garza, 2008)

**f. Origen étnico:** En los Estados Unidos, el cáncer de estómago es más común entre los hispanos/latinos y las personas de raza negra en comparación con las personas de raza blanca que no son de origen latino. Los asiáticos/isleños del Pacífico son los que más padecen este cáncer (Garza, 2008).

**g. Geografía:** El cáncer de estómago es el más común en Japón, China, Europa oriental y del sur y América Central y del sur. Esta enfermedad es menos común en África occidental y del sur, Asia Central y del sur, y Norteamérica. No obstante en Guatemala ocupa ya un lugar importante dentro de los primeros 3 cánceres más comunes del país (Garza, 2008).

**h. Obesidad:** El sobrepeso o la obesidad es una posible causa de cánceres de cardias (la parte superior del estómago más cercana al esófago), aunque todavía no está claro cuán contundente es esta asociación (Garza, 2008).

### **i. Síndromes de cáncer hereditarios**

Varias afecciones hereditarias pueden aumentar el riesgo de una persona de padecer cáncer de estómago.

i. Cáncer gástrico difuso hereditario: éste es un síndrome hereditario que aumenta significativamente el riesgo de padecer cáncer de estómago. Esta afección es poco común, pero el riesgo de cáncer de estómago en el transcurso de la vida de las personas afectadas es de aproximadamente 70% al 80%. Las mujeres con este síndrome también tienen un riesgo aumentado de padecer un tipo particular de cáncer de seno. Esta condición es causada por mutaciones (defectos) en el gen (E-cadherin/*CDH1*). Algunos centros de cáncer pueden hacer pruebas para determinar la presencia de estas mutaciones genéticas (Garza, 2008).

ii. Cáncer colorectal hereditario no asociado con poliposis: el cáncer colorrectal hereditario no asociado con poliposis (HNPCC), también conocido como *síndrome de Lynch* es un trastorno genético hereditario que causa un riesgo aumentado de cáncer de colon. Las personas con este síndrome también tienen un riesgo aumentado de cáncer de estómago. En la mayoría de los casos, este trastorno es causado por un defecto en el gen *MLH1* o el gen *MSH2* (Garza, 2008).

iii. Poliposis adenomatosa familiar (*familial adenomatous polyposis*, FAP): en este síndrome, los pacientes tienen muchos pólipos en el colon así como en el estómago y los intestinos. Las personas con este síndrome tienen un riesgo significativamente mayor de padecer cáncer colorrectal y tienen un riesgo ligeramente mayor de padecer cáncer de estómago. Este síndrome es causado por mutaciones en el gen *APC* (Garza, 2008).

iv. BRCA1 y BRCA2: las personas que portan las mutaciones de los genes hereditarios del cáncer de seno, el BRCA1 y el BRCA2, también pueden tener una tasa mayor de cáncer de estómago.

v. Algunos tipos de pólipos estomacales: Los pólipos son crecimientos no cancerosos en el recubrimiento del estómago. La mayoría de los tipos de pólipos (como los pólipos *hiperplásicos* o pólipos *inflamatorios*) parece que no aumentan el riesgo de una persona de padecer cáncer de estómago, aunque los pólipos adenomatosos - también llamada *adenomas* - algunas veces se pueden convertir en cáncer.

#### **i. Otros:**

i. Ciertas Ocupaciones: Los trabajadores en las industrias de carbón, metal y hule (goma) parecen estar a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de estómago.

ii. Tratamiento a largo plazo de la úlcera péptica. Aspecto solo teórico.

Uno de los factores de riesgo de mayor interés actualmente es el infeccioso. El descubrimiento y caracterización de la bacteria en 1983, por J.R. Warren y B. Marshall, en Australia, no sólo provocó una revolución en la interpretación de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades gastroduodenales, sino que cambió radicalmente su terapéutica con resultados alentadores, lo que ha llevado a plantear que el *Helicobacter pylori* sólo coloniza la mucosa gástrica y constituye el agente causal más común de la gastritis, la úlcera gastroduodenal, el cáncer gástrico y el linfoma MALT (linfoma de tejido linfático asociado con la mucosa) (Piñol, 1998).

En la actualidad, diversos trabajos tratan de relacionar y asociar la infección por *Helicobacter pylori* con el cáncer de estómago; a partir de evidencias epidemiológicas, anatomopatológicas y fisiopatológicas, que han permitido crear varias hipótesis para explicar los mecanismos mediante los cual es la infección crónica del epitelio gástrico por esta bacteria evoluciona hacia el cáncer gástrico (Piñol, 1998).

Existe consenso acerca de que el adenocarcinoma gástrico es precedido por una secuencia de cambios biológicos que incluyen: gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal tipo I y displasia, que según su intensidad y persistencia incrementan el riesgo de contraer cáncer gástrico. Estos mismos cambios se han observado en pacientes infectados por *H. pylori*,

aunque no se ha podido demostrar una relación causa-efecto. No obstante, la International Agency for Research of Cancer (IARC) y la OMS, categorizaron al *H. pylori* como agente carcinogénico tipo I, a pesar de no existir una demostración absoluta de la capacidad genotóxica o mutagénica de la bacteria (Piñol, 1998).

Para explicar la asociación entre el *H. pylori* y el cáncer gástrico se proponen diversas hipótesis, la más aceptada es la planteada por Correa, quien sugiere que la bacteria, al infectar la mucosa gástrica, provoca una gastritis crónica atrófica multifocal, asociada a hiperclorhidria, lo cual facilita el sobrecrecimiento bacteriano, y el aumento de nitrosaminas y nitrosamidas, que tienen alta capacidad mutagénica, por lo cual son las responsables de las lesiones premalignas (fig. 1).

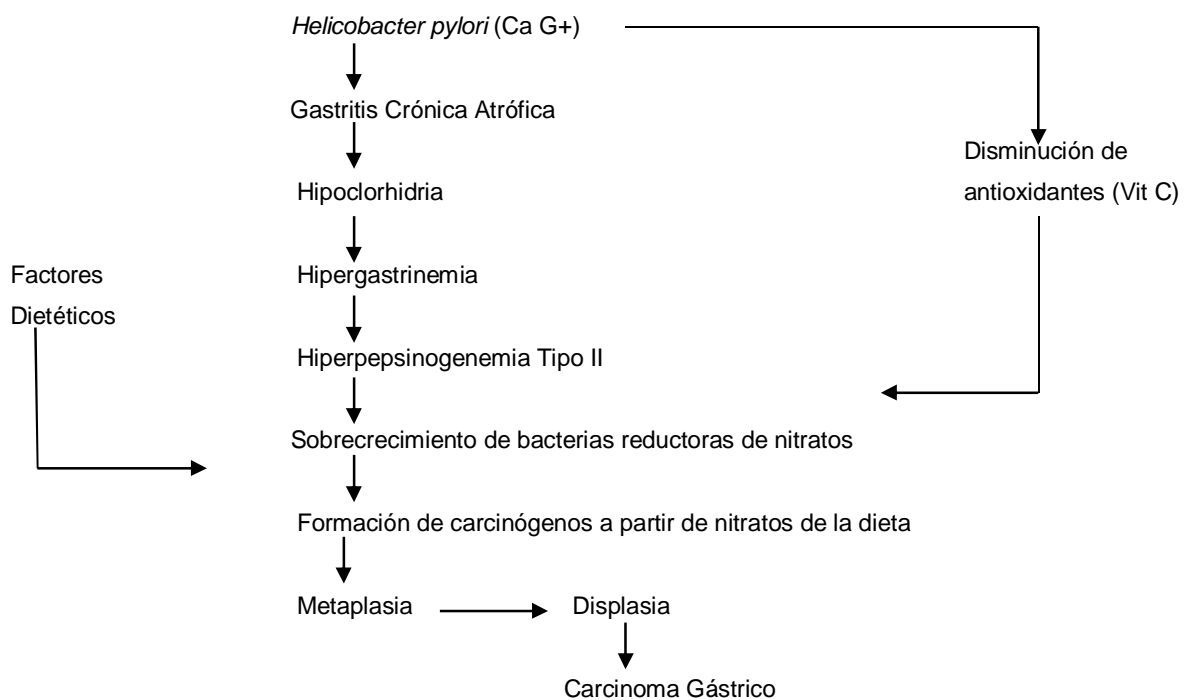


Fig. 1. Hipótesis de la génesis del cáncer gástrico asociado a la infección.

Existen diferentes tipos de cepas de *H. pylori* con variado potencial cancerígeno, especialmente aquellas que presentan la citotoxina asociada al gen A (CaG), las cuales favorece el desarrollo de gastritis atrófica multifocal y metaplasia tipo I, hecho demostrado en

pacientes infectados por CaG+, que tiene alta capacidad cancerígena, según los reportes de la literatura mundial.

Otro hecho importante en la génesis del cáncer gástrico es la disminución de vitamina C en el jugo gástrico provocada por la bacteria. Esta vitamina tiene propiedades antioxidantes, en consecuencia, su disminución en el jugo gástrico favorece el desarrollo de tumores, una vez erradicada la bacteria, los niveles de vitamina C en el jugo gástrico se incrementan alcanzando su valor normal.<sup>1</sup> (Piñol, 1998).

