

Frecuencia de cambios morfológicos en biopsias gástricas asociadas a infección por *Helicobacter Pylori*

Frequency of morphological changes in gastric biopsies associated with *Helicobacter pylori* infection

MAURICIO ALBERTO MELO-PEÑALOZA, ANDREA MENDOZA -RODRÍGUEZ • VILLAVICENCIO (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2021.1987>

Resumen

Introducción: se han descrito cambios morfológicos asociados a la infección gástrica por *H. pylori* como: gastritis crónica superficial, gastritis atrófica, gastritis folicular y metaplasia intestinal. Importancia: La atrofia y la metaplasia gástrica pertenecen a la cascada de cambios histológicos que conducen al cáncer gástrico.

Metodología: estudio retrospectivo de corte transversal en el que se analizaron pacientes con dispepsia; durante su examen se practicó endoscopia y biopsias gástricas. Se documentó infección o no por *H. pylori* y los cambios morfológicos presentes.

Resultado: total de casos positivos para infección *H. pylori* en biopsias gástricas 127/166 (76.5%), casos negativos para infección *H. pylori* en biopsias gástricas 39/166 (23.4%). Edad promedio 45.38 años, sexo femenino 80/127 (63%), gastritis crónica superficial 61/127 (48%), gastritis nodular 43/127 (33.87%), atrofia gástrica 7/127 (5.5%), metaplasia intestinal 7/127 (5.5%). Biopsias negativas para *H. pylori* con diagnóstico de atrofia 5/39 (12.8%), con hallazgo de metaplasia fueron: 4/39 (10.2%).

Conclusiones: los cambios morfológicos encontrados en biopsias gástricas son similares a la literatura universal. La atrofia y especialmente la metaplasia intestinal son cambios morfológicos asociados a la infección por *H.pylori* y son a su vez factores de riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico que fueron documentados en la serie que presentamos. Hay casos negativos para la infección *H. pylori*, con cambios superficiales de atrofia y metaplasia por lo que es recomendable hacer estudios adicionales para descartar completamente la infección por *H. pylori*. (**Acta Med Colomb 2021; 46. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2021.1987>**).

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, gastritis atrófica; metaplasia intestinal, histopatología.

Abstract

Introduction: morphological changes associated with gastric *H. pylori* infection have been reported, such as chronic superficial gastritis, atrophic gastritis, follicular gastritis and intestinal metaplasia. Importance: Gastric atrophy and metaplasia are part of the cascade of histological changes that lead to gastric cancer.

Methods: a retrospective cross-sectional study analyzing patients with dyspepsia; gastric endoscopy and biopsies were conducted during their exams. The presence or absence of *H. pylori* infection was documented along with the morphological changes present.

Results: a total of 127/166 cases were positive for *H. pylori* infection on gastric biopsy (76.5%), and 39/166 cases were negative for *H. pylori* on gastric biopsy (23.4%). The average age was 45.38 years, 80/127 (63%) were female, 61/127 had superficial chronic gastritis (48%), 43/127 (33.87%) had nodular gastritis, 7/127 (5.5%) had gastric atrophy, and 7/127 (5.5%) had intestinal metaplasia. Of the biopsies which were negative for *H. pylori*, 5/39 (12.8%) had a diagnosis of atrophy, and 4/39 (10.2%) had a finding of metaplasia. in those with a diagnosis of atrophy

Dr. Mauricio Alberto Melo-Peñaloza: Internista, Gastroenterólogo. Docente Medicina del Adulto, Facultad de Medicina Universidad Cooperativa de Colombia; Dra. Andrea Mendoza Rodríguez: Médica de Planta, Clínica Primavera de Villavicencio. Villavicencio (Colombia). Correspondencia: Dr. Mauricio Alberto Melo-Peñaloza. Villavicencio (Colombia). E-Mail: mauricio.melo@campusucc.edu.co albertomelp_59@hotmail.com Recibido: 12/VIII/2020 Aceptado: 01/III/2021

Conclusions: the morphological changes found in gastric biopsies are similar to those reported in the international literature. Atrophy, and especially intestinal metaplasia, are morphological changes associated with *H. pylori* infection, and, in turn, risk factors for developing gastric cancer, which were documented in our study. There are *H. pylori*-negative cases with superficial atrophic and metaplastic changes; thus, it is advisable to carry out further studies to completely rule out *H. pylori* infection. (*Acta Med Colomb* 2021; 46. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2021.1987>).

Key words: *Helicobacter pylori*, atrophic gastritis, intestinal metaplasia, histopathology.

Introducción

Se han descrito varios cambios morfológicos en la mucosa gástrica en presencia de infección por *H. pylori* como: gastritis crónica superficial, gastritis atrófica, gastritis con presencia de folículos linfoides o gastritis folicular, y metaplasia intestinal (1).

