

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA

“GASTRITIS FOLICULAR VS NO FOLICULAR Y RELACIÓN CON
HELICOBACTER pylori. REVISIÓN EN ADULTOS 2011-2016”.

Autoras:

Oriany Rojas.

Médico Residente de III año.

Postgrado de Gastroenterología.

Vanessa Ruíz.

Médico Residente de III año.

Tutor: Prof. Gerardo A. Casanova A.
(ULA).

Cotutor: Prof. Pierina Petrosino
(ULA).

Asesor Metodológico: Lic. Adrián
Torres (ULA).

Mérida, 2017.

“GASTRITIS FOLICULAR VS NO FOLICULAR Y RELACIÓN CON
HELICOBACTER pylori. REVISIÓN EN ADULTOS 2011-2016”.

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL
MÉDICO CIRUJANO ORIANY ROJAS CI N° 19251971;
VANESSA RUIZ CI: N° 16934055 ANTE EL CONSEJO
DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD
DE LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO
PARA LA OBTENCION DEL GRADO ESPECIALÍSTA EN
GASTROENTEROLOGÍA.

AUTORAS:

ORIANY N. ROJAS R.

MÉDICO CIRUJANO

RESIDENTE DE 3ER AÑO DE POSTGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA

VANESSA RUIZ J.

MÉDICO CIRUJANO

RESIDENTE DE 3ER AÑO DE POSTGRADO DE GASTROENTEROLOGÍA

TUTOR:

GERARDO CASANOVA

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y GASTROENTEROLOGÍA.

PROFESOR TITULAR (JUBILADO ACTIVO) DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES.

COTUTOR:

PIERINA PETROSINO

MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMIA ANATOMOPATOLÓGICA.

PROFESOR TITULAR DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES.

ASESOR:

LIC. RAMÓN ADRIÁN TORRES MORÍGINO.

PROFESOR AGREGADO DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES.

LABORATORIO MULTIDISCIPLINARIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO
EPIDEMIOLOGICO.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Portada.	I
Autores.	III
Índice de contenido.	IV
Resumen.	VII
Summary.	VIII
Introducción.	9
Marco teórico.	11
Antecedentes.	17
Objetivo general y específicos.	19
Materiales y Métodos.	20
Análisis estadístico.	23
Resultados.	24
Discusión.	39
Conclusiones.	43
Recomendaciones.	44
Referencias Bibliográficas.	45
Anexo 1.	53

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1: Distribución según características de los pacientes.

Tabla 2: distribución según diagnostico endoscópico.

Tabla 3: distribución según diagnóstico histológico.

Tabla 4: distribución según hallazgos anatomopatológicos.

Tabla 5: distribución según densidad de h. Pylori.

Tabla 6: relación de infección por h. Pylori con actividad inflamatoria.

Tabla 7: análisis bivariado de factores de riesgo.

Tabla 8: comparación de diagnóstico endoscópico - histológico según grupos.

ÍNDICE DE GRÁFICOS.

FIGURA 1: Distribución de la muestra de estudio.

GRÁFICO 1: Distribución de los pacientes según motivo de consulta.

GRÁFICO 2: Distribución de los pacientes según antecedentes personales.

GRÁFICO 3: Distribución de los pacientes según Tipo de Dolor.

“GASTRITIS FOLICULAR VS NO FOLICULAR Y RELACIÓN CON
HELICOBACTER pylori. REVISIÓN EN ADULTOS 2011-2016”.

RESUMEN.

La gastritis folicular constituye un hallazgo histológico frecuente, pero sus factores predisponentes han sido escasamente estudiados en poblaciones adultas. **Objetivo:** comparar la características clínicas, endoscópicas e histológicas de los pacientes con gastritis folicular (GF) vs no folicular (GNF) y su relación con H. pylori. **Métodos:** se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles, donde se evaluaron las características de 1310 pacientes, y 689 historias clínicas con biopsia de antro gástrico, atendidos entre 2011-2016. **Resultados:** la prevalencia de H. pylori fue de 61%, colonizando al 89,40% de los casos con GF (p: 0,0001). La edad media de 40 años fue aceptada como factor de riesgo para GF se encontró una OR = 1,289 (CI 95% 1,176- 1,412), y se evidenció mayor actividad inflamatoria y densidad del patógeno que con respecto a la GNF. (p: 0,0001) **Conclusiones:** La GF constituye una entidad frecuente, fuertemente asociada a H. pylori y actividad inflamatoria, siendo más prevalente en adultos jóvenes, independientemente de sus características clínico epidemiológicas.

Palabras claves: H. pylori, gastritis folicular, gastritis no folicular.

"COMPARATIVE STUDY: FOLLICULAR VS NON-FOLLICULAR GASTRITIS AND RELATIONSHIP WITH HELICOBACTER PYLORI IN ADULTS. REVIEW OF CASES: 2011-2016 ".

ABSTRACT.

The follicular gastritis is a frequent histological finding, but its predisposing factors have been poorly studied in adult populations. Objective: To compare the clinical, endoscopic and histological characteristics of patients with follicular gastritis (GF) versus non-follicular (GNF). Methods: A retrospective case-control study was carried out, where the characteristics of 1310 patients and 689 clinical histories with gastric antrum biopsy were evaluated between 2011-2016. Results: the prevalence of *H. pylori* was 61%, colonizing 89,40% of cases with GF (p: 0.0001). The mean age of 40 years was accepted as a risk factor for GF found OR = 1.289 (CI 95% 1,176-1,412), and showed greater inflammatory activity and density of the pathogen than with GNF. (p: 0.0001) Conclusions: GF is a frequent entity, strongly associated with *H. pylori* and inflammatory activity, being more prevalent in young people, regardless of clinical epidemiological characteristics.

Key words: *H. pylori*, follicular gastritis, non-follicular gastritis.

INTRODUCCIÓN

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es un bacilo gram negativo, microaerofílico, flagelado, productor de ureasa, capaz de colonizar la mucosa gástrica, y a través de la respuesta inflamatoria inducida, generar daños progresivos en la misma^{1, 2, 3, 4}. Su presencia representa un problema de salud a nivel mundial, afectando a más de dos tercios de la población, siendo los países en vías de desarrollo los más afectados^{5, 6}.

Su importancia radica en las alteraciones de la mucosa gástrica, manifestaciones digestivas y extradigestivas⁷, que van desde síntomas dispépticos a otros de mayor severidad como el Adenocarcinoma gástrico y el linfoma MALT (linfoma de tejido linfóide asociado a mucosa), de ahí la importancia de diagnosticarlo y lograr su erradicación y evitar la reinfección.^{8, 9, 10, 11, 12}.

En los habitantes del estado Mérida hay una alta prevalencia de infección por *H. pylori*, siendo la población de Mucuchíes la más estudiada, donde se reportan tasas de infección que superan al 76% de la población.^{13, 14, 15, 16, 17}.

El diagnóstico de la infección por *H. pylori* se basa en métodos directos e indirectos, siendo el más preciso la biopsia gástrica, donde a través de la observación directa con gram o con la coloración giemsa es posible evidenciarlo, a la vez de demostrar los daños producidos en la mucosa que van desde infiltrados inflamatorios agudos, a infiltrados crónicos, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, y la presencia de gastropatía folicular, que se caracteriza por una fuerte reacción inflamatoria que determina un denso infiltrado de células mononucleares principalmente linfocitos y la formación de agregados y/o folículos linfoides con centro germinal.^{18, 19, 20}.

La gastritis folicular, pese a ser un hallazgo histológico frecuente, no ha sido ampliamente estudiada en poblaciones adultas, aún tomando en consideración su relación hipotética con linfomas MALT. Hasta la fecha no se habían realizado estudios en Venezuela que compararan su relación con los hallazgos endoscópicos, ni sobre los posibles factores clínico- epidemiológicos que predispongan su presencia.^{6, 8, 21}

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de caso control con la finalidad de evaluar la relación de los hallazgos endoscópicos y su resultado histológico en la gastropatía folicular y no folicular secundaria a infección por *H. pylori* en los pacientes que acudieron a la consulta de gastroenterología del centro clínico Dr. Marcial Ríos durante el periodo 2011-2016, tomando en cuenta la alta prevalencia de la infección en la población en estudio y la ausencia de datos universales que corroboren esta relación.