Estudios realizados en diferentes partes del mundo señalan una fuerte asociación entre la metaplasia intestinal y el *H. pylori*, acompañado de aumento del pepsinógeno II y de hipergastrinemia, en pacientes infectados con la bacteria, por lo que la determinación de pepsinógeno II y de gastrina sérica en pacientes con alto riesgo de neoplasia gástrica han servido como pruebas de pesquisaje.

### **C. Modelo estadístico de Markov.**

El modelo de Markov no es más que un modelo probabilístico, el cual utiliza la incertidumbre como parte del cálculo, en donde se intenta simular todas las posibilidades que pueden ocurrir a medio o largo plazo (Rubio-Terres C., Torres F. 2006).

El modelo de Markov puede aplicarse al campo sanitario, el cual asume que el paciente se encuentra siempre en uno de un número finito de estados de salud los cuales se denominan estados de Markov, los cuales deben de definirse bajo todos los posibles (ser exhaustivos) y mutuamente excluyentes (Rubio-Terres C., Torres F. 2006).

Se puede utilizar un modelo de Markov cuando se trata de enfermedades con complicaciones o acontecimientos repetitivos, irreversibles y de larga duración (Rubio-Terres C., Torres F. 2006).

El modelo de Markov se ha utilizado en varios estudios científicos donde demuestran asociación probabilística, entre estos se pueden mencionar el estudio presentado de la “Rentabilidad de seis estrategias para diagnóstico de *Helicobacter pylori* y la gestión y manejo en dispepsia donde se debería de asumir un patrón de práctica de recursos de alta intensidad”

donde se pone de manifiesto que una evaluación inicial de dispepsia a menudo incluían pruebas no invasivas para la infección por *Helicobacter pylori* (Kyland P.H.et al. 2010).

Existen varias pruebas de diagnóstico disponibles comercialmente que varían en costo y precisión, pero existe poca información sobre su rentabilidad, por lo que por medio de una simulación del modelo de Markov se calculó el costo por año libre de síntomas y el costo por diagnóstico correcto, todo esto utilizando un análisis de sensibilidad probabilística. Se llegó a la conclusión de que de acuerdo al uso de las pruebas en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en la práctica médica, las pruebas no invasivas disponibles tienen todas una rentabilidad similar entre si (Kyland P.H.et al. 2010).

El modelo de Markov se ha utilizado también para estudiar la progresión de una enfermedad, como es el caso del estudio: “Progresión de la cirrosis hepática a Carcinoma hepatocelular: una aplicación del modelo oculto de Markov”, cuyo objetivo principal era estimar las probabilidades de transición a través de las diferentes fases degenerativas de la cirrosis hepática mediante bases de datos de los diferentes servicios de salud (Bartolomeo N., Trerotoli P. 2011). Se empleó un modelo oculto de Markov para determinar las probabilidades de transición entre dos estados y de omisión. Las covariables insertadas en el modelo fueron el sexo, edad, la presencia de comorbilidades correlacionadas con el abuso del alcohol, la presencia de códigos de diagnóstico que indican infección por virus de hepatitis C y el índice Charlson. Se llegó a la conclusión que la probabilidad de la evolución de un sujeto a carcinoma hepatocelular en pacientes cirróticos depende del sexo y la edad, mientras que la infección por virus de hepatitis C y comorbilidades correlacionadas con el abuso del alcohol no parecen tener ninguna influencia. También se concluye que el modelo de Markov está bien adaptado para análisis de bases de datos en salud, ya que es capaz de capturar sesgo debido al hecho de que la calidad y exactitud de la información disponible no siempre son optimas (Bartolomeo N., Trerotoli P. 2011).

Como bien se ha visto el modelo de Markov puede utilizarse en cualquier estudio científico, otro claro ejemplo es el caso del estudio: “Un modelo de Markov para evaluar la readmisión hospitalaria” (Bartolomeo N. et al. 2008). Este estudio tuvo como objetivo principal, el estimar la probabilidad de readmisión de los pacientes con enfermedad obstructiva crónica pulmonar (EPOC) y/o con insuficiencia respiratoria, y donde los ingresos hospitalarios repetidos de un paciente se consideran como una cadena de Markov. Se llegó a la conclusión de que el



tiempo de readmisión dependía de la gravedad de la patología al comienzo. Y que los pacientes con un cuadro clínico grave, EPOC o insuficiencia respiratoria, se toman como problemas menores y se indican entre diagnósticos secundarios en cualquier ingreso adicional, al ser tratados y controlados después de la primera admisión (Bartolomeo N. et al. 2008).

#### IV. JUSTIFICACION

El desarrollo del cáncer gástrico es un proceso multifactorial, complejo y de larga evolución. La infección por *H. pylori*, junto a factores dietéticos, ambientales y genéticos favorecidos por un bajo nivel socioeconómico-sanitario, iniciarían la transformación de una mucosa normal en gastritis crónica. En sucesivas etapas se pasaría a la gastritis atrófica y en un porcentaje progresivamente decreciente de pacientes a la metaplasia intestinal, displasia y finalmente al adenocarcinoma gástrico (Gore, 1998).

En 1994, la Organización Mundial de la Salud, estableció la relación *H. pylori* – adenocarcinoma gástrico como un factor carcinógeno probado; pues se estima que tan sólo el 0.5% de las personas infectadas por *H. pylori* presentarán el adenocarcinoma gástrico, confirmando el carácter multifactorial (IARC,1994; Jiménez y Estévez .1998; Muñoz ,1998; Arana y Corona. 2007; Uemora, Okamoto, Yamamoto, Matsumura, Yamaguchi & Yamakido. et al. 2001).

Guatemala, al ser un país en vías de desarrollo, presenta altos porcentajes de infección asociada a *H. pylori*. Estudios realizados indican que en adultos sanos menores de 40 años tienen una positividad de anticuerpos IgG del 79% y del 87% en adultos mayores de 40 años (Morales, 2005).

El presente estudio pretendía encontrar la cadena de eventos simultáneos que mas probablemente en conjunto permitieran la aparición de *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico, en pacientes guatemaltecos que acudieron al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social IGSS.

Para determinar esta cadena de eventos simultáneos, se utilizó el modelo de Markov, del cual no existe ningún estudio en el cual se haya determinado la probabilidad conjunta entre la presencia de *H. pylori* y cáncer gástrico, por lo que se implementó en esta investigación, a pesar de que es un modelo que se utiliza sin ningún problema en estudios científicos para hallazgos probabilísticos.

En Guatemala no hay datos sobre alguna determinación de la probabilidad conjunta entre la presencia de *H. pylori* y cáncer gástrico, por lo que con ayuda de revisión de fichas clínicas de por lo menos 50 sujetos de registros médicos se realizó dicha investigación y cierta

determinación conjunta. Dicha investigación logró determinar cómo beneficio que los pacientes con *H. pylori* diagnosticada mantengan una buena erradicación de la misma y un debido tratamiento para evitar llegar a padecer cáncer gástrico ya que dicho estudio determinó que existe realmente una probabilidad conjunta entre la presencia de dicha bacteria con cáncer gástrico.

## V. OBJETIVOS

### A. General:

1. Determinar la probabilidad conjunta de la presencia de *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico en pacientes que acuden al IGSS de la ciudad capital.

### B. Específicos:

1. Determinar la presencia de eventos simultáneos que puedan ser o no factores de riesgo.
2. Establecer la asociación entre la presencia de *Helicobacter pylori* con cáncer gástrico.
3. Determinar la asociación entre las diferentes variables como: edad, sexo, diagnóstico, tratamiento y muerte, con la presencia de *Helicobacter pylori*.

## **VI. HIPOTESIS**

Debido a que el presente estudio es de tipo descriptivo, no se incluye hipótesis.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

**A. Universo de trabajo:** Expedientes médicos de pacientes que fueron atendidos en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), con diagnóstico de cáncer gástrico.

**Muestra:** Previo a establecer el tamaño de muestra para este estudio, se determinó el número de casos que llenaron los criterios de inclusión del año 1983 hasta el año 2011, encontrándose 60 casos. De ellos se encontraron únicamente 50 archivos físicos, por lo que se decidió tomar el total de estos archivos, convirtiéndose así en el grupo poblacional de 1983 al año 2011.

### B. Recursos

#### 1. Humanos:

##### a. Asesores:

MSc. Vivian Matta de García

Dr. Jorge Luis de León Arana

##### b. Investigador:

María José Rivera Figueroa

##### c. Colaboradores:

Dr. Conrado García Martini (IGSS Zona 6).

Dr. Roberto Estrada (IGSS Zona 9).

#### 2. Institucionales:

a. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, IGSS.

b. Departamento de Bioestadística, Facultad CC QQ y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

#### 3. Físicos:

##### a. Materiales:

- Libro de registros oncológicos, IGSS.
- Expedientes de pacientes con cáncer gástrico.
- Fichas de recolección de datos.
- Cuaderno
- Lapiceros
- Folders

## **C. Procedimientos y Metodología**

**1. Selección del caso:** Se incluyó a todo paciente que llenara los siguientes criterios:

### **a. Criterios de inclusión**

- i. Ser paciente del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, IGSS.
- ii. Tener diagnóstico de cáncer gástrico.
- iii. Tener entre los procedimientos diagnósticos una endoscopia.
- iv. Tener expediente completo

### **b. Criterios de exclusión:**

- i. No pertenecer al IGSS.
- ii. No padecer cáncer gástrico.