La gastritis superficial se caracteriza por infiltración de la mucosa gástrica por leucocitos polimorfonucleares y células mononucleares, este fenómeno inflamatorio es importante en la supervivencia de *H. pylori*, ya que la activación de células inflamatorias desencadena eventos intracelulares que a la vez que causan daño a la mucosa del estómago, producen la liberación de nutrientes para *H. pylori*. Existen varios factores facilitadores o promotores de la inflamación en la superficie gástrica entre los que se destaca la interleucina 8 (IL-8), potente mediador inflamatorio, que recluta y activa neutrófilos en respuesta a genotipos *H. pylori* Cag A positivos; por otro lado la ureasa producida por *H. pylori* es estimulante para la activación de fagocitos mononucleares, producción de citoquinas inflamatorias, además de retrasar la acción del macrófago induciendo la formación de megasomas. Así mismo, la presencia de *H. pylori* cumple papel fundamental en la síntesis de especies reactivas de oxígeno (ROS), del inglés *reactive oxygen species*) en la mucosa gástrica, se ha encontrado que a mayor carga infectiva de *H. pylori* hay más asociación positiva con ROS y mayor daño a la mucosa gástrica (2-7).

La gastritis folicular asociada a la infección por *H. pylori*, recibe varios nombres entre los cuales están: antritis nodular, hiperplasia nodular, gastritis micronodular, y se caracteriza por una fuerte reacción inflamatoria que determina un infiltrado intenso de tipo mononuclear y formación de agregados o folículos linfoides (8).

La gastritis atrófica indica la ausencia de glándulas en la mucosa gástrica, y en casos de infección por *H. pylori* está presente. El diagnóstico de ésta es importante pues forma parte de la cascada que conduce al cáncer gástrico, sin embargo, hay mucha variación interobservacional, especialmente cuando hay componente inflamatorio que no permite aclarar la pérdida de la glándula en comparación con el desplazamiento por el infiltrado inflamatorio (9, 10, 12).

La metaplasia es un cambio adaptativo en el cual un tejido de tipo adulto es sustituido por otro de similar naturaleza, pero con características funcionales diferentes. Estos cambios ocurren como consecuencia de estímulos anormales.

La metaplasia intestinal asociada a infección a *H. pylori* se considera un cambio premaligno.

Son rasgos morfológicos de la metaplasia intestinal tipo I: enterocitos con borde absorptivo y células de Paneth, criptas glandulares rectas y de arquitectura regular. La metaplasia incompleta, tipo II o colónica se caracteriza morfológicamente por: presencia de abundantes células caliciformes, y células columnares mucosecretoras parecidas al epitelio gástrico llamadas células intermedias; carece de células de Paneth y absorptivas. Hay distorsión de la arquitectura de las criptas que suele ser ramificada.

También se ha definido la metaplasia como metaplasia intestinal de tipo I con las células caliciformes que producen sialomucinas y las células columnares que no son secretoras. Por otra parte la metaplasia intestinal de tipo II o colónica las células caliciformes producen sialomucinas y las células columnares si son secretantes producen sialomucinas, sulfomucinas y mucinas neutras (13).

Se han estudiado pacientes con infección por *H. pylori* determinando que la presencia del gen p-CagA se ha asociado entre 3.93 y 10.45 veces más riesgo de tener metaplasia intestinal de la superficie mucosa que aquellos que no expresan este gen (14).

Altos niveles de betacatenina nucleares pudieran estar en relación con la infección y el desarrollo de metaplasia como un factor predisponente más, entre otros; esos niveles disminuyen con la erradicación. Se ha descrito que el tratamiento de la infección por *H. pylori* puede producir regresión de la metaplasia intestinal en un 32.3% (15).

Otras expresiones genotípicas en metaplasia con fenotipo colónico son: COX-2 y mAb Das-1, se han encontrado en tejidos adyacentes a lesiones de cáncer gástrico, y también se han encontrado estos cambios genotípicos en 68% de pacientes sin cáncer pero con infección con *H. pylori*, y solamente estos mismos cambios genotípicos se han encontrado en 25% de los no infectados por *H. pylori*. Identificar estas expresiones eventualmente identificarían a pacientes con mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico (16).

En las etapas del desarrollo del cáncer gástrico se ha descrito la cascada precancerosa que tiene los siguientes pasos: La mucosa normal pasa a mucosa con gastritis no atrófica, luego a atrofia multifocal posteriormente a metaplasia intestinal completa, siguiendo con metaplasia intestinal incompleta, desarrollando más tarde displasia de bajo o alto grado y finalmente se presentaría el cáncer invasivo. El

avance de una etapa a otra está determinado por la infección por *H. pylori* (17).

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores se pretende con este estudio describir las alteraciones morfológicas presentes en pacientes en estudio por dispepsia positivos y negativos para la infección de *H. pylori*, en la ciudad de Villavicencio.

Metodología

Tipo de estudio: es un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico de corte transversal, para el que se revisaron historias clínicas de pacientes que asistieron a la consulta de gastroenterología en la Clínica Martha de Villavicencio en el periodo 2008-2017.

Población: se revisaron 772 historias clínicas de pacientes que asistieron a la consulta de gastroenterología remitidos de diferentes entidades prestadoras de servicio de salud (EPS), que durante su estudio se les hubiese realizado endoscopia de vías digestivas altas, y se tomaron aquellos casos que tuvieran la historia clínica y que cumplieran con los criterios de inclusión.