MARCO TEORICO

1. H. pylori

Es una bacteria microaerofílica, espiralada, gram negativa, de crecimiento lento, móvil, cuya característica bioquímica fundamental, es la producción abundante de ureasa, lo que le permite, además de otros factores de virulencia, colonizar la mucosa gástrica de los seres humanos ^{1, 2, 3, 4, 22}. Su mecanismo de transmisión oral - fecal y oral - oral se ha evidenciado al determinar la presencia de H. pylori por PCR en muestras fecales, PCR, FISH, y el H. pylori por cultivo en la placa dental y saliva, y presencia de H. pylori a través de PCR, en el agua, por lo que en aquellas áreas geográficas donde existen pobres condiciones de higiene, hacinamiento y en las que el agua no es potable, la incidencia y prevalencia son mayores, y actualmente se reporta una incidencia de mas del 80% de población mundial, portadora de ésta bacteria ^{17, 18, 19, 22}. La mayoría de las personas con H. pylori positivo, son asintomáticas y su presencia se ha asociado con alto riesgo para desarrollar ulcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico, así como manifestaciones extra gástricas ^{6, 23, 24, 25}. En Venezuela se han realizado múltiples trabajos para investigar la frecuencia de infección por H. pylori, sin embargo, entre ellos existe gran heterogeneidad en cuanto al número de la población estudiada, características epidemiológicas y métodos diagnósticos utilizados ^{1, 6, 26, 27, 28}. Una vez que se adquiere la infección por H. pylori, ocurren fenómenos inflamatorios en la mucosa gástrica que persisten durante tiempo prolongado, lo que conlleva a evolucionar a una atrofia, progresión que está influenciada además por fenómenos genéticos o ambientales ^{29, 30}.

2. Mecanismos de Virulencia

La capacidad del *H. pylori* para sobrevivir en el medio ácido del estómago se relaciona con factores de virulencia, los cuales a su vez, son los responsables de la respuesta inflamatoria desencadenada en la mucosa gastroduodenal y de ésta manera, con la severidad de la enfermedad. Dichos factores de virulencia se han clasificado en Factores de colonización entre los que se destacan sus flagelos que le permite adherirse a la superficie de la mucosa gástrica y evadir el efecto del pH ácido; así como la enzima ureasa, por medio de la cual se neutraliza el medio ácido del estómago a través de la producción de amonio el cual ejerce un daño directo sobre el epitelio⁴. Otro grupo de factores, lo constituyen los inductores de lesión tisular, como los lipopolisacáridos, las adhesinas babA2, ice2, sabA y la presencia del gen cagA encontrado en el 60% de las cepas circulantes en los países en desarrollo^{31, 32, 33}.

3. Diagnóstico

Numerosos métodos invasivos y no invasivos, se han desarrollado para el diagnóstico de *H. pylori* y muchos de ellos se han implementado en la práctica clínica^{18, 19}. Los métodos invasivos incluyen el estudio histológico en el que se hace la observación de microorganismos de forma espiral en cortes histológicos con diferentes tinciones y además permite determinar la densidad de la colonización. En la actualidad se emplean las tinciones con hematoxilina-eosina, la de Warthin-Starry con nitrato de plata y la tinción con azul de metileno, aunque esta última ha sido sustituida por la tinción con Giemsa, probablemente una de las más populares, por ser fácil de realizar y económica y con buenos resultados en el diagnóstico^{34, 35}. El test rápido de la ureasa, es una técnica cualitativa que determina la actividad de la enzima ureasa en una pequeña muestra de mucosa gástrica y se realiza

colocando la pieza de biopsia en un tubo con urea que además contiene un indicador de cambio de pH. Si la muestra presenta actividad ureásica, se hidroliza la urea y se forman iones de amonio, los cuales aumentan el pH de la solución, produciendo el cambio de color. Constituye una prueba universalmente empleada para detectar la presencia de este microorganismo^{18, 35,36}. En el cultivo de *H. pylori* se identifica sobre la base de su morfología colonial (colonias pequeñas, grisáceas y brillantes de aproximadamente 1 mm de diámetro), la tinción de Gram (organismos espiralados o esféricos, gramnegativos), y su positividad en las pruebas de actividad de la ureasa, la catalasa y la oxidasa¹⁸. Otro método diagnóstico, lo constituye la técnica de PCR en la cual es posible detectar el ácido desoxiribonucleico (ADN) de *H. pylori* en concentraciones mínimas, a partir de biopsias gástricas, para lo cual se utilizan diferentes iniciadores de secuencias (cebadores) para amplificar varios genes como: el gen *ureA* que codifica para la subunidad A de la enzima ureasa, el gen *glmM* que codifica para una fosfoglucosamina mutasa^{18, 37} y secuencias altamente conservadas del gen que codifica para el ácido ribonucleico de la subunidad 16S del ribosoma (ARNr 16S). De todos los genes, el gen *glmM* ha sido el más empleado para el diagnóstico de *H. pylori*, y se reportan muy buenos valores de sensibilidad y especificidad con su uso^{18,19}.

Dentro de los métodos no invasivos, se incluyen el test del aliento, el cual se basa también en la actividad de la ureasa de *H. pylori*, pero en este caso con urea marcada. Como resultado de la ingestión de una suspensión de urea marcada con C^{13} o C^{14} , ocurre la hidrólisis de la urea y se forma anhídrido carbónico que se absorbe en los tejidos, se difunde a la sangre, es transportado a los pulmones y de allí es exhalado a través del aliento. La cantidad de CO_2 marcado que se exhala está en relación directa con la intensidad

de la hidrólisis de la ureasa del microorganismo y, por tanto, con la presencia de *H. pylori*. La prueba del aliento es un método cualitativo que, a diferencia de la prueba de la ureasa rápida, estudia toda la superficie del estómago, su sensibilidad y especificidad es muy alta, tanto en pacientes que no han sido tratados previamente, como en aquellos que han recibido tratamiento erradicador. Los test serológicos, para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* se basan en la detección de anticuerpos séricos de clases IgG o IgA contra antígenos específicos de este microorganismo. Las técnicas más empleadas para la detección de anticuerpos son: ensayo inmunoenzimático de enzima ligada (ELISA), aglutinación en látex, inmunoensayos sobre papel de nitrocelulosa (immunoblotting) e inmunocromatografías (ICM). El antígeno fecal para *H. pylori*, se obtiene mediante técnicas inmunoenzimáticas y se ha empleado para el diagnóstico inicial de la bacteria y para confirmar la erradicación de la misma después del tratamiento. Esta técnica tiene la ventaja de ser totalmente no invasiva y por tanto muy útil para el diagnóstico de la infección en pacientes de cualquier edad, sobretodo en niños.^{37,38, 39, 40 ,41.}

Sin embargo, no existe un método único de diagnóstico, pero se considera en la actualidad, que el gold standart, lo constituye el análisis histopatológico^{18, 42,43}.

4. Clasificación de Sidney.

La gastritis es una enfermedad inflamatoria aguda o crónica de la mucosa gástrica que aparece como consecuencia de factores exógenos y endógenos, que endoscópicamente puede sospecharse ante la presencia de edema o eritema, y que histológicamente es posible evidenciar daño epitelial o endotelial, lo cual clínicamente se traduce en distintos síntomas dispépticos⁴⁰⁻⁴². Es por estos que a lo largo del tiempo se ha creado mucha controversia en cuanto a los términos a emplear, y en el año de 1990, se creó un grupo de trabajo para

definir la gradación y clasificación de la gastritis crónica, tomando en cuenta hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos⁴³.

5. Gastropatía Granular.

Es una forma de gastritis crónica que endoscópicamente se caracteriza por un patrón difuso de pequeñas elevaciones de 2 a 3 mm de diámetro en la mucosa gástrica, fundamentalmente observadas en el antro, pero que pueden ocasionalmente extenderse al cuerpo. Se denomina de muchas maneras: nodularidad gástrica, hiperplasia linforeticular, patrón de empedrado nodular, «gastritis nodular (GN), mucosa con apariencia empedrada («cobblestone appearance»), gastritis micronodular. Se caracteriza por una inflamación moderada, infiltración eosinofílica en la lámina propia e hiperplasia linfoide en la mucosa gástrica y se observa con más frecuencia en pacientes que tienen asociadas a su dispepsia, enfermedades alérgicas tipo asma, atopías, rinitis alérgica, urticaria crónica o enteroparasitosis. Se han reconocido 2 tipos de nódulos en la gastropatía granular, aquellos con patrón nodular menor a 5 mm, de superficie regular, mientras que existen otros nódulos mayores a 5 mm que además van reduciéndose en tamaño en la medida que se aplica el tratamiento para erradicar el *H. pylori*. Existen muchos estudios de investigación, que han comprobado que la gastropatía nodular se asocia más con *H. pylori* positivo que con *H. pylori* negativo, sin embargo aún no se ha establecido algún consenso que corrobore tal relación⁴²⁻⁴⁷.