### **c. Procedimiento a seguir:**

**i.Solicitud de permiso para realizar el estudio:** Se solicitó al hospital “Juan José Arévalo Bermejo” (IGSS zona 6), Hospital General de Enfermedad Común (IGSS zona 9), y a la Unidad de Consulta Externa de enfermedades “La Autonomía”, permiso por escrito al departamento de Cirugía de cada institución para realizar el estudio.

**ii.Revisión de libros para determinar casos de cáncer gástrico:** Se llevó a cabo una revisión de libros de cirugía, en los cuales se determinó a primera instancia el número de pacientes que padecieron cáncer gástrico, para poder recolectar así el tamaño de la muestra.

**iii. Determinar donde se encontraban los expedientes médicos:** Debido a que fue un estudio retrospectivo, y que se revisaron libros de varios años anteriores, hubo que determinar lugar de almacenamiento de los expedientes, y así se revisaron uno por uno.

**iv. Solicitud de permiso para revisión de expedientes médicos dentro de la institución:** Habiendo identificado ya donde se encontraban los expedientes a estudiar, se llevó una carta para solicitar el permiso de visitar diariamente el archivo y revisar por lo menos 10 expedientes diarios para recolectar la información necesaria según boleta de recolección de información (Anexo 1).

**v. Revisión del expediente médico:** Al tener ya identificados los casos de cáncer gástrico, y tener el permiso para la revisión, se procedió a la revisión de cada expediente y así sucesivamente se obtuvo la información de cada expediente según formulario que se generó para estudiar la probabilidad conjunta entre *H. pylori* y cáncer gástrico.

**vi. Interpretación de Resultados:** Teniendo ya la información recolectada con un mínimo de 50 expedientes revisados se formó la base de datos, los que fueron analizados y se determinó la probabilidad conjunta entre el *H. pylori* y el cáncer gástrico.

#### **d) Diseño estadístico**

**1. Tipo de estudio:** Retrospectivo, Descriptivo

**2. Número de muestras:**

n= número de pacientes que cumplen con los criterios de inclusión mencionados en el inciso a. i, ii, iii y iv de selección del paciente.

n= 50 sujetos como mínimo.

**3. Análisis estadístico:** Este se realizó por el modelo estadístico de Markov.

El modelo de Markov no es más que una representación de la realidad con el que se intenta simular todas las posibilidades que pueden ocurrir a medio o largo plazo tras la aplicación o puesta en marcha de las intervenciones sanitarias que se comparan. Este es un



modelo probabilístico, el cual utiliza la incertidumbre como parte del cálculo. Simula procesos en los que un sistema cambia de manera aleatoria entre diferentes estados, a intervalos regulares o irregulares, simulando las probabilidades de distribución de los acontecimientos que podrían darse por efecto del azar. (Rubio-Terrés C., Torres F. 2006).

Un modelo de Markov aplicado al campo sanitario puede definirse como un modelo estocástico de una enfermedad en el que se asume que el paciente se encuentra siempre en uno de un número finito de estados de salud (denominados estados de Markov), los cuales deben ser exhaustivos (todos los posibles), y mutuamente excluyentes (un individuo no puede estar en dos estados al mismo tiempo). Los estados pueden ser de dos tipos: absorbentes (aquellos que no pueden abandonarse, siendo el más habitual y luego el estado “muerte”) y no absorbentes (cualquier estado desde el que se puede pasar a otro distinto). Los acontecimientos se modelizan como pasos o transiciones de unos estados a otros que se producen en periodos uniformes de tiempo (que se denominan ciclos de Markov) y con unas probabilidades de transición que dependen del estado en el que se encuentre el individuo en cada momento. La representación gráfica de los modelos de Markov puede hacerse por medio de diagramas de influencias o mediante árboles de decisiones.

Se puede utilizar un modelo de Markov cuando se trata de enfermedades con complicaciones o acontecimientos repetitivos, irreversibles y de larga duración. Se tiene en cuenta ciertas condiciones generales de estos modelos: i) solo se permiten unas determinadas transiciones entre estados, que deben establecerse previamente de acuerdo con las características y la evolución de la enfermedad; ii) la duración de los ciclos de Markov, que es arbitraria, debe ser constante a lo largo de la simulación; iii) cada paciente solo puede hacer una transición en cada ciclo; y iv) todos los pacientes están sometidos a las mismas probabilidades de transición. (Rubio-Terrés C., Torres F. 2006).

En conclusión, el modelo de Markov que se utilizó en esta investigación, fue el conjunto de eventos que marcaron una línea continua entre el *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, hallándose la mayor probabilidad de que estuviesen asociados.

## VIII. RESULTADOS

Durante la revisión de expedientes realizada en ambos hospitales, únicamente se encontró un total de 50 expedientes de los pacientes con cáncer gástrico diagnosticados durante el periodo de 1983 al 2011, y que cumplieron con los criterios de inclusión para ser parte del estudio, debido a su disponibilidad física. La información que se tomó en cuenta, fue los diferentes métodos utilizados para el diagnóstico (pruebas de laboratorio y endoscopia), estadios y región en la que se localizó el cáncer, la determinación de la presencia de *H. pylori*, y evolución del caso, entre otros.

### a) Edad y género:

Treinta y seis (72%) de los casos de cáncer gástrico fueron de sexo masculino, mientras que 14 (28%) del sexo femenino. Se encontró una mayor frecuencia en los pacientes mayores de 70 años (34%) y la menor en pacientes menores de 30 años (4%), siendo notorio que el número de casos se incrementa con la edad del paciente (Cuadro 1).

**Cuadro 1.**  
**Edad y género en pacientes con cáncer gástrico**

Rango de Edad	Sexo Masculino		Sexo Femenino		TOTALES	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
20 - 30	2	4	0	0	2	4
31 - 40	0	0	1	2	1	2
41 - 50	6	12	1	2	7	14
51 - 60	6	12	2	4	8	16
61 - 70	10	20	5	10	15	30
>70	12	24	5	10	17	34
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>72 %</b>	<b>14</b>	<b>28 %</b>	<b>50</b>	<b>100 %</b>

Base de datos archivos médicos del IGSS.

### b) Diagnóstico de cáncer gástrico.

En cuanto a las pruebas de laboratorio realizadas para el diagnóstico de cáncer gástrico, se encontró que ambos marcadores, CEA y CA 19-9, fueron los más utilizados, encontrándose su reporte en 44 pacientes (88%). Por otro lado, la endoscopia se realizó en los 50 casos (100%) (Cuadro 2).

**Cuadro 2.**  
**Marcadores tumorales y endoscopia utilizados para el diagnóstico del cáncer**

Quinquenios	CEA		CA 19-9		Endoscopia	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	Numero	Porcentaje
(83 – 87)	0	0	0	0	0	0
(88 – 92)	1	2	1	2	1	2
(93 – 97)	2	4	2	4	2	4
(98 – 2002)	2	4	2	4	2	4
(2003 – 2007)	1	2	1	2	3	6
(2008 – 2012)	38	76	38	76	42	84
<b>TOTAL</b>	<b>44</b>	<b>88</b>	<b>44</b>	<b>88</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Base de datos archivos médicos del IGSS.

En relación al estadio en el que se encontraba el cáncer gástrico al momento de diagnóstico, se encontró una mayor frecuencia en estadio avanzado, encontrándose 25 casos (50%) de cáncer en grado III, seguido del grado IV en 22 pacientes (44%). El cáncer gástrico de dichos casos se halló en diferentes regiones, de los cuales la mayor frecuencia se encontró en el área generalizada con 11 casos (22%) y en menor frecuencia tanto en esófago y yeyuno como en el área peritoneal y epiplón en 3 casos (6%) (Cuadro 3).

**Cuadro 3.**  
**Estadio y Región de cáncer gástrico**

	Número	Porcentaje
<b>Estadio</b>		
Grado III	25	50
Grado IV	22	44
<b>TOTAL</b>	<b>47*</b>	<b>94</b>
<b>Región</b>		
Generalizada	11	22
Cuerpo y Fondo	10	20
Intestinal	5	10
Células en anillo	5	10
Fondo de Estomago	5	10
Píloro	4	8
Esófago y yeyuno	3	6
Peritoneal y Epiplón	3	6
<b>TOTAL</b>	<b>46**</b>	<b>92</b>

\*Se dan solamente 47 estadios de cáncer del total de 50 archivos revisados, 3 archivos no presentaban datos del estadio en el que el cáncer se encontraba.

\*\*Se dan solamente 46 reportes de región en la cual se presentaba el cáncer del total de 50 archivos revisados, 4 archivos médicos no presentaban reporte de la región de localización del cáncer gástrico.

### c) Asociación entre cáncer gástrico y *H. pylori*.

El mayor número de casos de cáncer gástrico se obtuvo en el quinquenio de 2008 al 2012, en el cual se diagnosticaron 42 casos (84%). En relación al hallazgo de *H. pylori*, se encontró únicamente en 4 pacientes (8%) a quienes se les diagnosticó, tanto a través de la detección del antígeno de heces como de los anticuerpos específicos correspondiendo a los casos diagnosticados durante el periodo 1998-2007. En relación a la búsqueda de la bacteria en el material de la biopsia, esta fue positiva únicamente en 8 pacientes (16%).

Como se puede observar en el quinquenio de 1983 a 1987 no se reportó ningún caso de cáncer gástrico ni hallazgo de *H. pylori* (Cuadro 4).

