

Identificación y evaluación de lesiones gástricas premalignas asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*

Identification and evaluation of premalignant gastric lesions associated with *Helicobacter pylori* infection

Elisa del Carmen Hernández López^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1148-9230>

Carmen Irene Villagrán Blanco¹ <https://orcid.org/0000-0002-7767-2249>

César Camilo Carías Alvarado^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1515-0656>

Beatriz Hernández³ <https://orcid.org/0000-0002-0099-8267>

Juan Carlos Barrios Menéndez⁴ <https://orcid.org/0000-0001-5987-5934>

Guillermo I. Pérez-Pérez² <https://orcid.org/0000-0002-0131-5798>

¹Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

²School of Medicine. New York University, United States of America.

³Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala. Guatemala.

⁴Laboratorio de Investigación Biológica en Cáncer, Liga Nacional Contra el Cáncer. Guatemala.

*Autor para la correspondencia: camilocc888@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La infección por *Helicobacter pylori* es la causa principal de enfermedades gastroduodenales (gastritis crónica, úlceras pépticas y cáncer gástrico). En Guatemala existen pocos estudios sobre la prevalencia de *H. pylori* y su relación con enfermedades gastrointestinales, particularmente con cáncer.

Objetivos: Identificar la presencia de lesiones premalignas (atrofia gástrica, metaplasia intestinal y displasia) y su relación con la infección por *H. pylori* en pacientes de consulta externa en unidades de gastroenterología de dos hospitales nacionales de la ciudad de Guatemala.

Métodos: El diagnóstico histopatológico y bacteriológico se realizó por medio de las tinciones de H & E y Giemsa, cultivo e identificación bioquímica, detección de anticuerpos específicos mediante la prueba ELISA, diagnóstico molecular por la amplificación del gen *glmM* y genotipificación por PCR para identificar los genes *VacA* y *CagA*. Se analizaron datos clínico-epidemiológicos de los pacientes, la prevalencia de la infección por *H. pylori* y la genotipificación de la bacteria.

Resultados: En 293 de los pacientes estudiados (83 %) se encontró algún tipo de lesión premaligna; las más frecuentes fueron la atrofia gástrica (70 %), metaplasia intestinal (11 %) y displasia gástrica (2 %). El 17 % de los pacientes no presentó lesiones premalignas. Se halló una prevalencia de infección por *H. pylori* del 58 %, y el gen *cagA* se detectó en 118 (57 %) de los pacientes infectados.

Conclusiones: La mayoría de los pacientes presentó atrofia gástrica (70 %) y el 43,5 % estaba infectado por *H. pylori*, principalmente con cepas *CagA* positivo. Este hecho confirma la importancia del estudio de *H. pylori* y su relación con cáncer gástrico.

Palabras clave: atrofia gástrica; metaplasia intestinal; displasia epitelial; *CagA*; *VacA*.

ABSTRACT

Introduction: *Helicobacter pylori* infection is the main cause of gastroduodenal diseases (chronic gastritis, peptic ulcer and gastric cancer). In Guatemala few studies have been carried out on the prevalence of *H. pylori* and its relationship with gastrointestinal diseases, particularly with cancer.

Objective: To identify the presence of premalignant lesions (gastric atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia) and their relationship with *H. pylori* infection in outpatients in gastroenterology units in two national hospitals in Guatemala City.

Methods: Histopathological and bacteriological diagnostic testings were performed by H & E and Giemsa stain, culture and biochemical identification, detection of specific antibodies by ELISA, molecular diagnosis by *glmM* gene amplification, and genotyping by PCR to identify *vacA* and *cagA* genes. Clinical and epidemiological data from patients, prevalence of *H. pylori* infection, and bacterium genotyping were analyzed.

Results: Among the studied patients, 293 (83%) presented some type of premalignant lesion. The most prevalent were gastric atrophy (70%), intestinal metaplasia (11%), and gastric dysplasia

(2%). Seventeen percent of the patients did not have any premalignant lesions. The prevalence of *H. pylori* infection was 58%, and *cagA* gene was identified in 118 (57%) of the infected patients.

Conclusions: The majority of the patients presented gastric atrophy (70%), and 43.5% were infected by *H. pylori*, mainly with positive *cagA* strains. This finding confirms the importance of studying *H. pylori* and its relationship with gastric cancer.

Keywords: gastric atrophy; intestinal metaplasia; epithelial dysplasia; *cagA*; *vacA*.