ANTECEDENTES

Autores y Año.	Muestra	Título.	Tipo de Estudio	Resumen
Martínez J, Henao S. ⁴⁸ (2009).	1850 pacientes	Hiperplasia linfoide folicular gástrica e infección por H. pylori en adultos colombianos	Observacional, analítico, de casos y controles.	Incluyó a pacientes estudiados con endoscopia digestiva superior en un único centro, con el fin de determinar la frecuencia de gastritis crónica folicular y su asociación con el H. pylori. Encontrando que el 8.4% de la muestra expresaba cambios foliculares, siendo positivos para H pylori el 98 % de los mismos en menores de 35 años.
Saleh A, et al ⁴⁶ (2009)	67 Pacientes	Gastritis nodular endoscópica en adultos dispepticos: prevalencia y relación con infección por H. pylori.	Retrospectivo caso control	La gastritis folicular representó el 3.1 % de toda su población, éstos fueron comparados con pacientes endoscópicamente normales, encontrando como diferencias: altas densidades de H. pylori, las cuales se encontraban ligadas al grado de inflamación, a predominio del sexo femenino, la endoscopia en la detección de H. pylori demostró sensibilidad del 63.3%, y especificidad de 96.8%.
De Faria A, Casanova G, Milano M, Torres A. ⁴⁹ (2010).	100 pacientes	Relación entre Histología y Prueba de Aliento Cuantitativa en Gastritis Folicular (Helicobacter pylori), Mucuchíes – Mérida	Observacional tipo analítico, transversal prueba vs prueba.	Evidenciaron una prevalencia de infección de H. pylori del 76%, el 84,1% de los casos con gastritis folicular se asoció con atrofia gástrica. Consideran que el valor cuantitativo de la prueba de aliento es proporcional al grado de inflamación y densidad de H. pylori en la gastritis folicular, la cual está asociada con la atrofia gástrica (lesión pre neoplásica).

Shrestha R, Koirala K , Raj C, Batajoo K. ⁵⁰ (2014)	228 Biopsias de endoscopias.	Infección por H. pylori en pacientes con síntomas gastrointestinales superiores: Prevalencia y relación entre diagnóstico endoscópico e Histopatológico.	Prospectivo de corte transversal.	Investigaron la relación entre la infección por H. pylori y los hallazgos endoscópicos e histopatológicos, observando una prevalencia de infección para H. pylori del 68%, la gastropatía folicular estuvo presente en el 40% de las úlceras gástricas, y el H. pylori del 83.3%, No encontraron diferencias entre género y grupo etario para gastropatía folicular de la no folicular.
Rojas S, Fernandez M, Casanova G. ¹⁷ (2016)	71 voluntarios.	Evaluación de la infección por H pylori y síntomas gástricos en la población de Mucuchíes y su asociación con la presencia de agroquímicos en aguas de consumo humano.	Prospectivo de corte transversal.	Encontraron prevalencia de infección por H. pylori de 74-65% mediante el uso de antígenos fecales, 81,13% eran sintomáticos y 93,33% de las familias estudiadas refirió ingerir vegetales crudos Se confirmó por medio de las técnicas de FISH e Inmunohistoquímica que las fuentes de aguas estudiadas eran inadecuadas tanto para su consumo como para el uso en riego de vegetales.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la gastritis folicular vs no folicular, características clínicas, endoscópicas y anatomopatológicas y su relación con *H. pylori* en pacientes evaluados en la unidad de gastroenterología y el laboratorio de anatomía patológica del Centro Clínico Dr. Marcial Ríos durante el periodo 2011-2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Seleccionar los casos de gastropatía folicular y no folicular.
2. Determinar la asociación estadística y la fuerza de asociación epidemiológica entre los pacientes con gastropatía folicular y no folicular.
3. Ajustar por covariables: género, edad, consumo de inhibidores de bomba de protones y AINEs.
4. Establecer la relación entre el diagnóstico endoscópico y el hallazgo anatomopatológico de los pacientes con gastropatía folicular y no folicular.

METODO DE PROCEDIMIENTO:

DISEÑO:

-Estudio observacional retrospectivo de caso control.

POBLACIÓN:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico (antro gástrico) atendidos en la consulta de gastroenterología del Centro Clínico Dr. Marcial Ríos, desde el año 2011 al 2016.

CRITERIOS DE INCLUSION:

-Todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de gastritis folicular y no folicular atendidos en la consulta de gastroenterología y unidad de Anatomía patológica del Centro Clínico Dr. Marcial Ríos, desde el año 2011 al 2016.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

-Paciente con datos incompletos en la historia clínica, pacientes sin reporte anatomopatológico, pacientes con cáncer, con cirugía gástrica, con VIH/SIDA.

METODO DE PROCEDIMIENTO:

Se revisaron 1.310 reportes anatomopatológicos de biopsias de antro gástrico de pacientes a quienes se les realizó endoscopia de vías digestivas superiores (EDS) en la consulta de gastroenterología del Centro clínico “Dr. Marcial Ríos”, durante el año 2011 al 2016, llenándose el instrumento de recolección de datos a aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

Las EDS fueron realizadas por 3 médicos especialistas en gastroenterología, con un equipo EPK-1 (Pentax Inc., Tokio, Japón), quienes tomaron un mínimo de 4 muestras de antro gástrico.

Todas las muestras fueron analizadas en un único centro, que cuenta con 2 patólogos con más de 15 años de experiencia. Las muestras fueron fijadas en formol al 10% posterior

a su recolección, posteriormente deshidratadas y embebidas en parafina, practicándoseles cortes milimétricos, y finalmente fueron teñidas con Hematoxilina/eosina para su evaluación y diagnóstico histológico, y cortes adicionales teñidos con giemsa para la observación de *H. pylori*.⁵¹

Para el diagnóstico histológico se tomó en cuenta la clasificación actualizada de Sydney, como se describe a continuación⁵²:

Característica	Definición	Pautas de Calificaciones
Inflamación crónica	Aumento de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia	Aumento leve, moderado o severo de la densidad
Actividad.	Neutrófilos en la lámina propia, criptas o epitelio glandular.	Leve: menos de un tercio de la cripta y la superficie infiltrada Moderado: un tercio a dos tercios. Severo: más de dos tercios.
Atrofia.	Disminución del número y tamaño de las glándulas por unidad de superficie.	Leve, moderado, severo.
Metaplasia Intestinal.	Metaplasia intestinal del epitelio gástrico.	Leve: pérdida de un tercio de la mucosa involucrada. Moderado: un tercio a dos tercios. Severo: más de dos tercios.
H. pylori	Densidad <i>H. pylori</i> .	+: Organismos dispersos que cubren menos de un tercio de la superficie ++: Colonización intermedia. +++: Grandes racimos o una capa continua de más de dos tercios de la superficie.

-Se registraron las características demográficas, clínicas, endoscópicas e histopatológicas en un formato diseñado para tal fin. (Anexo 1).

SISTEMA DE VARIABLES:

Variable independiente:

- Infección por H. pylori.

Variable dependiente:

- Gastritis folicular.
- Gastritis no folicular.

Variables demográficas:

- Genero.
- Edad.
- Procedencia.

Variables Intervinientes:

- Uso reciente de antibióticos.
- Uso de Analgésicos no esteroideos (AINEs) / ESTEROIDES.
- Uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP).
- Muestra de biopsia adecuada.

ESQUEMA DE ANALISIS:

-Para analizar los datos obtenidos en la investigación se ejecutó la base de datos utilizando el programa Statistical Package of Social Sciences (SPSS).

1. Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron tablas y/o gráficos de frecuencia con valores absolutos y relativos y para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (rango, varianza y desviación estándar).
2. Para el análisis inferencial se usó la tabla tetracórica 2x2 y se determinó la asociación estadística de las variables cualitativas mediante el test de chi-cuadrado, y para las cuantitativas a través de t de student, se consideró el valor de $p \leq 0,05$ para determinar la asociación estadística.
3. Para el análisis de variables cualitativas ordinales (densidad de H. pylori) se utilizó la Prueba U de Mann-Whitney,
4. Para precisar la asociación epidemiológica se utilizó la OR con 95% de intervalo de confianza.
5. Para el análisis multivariante en variables cuantitativas (edad) se aplicó un Análisis de la varianza con un factor ANOVA, y a las categorías estadísticamente significativas pruebas post hoc (método de Tukey).
6. El estadístico kappa para determinar el porcentaje de acuerdo entre los resultados de la endoscopia y la biopsia.

RESULTADOS

Se revisaron 1663 reportes de estudios anatomopatológicos correspondientes a biopsias de antro gástrico, de pacientes con patología benigna atendidos entre los años 2011 y 2016 en la consulta de gastroenterología del Centro Clínico “Dr. Marcial Ríos”, encontrando 1310 pacientes que cumplían con criterios de inclusión (Figura 1), constituido por 405 casos correspondientes a gastritis folicular y 905 al grupo de gastritis no foliculares. De éstos se seleccionó una muestra constituida por 689 historias clínicas para su revisión, tomando en cuenta que el resto de casos se trató de pacientes referidos solo para realización de estudios endoscópicos y que por lo tanto no contaban la misma.

La distribución por género fue de 889 mujeres (67,9%) y 421 hombres (32,1%), existiendo un claro predominio del género femenino en la muestra global. En la distribución por grupos, se mantiene dicha relación, correspondiendo dicho género a 268 (66,20%) y 621 (68,6 %), a gastropatía folicular y no folicular, respectivamente. (p 0,420) (Tabla 1).

La media de edad fue de $50,60 \pm 18,078$ años. La distribución por edad fue significativamente diferente para los dos grupos ($45,15 \pm 17,256$) para gastropatía folicular y $55,45 \pm 17,504$ para no folicular (p 0,0001). (Tabla 1).

Con respecto a los características clínicas de los pacientes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a: procedencia (p 0,530), con discreto predominio de la población urbana (gastropatía folicular 56,6% y no folicular 53,3%); con respecto al motivo de consulta: la dispepsia resultó el más relevante (29,5%), seguido por otras causas (estreñimiento, enfermedad diverticular, rectorragia, enfermedad hemorroidal, protocolo de ovario, protocolo renal) (21,7%), ERGE (20,2%) y SII (16,9 %)

sin aportar diferencias intergrupales relevantes (Gráfico 1 y 3). Por su parte, el tiempo de evolución de la enfermedad ($p = 0,698$), el consumo de IBP ($p = 0,967$), AINEs ($p = 0,435$), antibióticos ($p = 0,186$) y los hábitos psicobiológicos ($p = 0,451$, $0,161$ y $0,286$ para alcoholismo, hábito tabáquico y consumo de café respectivamente) tampoco hubo diferencias apreciables. (Tabla 2)

En relación a los antecedentes personales, los pacientes con gastropatía folicular fueron predominantemente asintomáticos, en contraste con los portadores de gastropatías no foliculares, cuya distribución fue más heterogénea. ($p = 0,045$) (Gráfica 2)

Por otra parte, el diagnóstico endoscópico predominante para la muestra estudiada fue gastropatía crónica antral ($n = 570$), seguido de gastropatía folicular ($n = 246$), mucosa endoscópicamente normal ($n = 188$) y gastropatía erosiva ($n = 182$); sin embargo, al comparar a los grupos de estudio se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($p = 0,0001$). (Tabla 2)

En cuanto al análisis histopatológico de las muestras de antro gástrico, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0001$), evidenciándose que predominaron los signos de actividad en la gastritis folicular, en especial la categoría activa severa (41%), mientras que las gastritis no foliculares fueron de tipo crónicas (crónica moderada 49,4%). Para constatar diferencias intergrupales según el diagnóstico anatomopatológico y la edad de los pacientes, se realizó un Análisis de la varianza con un factor ANOVA, quien fue estadísticamente significativa solo para GF ($p = 0,040$), y aplicando una prueba Post hoc (método Tukey) se observaron diferencias entre los pacientes con formas activa severa (más jóvenes 40 años) y la crónica severa (48,86 años). (Tabla 3)

Se encontraron diferencias significativas en relación a hallazgos como atrofia gástrica ($p = 0,0001$), siendo más importante en pacientes con gastritis folicular; en contraste la

metaplasia intestinal ($p=0,002$) predominó en gastritis no folicular. Por su parte, no hubo diferencias en cuanto a la prevalencia de erosiones o displasia. ($p=0,119$ vs $p=0,256$ respectivamente). (Tabla 4).

La infección por *H. pylori* estuvo presente en 61% de las muestras incluidas, prevaleciendo de forma significativa en el grupo de gastritis folicular ($p=0,0001$), donde fue reportada en 89,40 % de los casos, mientras que para la gastritis no folicular solo 48,17%. En relación a la densidad del *H. pylori*, ésta fue estadísticamente superior, en la gastritis folicular ($p=0,0001$) (Tabla 5).

Para el análisis bivariado se examinaron los aspectos de mayor significancia para confirmar y establecer factores de riesgo. La edad de los pacientes para observar si era una condición importante que pudiera determinar la presencia de gastritis folicular, tomando como referencia la media de 40 años de la muestra, se encontró OR = 1,289 (CI 95% 1,176- 1,412), mostrando una moderada a fuerte asociación entre las personas menores de 40 años y la gastritis folicular. (Tabla 6)

También se analizó la relación con *H. pylori*, encontrando un OR: 5,401 (IC 95% 4,017 - 7,262) el cual es estadísticamente significativo, lo que indica una muy fuerte asociación entre la infección por *H. pylori* y la presencia de gastritis folicular. Dicho análisis incluyó la actividad inflamatoria, evidenciando un OR: 2,262 (CI 95% 1,932- 2,649), también significativo como factor de riesgo. (Tabla 6).

Finalmente se estudiaron las variables atrofia y metaplasia intestinal, constituyéndose la primera como un factor fuertemente relacionado con la patología. (OR: 1,896 (IC 95% 1,438- 2,499), mientras que la metaplasia se vincula como un factor protector (OR: 0,661 (CI 95%: 0,357- 0,817). (Tabla 6)

La endoscopia digestiva superior para hacer diagnostico de gastritis folicular mostró una sensibilidad de 36,62 %, especificidad 88,83 %, valor predictivo positivo de 59,24 % , y valor predictivo negativo de 69,10%. Al comparar el nivel de concordancia entre el diagnostico histológico y endoscópico de gastropatía folicular, se encontró significancia estadística (p **0,0001**), pero un índice de Kappa de 0,282 lo que corresponde a escasa concordancia entre ambas pruebas diagnosticas. (Tabla 7).