**Cuadro 4.**  
**Hallazgo de *H. pylori* según el método realizado en pacientes que padecen cáncer gástrico**

Quinquenios	Casos de Cáncer gástrico		<i>H. pylori</i> Antígeno		<i>H.pylori</i> Anticuerpos IgG		Endoscopia		Endoscopia con <i>H. pylori</i>	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
(83 – 87)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(88 – 92)	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0
(93 – 97)	2	4	2	4	2	4	2	4	0	0
(98 – 2002)	2	4	2	4	2	4	2	4	0	0
(2003 – 2007)	3	6	0	0	0	0	3	6	1	2
(2008 – 2012)	42	84	0	0	0	0	42	84	7	14
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>16</b>

Base de datos archivos médicos del IGSS

En lo que respecta a los casos de cáncer gástrico diagnosticados en pacientes masculinos, se encontró un total de 36 casos (72%), siendo en su mayoría reportados en el quinquenio de 2008 al 2012 con 29 (58%) casos. En relación al diagnóstico de *H. pylori*, se encontró que el antígeno en heces fue positivo en 4 pacientes (8%), anticuerpos IgG en 3 (6%) y 5 pacientes (10%) en la biopsia obtenida en endoscopia (Cuadro 5).

**Cuadro 5.**  
**Hallazgo de *H. pylori*, según el método realizado en pacientes masculinos que padecen cáncer gástrico**

Quinquenios	Casos de cáncer gástrico		<i>H. pylori</i> Antígeno		<i>H.pylori</i> Anticuerpos		Endoscopia		Endoscopia con <i>H.pylori</i>	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
(83 – 87)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(88 – 92)	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0
(93 – 97)	1	2	1	2	1	2	1	2	0	0
(98 – 2002)	2	4	2	4	2	4	2	4	0	0
(2003 – 2007)	3	6	0	0	0	0	3	6	1	2
(2008 – 2012)	29	58	1	2	0	0	29	58	4	8
<b>TOTAL</b>	<b>36</b>	<b>72</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>36</b>	<b>72</b>	<b>5</b>	<b>10</b>

Base de datos archivos médicos del IGSS

De igual forma, un total de 14 casos (28%), de cáncer gástrico fueron diagnosticados en pacientes femeninos. El mayor número de casos se reportó en el quinquenio de 2008 a 2012 con 10 pacientes (20%). No se encontró la presencia de *H. pylori* en las pruebas de laboratorio, de antígeno en heces y anticuerpos, pero si en las biopsias de las endoscopías con 3 pacientes (6%) (Cuadro 6).

**Cuadro 6.**  
**Hallazgo de *H. pylori*, según el método realizado en pacientes femeninos que padecen cáncer gástrico**

Quinquenios	Casos de cáncer gástrico		<i>H. pylori</i> Antígeno		<i>H.pylori</i> Anticuerpos		Endoscopia		Endoscopia Con <i>H. pylori</i>	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
(83 – 87)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(88 – 92)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(93 – 97)	2	4	0	0	0	0	2	4	0	0
(98 – 2002)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(2003 – 2007)	2	4	0	0	0	0	2	4	0	0
(2008 – 2012)	10	20	0	0	0	0	10	20	3	6
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>28</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>28</b>	<b>3</b>	<b>6</b>

Base de datos archivos médicos del IGSS

Al momento del estudio del total de casos, únicamente 9 (18%) habían fallecido, 2 pacientes (4%) en el quinquenio de 2003 al 2007 y 7 (14%) en el quinquenio de 2008 al 2012 lo que da una mortalidad total de 18% (9/50) (Cuadro 7).

**Cuadro 7.**  
**Cáncer gástrico y mortalidad**

Quinquenios	Fallecidos	
	No.	%
(83 – 87)	0	0
(88 – 92)	0	0
(93 – 97)	0	0
(98 – 2002)	0	0
(2003 – 2007)	2	4
(2008 – 2012)	7	14
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>18</b>

Base de datos archivos médicos del IGSS.

En relación al lugar de procedencia, se encontró que de los 50 casos revisados, 33 pacientes (66%) eran de la ciudad capital y de ellos 7 (14%) habían fallecido. En el Cuadro 8 se puede observar los otros lugares de procedencia reportados. Los 2 pacientes (4%) restantes que también fallecieron procedían de Huehuetenango y Flores, Petén (Cuadro 8).

**Cuadro 8.**  
**Lugar de origen, según morbilidad y mortalidad**

Lugar de Origen (Departamento)	Morbilidad		Mortalidad	
	No.	%	No.	%
Guatemala, Capital	33	66	7	14
Cobán, Alta Verapaz	3	6	0	0
Esquipulas, Chiquimula	3	6	0	0
Huehuetenango	3	6	1	2
Chimaltenango	2	3	0	0
Barberena, Sta. Rosa	1	2	0	0
Sta. Cruz del Quiche	1	2	0	0
Los amates, Izabal	1	2	0	0
El Progreso, Guastatoya	1	2	0	0
Cuilapa, Sta. Rosa	1	2	0	0
Flores, Petén	1	2	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100 %</b>	<b>9</b>	<b>18 %</b>

Base de datos archivos médicos del IGSS

Posteriormente se realizó el cálculo de las probabilidades condicionadas entre cáncer gástrico y *H. pylori*, la cual se expresó con el modelo de probabilidad conjunta de Bayes. Para lo cual el modelo utilizado es el siguiente:

Síntomas (Sx)  $\longrightarrow$  Enfermedad

$$P(A/X) = \frac{P(X/A) \cdot P(A)}{P(X)}$$

$$P(X/A) = \text{Porcentaje de pacientes con cáncer presentan } H. \text{ pylori en este estudio.}$$

$$= 8 / 50$$

$$P(A) = 5.5 \% = 0.055 \text{ prevalencia cáncer gástrico de la población.}$$

$$P(Ca/ Hp) = \frac{P(Hp/ Ca) \cdot P(Ca)}{P(Hp)}$$

$P(Ca/ Hp)$  = probabilidad cáncer dado que tiene *H. pylori*

$P(Hp/ Ca)$  = probabilidad *H. pylori* dado que tiene cáncer  $(8/50) = 0.16$

$P(Ca)$  = prevalencia de cáncer gástrico en la población guatemalteca = 0.055

$P(Hp)$  = prevalencia de *H. pylori* en la población guatemalteca = 0.65

$$P(Ca/ Hp) = \frac{(0.16)(0.055)}{(0.65)} = 0.0135 = \mathbf{1.35 \%}$$

Interpretación:

- Se tiene que = 1.35 % es la probabilidad conjunta de que los pacientes con *Helicobacter pylori* padezcan cáncer gástrico. **(Esta será la estimación puntual, de los datos obtenidos a partir de la muestra).**

Posteriormente se estableció el intervalo de confianza, que en el modelo de Bayes se llama:

**Intervalo de Credibilidad**

$$P ( X - 1.96 \sigma / \sqrt{n/x} < \theta < X + 1.96 \sigma / \sqrt{n/x} )$$

$$\text{Límite Inferior (LI)} \quad 0.0135 - \frac{1.96 (0.023)}{(\sqrt{50})} = 0.0135 - 0.0032 = 0.0103 \text{ Límite Inferior.}$$

$$\text{Límite Superior (LS)} \quad 0.044 + \frac{1.96 (0.023)}{(\sqrt{8})} = 0.0135 + 0.008 = 0.0215 \text{ Límite Superior.}$$

$$\text{Límites de Credibilidad} = (0.0103, 0.0215)$$

Lo que se interpreta como: que del 1.03 al 2.15 % de los pacientes con *H. pylori* padecerán realmente de cáncer gástrico.



## IX. DISCUSION

El cáncer gástrico es uno de los neoplasmas más frecuentes en el mundo contemporáneo y en Guatemala según registros del INCAN, representa el cuarto lugar de los tipos de cánceres (Registro Nacional de Cancerología INCAN. 2008). Estudios realizados han concluido que dicho padecimiento es desencadenado por agentes infecciosos, entre ellos, *Helicobacter pylori* (Calvo, 2010).

El objetivo de dicha investigación, fue determinar la cadena de eventos simultáneos que más probablemente y en conjunto permitan la aparición de *H. pylori* y cáncer gástrico, el cual fue realizado con datos de pacientes guatemaltecos que acudieron al IGSS.

Para ello, se visitaron 3 diferentes hospitales del IGSS, donde se revisaron los libros de cirugía en busca de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico de 1,983 al 2,011. Se logró obtener un total de 50 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión y de los cuales se obtuvo la información requerida.

Para poder analizar mejor los datos, la información se ordenó por quinquenios. La mayoría de casos de cáncer gástrico correspondían a pacientes de sexo masculino (72%), datos que concuerdan con la literatura que describe que el cáncer gástrico afecta con más frecuencia a varones, reportándose que sigue una proporción de dos veces más frecuente en los hombres que en las mujeres (Gore H. 1998; Arana y Corona. 2007).

Respecto a la edad, la mayor frecuencia de pacientes con cáncer gástrico se presentó en pacientes mayores de 50 años (80%), lo cual coincide con los datos de Arana y Corona, quienes describen que el cáncer gástrico se encuentra mayormente en el sexo masculino y en un rango de edad entre 50 y 70 años, con un máximo alrededor de los 60 años, y que es infrecuente antes de los 30 años (Arana y Corona. 2007) De la misma forma Garza, describe que después de los 50 años aumenta bruscamente la incidencia de cáncer de estómago, y que la mayoría de las personas diagnosticadas con este cáncer se encuentran entre los 60 y los 80 años de edad (Garza, 2008). El presente estudio obtuvo resultados que demuestran que los pacientes del IGSS con cáncer gástrico en su mayoría son de sexo masculino y por arriba de los 50 años.