Criterios de inclusión: pacientes que consultaban por dispepsia, sin discriminar por edad y sexo, que tuvieran endoscopia digestiva alta con estudio histopatológico y se consideraron los siguientes diagnósticos histológicos: gastritis crónica superficial, gastritis folicular, presencia de gastritis atrófica y metaplasia intestinal, independiente de la técnica realizada por el laboratorio de patología. Además, se seleccionaron aquellas historias con reporte de búsqueda de *H. pylori* por histología, cualquiera que fuera el resultado.

Criterios de exclusión: pacientes con cáncer gástrico, linfoma gástrico, pólipos y/o cirugía gástrica. Se excluyeron también, a quienes tuvieran endoscopia con prueba de positividad para infección de *H. pylori* sin estudio histológico del estómago.

Análisis de datos

Descripción: para la descripción de la población, a las variables principales cualitativas se hizo distribución de frecuencias y para las cuantitativas se emplearon las medidas de tendencia central como la media y la desviación estándar. Se practicó el test exacto de Fisher para comparar los hallazgos histológicos entre casos positivos y negativos para *H. pylori*.

Consideraciones éticas: este estudio es una investigación sin riesgo por ser retrospectivo y observacional. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas. Los paciente firmaron consentimiento, solicitado por su médico tratante para la realización de la endoscopia digestiva alta.

Resultados

En total hubo 166 casos estudiados por dispepsia, con 127 (76.5%) biopsias gástricas positivas para la infección por *H. pylori* y 39 (23.4%) fueron negativas para esta infección.

En los 127 casos positivos por *H. pylori*, se encontró una edad media de 44,79 años, desviación estándar (D.E.): 13.2; sexo femenino 80 (63%).

En el estudio histológico de los casos con *H. pylori* se halló gastritis crónica superficial 61/127 (48%) y otros hallazgos histológicos (Tabla 1). En cuanto a la graduación de la gastritis: leve 7/61 (11.4%), moderada: 24/61 (39.3%), severa: 4/61 (6.5%). Y con otras clasificaciones o descripciones diferentes de la gastritis: 26/61 (42,6%). Edad: media: 44.19; D.E: 13.41; rango:13-73.

Se encontraron también 43 pacientes con gastritis nodular lo que corresponde a 33.87%, con un rango de edad entre 15 y 73 años con una media etarea de: 46.74; D.E.: 12.69; rango:15-73; moda: 47 y con leve predominio del sexo femenino representado en 25/43 (58 %).

En relación con la atrofia gástrica se hallaron 7/127 (5.5 %) con estudio positivo para *H. pylori*. Con un rango de edad entre 27 y 80 años, media: 51.42; D.E: 16.37.

Con metaplasia intestinal se hallaron 7/127 (5.5%). Edad media:47.85; D.E: 10.93; rango: 31-61; metaplasia intestinal completa 2 (1.5%); de las otras no está descrito el tipo de metaplasia intestinal.

En cuanto a las biopsias negativas para *H. pylori* 39/166 (23.40%). Edad: media 47.09. Desv Standard: 13.9; de las cuales se encontraron cuatro casos con gastritis nodular 4/39 (10.2 %), cinco casos con diagnóstico de atrofia 5/39 (12.8%), y cuatro casos con diagnóstico de metaplasia 4/39 (10.2%), dos casos sin clasificar, un caso con metaplasia intestinal completa y un caso con metaplasia intestinal incompleta.

Discusión

Desde la primera descripción hecha por Warren y Marshall, se asocia la presencia del *H. pylori* con cambios morfológicos en la superficie mucosa gástrica (18,19).

Tabla 1. Frecuencia de los cambios histológicos asociados o no a *H. pylori*.

Hallazgos histológicos	<i>Helicobacter pylori</i> (+) n=127		<i>Helicobacter pylori</i> (-) n=39		Prueba exacta de Fisher Valor p
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje	
Gastritis crónica	61	48	27	69	0.009
Gastritis nodular	42	33.9	4	10	0.002
Metaplasia intestinal	7	5.5	4	10.2	0.15
Atrofia	7	5.5	5	12.8	0.08

Fuente: Elaboración propia.

Se ha utilizado la clasificación Sydney para establecer el grado de inflamación histológica al correlacionarlo con los hallazgos endoscópicos. El sistema original Sydney consideraba dos biopsias del antro y dos del cuerpo, en la actualización se consideró necesario la toma de biopsia de la incisura debido a que muchas alteraciones de superficie afectan al antro y a la incisura. Los análisis histológicos deben separarse entre gastritis sin cambios atróficos o metaplásicos de aquellas que no la presentan (20, 21).

No existe duda alguna en que la infección por *H. pylori* es responsable de la mayoría de casos de gastritis. En general la inflamación inducida por la infección es una gastritis crónica sin actividad, lo que significa que hay infiltrado de linfocitos y células plasmáticas. La actividad de la gastritis fue definida por la presencia de neutrófilos; siendo leve cuando los neutrófilos están limitados a la lámina propia, moderada cuando alcanza las foveolas de las glándulas y, severa cuando presenta úlcera sumada a los cambios anteriores (22). Aparte del infiltrado inflamatorio podrán encontrarse agregados linfoides, focos de metaplasia y atrofia. La severidad del compromiso superficial es muy variable entre cuerpo y antro. Los focos de metaplasia y atrofia han sido descritos hasta en 20% y su presencia virtualmente excluye la asociación con úlcera duodenal; mientras que si se han visto asociados con el carcinoma gástrico temprano de acuerdo con la intensidad y la topografía en la cual se encuentren, considerándose que atrofia y metaplasia preceden a los cambios de carcinoma (23).