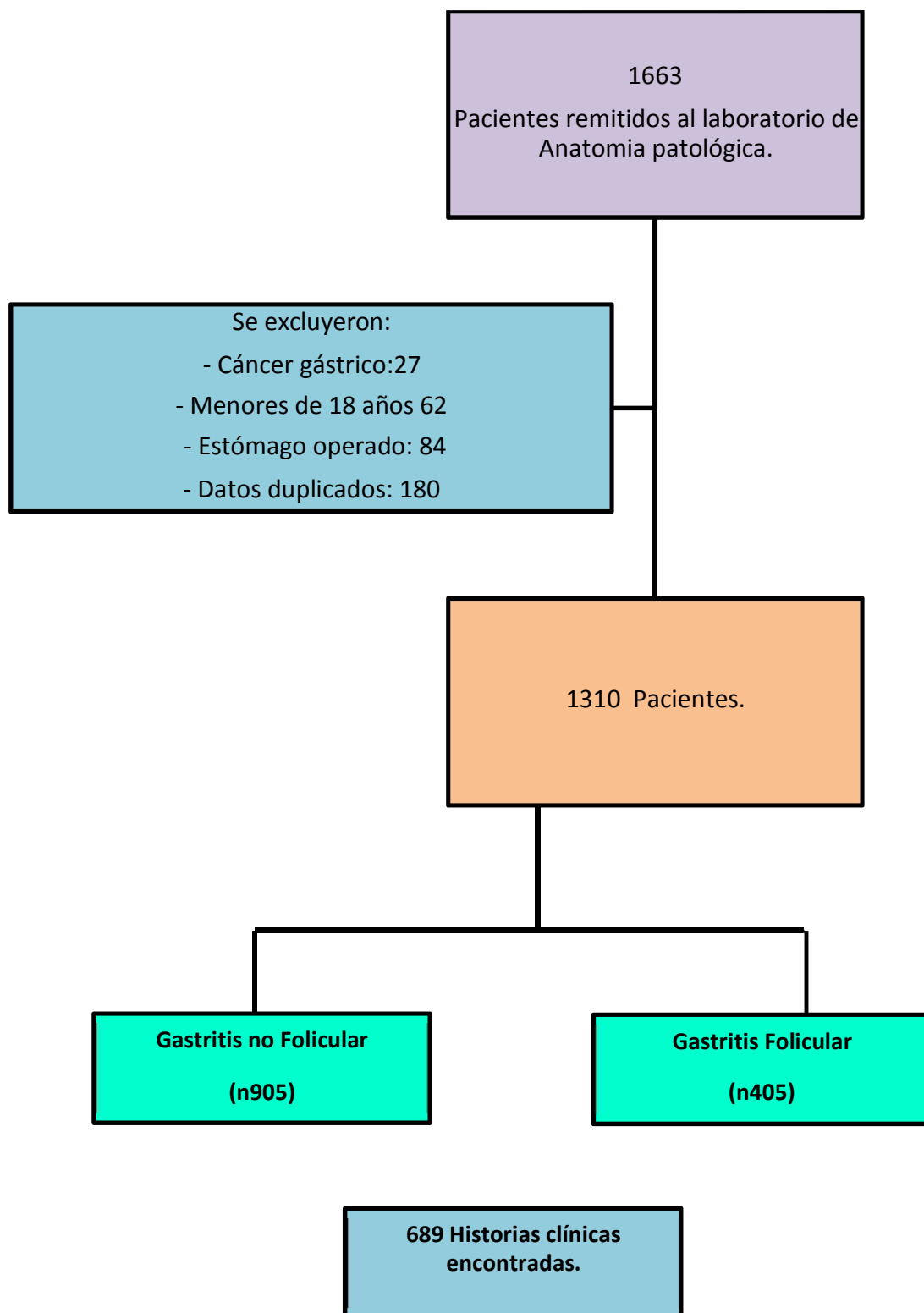
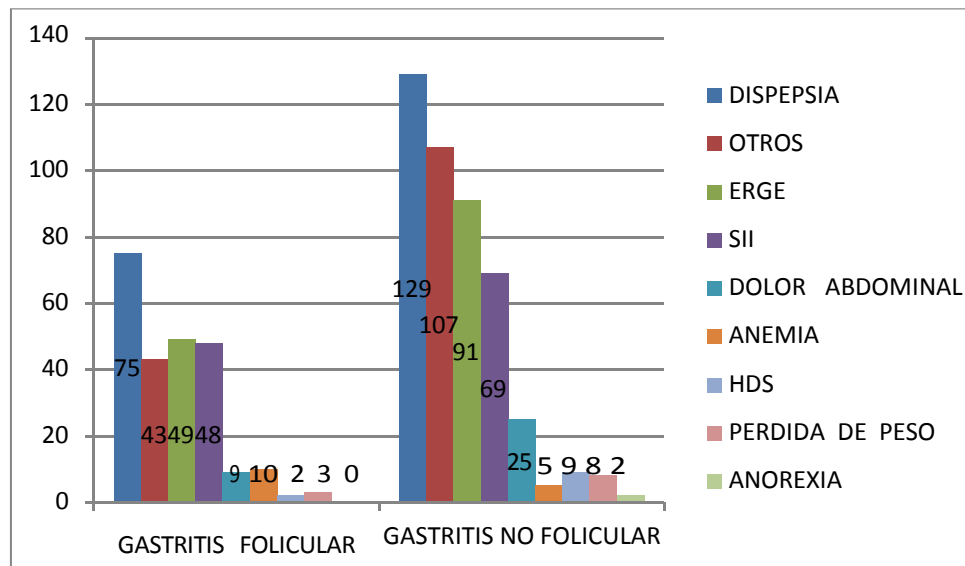


Figura 1: Distribución de la muestra de estudio

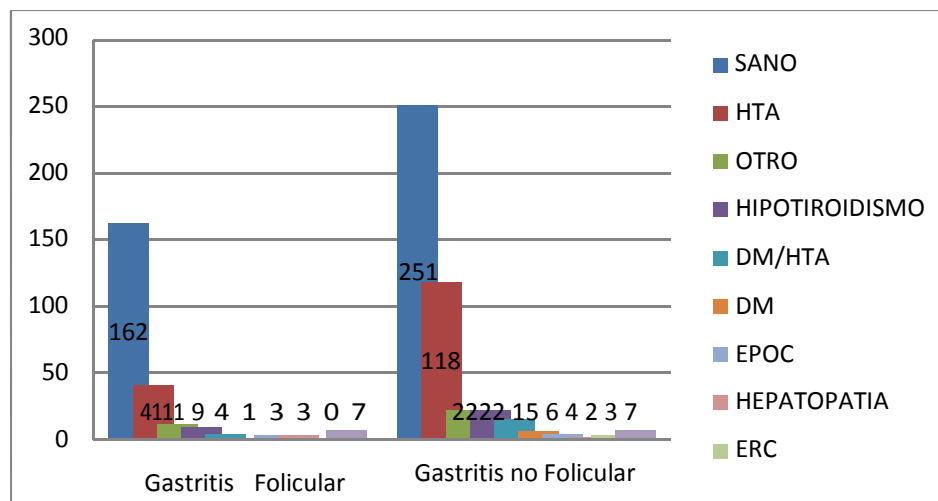
Tabla 1: Características generales de los pacientes

Género.	F: 268 (66.20 %)	F: 621 (68,6 %)	0,420	
	M: 137 (33,80%)	M: 284 (31,4 %)		
Edad.	45,15 ± 17,256	55,45 ± 17,504	0,0001*	
Vivienda			0,98	
Rural	106 (43,80%)	198 (43.90%)		
Urbana	136 (56.20%)	253 (56,10%)		
Tiempo de enfermedad.	Menos de 6 meses 121 (50%)	Menos de 6 meses 239 (53 %)	0,69	
Consumo de IBP	66 (27,27%)	129 (28,60%)	0,92	
Consumo de AINEs.	35 (14,46%)	56 (12,41%)	0,43	
Consumo de antibióticos.	26(10,74%)	35 (7,76%)	0,18	
Consumo de alcohol.	78 (32,23%)	128 (28,38%)	0,45	
Habito tabáquico.	41 (16,94%)	59 (13,08%)	0,16	
Habito cafeíco.	166 (68,61%)	328 (72,72%)	0,28	



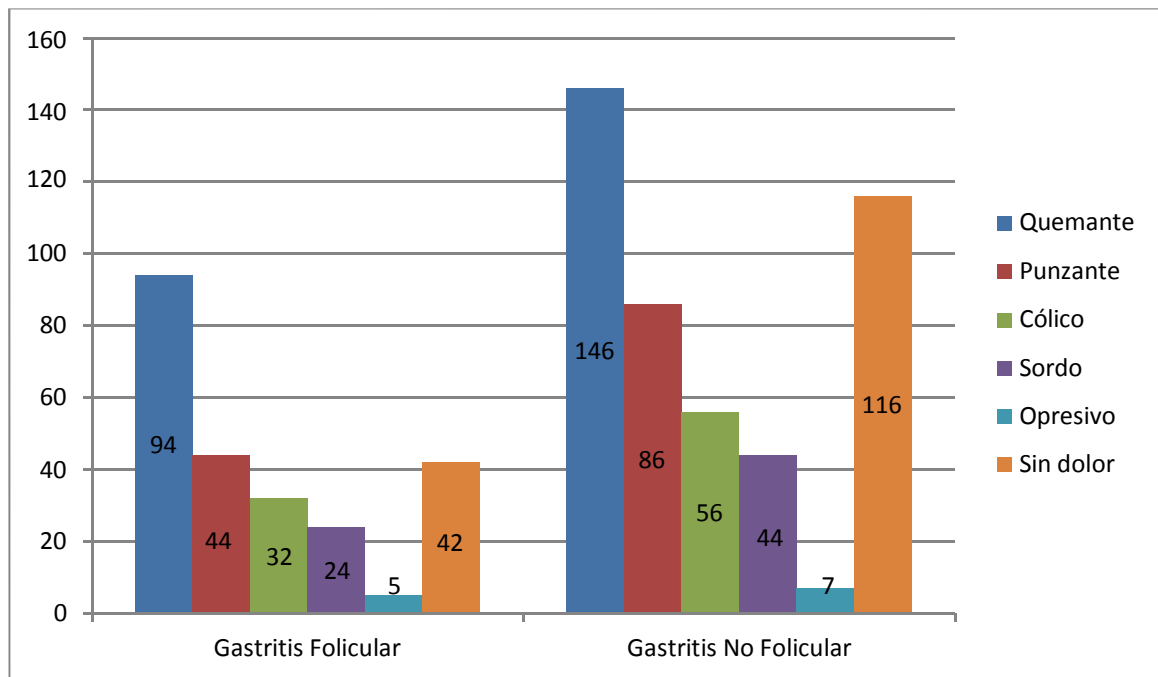
p 0,076 (9) v 15,602.