El diagnóstico de cáncer gástrico comienza con el historial médico del paciente y un examen físico, complementándose con pruebas de laboratorio. Dentro de estas pruebas de laboratorio se encuentran los marcadores tumorales, de los cuales se ha reportado de mayor rendimiento diagnóstico el CA 72-4, seguido del CEA, CA 19-9 y la alfa-feto proteína (AFP) (Jiménez y Estévez. 1998). De los expedientes revisados, 44 (88%) de los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico presentaron a los marcadores CEA y CA 19-9 como pruebas de laboratorio complementarias utilizados en el diagnóstico de cáncer gástrico. Esto demuestra que dichos marcadores tumorales son eficaces en cuanto al diagnóstico, ya que como lo describe Jiménez y Estévez el CEA se considera un marcador tumoral de amplio espectro, siendo empleado en la mayoría de las neoplasias epiteliales y neoplasias digestivas (colon, recto, estómago, páncreas), entre otras. Esto indica que una de las principales aplicaciones clínicas de este marcador sería el pronóstico, el diagnóstico precoz de recidiva (sensibilidad del 80%) y la monitorización terapéutica. El CA 19-9 por su parte, es exclusivamente utilizado en el diagnóstico y seguimiento de procesos malignos gastrointestinales, ya que en concentraciones mayores de 37 UI/ml se pueden encontrar en los pacientes con carcinoma gástrico (62%).

Otro método de diagnóstico para el cáncer gástrico utilizado en este estudio fue la endoscopia, reportándose su uso en el 100% de los pacientes con cáncer gástrico, lo que demuestra que es el método de diagnóstico más utilizado y es indispensable para el rastreo de afecciones gástricas en dicha institución (IGSS). Lo anterior puede destacarse ya que como lo indican algunos estudios, la exploración fundamental para el diagnóstico es la endoscopia con toma de biopsias y citología. El resto de métodos deben considerarse como complementarios (Arana y Corona. 2007; Uemora, Okamoto, Yamamoto, Matsumura, Yamaguchi, & Yamakido. et al. 2001; Piñol F. 1998).

El uso de marcadores tumorales y de la endoscopia como métodos utilizados para el diagnóstico de cáncer gástrico presentan un incremento en el transcurso de los años, ya que a finales de los años 80 y principios de los años 90 se utilizaron únicamente en un 2% de los casos, mientras que en los últimos años fueron en un 76% y 84% respectivamente, haciéndose más comunes a partir del año 2000 en adelante, demostrando así su gran utilidad diagnóstica (Jiménez y Estévez. 1998). Como se indica, con el pasar de los años se ha avanzado en nuevas técnicas diagnósticas, y con el tiempo se les ha dado credibilidad y confianza, un ejemplo de ello es que dentro de las pruebas complementarias ahora se utilizan marcadores

gástricos de tamizaje, como lo indican Cao XY y varios colaboradores, quienes al utilizar la asociación entre cáncer gástrico y pepsinógenos en sueros de pacientes, concluyeron que concentraciones de Pepsinógeno II en suero y de la relación Pepsinógeno I/Pepsinógeno II son biomarcadores potenciales para *H. pylori* infectando a pacientes con cáncer gástrico. Este tipo de técnica no es común en Guatemala, por lo que sería un gran avance implementarla, complementando así la endoscopía y los otros marcadores ya utilizados.

En relación al estadio en el que se encontraba el cáncer gástrico al momento del diagnóstico, se reporta una mayor frecuencia de cáncer gástrico de grado III (ulcerado infiltrante) en un 50% de los casos, seguido del grado IV (infiltrante difuso) en un 44%. Dichos casos de cáncer gástrico se manifestaron en diferentes regiones, reportándose la mayor frecuencia en el área generalizada en un 22% y en menor frecuencia tanto en esófago y yeyuno como en el área peritoneal y epiplón solamente en un 6%, coincidiendo así con lo referido por Calvo, A. quien indica que el 50% de los cánceres gástricos se presentan en el área generalizada o antro-pilórica, esto independientemente del estadio en el que se encuentre el cáncer gástrico (Calvo, 2010). El resto de estadios y regiones no detalladas en este estudio, pertenecen a los datos no reportados en archivos médicos utilizados para dicha investigación.

La infección de *Helicobacter pylori* se ha considerado un factor de riesgo de desarrollar gastritis crónicas, úlceras pépticas y duodenales, así como los linfomas y adenocarcinomas gástricos (Fachosatto, Guayan y Morán. 2004; García, 2004; Harrison, 2001). Por lo que en este estudio se evaluó específicamente la asociación entre cáncer gástrico y *H. pylori*. En la muestra evaluada, el mayor número de casos de cáncer gástrico se obtuvo en el quinquenio de 2008-2012 con un 84% de casos diagnosticados, a todos ellos se les realizó endoscopía. De las biopsias tomadas únicamente se reportó la presencia de *H. pylori* en el 16% de los casos, mientras que se reportó positiva la bacteria en el 8% de los casos mediante la detección del antígeno en heces y anticuerpos. Esto demuestra que existen varias otras técnicas como la detección de anticuerpos séricos, que es un buen método de tamizaje y que se emplea como diagnóstico inicial de la infección, incluso en pacientes que nunca han sido tratados, con una determinación con alto grado de sensibilidad y especificidad.

De igual forma existe la detección de antígeno en heces, la cual es una técnica muy sencilla y fácil de realizar, ya que por ser un método directo puede realizarse en pacientes de cualquier edad. Su utilidad es para el diagnóstico inicial y para seguimiento de la efectividad y

confirmación de la erradicación del microorganismo. La toma de biopsia para reportar la presencia de la bacteria es esencial, ya que ninguna de las otras técnicas sustituye a la biopsia como método diagnóstico de elección, esto además indica que la bacteria definitivamente esta activa en el tracto digestivo, provocando ya padecimientos gástricos degenerativos como gastritis, úlceras y con el tiempo posiblemente cáncer gástrico (Cifuentes, 2002; García, 2001; Miranda, 2007).

En lo que respecta al hallazgo de *H. pylori* en pacientes masculinos, se obtuvo que de los 36 casos de cáncer gástrico, el 58% se detectó en el quinquenio de 2008-2012, el que coincidió con el mayor reporte de hallazgos de *H. pylori*, principalmente en las biopsias obtenidas de las endoscopías. También es importante observar que el hallazgo de *H. pylori* mediante anticuerpos no se realizó sino hasta la década de los años noventa, como se reportó en este estudio en el quinquenio de 1993-1997. Esto indica que en los últimos años definitivamente ha habido un avance diagnóstico también en el IGSS, lo cual fortalece el pronóstico del paciente diagnosticado, independientemente del daño que la bacteria ocasione en el paciente, su detección temprana permite erradicarla e iniciar un tratamiento adecuado. También concuerda con lo descrito por Bermúdez, Torres y Rodríguez, quienes relatan que la técnica más empleada, por más de 20 años, es la determinación de anticuerpos. Debe hacerse énfasis en que son muchos los juegos comerciales utilizados para esta determinación, gran parte de los cuales contienen mezclas de antígenos específicos de *H. pylori*, con lo cual se ha disminuido la reactividad inespecífica, y por tanto se ha aumentado la especificidad de los ensayos hasta un 98 % (Bermúdez, Torres y Rodríguez . 2009

De igual forma, el 70.4% de los casos de cáncer gástrico femeninos, fueron diagnosticados en el último quinquenio 2008-2012, sin embargo a diferencia de los casos masculinos, en estos no se reportó el hallazgo de *H. pylori* mediante pruebas de laboratorio, únicamente en las biopsias realizadas en endoscopías a estas pacientes. Siendo evidente en ambos casos, tanto masculinos como femeninos, que el diagnóstico y pruebas de laboratorio para *H. pylori* se hicieron comunes a partir del año 2000. Por el potencial patogénico de esta bacteria, resulta necesario contar con métodos eficaces para su detección. Las técnicas empleadas para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* se dividen en 2 grupos, técnicas invasivas, que requieren una endoscopia gástrica para la toma de biopsias como técnicas no invasivas que son menos agresivas para el paciente, ambas son de suma importancia (Bermúdez, Torres y Rodríguez. 2009). Este estudio demuestra que con el tiempo

se ha incrementado el uso de diversos métodos de diagnóstico de la bacteria y que se le ha dado mayor importancia al mismo, y como se observa en los pacientes de este estudio se realizó la determinación de la bacteria directa e indirectamente.

Con los datos anteriormente descritos, se observa entonces que es muy bajo el hallazgo de la bacteria en los pacientes con cáncer gástrico de este estudio. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que los expedientes médicos que se revisaron no estaban del todo completos ya que hay datos importantes que no se adjuntan al expediente y se presenta de forma rápida la información básica del paciente y su diagnóstico. Se adjuntan únicamente algunas de las pruebas de laboratorio realizadas, por lo que la falta de información completa puede ser la explicación a la escasa correlación diagnóstica.