Recibido: 24/03/2021

Aceptado: 04/05/2021

Introducción

Helicobacter pylori es la principal causa de cáncer gástrico (CG), especialmente de la parte distal del estómago y ha sido categorizado como carcinógeno humano tipo I. La infección por este microorganismo desencadena distintos grados y tipos de lesiones gástricas como gastritis crónica, la cual puede evolucionar a gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente cáncer.⁽¹⁾ *H. pylori* infecta aproximadamente a la mitad de la población mundial, pero solo una pequeña proporción desarrolla enfermedades de significación clínica. Del total de los pacientes infectados con *H. pylori*, aproximadamente un 5-6 % padecerá en ambos casos úlceras pépticas y menos del 1 % llegará a tener CG.^(2,3)

Estudios recientes reportan diferencias en la prevalencia mundial de la infección por *H. pylori* entre países desarrollados (25-50 %) y aquellos en vía de desarrollo (50-90 %). La prevalencia de *H. pylori* es mayor en países de África (79,1 %), América Latina y el Caribe (63,4 %) y Asia (54,7 %); mientras que es menor en los países de América del Norte (37,1 %), Oceanía (24,4 %) y Europa (39,8 %). Dichas diferencias son explicadas por deficiencias en los sistemas de salud, baja higiene y a un menor nivel socioeconómico de los países en vías de desarrollo.^(3,4,5,6)

H. pylori es un bacilo gramnegativo, microaerófilico, que se transmite principalmente por vía fecal-oral u oral-oral en núcleos familiares, en los que factores como el hacinamiento, nivel socioeconómico bajo y mala higiene son determinantes.^(3,7) Después de la colonización del estómago, se produce un proceso inflamatorio crónico en el que tanto el grado de inflamación

como el sitio de colonización de *H. pylori*, determinan el tipo de enfermedad gastroduodenal. La virulencia de *H. pylori* se asocia a la citotoxicidad provocada por un sistema de secreción tipo IV que está codificado por la región genómica de 37 kb denominada *isla de patogenicidad Cag*.⁽⁸⁾ Asimismo, el gen *VacA* se ha relacionado con un aumento en la virulencia, dado que la presencia del alelo *i* de este gen tiene una asociación significativa con la producción de *CagA*.⁽⁹⁾

A partir de la producción de estos factores de virulencia, se han clasificado las cepas de *H. pylori* en tres grupos: tipo I (*CagA* y *VacA* positiva), tipo II (*CagA* y *VacA* negativa) y cepas triple positiva (positiva para *BabA*, *CagA* y *VacA*).⁽¹⁰⁾ Las cepas tipo II y triple positiva se han reportado con una mayor virulencia que las cepas tipo I, y son las más virulentas y causantes de lesiones premalignas.⁽¹¹⁾ La infección también induce una infiltración de neutrófilos, macrófagos y linfocitos B y T, pero a pesar de esta robusta respuesta inmunitaria, la infección persiste. La inflamación en el antro gástrico sin atrofia da como resultado hipersecreción ácida, la cual puede conducir a úlceras gastroduodenales, mientras que la gastritis atrófica en el cuerpo y antro se asocia a la úlcera gástrica y al posterior desarrollo de lesiones premalignas y al riesgo de padecer adenocarcinoma gástrico tipo intestinal o difuso.^(7,8,12,13,14,15)

El proceso inflamatorio crónico que provoca la infección por *H. pylori* desencadena una cascada histopatológica que comienza con la aparición de gastritis crónica difusa. Posteriormente, la gastritis crónica difusa da origen a lesiones premalignas. Finalmente, se puede desarrollar el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal o difuso.^(13,14,15) Cada lesión premaligna se clasifica según el grado de gravedad o progresión usando el sistema histológico Operative Link on Gastritis/Intestinal-Metaplasia Assessment (OLGA y OLGIM).^(15,16)

En Guatemala, se han realizado pocos estudios sobre la prevalencia de los genes de virulencia de *H. pylori* y su relación con gastritis, lesiones premalignas y CG. El presente estudio tiene como propósito identificar las lesiones premalignas gástricas y su relación con la infección por *H. pylori*, que presentan los genes de virulencia *CagA* y *VacA*, en pacientes sintomáticos que acudieron a las unidades de gastroenterología de dos hospitales de la Ciudad de Guatemala.