Gaviria y colegas, en su estudio de la correlación entre los cambios endoscópicos y los morfológicos, encontró que lo visto endoscópicamente se correlaciona con cambios histopatológicos en bajo porcentaje así: gastritis leve: endoscópicamente se confirmó por histología en 33%, la gastritis moderada obtuvo confirmación histológica en 42%, en cambio la gastritis severa vista endoscópicamente no se correlaciona con la histología (24).

En diferentes estudios en los que se tienen pacientes con estudio histológico positivo para la infección por *H. pylori* y se describen los cambios morfológicos en una serie pediátrica del Brasil la gastritis crónica activa se presentó en 68.2% sin graduación de la gastritis (25). En la serie de Müller sobre 2019 pacientes se encontraron 66% de infección por *H. pylori*, 59% de los cuales eran mujeres, y 77% con gastritis crónica no atrófica (26).

En la serie que presentamos con tinciones positivas para *H. pylori* se identificó gastritis crónica superficial en 48 %. El grado de la gastritis fue: leve 7/61 (11.4%); moderada: 24/61 (39.3%); severa: 4/61 (6.5%). Con relación a los casos con tinción negativa para *H. pylori*, se identificó gastritis crónica superficial en 69%. Este hallazgo histológico fue significativamente diferente entre positivos y negativos $p=0.009$. El porcentaje total del hallazgo de gastritis crónica superficial con *H. pylori* positivo es inferior a lo encontrado en otras series internacionales.

La gastritis folicular en la superficie mucosa y la presencia de *H. pylori* ya se ha documentado. En Colombia se

ha encontrado 8.4% en 102 pacientes menores de 35 años (27). En un estudio italiano sobre biopsias en niños, de un total de 77 individuos, se encontró nodularidad antral en 32 de ellos (41.5%), este hallazgo se ha relacionado con la expresión genética CagA+ y un proceso inflamatorio más severo (28). En Corea sobre 328 pacientes niños y adolescentes se encontró gastritis nodular histológica en 50.6% y se asoció con grados intensos de inflamación, no se halló asociación con el sexo o con la edad (29). Kara N y cols analizaron un total de 358 pacientes con promedio de edad de 18 (+3) y detectaron infección por *H. pylori* en 59.8%. La endoscopia reveló que el cambio más común fue la nodularidad antral. La histología mostró gastritis en el cuerpo y antro, y la prevalencia de folículos linfoides y agregados linfoides fue más frecuente en el grupo *H. pylori* positivo ($p<0.001$) (30). Hayashi S y colegas mostraron que los hallazgos endoscópicos de nodularidad antral están asociados a cambios histológicos de gastritis nodular en 23% de 211 pacientes estudiados con rangos de edad de 23-86 años, estos hallazgos fueron más frecuentes en mujeres, 33% que, en hombres 12% ($p<0.01$) (31).

En la serie que se presenta, la gastritis nodular se encontró en 33.87% con una edad promedio de 46.7 años, este resultado está más acorde con lo encontrado en las series internacionales, ya que la descrita en Colombia solo mostró asociación en 8.4%. En nuestro medio es un hallazgo endoscópico frecuente que se ha relacionado bien con el estudio histopatológico, la diferencia en este estudio de gastritis nodular entre *H. pylori* positivos y negativos fue estadísticamente significativa ($p=0.002$), sin embargo, serán necesarios más estudios de correlación para nuestra área.

En un estudio peruano sobre un total de 1406 pacientes adultos con dispepsia no ulcerosa, 78% de los cuales eran positivos para *H. pylori*, la atrofia gástrica estuvo presente en 8.25% (32). En México en un estudio sobre biopsias practicadas a niños se encontró atrofia en 7/82 (8.5%) (33). En el estudio realizado en China sobre 1634 niños se encontró 21.7% de gastritis crónica atrófica moderada en los positivos para *H. pylori* en comparación de 2.6% en los negativos (34).

En la serie que presentamos la atrofia gástrica fue descrita en 5.5% de los pacientes (7/127), siendo más bajo que todas las series encontradas tanto latinoamericanas como asiáticas. No fue estadísticamente significativa la diferencia entre *H. pylori* positivos y negativos en relación con atrofia ($p=0.08$). Se deberá tener en cuenta en todo caso la atrofia como un hallazgo histológico que obliga a hacer seguimiento de los pacientes ya que estamos en un área de prevalencia alta del cáncer gástrico (35-37).

Cam S estudió un total de 390 pacientes pediátricos y encontró infección por *H. pylori* en 289 (74%), describe metaplasia gástrica en 11 (2.8%) y da a entender que la erradicación de *H. pylori* en niños podría disminuir la frecuencia de enfermedad maligna en el adulto (38).

En relación a si el tratamiento de erradicación *H. pylori* pudiera mejorar las lesiones precancerosas, Mansour-Gha-

naei F no halló diferencias entre las lesiones metaplásicas previas y dos años después de erradicar *H. pylori*, aunque otros autores han descrito mejorías, se cree que las diferencias se presentan por el tiempo de seguimiento, el tamaño de las muestras, cantidad y localización de las biopsias y los patrones histológicos de lectura (39).