Al momento de estudio del total de 50 casos, se reportan fallecidos únicamente 9. No se sabe con certeza lo avanzado que estaba el cáncer en los pacientes fallecidos, debido a que tampoco se encontró esta información en los expedientes médicos. Algunos expedientes que se revisaron eran continuidad del primer archivo que se generó de acuerdo al momento en que se empezó el tratamiento del paciente, por lo que no es posible realizar una estimación del tiempo de proceso, ni de la evolución por el tratamiento. Sin embargo, destaca el hecho de que 7 de los fallecidos correspondían al último quinquenio (2008-2012), lo cual podría significar que aunque no se tiene información de pacientes fallecidos de los quinquenios anteriores, debido a la falta de información de los expedientes médicos como ya se mencionó anteriormente, posiblemente el estado de cáncer en estos pacientes ya estaba muy avanzado. Como es de esperarse luego de un diagnóstico de cáncer gástrico, el paciente comienza su debido tratamiento, pero su evolución depende de muchos otros aspectos, entre ellos, el área en la cual se encuentra el tumor o cáncer, el grado de malignidad y de su respuesta al tratamiento.

En relación al lugar de procedencia, se encontró que el 66% de los casos revisados, provenían de la ciudad capital y de ellos el 14% fallecieron. Se observa una mayor frecuencia en personas procedentes de la ciudad capital, lo cual puede deberse a varios factores como dietéticos y ambientales, sabiendo que en la ciudad capital la forma de vida es mucho más estresante por lo que la mayoría de guatemaltecos ni siquiera tienen la oportunidad de tener una dieta sana y saludable. Existe una gran relación entre la incidencia de cáncer gástrico y una dieta con elevado consumo de sal y pobre en frutas frescas y verduras, poco aporte de vitaminas A, C y E y micronutrientes, así como con métodos de preservación por posibles

efectos cancerígenos (Garza, 2008; Piñol, 1998). El trabajador guatemalteco pasa prácticamente la mayor parte del día fuera de su casa y hace por lo menos una comida en lugares de comida rápida o sin los nutrientes necesarios para evitar cualquier padecimiento gástrico (Garza, 2008; Piñol, 1998).

Sin embargo, es importante destacar que este estudio fue realizado en la ciudad capital, por lo que la mayoría de casos que se incluyeron pertenecían a pacientes de Guatemala capital, y el resto provenían de ciertos departamentos de Guatemala. Por ello el lugar de origen y de residencia no tienen relación alguna o no es un factor representativo con la infección.

Diferentes estudios se han realizado en Guatemala sobre la infección por *H. pylori* y de su posible relación con cáncer gástrico, sin embargo ninguno por el momento evalúa la determinación de la probabilidad conjunta, (Contreras, 1999; Hernández, 2004; Miranda, 2007; Moreira, 1998; Schneider, Solís, Quiñonez y Rodríguez. 1994). Es por ello que se consideró necesario realizar esta evaluación, ya que Guatemala, al ser un país en vías de desarrollo, presenta altos porcentajes de infección asociada a *H. pylori* (Morales, 2005). Se encontró que la probabilidad conjunta de que los pacientes con *H. pylori* desarrollen cáncer gástrico es de 1.35% (1.03 – 2.15%).

La OMS clasificó en el año de 1994 la relación *H. pylori* y adenocarcinoma gástrico como grado I, lo que equivale a considerar a este germen como un factor cancerígeno probado y relación causal directa. El riesgo de desarrollar cáncer entre los sujetos infectados a nivel mundial por este germen es de 3 a 6 veces superior con respecto a personas no infectadas. No obstante, se estima que únicamente el 0.5% de las personas infectadas por *H. pylori* presentará un carcinoma de estómago, lo que confirma el carácter multifactorial de la carcinogénesis gástrica (De la Vega, González, Stopka. 2006; Justiniano y Quevedo. 2011; Uemora, Okamoto, Yamamoto, Matsumura, Yamaguchi & Yamakido. et al. 2001).

Al comparar los resultados obtenidos con lo reportado a nivel mundial, se obtiene que la probabilidad de desarrollar cáncer entre los sujetos infectados con la bacteria en Guatemala es mayor (1.35%) que la probabilidad a nivel mundial (0.5%). Esto puede indicar, que definitivamente hay una asociación entre el *H. pylori* con el desarrollo del cáncer gástrico, pero principalmente que en Guatemala es mayor la probabilidad de que una persona con *H. pylori*

desarrolle cáncer gástrico. No se puede obviar de igual forma, el hecho de que la muestra representativa de este estudio es mucho más pequeña comparada con datos a nivel mundial, por lo que así la probabilidad será mayor a menor cantidad de datos. Se sabe que Guatemala es un país en vías de desarrollo, por lo que la infección por *H. pylori* junto a factores dietéticos, ambientales y genéticos favorecidos por el bajo nivel socioeconómico-sanitario del país, iniciarían la transformación de una mucosa normal en gastritis crónica, en un porcentaje progresivamente creciente de pacientes a la metaplasia intestinal, displasia y finalmente al adenocarcinoma gástrico, independientemente en que parte del mundo se dé la infección, incluso en pacientes del IGSS en el cual se realizó dicho estudio (Gore, 1998).

En Centro América se han reportado varios estudios que incluyen la investigación conjunta de *H. pylori* y cáncer gástrico. En Costa Rica, Wong determinó que la incidencia de cáncer gástrico es mayor en hombres que en mujeres y es superior al 60 % en 7 provincias del país. Se realizó además una búsqueda de todos los casos diagnosticados de carcinoma gástrico a nivel nacional entre enero de 1998 y diciembre del 2002, en los cuales existiera o no la presencia de la bacteria, haciendo énfasis en que a nivel mundial un 50% de la población es portadora de *H. pylori*, y de un 90-95% de los pacientes son portadores de úlcera duodenal y un 60-70% de los que portan úlcera gástrica están colonizados con dicha bacteria (Villalobos, 2008). Si bien este estudio no investiga específicamente una probabilidad conjunta, lo que se ha pretendido con estudios como este, y el realizado en el IGSS es darle importancia a la presencia de *H. pylori*, para evitar que exista posiblemente la relación conjunta y llegar a la prevención y detección de cáncer gástrico temprano.

A nivel latinoamericano son incontables los estudios realizados exponiendo la presencia del cáncer gástrico y de la bacteria. Muchas de las condiciones socioeconómicas de los países de Latinoamérica son similares y están relacionadas con la infección. En Lima, Perú y Venezuela, se tienen estudios con estadística significativa sobre la infección de *H. pylori* y el cáncer gástrico en diferentes niveles socioeconómicos, cuyos niveles económicos son bajos y pobres. En Lima Perú, se ha investigado la influencia de los factores geográficos y socioeconómicos en la orientación de las patologías gastroduodenales asociadas a la infección por *H. pylori*, haciendo énfasis que en comparación con los países desarrollados, el cáncer gástrico es mucho más prevalente en países subdesarrollados, donde se produce una patología gástrica progresiva que lleva al cáncer gástrico. En pacientes de nivel socioeconómico bajo, la infección empieza en edades tempranas de la vida y es más prevalente y persistente que en los

países desarrollados (Ramírez y Sánchez, 2009). Característica que se acopla muy bien a los estudios realizados en Guatemala, país subdesarrollado donde se presentan las infecciones a temprana edad e igualmente y progresivamente desencadenan el padecimiento cancerígeno (Contreras, 1999).

Se confirma en este estudio, la relación *H. pylori* - adenocarcinoma gástrico, apoyándose en todos sus factores de riesgo, siendo la presencia de dicha bacteria uno de los principales, lo cual apoya el factor carcinógeno como se estimó por la Organización Mundial de la Salud en 1994, y a la estimación que solo el 0.5% de las personas infectadas por *H. pylori* presentarían el adenocarcinoma gástrico, confirmando el carácter multifactorial (IARC, 1994; Jiménez y Estévez. 1998; Muñoz, 1998); (Arana y Corona 2007; Uemora, Okamoto, Yamamoto, Matsumura, Yamaguchi & Yamakido. et al. 2001).

Al ser mayor en este estudio la probabilidad conjunta de *H. pylori* y cáncer gástrico, se debe tomar en cuenta, que a nivel nacional para el paciente y para el área de salud en general sería mucho más costoso esperar a que se desarrolle dicho cáncer con todo lo que este conlleva que tratar la infección de la bacteria a tiempo, sin necesidad de que se tengan fatales consecuencias. Esto implica que los pacientes con *H. pylori* diagnosticada deben asegurar una buena erradicación de la infección y un debido tratamiento para evitar llegar a padecer cáncer gástrico, ya que en el estudio se determinó que existe realmente una probabilidad conjunta entre la presencia de dicha bacteria con el temido cáncer gástrico.



## X. CONCLUSIONES

1. Para la población estudiada la probabilidad conjunta de *H. pylori* y cáncer gástrico es de 1.35%, con un intervalo de credibilidad de 1.03 a 2.15 %, lo que confirma la relación *H. pylori* – adenocarcinoma gástrico
2. Se determinó que los eventos del género masculino (72%), edad mayor de 70 años (34%), y la presencia de *H. pylori* (16%) como principales factores de riesgo de cáncer gástrico.
3. Se estableció una asociación entre la presencia de *H. pylori* con cáncer gástrico del 16%.
4. Se determinó que existe asociación entre pacientes mayores de 50 años, de sexo masculino, en estadio avanzado del cáncer gástrico y diagnóstico por endoscopia con la presencia de *H. pylori*.