Gráfica 1. Distribución de los pacientes según motivo de consulta.



p 0,045 (9) v 17,232..

Grafico 2: Distribución de los pacientes según antecedentes personales.



p: 0,198 (5) V 7,319.

Grafico 3: Distribución de los pacientes según tipo de dolor.

Tabla 2: Distribución según diagnostico endoscópico.

DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO	FOLICULAR	NO FOLICULAR	TOTAL
GASTROPATIA CRONICA ANTRAL	130 (22,8%)	440 (77,2%)	570
GASTROPATIA FOLICULAR ANTRAL	146 (59,3%)	100 (40,7%)	246
MUCOSA ENDOSCOPICAMENTE NORMAL	55 (29,3%)	133 (70,7%)	188
GASTROPATIA EROSIVA ANTRAL.	46 (25,3%)	136 (74,7%)	182
ULCERA	6 (20,0%)	24 (80,0%)	30
GASTROPATIA VARIALIFORME	9 (34,6%)	17 (65,4%)	26
SOSPECHA ENDOSCOPICA DE METAPLASIA	1 (4,2%)	23 (95,8%)	24
GASTROPATIA ATROFICA ANTRAL	5 (21,7%)	18 (78,3%)	23
OTROS DIAGNOSTICOS	7 (33,3%)	14 (66,7%)	21
TOTAL	405 30,9%	905 69,1%	1310 100,0%

p: 0,0001 (8) v: 124,46.

Tabla 3: Distribución según comportamiento histológico.

	Gastritis Folicular	Gastritis No Folicular
	(n:405)	(n:905)
ACTIVA MODERADA	44 (11,0 %)	84 (9,3 %)
ACTIVA SEVERA	164 (41,0)	132 (14,6 %)
CRONICA LEVE	2 (0,5%)	147 (16,2 %)
CRONICA MODERADA	81 (20,3 %)	447 (49,4 %)
CRONICA SEVERA	109 (27,3 %)	95 (10,5 %)
Total	405 (100,0%)	905 (100,0 %)

p: 0,0001

Tabla 4: Distribución según hallazgos anatomopatológicos.

Infección por	362 (89,38 %)	436 (48,17 %)	0,0001*
H. pylori.			
Actividad	210 (51,85%)	216 (23,86%)	0,0001**
Inflamatoria.			
Atrofia	115 (28,40%)	157 (17,34%)	0.0001***
Metaplasia	42 (10,37%)	153 (16,90%)	0,002****
Intestinal			
Erosión.	51 (12.62 %)	88 (9,72%)	0, 119
Displasia.	0 (0%)	6 (0,7%)	0,256

* χ^2 (1) V: 199,536, ** χ^2 (1) V: 101,983, *** χ^2 (2) v: 20,971 **** χ^2 (1) v: 9,478

Tabla 5: Distribución según densidad de H. pylori.

Densidad	FOLICULAR n=405	NO FOLICULAR n=905	Total
Sin H. pylori.	43 (10,62%)	469 (51,82%)	512 (56,57%)
+	143(35,3%)	275 (30,38 %)	418 (46,18%)
++	119 (29,38%)	94 (10,38%)	213 (23,54%)
+++	100 (24,7%)	67 (7,40%)	167 (18,45%)
Total	405	905	1310

p: 0,0001 χ^2 (3) V: 251,363. U: 88433,000

Tabla 6: Relación de infección por H. pylori con actividad inflamatoria.

	TIPO DE ACTIVIDAD		Total
	GASTRITIS ACTIVA	GASTRITIS CRÓNICA	
H. pylori +	383 (48,0%)	415 (52,0%)	798
H. pylori -	43 (8,4%)	466 (91,6%)	509
Total	426 (32,6%)	881 (67,4%)	1307

p: 0,0001

Tabla 6: Análisis bivariado de factores de riesgo.

Infección por H. pylori.	p 0,0001 OR: 5,401 (IC 95% 4,017 - 7,262)
Edad menor a 40 años.	p: 0,0001 OR: 1,289 (CI 95% 1,176- 1,412)
Actividad Inflamatoria.	p: 0,0001 OR: 2,262 (CI 95% 1,932- 2,649)
Atrofia	p 0.0001 OR: 1,896 (IC 95% 1,438- 2,499)
Metaplasia.	p 0,002 OR: 0,661 (CI 95%: 0,357- 0,817)

Tabla 7: Comparación de Diagnóstico endoscópico - histológico según grupos.

Diagnóstico Endoscópico	Diagnóstico Histológico.		Total
	FOLICULAR	NO FOLICULAR	
FOLICULAR	147 (59,3%)	101 (40,7%)	248(100,0%)
NO FOLICULAR	258 (24,3%)	804 (75,7%)	1062 (100,0%)
TOTAL	405 (30,9%)	905 (69,1%)	1310 (100,0%)

p: 0,0001 χ^2 (1) 115,184 **OR:** 2,347 (IC 95% 3,162- 5,825)

Tabla 8: Desempeño operativo de la endoscopia digestiva superior para el diagnostico de gastritis folicular.

Desempeño	Gastritis folicular
Sensibilidad	36,62 %,
Especificidad	88,83 %,
VPP	59,24%
VPN	69,10%.
Kappa	0,282

p: 0,0001

DISCUSIÓN

En el presente trabajo la prevalencia de infección por *H. pylori* fue del 61 % en los pacientes a quienes se les realizó endoscopia digestiva superior, demostrándose además una fuerte asociación con actividad inflamatoria severa en la mucosa del antro gástrico. Esta prevalencia de infección es superior a la exhibida a nivel mundial⁴, equiparable a la reportada por SOVEGASTRO⁶, en su consenso del 2012, donde publican una tasa de infección del 61,9%; pero difiere de estudios previos efectuados en la zona, como el de Rojas S,¹⁷ quien encuentra una frecuencia del 76 % en pacientes de la comunidad de Mucuchíes. Se cree que esta diferencia es debida al hecho de que se trató de una muestra de procedencia mixta, con predominio de naturaleza urbana, mientras que en estudios previos de ésta línea de investigación eran pacientes de la zona rural, y aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, es posible que la procedencia juegue un papel fundamental al menos en la infección.

89,4% de los pacientes con gastritis folicular se encontraron infectados por *H. pylori*. Aunque se trata de una cifra considerable, difiere de estudios anteriores como el de Martínez,J⁴⁸ quienes encontraron 98% de infección en este grupo. Esta diferencia, puede deberse, a que no se excluyeron los casos con consumo de IBP, AINEs y antibióticos, además de no tomarse en cuenta otros agentes infecciosos (EB, CMV)⁵⁸ lo que sugiere que otros factores ajenos a la infección por este agente, deben estar involucrados en la patogenia de la gastritis folicular. Por otra parte, la forma en que la muestra para biopsia fue obtenida juega un papel crucial, ya que el *H. pylori* se encuentra colonizando mucosa sana, y no los folículos linfoides, por lo que al seleccionar exclusivamente estas áreas, es posible no ponerlo en evidencia⁵⁷.