Métodos

El estudio se realizó en las unidades de consulta externa de gastroenterología de los hospitales General San Juan de Dios y Roosevelt de la Ciudad de Guatemala. A todos los pacientes que

accedieron a participar, se les solicitó la firma del consentimiento informado para la obtención de muestras de biopsias gástricas y sangre periférica. Además, se revisaron datos clínicos y datos demográficos de los expedientes médicos en relación con la infección por *H. pylori*.

Recolección de muestra: Las biopsias gástricas fueron tomadas de las regiones del antro y cuerpo por medio de una endoscopia llevada a cabo por un médico gastroenterólogo. Las biopsias obtenidas fueron transportadas en pocillos tipo *cassette* al Centro de Investigaciones Biomédicas en cadena de frío a -20 °C y posteriormente fueron almacenadas en congelador a -70 °C. Además, se tomó una muestra de 10 mL de sangre periférica, que fue almacenada en un tubo con anticoagulante. Las biopsias para diagnóstico histopatológico, posteriormente fueron conservadas en formol. Las muestras de sangre periférica fueron almacenadas a -20 °C para el diagnóstico serológico. Las biopsias destinadas al diagnóstico de *H. pylori* por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fueron almacenadas en solución buferada fosfatada (PBS).

Diagnóstico histopatológico: En el Laboratorio de Patología una de las biopsias se conservó en formol para efectuar las tinciones de H & E y de Giemsa. El diagnóstico histopatológico fue realizado por un médico patólogo, utilizando para ello la clasificación de OLGA para gastritis y OLGIM para metaplasia intestinal.^(11,13) Cada lesión premaligna fue clasificada según el grado de gravedad o progresión. De tal manera, la atrofia gástrica fue clasificada a partir del sistema OLGA, con grados de gravedad de 0 hasta IV: OLGA III y IV fueron las de mayor riesgo para CG. Asimismo, la metaplasia intestinal gástrica se clasificó según el sistema OLGIM (Operative Link on Gastritis/Intestinal-Metaplasia Assessment), la cual se basa en función del riesgo estratificado y progresión a CG: los grados OLGIM III y IV fueron los de mayor riesgo. Por último, la displasia epitelial gástrica se clasificó en bajo y alto riesgo con respecto a la progresión a CG.^(11,13) En el presente estudio se selecciona como la definición de caso la combinación de diagnóstico histológico y de cultivo.

*Diagnóstico de *H. pylori* por cultivo:* Las biopsias conservadas en cadena de frío fueron trituradas de forma homogénea en un tubo Eppendorf con 100 µL de solución salina, 50 µL del triturado se inocularon en agar Columbia suplementado con un 5 % de sangre de carnero e incubadas en una jarra BD BBL GasPak (BD, Estados Unidos) con condiciones de microaerofilia a 37 °C por 8 días. Los cultivos positivos compatibles con *H. pylori* fueron inoculados en agar sangre para obtener colonias aisladas e incubados por 8 días más. La presencia de *H. pylori* se confirmó por medio de pruebas de la ureasa y oxidasa.

Diagnóstico de *H. pylori* por serología: Se llevó a cabo el estudio serológico mediante un ensayo de fase sólida acoplado a enzimas (ELISA) usando el kit *H. pylori* IgG ELISA (HP013G, Calbiotech, Estados Unidos). Se separó el suero de la sangre periférica por medio de centrifugación. El suero sanguíneo fue almacenado en congelación a -20 °C hasta el momento del análisis. Las muestras fueron analizadas siguiendo las instrucciones del fabricante. La lectura se realizó en un lector de ELISA modelo Stat Fax 2100 ELISA Microplate Reader (Awareness Technology, Estados Unidos) a una longitud de onda de 45 nm.

Diagnóstico de *H. pylori* por PCR: Las biopsias almacenadas en PBS, se procesaron para la extracción de ADN, con amortiguador de lisis Tris EDTA (TE) (50 mmol/L TRIS, 1 mmol/L EDTA pH 8,5), con Tween 20 al 0,5 % y 200 µg/mL de proteinasa K. Las muestras fueron incubadas durante 12 horas a 55 °C. Al finalizar las 12 horas de incubación, la proteinasa K fue inactivada con un aumento de temperatura a 90 °C por 10 min. El diagnóstico molecular de *H. pylori* se realizó mediante la amplificación de *glmM* y se realizó una genotipificación de los genes *CagA* y *VacA*, por medio de PCR múltiple usando cebadores previamente descritos (Tabla 1).⁽¹⁴⁾