Se ha propuesto que el tratamiento de pacientes que persistan con la metaplasia intestinal después de la erradicación de *H. pylori* con Celcoxib 200 mg por un año, puede prevenir la progresión o producir regresión de la metaplasia gástrica (40).

Hay acuerdo en que debe erradicarse la bacteria *H. pylori* en los pacientes con metaplasia intestinal, pero no hay acuerdo específico de cómo se debe seguir la metaplasia intestinal asociada a *H. pylori*, tampoco en qué se debe hacer si persiste la metaplasia después de erradicada la bacteria. Pelayo Correa y otros proponen que, si hay un informe de patología con metaplasia intestinal, se debe dar tratamiento de erradicación para *H. pylori*. Si la biopsia tiene metaplasia, pero es negativa para *H. pylori* se debe intentar probar la presencia de *H. pylori* por estudio serológico y una vez comprobada la infección dar tratamiento, sin embargo no se aclara qué conducta se tomaría si una o más pruebas resultan en negatividad para la bacteria *H. pylori* (41).

Se debe evaluar la extensión de la metaplasia en las biopsias originales, determinar si es extensa (lo que significa que la metaplasia esté presente en las biopsias de cuerpo y antro) y también establecer si es incompleta (lo que significa que tenga morfología histológica de mucosa del colon) y en caso que no presente estos cambios no requiere seguimiento pero en caso que los cambios estén presentes o que no estén descritos claramente en el informe se debe hacer seguimiento con mapeo gástrico.

La gastritis atrófica se ha considerado como el paso inicial en los cambios que pueden llevar a cáncer gástrico, se asocia con hiposecreción ácida y bajos niveles de pepsinógeno, lo que facilita la formación de agentes carcinogénicos. Dada la relación entre la extensión de la gastritis y bajos niveles de pepsinógeno se ha aceptado que la gastritis es extensa si el valor de pepsinógeno 1 (PGI) es $<70 \mu\text{g/L}$, también si la razón PGI/PGII es < 3 y si estos parámetros están presentes, obligaría a realizar mapeo gástrico cada tres años (42, 43).

La propuesta de seguimiento según Pelayo Correa es: si el informe de patología tiene metaplasia e infección por *H. pylori*, se debe tratar la infección por *H. pylori*, si el informe de patología tiene metaplasia pero es negativo para *H. pylori*, se debe hacer estudio serológico, antígeno fecal o test de aliento y tratar a los positivos para estas pruebas. También recomienda establecer la extensión de la metaplasia y determinar si ésta es completa o incompleta; caso que estén presentes se debe hacer mapeo gástrico al año y repetir cada tres años en caso de estar presenta atrofia extensa y pepsinógeno sérico menor de $70 \mu\text{g/L}$ o relación $\text{PG I /PG III} < 3$ (44).

En la serie que presentamos se encontró metaplasia intestinal en 7/127 pacientes *H. pylori* positivos (5.5%), metaplasia intestinal completa 2 (1.5%), de las otras no está descrito el tipo de metaplasia intestinal. Entre los casos *H. pylori* negativos se encontró metaplasia intestinal en 4/39 pacientes (10.2%) sin clasificar dos, uno con metaplasia intestinal completa, otro con metaplasia intestinal incompleta. No se pudo establecer diferencia entre positivos y negativos para *H. pylori* con metaplasia intestinal (Tabla 1), por lo que sería recomendable hacer seguimiento a estos pacientes de acuerdo con los lineamientos propuestos por el equipo de Pelayo Correa y no solamente erradicar *H. pylori*, debido a que la metaplasia se encuentra en la cascada que conduce al cáncer gástrico.

En la práctica asistencial las pruebas histológicas para diagnóstico de infección por *H. pylori* pueden ser negativas hasta en 25% y puede deberse a tratamiento previo con antibióticos, bismuto, inhibidores de bomba de protones, consumo de aspirina, infección por *H. heilmannii*, enfermedad de Crohn o gastroenteritis eosinofílica, y aun por causas por definir en casos donde todos los demás factores se han estudiado y descartado. Hay que tener en cuenta que las zonas de atrofia y metaplasia pueden ser negativas para *H. pylori*. Para confirmar o negar la presencia de *H. pylori* se recomienda, revisar por historia clínica las posibles causas mencionadas anteriormente y hacer el test de aliento con úrea-C13, examen de antígenos fecales para *H. pylori* y/o cultivo antes de considerar el caso como negativo para *H. pylori* (44-46).

Distintos estudios a nivel mundial han llegado a la conclusión de que la clasificación de la gastritis con *Helicobacter pylori* negativo es insuficiente, como lo concluyen Genta y Sonnenberg en su estudio. Así, Li *et al.* sugieren que en una muestra negativa para *H. pylori* pueden existir especímenes como *Streptococcus spp.* y *Prevotella spp.* responsables de 40% de enfermedades gástricas. Por otro lado, el estudio de Rostami plantea también la insuficiencia de la clasificación de la gastritis *H. pylori* negativa, enfatizando sobre las características similares de la enfermedad gástrica con la enfermedad celiaca que las hacen indistinguibles pero cuyos tratamientos son radicalmente diferentes (47-50).