En cuanto al género hubo un claro predominio del sexo femenino en la muestra global, no obstante, al comparar ambos grupos no se evidenciaron diferencias relevantes, coincidiendo con lo estudiado por Shrestha, R ⁵⁰, pero en desacuerdo con Martínez, J ⁴⁸, donde el género femenino fue considerado un factor de relevancia en su muestra, alegando una hipotética influencia hormonal en la gastritis folicular. Sin embargo, otros autores como Al Enezi, S ⁴⁶, manifiestan preferencia por el género masculino, sin determinar un factor causal. Sería necesario realizar estudios muticéntricos, con mayor número de participantes que respondan a la interrogante de si éste es un factor influyente.

La edad media para gastritis folicular fue de $45,15 \pm 17,256$ años, significativamente menor al grupo de las no foliculares. Encontrándose por lo tanto una fuerte asociación entre la edad menor a 45 años y este tipo de patología. Este hallazgo supera a la media presentada por otros autores, como Shrestha, R ⁵⁰ donde la media de presentación fue de 21 años, y Martínez, J ⁴⁸, donde se toma como factor de riesgo a menores de 35 años. Aun cuando existe un predominio en pacientes jóvenes, se encontraron casos en edades de hasta 73 años, lo que refleja que la edad es un factor determinante, mas no exclusivo de la alteración.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación al motivo de consulta, características de dolor, ingesta de medicamentos, y hábitos psicobiológicos entre las gastritis foliculares y no foliculares. Coincidiendo con lo reportado por Rojas S, ¹⁷.

Se observó de forma significativa, predominio de patologías crónicas en especial hipertensión arterial e hipotiroidismo en los pacientes con gastritis no folicular, mientras que en el grupo opuesto se trató de una población marcadamente asintomática. Esto quizás se encuentre justificado por el hecho de que éstos pacientes, tienen una media de edad

mayor a los portadores de gastritis folicular, y un sistema inmunológico quizás menos reactivo reforzado por sus afecciones de larga data.

En relación a los hallazgos histopatológicos, la gastritis crónica moderada fue el diagnóstico más frecuentemente evidenciado en todas las muestras, principalmente en el grupo de las gastritis no foliculares. Sin embargo, en el grupo de gastritis foliculares, predominaron las formas activas severas, no encontrándose ningún caso con leve infiltrado inflamatorio. Esto concuerda con estudios anteriores ^{39, 46, 50}, donde se han mencionado mayores grados de actividad y severidad de la inflamación gástrica en los casos de gastritis folicular y en especial en los pacientes con infección concomitante con *H. pylori*.

Por su parte, la densidad del *H. pylori* fue significativamente más elevada en los casos con gastritis folicular, y a su vez, con la presencia de actividad inflamatoria, no así, no se observó una relación directamente proporcional entre el grado de densidad y la severidad de la inflamación. En desacuerdo, con lo demostrado por De Farias, A. ⁴⁹, quien encontró que la densidad de *H. pylori* es equiparable a la severidad de la inflamación, postulando, por lo tanto, que la colonización bacteriana es directamente proporcional al grado de inflamación, debido a que *H. pylori* es responsable de la proliferación del tejido linfoide en la mucosa gástrica como respuesta de defensa del organismo ante tal agresión ⁵⁹.

Entre otros hallazgos histológicos, la metaplasia intestinal fue más prevalente en los pacientes con gastritis no folicular, mientras que los cambios de atrofia fueron significativamente más marcados en la gastritis folicular, estos aspectos coinciden con lo encontrado por De Farias, A. ⁴⁹, quienes reseñaron que el 84, 1% de los casos de gastritis folicular se encontraban asociados a cambios atróficos. Esto pone en evidencia, la implicación de *H. pylori* y la gastritis folicular, en la aparición de linfomas de tipo MALT y

Adenocarcinomas, pudiendo corresponderse con los primeros pasos para la respuesta protumoral^{8, 9, 60}.

Los hallazgos endoscópicos estuvieron de acuerdo a lo encontrado por otros autores^{39, 48}, predominando la gastropatía crónica antral y en segundo lugar la gastropatía folicular, sin embargo pese a tener la endoscopia una relación estadísticamente significativa con los hallazgos anatomopatológicos, no se comprobó un grado de concordancia adecuado. No obstante, su sensibilidad y especificidad es adecuada para predecir infección por *H. pylori*. Estas observaciones destacan el papel que juega el conocimiento y experiencia del endoscopista, la calidad y condiciones del equipo, y las condiciones generales del paciente para poner en manifiesto características visibles en la mucosa antral, que predicen los cambios microscópicos.

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de Gastritis folicular es alta para la muestra estudiada, constituyéndose como el segundo diagnóstico tanto histológico como endoscópico más frecuente.
2. La edad menor de 40 años se considera un factor de riesgo relacionado con gastritis folicular.
3. La procedencia, características clínicas y hábitos psicobiológicos no se consideran factores determinantes de la gastritis folicular.
4. La prevalencia de infección por *H. pylori* es alta, y éste está ampliamente implicado en la presencia de gastritis folicular y actividad inflamatoria.
5. La gastritis folicular está en relación con la aparición de atrofia gástrica.
6. Existe aceptable correlación endoscópica - histológica en el diagnóstico de gastritis folicular, considerándose mayor precisión para la presunción de infección por *H. pylori*.

RECOMENDACIONES

1. Mantener líneas de investigación y programas de prevención de la infección por H. pylori.
2. Realizar estudios prospectivos que observen el comportamiento clínico e histológico de la gastropatía folicular en una cohorte de pacientes.
3. Estudiar la gastropatía varialiforme y su relación con la densidad y gastritis folicular de forma prospectiva.
4. Indicar tratamiento de 4ta línea para erradicar H pylori en pacientes con gastritis folicular.
5. Recomendar medidas dietéticas y cambios en hábitos para evitar la reinfección.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Casanova G. Temas de Gastroenterología. Vol. I, Publicaciones Facultad de Medicina. Universidad de los Andes. Mérida-Venezuela. 2002; 98-116.
2. Tortora G, Funke B, Case C. Introducción a la microbiología. 9^{na} edición. Editorial Panamericana. 2007. EEUU. Cap. 11: pág. 327-329.
3. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome. Nature. 2012; 486(7402): 207-214. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/nature11234>
4. Yu G, et al. Molecular Characterization of the Human Stomach Microbiota in Gastric Cancer Patients. Front. Cell. Infect. Microbiol 2017; Volume 7| Article 302. 5. Eusebi L, Zagari R, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection. Helicobacter. 2014; 19: 1-5.
6. Morillo, A et al. Consenso Venezolano de Helicobacter pylori. GEN 2014; Vol 1.
7. Korwin J, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A. Helicobacter pylori infection and extragastric diseases in 2017. Helicobacter 2017; 22(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12411>.
8. Niknam R, Manafi A, Maghbool M, Kouhpayeh A, Mahmoudi L. Is endoscopic nodular gastritis associated with premalignant lesions?. Neth J Med. 2015 Jun; 73(5):236-41.
9. Kido M, et al. "Helicobacter Pylori Promotes the Production of Thymic Stromal Lymphopoietin by Gastric Epithelial Cells and Induces Dendritic Cell-Mediated Inflammatory Th2 Responses." Infection and Immunity. 2010; 1:108-114.