La mezcla de reacción de PCR se realizó con un volumen final de 50 µL, Hot Start Taq Polimerasa xs 1,25 U, cebadores VAI y VAG 25 µmol, cebadores CAG 10 µmol. La PCR se llevó a cabo en un termociclador modelo GeneAmp PCR System 9700 (Applied Biosystems). Las condiciones de reacción fueron: desnaturalización inicial a 94°C por 10 min, 40 ciclos a 94 °C por un minuto, alineamiento a 58 °C por un minuto, extensión inicial a 72 °C por un minuto y extensión final a 72°C por 10 minutos. Los amplicones fueron visualizados con bromuro de etidio por medio de electroforesis en gel de agarosa al 1 %, marcador de peso molecular 100 bp DNA Ladder (G210A, Promega) y buffer de carga Blue/Orange 6X Loading Dye (G190A, Promega), y un transiluminador UV. La interpretación de resultados se realizó como se indica en la figura 1.

Tabla 1 - Secuencias de cebadores

Región amplificada	Oligo	Secuencia de oligonucleótido	Tamaño de amplicón (pb)
<i>vacAs1/vacAs2</i>	VAI-F	5'-ATGGAAATACAACAAACACAC-3'	259/286
	VAI-R	5'-CTGCTTGAATCGCGCCAAAC-3'	
<i>vacAm1/vacA</i>	VAG-F	5'-CAATCTGTCCAATCAAGCGAG-3'	567/642

<i>m2</i>	VAG-R	5'-GCGTCAAATAATTCCAAGG-3'	
<i>cagA</i>	CagA-F	5'-GATAAACAGGCAAGCTTTTGA-3'	350
	CagA-R	5'-CTGCAAAAGATTGTTTGGCA-3'	
<i>glmM</i>	glmM-F	5'-GGATAAGCTTTTAGGGGTGTTAGGGG-3'	300
	glmM-R	5'-GCATTCACAACTTATCCCCAATC-3'	

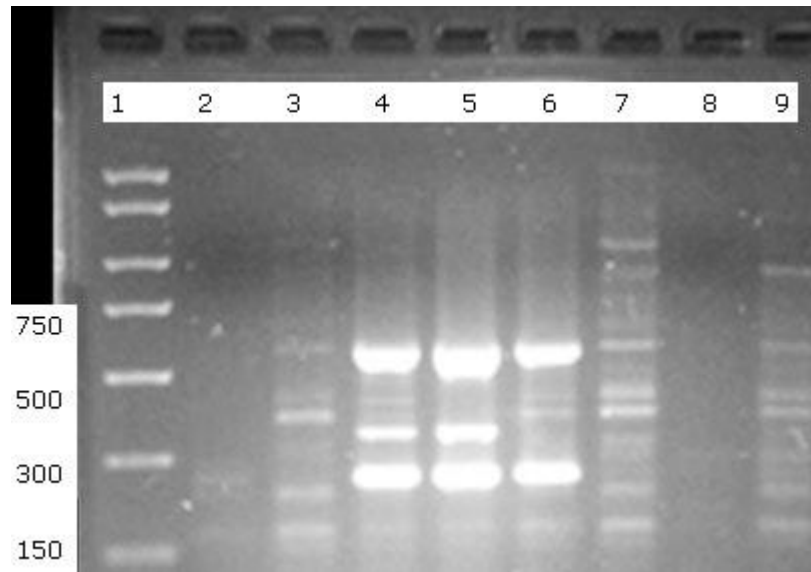


Fig. 1 - Interpretación de resultados de diagnóstico molecular por PCR múltiple. Línea 1: marcador de peso molecular (100bp DNA Ladder); línea 2: control negativo; líneas 4, 5 y 6: *VacA* M2 (642 pb), *CagA* (350 pb) y *VacA* S1 (259 pb).

Análisis estadístico: Se empleó la prueba de chi-cuadrado para analizar la relación entre variables clínicas, demográficas y la infección por *H. pylori*.

Resultados

En la tabla 2 se presentan las características demográficas y clínicas de los pacientes estudiados. Se evaluaron 353 casos de los cuales el 76 % corresponde a pacientes femeninos. El mayor número de casos femeninos estudiados fue de 46-55 años; mientras que el número de casos masculinos se distribuyeron de manera homogénea por edad. No se encontraron asociaciones significativas entre la infección por *H. pylori* y las características demográficas o la presencia de lesiones premalignas.