Cuando se consultaron las historias clínicas se hallaron un total de 39 casos de biopsias negativas para *H. pylori*, lo que representa 23.4% de todos los estudiados por dispepsia con endoscopia y biopsias gástricas. Con hallazgo de metaplasia fueron: 4/39 (10.2%) de éstos hubo dos sin clasificar, uno con metaplasia intestinal completa y uno con metaplasia intestinal incompleta, por lo que se considera que estos hallazgos son de importancia ya que se pueden estudiar estos casos con otros métodos diagnósticos y determinar la presencia de *H. pylori* y hacer el tratamiento y seguimiento adecuados.

Limitaciones de este estudio

1. No se determinó ni el número, ni la localización de las biopsias para cada caso, debido a que estas dos condi-

- ciones pudieran subestimar la presencia de la bacteria.
- No se determinó el tipo de tinción histológica realizada en cada caso, ya que en la valoración histológica existen varias tinciones entre ellas la hematoxilina eosina que a veces no resulta fiable cuando hay escasas bacterias presentes. Hay otras tinciones para identificar la bacteria como la de Warthin-Starry y Giemsa modificado. Y no está registrado si se emplearon.
 - No se determinó si hubo tratamiento previo para la infección de *H. pylori* al momento de su endoscopia o si el paciente recibió antibióticos por cualquier causa.
 - No se determinó si había uso de AINES.
 - No se estableció por otros métodos diagnósticos si los casos *H. pylori* negativos eran falsos negativos.
 - No se pudo descartar o afirmar que los casos *H. pylori* negativos sean una entidad no relacionada con esta bacteria

Conclusiones

Las alteraciones morfológicas de la mucosa gástrica encontradas en esta serie son similares a las encontradas en series internacionales.

La gastritis nodular se presentó en un porcentaje más alto que en el encontrado en otras series colombianas.

La atrofia y especialmente la metaplasia intestinal son factores de riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico que fueron documentados en la serie que presentamos.

La gastritis crónica superficial y la gastritis nodular fueron los cambios morfológicos que se encontraron con diferencia estadísticamente significativa entre casos positivos y negativos para *H. pylori*; sin embargo, la importancia clínica de este hallazgo deberá evaluarse en estudios prospectivos en nuestra zona.

Un 42% de las lecturas histológicas describen alteraciones histológicas que no se ajustan a las descritas internacionalmente para la interpretación histológica de los cambios morfológicos, lo cual puede tener que ver con los múltiples patólogos que interpretaron las biopsias. Sería recomendable hacer estudios prospectivos en los cuales se tuviera un consenso sobre las lecturas histopatológicas.

Debido a que este estudio fue retrospectivo convendría realizar estudios en nuestra área de influencia en los cuales se haga seguimiento a la atrofia y la metaplasia intestinal.

En los casos negativos para *Helicobacter pylori*, pero con alteraciones morfológicas como la atrofia y la metaplasia sería recomendable ampliar la historia clínica para tener en cuenta probables factores asociados a los que puedan atribuirse la negatividad en la histología y practicar las pruebas complementarias de que se disponga en nuestra zona de influencia para poder así confirmar o descartar la infección por *H. pylori* y entonces decidir tratar y hacer el seguimiento apropiados.

Una parte de casos *H. pylori* negativos, pudieran ser una entidad no relacionada con la infección por *H. pylori*, lo que está en estudio en la actualidad.

Agradecimientos

Al grupo de investigaciones "GRIVI" de la Universidad Cooperativa de Colombia sede Villavicencio.