10. Correa P, Piazuelo M. The gastric cancer. Colombia Médica, North America, 44. sep. 2013; disponible en: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/article/view/1263/2150> (Date accessed: 04 May. 2017).
11. Otero W, Gómez E, Castro D. Carcinogénesis gástrica. Rev Col Gastroenterol. 2009; 24 (3): 314-329.
12. Abbondanzo, S. et al. Gastric "pseudolymphoma": a retrospective morphologic and immunophenotypic study of 97 cases. Cancer. 1997 May 1; 79(9): 1656-1663.
13. Silva R, et al. Comparación entre el test de aliento y la densidad histológica en el antro gástrico, en el diagnóstico de infección por Helicobacter pylori. (TEG). Mérida, -Universidad de Los Andes. 2008.
14. Ramírez P, Vera G, Casanova G. Presencia de Helicobacter pylori en agua de consumo humano y vegetales de cultivo. Mucuchíes, Municipio Rangel estado Mérida. Venezuela. (TEG). Mérida, -Universidad de Los Andes. 2012.
15. Duarte N., Fernández M., Casanova G. Detección de Helicobacter pylori en aguas de consumo humano de Mucuchíes, Municipio Rangel, estado Mérida. (TEG). Mérida, Universidad de los Andes. 2013.
16. Nieto Y., Fernández M., Casanova G. Asociación entre infección por Helicobacter pylori y el consumo de agua potable en la población de Mucuchíes, estado Mérida. (TEG). Mérida, Universidad de los Andes. 2014.
17. Rojas S, Fernández M, Casanova G. Evaluación de la infección por Helicobacter pylori y síntomas gástricos en la población de Mucuchíes y su asociación con la

- presencia de agroquímicos en aguas de consumo humano. (TEG). Mérida, -
Universidad de Los Andes. 2016.
18. Kumar S, Bhan C, Kumar A, Kumar A, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*:
What should be the gold standard?. *World J Gastroenterol* 2014 September 28;
20(36): 12847-12859
19. Lopez A, Vale f, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - recent developments in
diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014 July 28; 20(28): 9299-9313.
20. Floch P, Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* Strains and Gastric MALT
Lymphoma. *Toxins J*. 2017; 9 (4): 132.
21. Ghose, C. Perez, G. Van Door, L. Dominguez- Bello, M. Balser MJ. High frequency
of gastric colonization with multiple *Helicobacter pylori* strains in Venezuelan
subjects. *Journal of clinical microbiologyc*. 2005; Vol. 43(6). Pág: 2638-2640.
22. Feldman M, Friedman L, Sleissenger M. Sleissenger and Fordtran. *Enfermedades
Gastrointestinales y Hepáticas*. Capítulo 48 *Helicobacter pylori*. 8ª edición. (2008);
1049-1066.
23. EUROGAST Study Group. Epidemiology, and risk factors for, *Helicobacter pylori*
infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34:1672-
1676.
24. Ramírez W, Torres J, Casanova G. Características del dolor abdominal en pacientes
con ulcera duodenal revisión de casos desde el año 1987 al 2014. (TEG). Mérida, -
Universidad de Los Andes.2015.

25. Ortega J, Espino A, Calvo A, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos con patología gastroduodenal benigna. Análisis de 5.664 pacientes. *Rev Med Chile* 2010; 138: 529-535.
26. De Sousa L, Vásquez I, Velasco J, Parlapiano D. Características clínicas y epidemiológicas de la infección por *Helicobacter pylori* en una población de los Andes Venezolanos. *Rev Fac Farm* 2004;46 (2):2-7.
27. *Helicobacter pylori*: puesta al día. **Liburukia**, 2012; Vol. 20(4).
28. Alba, R. et al. *Helicobacter pylori*: Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. *Revista de posgrado de la VIa Cátedra de la Medicina*. N°158. Junio 2016.
29. Correa P, Chen V. cancer gastric. *Cancer Surv.* 1994; 19-20:55-76.
30. Correa P, Schneider B. Etiology of Gastric Cancer: What Is New?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(8): 1865-1867.
31. Abbondanzo, S. et al. Gastric "pseudolymphoma": a retrospective morphologic and immunophenotypic study of 97 cases. *Cancer.* 1997 May 1; 79(9): 1656-1663.
32. Arévalo, M, Zenón, M. Zerpa, S. Rosales, D. Ortiz, L. Diagnóstico de infección por *Helicobacter pylori* por medio de la determinación de anticuerpos IgA secretores específicos en saliva. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa - ULA.* Vol. 3 (1). Marzo 2009.
33. Bezmin, A. Pérez, G. Role of DupA in virulence of *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology.* 2014; Vol. 22(46). Pág. 118-1121.
34. Cosgun, Y et al. Evaluation of invasive and non invasive methods for the diagnosis of *helicobacter pylori* infection. *Asian pacific Journal of Cancer prevention.* 2016; Vol. 17 (12). Pag.6165-6171.

35. Bermúdez, L. Métodos para la detección de Infección por *Helicobacter pylori*.
Revista Cubana de Medicina. 2012; Vol. 48(1).
36. Gisbert, J. Libro de Gastroenterología y Hepatología, problemas comunes de la
práctica clínica. Madrid, España. Jarpyo editores. 2012.
37. Rojas, S et al. Detección del *Helicobacter pylori* por PCR del gen 16 S en biopsias
gástricas, colectadas en la ciudad de Bogotá: estudio Preliminar. Revista Medicina.
2015; Vol. 37 (3).
38. Kalali, B. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Changes towards the future. Diseases.
2015; 3, Pág. 122-135.
39. Romero, J. et al. Diagnostic accuracy of nodular gastritis for *H. pylori* infection.
Therapeutics and clinical Risk Management. 2016; Vol. 13(9-14).
40. Vásquez J. Endoscopia digestiva alta. Enfermedades relacionadas con el ácido.
1992. Pág. 134-154.
41. Cordova J, De la Torre A. Procedimientos Endoscópicos en Gastroenterología. 2^{da}
Edic. España: Panamericana. 2009; pág.
42. Haycock A, Cohen J, Cotton P, Williams C. Endoscopia gastrointestinal práctica de
Cotton y Williams fundamentos. 7^{ma} Edic. UK: AMOLCA. 2015. Pág.
43. Lash J, Genta R. Adherence to the Sydney System guidelines increases the detection
of *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in 400 738 sets of gastric biopsies.
Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 424-431.
44. Maghidman, S. et al. Hallazgos histopatológicos en la gastritis Nodular. Experiencia
en el hospital Cayetano Heredia. Revista de gastroenterología del Perú. 2001;
Vol.21. 261-270.

45. Quintero E, Menacho M. *Helicobacter pylori* y enfermedades relacionadas. Gh 21 continuada. Noviembre-diciembre 2004; VOL. 3 (6).
46. Al-Enezi, S. et al. Endoscopic Nodular Gastritis in Dyspeptic Adults: Prevalence and Association with *Helicobacter pylori* Infection. *Medical principles and Practice*. 20019; Vol.19. Pág. 40-45.
47. Wan Kim, J. et al. Nodule regression in Adults with Nodular Gastritis. *Gastroenterol Res*. 2015; 8(6). Pág.296-302.
48. Martínez, J. Henao S. Hiperplasia linfoide folicular gástrica e infección por *Helicobacter pylori* en adultos colombianos. *Rev Col Gastroenterol*. 2009 June; 24(2):148-156. Disponible en:http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572009_000200009&lng=en
49. De Faria A. et al. Relación entre Histología y Prueba de Aliento Cuantitativa en Gastritis Folicular (*Helicobacter pylori*), Mucuchíes - Mérida. *Revista Gen* 2012; 66(3):166-170.
50. Shrestha, R. et al. “*Helicobacter Pylori* Infection Among Patients with Upper Gastrointestinal Symptoms: Prevalence and Relation to Endoscopy Diagnosis and Histopathology.” *Journal of Family Medicine and Primary Care* 3.2. 2014; 154-158.
51. Vivas N. *Manual de procedimientos en anatomía patológica*. 1^{er} edición. La Roche. 2010. Ecuador.
52. Sipponen P, Price A. The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011; 26 (1): 31-3.
53. IJMEJ. Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals. 2016; (1): 10-17.

54. Batista T. Acreditación como médico especialista guías básicas para elaborar el proyecto de tesis. 1^{er} ed. Venezuela: ULA CODEPRE. 2006; pág. 37-97.
55. Cerda J, Villarroel L. Evaluación de la concordancia inter-observador en investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. Rev Chil Pediatr. 2008; 79 (1): 54-58.
56. World Medical Association. Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Clinical Review & Education Special Communication 2013; (1): E2-E4.
57. Broide E, et al. Lymphoid follicles in children with Helicobacter pylori-negative gastritis. Clinical and Experimental Gastroenterology. 2017; 10: 195-199.
58. Zallio F, Limberti , Ladetto M. Infecciones y linfoma folicular: ¿existe un vínculo?. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2017; 9 (1): e2017035
59. Harvard T, et al. Increased gastric epithelial cell proliferation in Helicobacter pylori associated follicular gastritis. 6J Clin Pathol 1996;49:68-71. Disponible en: <http://jcp.bmj.com>.
60. Ribeiro I, Kubrusly L, Nassif P, Ribeiro P, Oliveira R, Neppel A. Relationship between the presence of Helicobacter pylori with inflammatory endoscopic changes in gastroduodenal mucosa. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2016; 29(3):142-145.