## XI. RECOMENDACIONES

1. Realizar otros estudios con una mayor base de datos, para determinar la probabilidad conjunta de *H. pylori* y cáncer gástrico que permita declararlos un problema importante de salud en Guatemala.
2. Hacer énfasis en la importancia de mantener los archivos médicos completos, con datos exactos del paciente, desde su diagnóstico, sus laboratorios y estudios realizados, seguidos de su tratamiento y profilaxis, para poder contar con una base de datos más completa para estudios próximos.
3. Difundir el presente estudio a las autoridades competentes del IGSS, así como a médicos, gastroenterólogos, oncólogos y demás personas que realicen estudios gástricos a nivel nacional, con el fin de brindar una herramienta útil, respecto al desarrollo de padecimientos gástricos, que pudiesen desencadenar cáncer gástrico.

## XII.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Abbott, M., Gold, B., Colletti, R., Czinn, S., Elitsur, Y., Hassall, E., et al. (2000). *Helicobacter pylori* infection in children: recomendations for diagnosis and treatment. Rev. *The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 31: 490-497.

Alarcón, T., Baquero, M., Domingo, D., López, M. y Royo, G. (2004). Diagnóstico microbiológico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Procedimientos en Microbiología Clínica*. Mexico. Revista Médica.15(2), 45-59.

Alvarado, J., y Colombo R. (2007). *Gastroenterología y hepatología*. (3ra ed.). España: Celsus. pp. 533-539.

Álvarez, L., Mendoza, M. Márquez, L. y Rojas, E. (2003 ). Infección por *Helicobacter pylori* en niños que acuden a la emergencia del hospital "José Gregorio Hernández" de Trujillo, Venezuela. *Revista Médica De la Sociedad Venezolana de Microbiología*. 23(1), 12-23.

Arana, J. y Corona, A. (2007). Cáncer Gástrico. [Monografía] *Journal de la UNAM* . Cirugía General Endoscópica. Hospital Regional "Lic. Adolfo Mateos", ISSSTE. México. *Revista Médica*.15(3), 77-89.

Bakka, A., & Salih B. (2002). Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic subjects in Libya. *Diagn Microbiol Infect Dis*.vol. 43(8), 265-278.

Baldwin, S & Shulkes, A. (2004). Detection of the gastric disease. *University of Melbourne*. Victoria, Australia; 42: 581-589.

Baldwin G.S.(1998). Esquemas de diagnostico *Helicobacter pylori*. Toronto, Canada.42,581.

Bartolomeo, N., & Trerotoli P. (2011). Progression of liver cirrhosis to HCC: an application of hidden Markov model. *Bio Medical Central*. 11(38), 1471-2288.

Bartolomeo N., Yansi K., & Black N., (2008). A Markov model to evaluate hospital readmission. *Bio Medical Central*. 8(23), 1,471-2,288.

Barriga G., Arumir, C. y Mercado, F. (2004). La prueba de aliento en el diagnóstico de la infección con *Helicobacter pylori*. *Revista Mexicana Patología Clínica*, 51(4), 194-199.

Begos, D., y Modlin, I. (1994). Clinic Gastroenterology. *Gastric and colon cancer*. 18(3), 189-215.

Berardi, R., DiPiro, J., Talbert, R. & Yee, G. (2005). Peptic Ulcer Disease. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach (2nd ed.) New York: McGraw-Hill, pp. 629-648.

Bermúdez L., Torres L., y Rodríguez B. (2009). Métodos para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Cubana*. 48 (1).

Cao XY., Jia Z., Jin M., Cao D., Kong F., Suo J., Jiang J. (2012). Serum Pepsinogen II is a better diagnostic marker in gastric cancer. *Rev. World J. Gastroenterol. Department of Gastrointestinal Surgery. Jilin University. China*. 18 (48): 7357-61.

Carreño, Y., (2009). Características operativas de las pruebas de antígenos fecales (ELISA) y test de aliento de la ureasa frente a la tinción de Hematoxilina y Giemsa en histología para el diagnóstico de *Helicobacter pylori*. (Tesis, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia). Obtenido de: <http://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis310.pdf>

Chey, W., & Wong, B. (2007). American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Rev. American Journal of Gastroenterology*. 102(8), 1808-1825.

Cifuentes, P. (2002). Validación de un test de ureasa rápido para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 32: 29-34.

Contreras, J. (1999). *Sensibilidad Antibiótica de Helicobacter pylori en Guatemala*. (Tesis de graduación. Universidad Francisco Marroquín. Guatemala. pp.98. Obtenido de:

<http://medicina.usac.edu.gt/fasell/semiologia/incl/libfile.php?PHPSESSID=acoif3bp8ms15pf0flpl22fc54&path=Hepatica-gastrointestinal%2F&filename=>

Cordón E. (2000). *Comparación de un test serológico de ELISA vrs. biopsia gástrica para la detección de Helicobacter pylori*. ( Tesis de graduación, Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala). pp. 73.

Correa, P., Fox, J., & Fontham, J. (1990). *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. 66: 2,569-2,574.

Dailidienne, D, Bertoli, M., Miciulevicien, J., Mukhopadhyay, A., Dailide, G., Pasacasio, M. et al. (2002). Emergence of Tetracycline Resistance in *Helicobacter pylori*: Multiple Mutational Changes in 16S Ribosomal DNA and Other Genetic Loci Departments of Molecular Microbiology and Genetics. Washington: University Medical School.

De la Vega, RB., González WJ., Stopka SE., (2006). Relación entre neoplasia gástrica maligna, *Helicobacter pylori* y otros factores de riesgo. Revista de postgrado de la VI Cátedra de Medicina. Argentina. 162, 8-10.

Díaz, J., Alarcón, T., Domingo, D. y López, M. (2006). Sensibilidad de 36 aislamientos de *Helicobacter pylori* a cuatro antibióticos de primera línea y características de virulencia. Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. *Revista Española*, 15, 56-72.

Dore, M., Piana, A., Carta, M., Atzei, A., Are, M., Realdi, G. (2002). Amoxicillin resistance is one reason for failure of amoxicillin and omeprazol treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Rev. Aliment Pharmacol Ther.* 16, 167-80.

Erzin, Y., Altun, S., Dobrucali, A., Aslan, M., Erdamar, S., Dirican, A., et al. (2004). Comparison of two Different Stool Antigen Tests for the Primary Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Turkish Patients with Dyspepsia. *Medical solutions.* 9, 657-662.

Estudiantes de cuarto año de la carrera de Química Biológica de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Asociación entre la presencia de *Helicobacter pylori* y patologías gástricas detectadas por endoscopia (2008). *Revista Investigación Integrada.* 1, 48-53.

Fochesatto, N., Guayan, V. y Morán, E. (2004). *Helicobacter pylori* enfermedad gastroduodenal. *Revista Postgrado Medicina*. 138, 35-40.

García, M. (2001). *Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en la población general adulta de la provincia de Ourense y estudios de factores de riesgo asociados*. Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela. Doc Tec.17, 45-51.

García. R. (2004). Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Sistema Sanitario Navarra*, 21(2), 34-51.

Garza, E. (2008). Cáncer Gástrico. Condiciones precursoras y factores de riesgo. *Medicina Clínica. Bilbao*,110 (7) 48-65.

Gil, H. (2002). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica*. (6ta.ed). España, pp. 372.

Gisbert J., Calvert, X., Gomollon, F. y Monés, J. (2005). Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de consenso. *Medicina Clínica. Barcelona*,125(16), 301-316.

Gold, B. Colletti, R., Abbott, M., Czinn, S., Elitsur, Y., Hassall, E., ... Philip, M. (2000). The North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *Helicobacter pylori* infection in children: recomendations for diagnosis and treatment. *Pediatr Gastroenterol Nutr*, 31, 490-497.

Gómez, MaJ. (2003). Gastritis y úlceras. Infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Pediatría integral. Sección de Gastroenterología*. Hospital Niño Jesús, Madrid, 2, 23-92.

González D. (2000). Urticaria crónica y *Helicobacter pylori*. Servicio de Inmunoalergia. *Alergo Inmuno Clin*, Hospital Universitario de Salamanca, 15, 366-373.

González, F., Serrano, C. y Harris, P. (2007). Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori* en niños mediante la detección de antígenos en deposiciones. *Revista Médica Chile*, 135(2), 182-188.

Gore, H. (1998). *The gastrointestinal tract: anatomic-pathologic basis of radiologic findings*. (4th ed., Chapter 4, pp. 215-289). Ontario, Canada: Bursel.

Harris, P., Godoy, A. & Giraldes, E. (2001). Dolor abdominal, dispepsia y gastritis en pediatría: rol de *H. pylori*. *Revista Chilena de Pediatría*, 72(2), 81-91.

Harrison, JM. (2001). *Infección por H. pylori*. Principios de Medicina Interna. (15a ed. ). Madrid: McGraw-Hill. (pp. 685-687).

Herbrink P, & Van Doorn LJ. (2000). Serological methods for diagnosis of *H. pylori* infection and monitoring of eradication therapy. *Review Diagnostic Microbiol Infect Dis*, 19, 164-173.

Hernández F., y Rivas F.(2000). *Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico. *Rev. Biomed*, 11 (3), 187-205.

Hernández I. (2008). Frecuencia de la positividad del antígeno de *Helicobacter pylori* en heces de pacientes que acudieron a los laboratorios clínicos privados de la ciudad de Guatemala, durante el período de enero del 2005 al 2008. (Tesis de licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala.