Referencias

- Shukla S, Pujani M, Agarwal A, Pujani M, Rohtagi A.** Correlation of Serology with Morphological Changes in Gastric Biopsy in *Helicobacter Pylori* Infection and Evaluation of Immunohistochemistry for *H. Pylori* Identification. *Saudi Journal of Gastroenterology : Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association.* 2012; 18(6):369-74. doi:10.4103/1319-3767.103428.
- Cava F, Cobas G.** Dos Décadas de *Helicobacter Pylori*. *Vacuum Monitor.* 2003; 12; 1: 1-9
- Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, Xiang Z, Tomokins DS, Perry S.** *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. *Journal of Clinical Pathology.* 1995; 48(1):41-5.
- Davies G, Banatvala L, Collins C, Sheaff M, Abdi Y, Clements L.** Relationship Between Infective Load Of *Helicobacter Pylori* And Reactive Oxygen Metabolite Production In Antral Mucosa. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 1994; 29: 419-24.
- Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ.** Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clinical Microbiology Reviews.* 2006; 19(3):449-90. doi:10.1128/CMR.00054-05.
- Kao C, Sheu B, Wu J.** *Helicobacter Pylori* Infection: An Overview of Bacterial Virulence Factors and Pathogenesis. *BioMed J.* 2016; 39(1):14-23. doi: 10.1016/j.bj.2015.06.002.
- Schwartz J, Allen L.** Role of Urease in Megasome Formation And *Helicobacter Pylori* Survival In Macrophages. *Journal of leukocyte biology.* 2006; 79(6):1214-25. doi:10.1189/jlb.0106030.
- Genta R, Hamner H.** The Significance of Lymphoid Follicles in The Interpretation Of Gastric Biopsy Specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 1994; 118(7):740-3.
- Zolezzi A.** Gastritis atrofica y *Helicobacter pylori*. *Revista de Gastroenterología del Perú.* 2002; 22(3):197-198. Recuperado en 23 de abril de 2018, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292002000300001&lng=es&tlng=es
- Rugge M, Correa P, Dixon F, Fiocca R, Hattori T, Lechago J, et al.** Gastric Mucosal Atrophy: Interobserver Consistency Using New Criteria for Classification and Grading. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16; (7):1249-59.
- Miwata T, Quach D, Hiyama T, Aoki R, Minh H, Huy Le, et al.** Interobserver And Intraobserver Agreement For Gastric Mucosa Atrophy. *BMC Gastroenterology.* 2015; 15:95. doi:10.1186/s12876-015-0327-x.
- Ozlem A, Reyhan E, Tuba K, Arzu K.** Interobserver Variation In Histopathological Assessment of *Helicobacter Pylori* Gastritis. *World J Gastroenterol.* 2003; 9(10):2232-2235.
- Vinueza J, Velásquez M.** Atrofia, Metaplasia Y Cáncer Gástrico: ¿Dónde Está La Evidencia? *Rev Colomb Cir.* 2007; 22(1):39-46
- Chuang C.H., Yang, H, Sheu B, Hung, K, Wu H, Cheng H, Sheu, B.-S.** (2011). *Helicobacter pylori* with stronger intensity of CagA phosphorylation lead to an increased risk of gastric intestinal metaplasia and cancer. *BMC Microbiology.* 2011; 11, 121. <http://doi.org/10.1186/1471-2180-11-121>.
- Hung K, Wu J, Yang H, Su L, Sheu B.** Host Wnt/Beta-Catenin Pathway Triggered by *Helicobacter Pylori* Correlates With Regression Of Gastric Intestinal Metaplasia After *H. Pylori* Eradication. *J Med Microbiol* 2009; 58(5):567-576.
- Sun J, Das K, Amenta P, Yokota K, Watari J, Sato T, et al.** Preferential Expression Of Cyclooxygenase-2 In Colonic-Phenotype Of Gastric Intestinal Metaplasia: Association With *Helicobacter Pylori* And Gastric Carcinoma. *J Clin Gastroenterol.* 2006; 40(2):122-8.
- Correa Pelayo.** Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. rev. colomb. cir. (Internet). 2011 June (citado 2018 Apr 23); 26(2): 111-117. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822011000200007&lng=en.
- Marshall B, Warren J.** Unidentified Curved Bacilli In The Stomach of Patients With Gastritis And Peptic Ulceration. *Lancet.* 1984; 1(8390):1311-5
- Atherton J, Blaster M.** *Helicobacter Pylori* Infections. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 15th ed. New York: Mc Graw-Hill Company; 2001. pp. 960-2.
- Dixon M, Genta R, Yardley J, Correa P.** Classification And Grading Of Gastritis. The Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20 (10):1161-81.
- Price A.** The Sydney System: Histological Division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6 (3):209-22.
- Toulaymat M, Marconi S, Garb J, Otis C, Nash S.** Endoscopic Biopsy Pathology Of *Helicobacter Pylori* Gastritis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 1999; 123 (9): 778-81.