De los 353 pacientes evaluados, 204 casos fueron positivos para la infección por *H. pylori*, por lo que la prevalencia de infección por *H. pylori* fue del 58 %. De estos casos el 43 % de los pacientes femeninos presentaron infección por *H. pylori*. El mayor número de casos evaluados provenía de la región metropolitana 309 (88 %); mientras que otras regiones presentaron un menor número de casos.

Tabla 2 - Características demográficas de la población de estudio e infección por *H. pylori*

Características	n	
Infección por <i>H. pylori</i>		
Positiva	204	
Negativa	149	
	Infección por <i>H. pylori</i>	
Sexo	Positiva	%
Femenino	152	56,7
Masculino	52	61,2
	Infección por <i>H. pylori</i> positiva	
Rango de edad (años)	Femenino	Masculino
15-25	9	7
26-35	20	11
36-45	25	7
46-55	50	8
56-65	31	11
Más de 66	17	8

En la tabla 3 se presentan los resultados del diagnóstico de *H. pylori* a partir de las pruebas de histopatología, cultivo, serología (IgG) y PCR. Además, incluye los valores predictivos negativo y positivo para cada prueba. Las pruebas diagnósticas que proporcionaron el mayor número de resultados positivos fue la combinación histopatológica + cultivo, mientras que la prueba serológica (IgG) y la de PCR fueron las pruebas con menor cantidad de positivos. La prueba histopatológica presentó los valores más altos en valor predictivo negativo y valor predictivo positivo.

Tabla 3 - Detección de la infección por *H. pylori* a partir de cuatro pruebas diagnósticas

Resultado	Prueba diagnóstica				
	Histopatología	Cultivo	Serología (IgG)	PCR	Histopatología y cultivo
Positivo	158	124	131	127	204
Negativo	195	229	222	226	149
VVP (%)	98,73	96,77	95,42	97,64	-
VPN (%)	76,41	65,07	67,12	65,93	-
Total	353	353	353	353	353

La tabla 4 contiene los resultados obtenidos para la identificación de los genes *CagA* y *VacA* y su genotipificación. El genotipo más frecuente fue *CagA*+/*M1S1*, seguido de *CagA*-/*M2S2*. Los genotipos *CagA*-/*M1S1* y *CagA*+/*M2S2* fueron las menos frecuentes.

Tabla 4 - Gen *CagA* y tipificación del gen *VacA* en cepas de *H. pylori*

Genotipo <i>VacA</i>	Gen <i>CagA</i>	
	<i>CagA</i> + n (%)	<i>CagA</i> - n (%)
M1S1	91 (72)	8 (6)
M2S2	1 (1)	27 (21)

La asociación entre los tipos de lesiones premalignas y la infección por *H. pylori* se presenta en la tabla 5. De los 353 casos estudiados, 293 presentaron alguna lesión premaligna (atrofia, metaplasia y displasia), lo que corresponde al 83 % de casos estudiados. La lesión premaligna más frecuente fue la atrofia gástrica con 249 casos (70 %), seguida de metaplasia intestinal gástrica con 38 casos (11 %) y la displasia con 6 casos (2 %). La mayoría de los pacientes con lesiones premalignas gástricas presentaron la infección por *H. pylori*: atrofia (62 %), metaplasia intestinal (66 %) y displasia epitelial gástrica (67 %). La edad media para presentar lesiones premalignas fue de 56 años.

Tabla 5 - Lesiones premalignas e infección por *H. pylori*.

Tipo de lesión premaligna	Infección por <i>H. pylori</i>		Total
	Positiva n (%)	Negativa n (%)	
Atrofia	154 (62)	95 (38)	249
Metaplasia intestinal	25 (66)	13 (34)	38
Displasia epitelial gástrica	4 (67)	2 (33)	6

Discusión

La infección por *H. pylori* representa un importante problema de salud pública en todo el mundo. Estudios anteriores indican que la prevalencia de la infección es mayor en regiones de África (79,1 %), América Latina y el Caribe (63,4 %), América Central (53 %) y Asia (37,1 %).⁽⁴⁾ En Guatemala se ha constatado una elevada prevalencia de la infección por *H. pylori* (65 %), por lo que los resultados del presente estudio coinciden con el reporte de *Matta de Gracia*.⁽⁵⁾ En cambio, la prevalencia encontrada en este país resulta superior a la encontrada en otros países de América como México (52,4 %) y Panamá (54,1 %).^(6,18,19) *Alonzo* y otros, en 2009, reportaron que 778 pacientes presentaron la infección por *H. pylori* de un total de 1468 pacientes, correspondiente al 53 %. También notifican que 415 (28,3 %) pacientes presentaron gastritis crónica no atrófica, y esta fue la afección gástrica más frecuente.⁽²⁰⁾