Hernández, R.D. (2004). Detección de los Genes de Virulencia de Cepas de *Helicobacter pylori* en biopsias de Pacientes Guatemaltecos con Cáncer Gástrico. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas, *Revista Científica*, 1(17), 84-97.

Hioki, K., Nakame, Y., & Yamamoto M. (2002). Surgical strategy for early gastric cancer. *Rev. New England Journal of Medicine*, 7(4), 1330-1334.

Hurtado, M. (2001). Gastrostomía: evolución de un concepto, *Revista Medica Chile*.(n.16) pp 123-124.

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA. Ministerio de la Protección Social. ( 2007). *Lopral Helipack*. Colombia: Editorial.

International Agency for Research on Cancer. IARC. (1994). *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Vol 61, 177-241.

Iribarren, D., Alberto, C. (2000). *Laboratorio de Microbiología*. (1ra Ed). México:Mc Graw-Hill. pp. 295-298.

Jiménez F, y Estévez M. (1998). Cáncer Gástrico y Factores de Riesgo. *Revista Cubana de Oncología*, 14(3), 171-179.

Justiniano, A, y Quevedo L. (2011). Perfil clínico, epidemiológico y terapéutico de pacientes con cáncer gástrico. (Tesis de Graduación), Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala. Pp.75.

Korstanje, A. , Van Eeden, S., Offerhaus, G., Sabbe, L., Den, G., Biemond, I., & Lamers, C. (2006). The 13 carbon urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in subjects with atrophic gastritis: evaluation in a primary care setting *Aliment Pharmacol. Ver. Journal compilation*, 24, 643-650.

Kyland P.H., Porter F., & Coin K. (2010). Cost-effectiveness of six strategies for *helicobacter pylori* diagnosis and management in uninvestigated dyspepsia assuming a high resource intensity practice pattern. *Bio Medical Central*. 10(34), 1,472-6,963.

López M., Martin, E., Alarcon, T., Acuña, M., Gimeno, M. & Sanz, J. (1993). Seguimiento de la respuesta serológica cuantitativa al tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en niños. *Rev. Enf Infecc Microbiol Clin*, 11 (5), 33-37.

Madigan, M., Martinko, J. y Parker, J. (2004). *Biología de los Microorganismos*. (10a ed.) Madrid: Pearson Prentice Hall. (pp. 886-87).



Macenlle, R. (2007). "Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la población general adulta de la provincia de Ourense y estudios de factores de riesgo asociados". (Tesis) Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, 17(116), 45-51.

Malfertheiner, P., Megraud, F., Morain, C., Bazzoli, F. I-Omar, E., Graham, D...., Kuipers, E. (2007). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Medical Review*, 16(3), 37.

MINISTERIO DE SALUD (2010). Guía Clínica, Cáncer gástrico. MINSAL. Serie de Guías clínicas (2ª ed.). Santiago de Chile: Calvo, A.

Miranda, C. (2007). Comparación entre la medición de anticuerpos séricos IgG y la biopsia gástrica para el diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Francisco Marroquín*, 1, 4-6.

Morales M, et. al. *Helicobacter pylori*. (Capítulo 15). Laboratorio de Inmunología Molecular Microbiana. Facultad de Medicina, UNAM. México: Editorial.

Moreira J. (1998). *Prevalencia de Helicobacter pylori en pacientes con enfermedad gástrica*. Tesis de graduación, Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Medicina, Guatemala.

Muñoz N. (1998). Cáncer gástrico y *Helicobacter pylori*: evidencia epidemiológica y perspectivas para la prevención. *Revista Anales de Navarra*, 12(3), 27-35.

Néstor, A., Gómez, M., Salvador, A., Vargas, P., Zapatier, J. y Alvarez, J. (2004). Seroprevalencia de *Helicobacter pylori* en la población infantil ecuatoriana. *Rev. Gastroentero Perú*, 24(3), 115-133.

Ohata H, Kitauchi, S. & Yoshimura, N. (2004). Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer*, 109, 138-143.

Ordoñez, M. (2004). *Prevalencia de antígeno de Helicobacter pylori en heces en pacientes con diagnóstico de urticaria crónica idiopática*. (Tesis de Graduación), Universidad Francisco Marroquín, Facultad de Ciencias Médicas, Guatemala. pp. 56.

Oregel, S. (2002). *Prevalencia de anticuerpos séricos contra Helicobacter pylori en niños menores de años de baja condición socioeconómica*. (Tesis de Graduación), Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas, Guatemala. pp.62.

Pajares J. (2006). Descubrimiento de la bacteria *Helicobacter pylori* y su impacto en las enfermedades gastroduodenales. *Revista Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 72,139-164.

Piñol F. (1998). Cáncer Gástrico: Factores de Riesgo. Instituto de Gastroenterología. *Revista Cubana de Oncología*, 14(3), 171-179.

Pueyo M, Huarte, M. y Jiménez, C. (2000). Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*. *Revista Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 23, 36-52.

Ramírez, A. (2003). *Helicobacter pylori*. Epidemiología – Diagnóstico – Tratamiento, Perú. *Revista Peruana*, 13(2), 152-171.

Ramirez A, y Sanchez R. (2009). Contribucion de latinoamerica al estudio del *Helicobacter pylori*. *Revista Gastroenterologica peruana*, 39; 197- 218.

Rodríguez, M. (2000). *Prevalencia de Anticuerpos IgG contra H. pylori en adultos sanos en Guatemala*. Tesis sin publicación, Universidad Francisco Marroquin. Facultad de Ciencias Médicas, Guatemala, pp 67.

Roe, J., Tiwari, A., Brown, R., Hayward, L. & Chem, B. (2002). Association of the myeloperoxidase -463G- Apolymorphism with development of atropy in *Helicobacter pylori* - Infected gastritis 97, 1629-1634.

Rollan, A., Giancaspero, R., Acevedo, C., Fuster, F. & Hola, K. (2000). Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera duodenal: Estudio de costo-beneficio. *Revista médica Chilena, abr.*, 128(4) , 367-377. ISSN 0034-9887.

Rubio-Terrés C., Torres F. (2006). Modelos de Markov: una herramienta útil para el análisis farmaeconómico. *Pharmaeconomics-Spanish Research Articles*, 3(2), 71-78.

Samitier R. S, (2000). *Enfermedades del estómago y del duodeno* .Medicina Interna. (Farreras, V., y Rozman C. trad). (14a ed.). Madrid, España: Harcourt.. ( vol 1. PP. 132 – 180).

Schneider, R., Solís, C., Quiñónez, N. y Rodríguez, E. (1994). “ Grado de erradicación logrado por diferentes esquemas de triple terapia en adultos guatemaltecos con infección gástrica por *Helicobacter pylori* y de diferente condición socio-económica: superiudad de la triple terapia conteniendo subcitrato de Bi. *Revista medicina Interna. Guatemala*.

Seiichi, K., Kyoko, O., Masumi., Yoshiko, N., Norikazu, Y., Mutsuko, K., Takanori, M & Kazui, L. (2000). Multicenter Comparison of rapid lateral flow stool Antigen Immunoassay and stool Antigen Enzyme immunoassay for Diagnosis of *Helicobacter pylori* in children. 9(6), 27-42.

Sitio Web del Registro Nacional de Cancerología INCAN. (2008)

([http://espanol.geocities.com/registrocancer\\_guate/](http://espanol.geocities.com/registrocancer_guate/))

Suerbaum, S. (2002). *Helicobacter pylori* infection. *Rev. Journal Medicine*. New England, 347, 1175-1186.

Triana, M. (2001). *Helicobacter pylori*. La bacteria que más afecta al ser humano. *Revista Cubana alimentaria* ,15(3), 61-67.

Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto., S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., et al. (2001). *Helicobacter pylori* infection and the development of Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine*. NEJM, 345(11), 784-789.

Vademécum (version electrónica) publicación no periódica en línea, disponible en:  
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/u011.htm>

Velasco, C., Fernández, M. & Rodríguez, N. (2007). Diagnóstico serológico de *Helicobacter pylori* en endoscopias. *Serología en endoscopias*. España, 99( 2), 46-56.

Villalobos, M.A. (2008). Oncología. *Revista medica de Costa Rica y CA*. Costa Rica, 65 (583) 99-101.

Vizcaíno, A. (2004). *Helicobacter pylori* y enfermedad gastroduodenal. Bases para el Diagnóstico y Tratamiento. *Ver. de Postgrado de la VI Cátedra de Medicina, Cuba*, 138, 23-34.

Weingart, V., Russman, H., Koletzko, S. Weingart, J. Hochter, W. & Sackmann, M (2004). Sensivity of a Novel Stool Adult Out patients before and after Eradication Therapy. *Rev. Journal of clinical Microbiology. American Society for Microbiology*. 42(3), 1319-1321.

Xia H., Kalantar, J., Wyatt, J., Adams, S., Cheung, K., Eslick, G. & Talley, N. (2000). High sensitivity and specificity of a laboratory-based serological test, pylori Dtect ELISA, for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Rev. Diag Microbiol Infect Dis*, 36, 69-74.

Yamada T, (2003) In: Yamada's textbook of gastroenterology. Vol 1. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 4th edición. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. *The Maastricht Consensus Report*. *Gut*; 41, 8-13.

### III. ANEXOS