23. **Stolte M, Meining M.** The Updated Sydney System: Classification And Grading Of Gastritis As The Basis Of Diagnosis And Treatment. *Can J Gastroenterol*. 2001; 15(9):591-98
24. **Gaviria J, Melguizo M.** Gastritis Crónica. Correlación de la clasificación de Sydney con el diagnóstico endoscópico. *Rev Colomb Cir*. 2004; 19(3):162-7
25. **Langner M, Machado R, Patrício F, Kawakami E.** Evaluation Of Gastric Histology In Children And Adolescents With *Helicobacter Pylori* Gastritis Using The Update Sydney System. *Arq. Gastroenterol.* (Internet). 2009 (citado 15 enero 2018); 46(4): 328-32. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032009000400015&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032009000400015>
26. **Muller L, Fagundes R, Moraes C, Rampazzo A.** Prevalence Of Helicobacter Pylori Infection And Gastric Cancer Precursor Lesions In Patients With Dyspepsia. *Arg. Gastroenterol.* (Internet). 2007 (citado 2018Enero15); 44(2): 93-98. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032007000200002&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S000428032007000200002>
27. **Martínez J, Henao S.** Hiperplasia linfocitaria folicular gástrica e infección por *Helicobacter pylori* en adultos colombianos. *Rev Col Gastroenterol*. 2009; 24(2):148-56.
28. **Luzza F, Pensabene L, Imeneo M, Mancuso M, Giancotti L, La Vecchia A.** Antral Nodularity And Positive Caga Serology Are Distinct And Relevant Markers Of Severe Gastric Inflammation In Children With *Helicobacter Pylori* Infection. *Helicobacter*. 2002; 7(1):46-52.
29. **Hong K, Tae Wong N, Seoung -Yon B.** Nodular Gastritis A Pathologic Findings In Children And Young Adults With *Helicobacter Pylori* Infection. *Yonsei Med J*. 2007; 48(2):240-246
30. **Kara N, Urganci N, Kalyoncu D, Yilmaz B.** The Association Between *Helicobacter Pylori* Gastritis And Lymphoid Aggregates, Lymphoid Follicles And Intestinal Metaplasia In Gastric Mucosa Of Children. *Paediatr Child Health*. 2014; 50(8):605-9. doi: 10.1111/jpc.12609.
31. **Hayashi S, Imamura J, Kimura K, Saeki S, Hishima T.** Endoscopic Features Of Lymphoid Follicles In *Helicobacter Pylori*-Associated Chronic Gastritis. *Dig Endosc*. 2015; 27(1):53-60. doi: 10.1111/den.12335.
32. **Ramírez-Ramos A, Recavarren S, Arias J, Gilman R.** *Helicobacter Pylori*, Gastritis Crónica, Úlcera Gástrica y Úlcera Duodenal: Estudio De 1638 Pacientes. *Rev Gastroenterol*. 1999; 19(3): 196-201.
33. **Villarreal-Calderón R, Luévano-González A, Aragón-Flores M, Zhu H, Yuan Y, Xiang Q et al.** Antral Atrophy, Intestinal Metaplasia, And Pre-Neoplastic Markers In Mexican Children With *Helicobacter Pylori*-Positive And Negative Gastritis. *Annals of diagnostic pathology*. 2014; 18(3):129-35. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2014.02.003.
34. **Yu Y, Su L, Wang X, Wang X, Xu C.** Association Between *Helicobacter Pylori* Infection And Pathological Changes In The Gastric Mucosa In Chinese Children. *Intern Med*. 2014; 53(2):83-8. DOI: 10.1016/j.ijb.2015.06.002
35. **Pardo C, Cendales R.** Incidencia, Mortalidad, Y Prevalencia Del Cáncer En Colombia. 2007-2011. *Instituto nacional de Cancerología ESE. Ministerio de la protección social*, p74-75 (Internet) (citado Ene-16-2018) Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/incidencia1.pdf>
36. **Baquero H, Mejía D, Melo M.** Cáncer gástrico: revisión de 11 años basado en hallazgos histopatológicos en el hospital departamental y clínica meta de villavicencio (1990-2001). *Acta Med Colomb*. 2002; 27(5):336.
37. **Plan Decenal Cáncer En El Oriente Del País** (Internet) (citado Ene.16.2018) disponible en <http://www.minsalud.gov.co>.
38. **Cam S.** Risk Of Gastric Cancer In Children With *Helicobacter Pylori* Infection. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(22):9905-8.
39. **Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Mojtahedi K, Sokhanvar H, Kouroush A, Ahmad S.** Does Treatment Of *Helicobacter Pylori* Infection Reduce Gastric Precancerous Lesions? *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention*. 2015; 16(4):1571-4 DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.4.1571>
40. **Sheu B, Tsai Y, Wu C, Chang W, Cheng H, Yang H.** Long-Term Celecoxib Can Prevent The Progression Of Persistent Gastric Intestinal Metaplasia After *H. Pylori* Eradication. *Helicobacter*. 2013; 18(2):117-23. doi: 10.1111/hel.12013.
41. **Correa P, Piazuelo M, Wilson K.** Pathology of Gastric Intestinal Metaplasia: Clinical Implications. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(3):493-498.
42. **Melo M, Diaz J, Gama C.** (internet) Correlación clínico patológica el cáncer gástrico avanzado en una unidad de tratamiento del cáncer en la ciudad de Villavicencio- Colombia. (citado enero 17 2018). Disponible en <https://www.researchgate.net/publication/321491401>
43. **Pajares G.** *Helicobacter Pylori* Infection. *JM Rev Clin Esp*. 2002; 202(2):99-110.
44. **Priyadharshini M, Sindu V.** A comparative study between Immunohistochemistry, hematoxylin & eosin and giemsa stain for *Helicobacter pylori* detection in chronic gastritis. *Int J Pharm Bio Sci* 2017 ; 8(1): 727-733
45. **Amores J, Martínez B, Napoles Y, Pereira L.** Correlación histológica microbológica en el diagnóstico de *Helicobacter pylori*. *Rev Mex Patol Clin*, 2010; Vol. 57, (3) : 135-142.
46. **Rojas P, Zamorano-Orozco Y, Mejía-Cuan L, Martínez-García C.** Prevalencia de *Helicobacter Pylori* negativo en pacientes con úlcera péptica. *Endoscopia*. 2011; 23(1):8-22
47. **Genta R, Sonnenberg A.** *Helicobacter*-Negative Gastritis: A Distinct Entity Unrelated To *Helicobacter Pylori* Infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41(2):218-26. doi: 10.1111/apt.13007.
48. **Genta R, Sonnenberg A.** Letter: *Helicobacter*-negative gastritis-a distinct condition. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41(2):593-601. doi:10.1111/apt.13092
49. **Ortiz M, Salazar O, Brito O, Abundis L, García C, Gutiérrez S et al.** Detección de *Helicobacter pylori* en niños con los métodos de Gram, Giemsa y Warthing-Starry, inicialmente negativos con otras técnicas histológicas. *Rev Gastroenterol Mex*, 2005 ; 70 (2) :143-145
50. **Li XX, Wong GL.** Bacterial microbiota profiling in gastritis without *Helicobacter pylori* infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. *PLoS One* 2009; 4: e7985.