En 2018 se reportaron 1797 nuevos casos de CG en Guatemala, que ocupó la segunda posición en incidencia, solamente detrás del cáncer de próstata. Se informaron, además, 1535 muertes y una prevalencia de la enfermedad en los últimos 5 años de 2190 casos por cada 100 000 habitantes.⁽²¹⁾ Otro aspecto importante es que, como se ha descrito anteriormente, no se encontró una asociación significativa entre el sexo del paciente y la infección por *H. pylori* (Tabla 2). Asimismo, la edad y la infección por *H. pylori* no presentaron una asociación estadística significativa, lo cual contrasta con reportes que indican que, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, la infección por *H. pylori* es más común en la población adulta. A pesar de ello, la edad media para presentar lesiones premalignas fue de 56 años, lo que sugiere una relación entre la infección y el desarrollo de lesiones premalignas en la población adulta.^(3,22)

Con respecto a las pruebas serológicas, es importante destacar que, a pesar de tener una sensibilidad alta, estas poseen una baja especificidad, razón por la que se puede obtener un alto número de resultados falsos positivos. Ejemplo de ello es el estudio realizado por *Duquesne* y otros

quienes hallaron un 28,3 % de falsos positivos para la serología por IgG.⁽²²⁾ Sin embargo, en este estudio se encontró una buena correlación entre el cultivo y la serología. En el caso de nuestro estudio, el mayor número de falsos negativos se encontró en la prueba de cultivo y del PCR. Es interesante resaltar que la combinación de la prueba de cultivo y el resultado histopatológico identificó el mayor número de casos positivos en nuestro estudio, en comparación con las otras pruebas.

Se ha comunicado que la histopatología en combinación con cultivo permiten identificar con certeza los casos positivos de *H. pylori*.⁽²³⁾ Por ese motivo, se selecciona como la definición de caso en este estudio. Los cebadores seleccionados para la amplificación del gen *glmM* dan como resultado de la amplificación, un fragmento de 300 pb. Este gen se ha descrito como un gen constitutivo, por lo que es de suma utilidad para detectar la infección por *H. pylori*,⁽¹⁷⁾ a pesar de que en nuestro estudio la prueba de PCR tuvo una menor sensibilidad, presentando un valor predictivo negativo de 65,93 %, aunque una buena especificidad. Esto mostró un valor predictivo positivo del 97,64 % para el diagnóstico de infección por *H. pylori*, al ser comparada con la definición de caso, por lo que actualmente se recomienda su uso combinado con la histopatología para el diagnóstico de esta infección.⁽²⁴⁾ Las pruebas moleculares se emplean para una detección más rápida y específica de *H. pylori*. Dichas pruebas también permiten cuantificar la carga bacteriana y la detección de resistencia a antibióticos como la claritromicina, por lo que recomendamos estudios que evalúen su utilidad para diagnóstico en Guatemala.^(25,26)

Las técnicas basadas en PCR cuentan con la ventaja de poder detectar diferentes factores de virulencia como los genes *CagA* y *VacA*. En el presente estudio el genotipo más frecuente correspondió a *CagA*+/*M1S1* (72 %). Dicho genotipo tiene una alta asociación con la presencia de lesiones premalignas y representa un factor de riesgo para el desarrollo de lesiones premalignas y progresión a CG.^(27,28,29,30)

Los resultados histopatológicos obtenidos (Tabla 5) son similares a los presentados en un estudio realizado en Perú en que la frecuencia de la infección por *H. pylori* fue del 76,5 % para pacientes con atrofia gástrica, 65,5 % para aquellos con metaplasia intestinal completa, 55,4 % para metaplasia intestinal incompleta y 16,7 % para displasias; para una relación total del 61 % entre infección y presencia de lesión premaligna.⁽¹¹⁾ Se ha reportado que el riesgo de progresión de lesiones premalignas a CG asociadas a *H. pylori* depende de la duración, distribución y gravedad de la enfermedad para el desarrollo de CG.⁽³¹⁾ Por ello recomendamos que en Guatemala se lleven

a cabo más estudios prospectivos longitudinales en los que se evalúe la relación entre la infección de *H. pylori* con las lesiones premalignas y CG. Finalmente, los altos porcentajes de infección por *H. pylori* asociados a lesiones premalignas sugieren que en Guatemala se deben realizar esfuerzos para erradicar la infección en los pacientes que presentan lesiones premalignas. Estudios previos reportan que programas de erradicación de la infección en pacientes que presentan lesiones premalignas en etapas tempranas previene la progresión a CG, por lo que se debe considerar entre las estrategias de prevención en Guatemala junto a proyectos que evalúen el costo-beneficio de la implementación de programas de detección sistemática y periódica.^(32,33,34)

Sabemos que el presente estudio tiene ciertas limitantes, como una predominante población urbana de la zona metropolitana. A pesar de que no se encontraron asociaciones significativas entre la infección por *H. pylori* y las características demográficas o la presencia de lesiones premalignas, también es importante señalar que el tamaño de la muestra y su distribución es otra limitante. Por lo tanto, recomendamos que se lleven a cabo estudios con tamaños de muestra mayores y más representativos, con un énfasis regional o departamental que pudiera representar de mejor manera la heterogeneidad étnica y diferentes parámetros demográficos de Guatemala.

Agradecimientos

Agradecemos el financiamiento otorgado por el Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONACYT), y por la Secretaría Nacional de Ciencia y Tecnología (SENACYT) y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYT). Agradecemos al Dr. Jesús Oliva Leal, decano de la Facultad de Ciencias Médicas (2015) de la Universidad de San Carlos de Guatemala. A las unidades de gastroenterología de los hospitales Roosevelt y General San Juan de Dios, en especial al Dr. Braulio Tacatic, Dr. Pablo Sáenz y Dr. Gerardo Argueta. Al equipo de trabajo técnico de laboratorio Sra. Norma Lam y el Lic. Elder Lay.

Referencias bibliográficas

1. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. Rev Colomb Cir. 2011 [Acceso 09/09/2019];26(2):111-7. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2011-75822011000200007

2. González López L, Rodríguez González BL. Patogénesis de la infección por *Helicobacter pylori*. Rev Cubana Med. 2011 [Acceso 09/09/2019];50(4):441-52. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=77939389&lang=es&site=ehost-live>
3. Go MF. Review article: Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther Suppl. 2002;16(1):3-15. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.0160s1003.x>
4. Frenck RW, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. Microbes Infect. 2003;5(8):705-13. Disponible en: DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/s1286-4579\(03\)00112-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1286-4579(03)00112-6)
5. Matta de García V, de León J. Caracterización del cáncer gástrico en Guatemala. Rev Científica Fac Ciencias Químicas y Farm. 2015 [Acceso 09/09/2019];25(2):1. Disponible en: http://revistaiiqb.usac.edu.gt/index.php/revista_cientifica/article/view/364/pdf_376
6. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. Helicobacter. 2014;19(S1):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/hel.12165>
7. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, *et al*. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017;153(2):420-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
8. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, Pérez-Pérez G, Torres-López J, Abdo-Francis JM, *et al*. The fourth Mexican consensus on *Helicobacter pylori*. Rev Gastroenterol Mex. 2018;83(3):325-41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2018.05.003>
9. Chung C, Olivares A, Torres E, Yilmaz O, Cohen H, Perez-Perez G. Diversity of VacA intermediate region among *Helicobacter pylori* strains from several regions of the world. J Clin Microbiol. 2010; 48(3): 690-6. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.01815-09>
10. Olfat FO, Zheng Q, Oleastro M, Voland P, Boren T, Kartunnen R, *et al*. Correlation of the *Helicobacter pylori* adherence factor BabA with duodenal ulcer disease in four European countries. FEMS Immunol Med Microbiol. 2005;44(2):151-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2004.10.010>
11. González-Vázquez R, Córdova-Espinoza M, Escamilla-Gutiérrez A, Morales-Méndez I, Ochoa-Pérez S, Armendáriz-Toledano F, *et al*. Frecuencia de genes de virulencia en infecciones mixtas con cepas de *Helicobacter pylori* de una población mexicana. Rev Gastroenterol México. 2016;81(1):11-20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2015.10.001>

12. Jiménez FT, Bayona CT. Fisiopatología molecular en la infección por *Helicobacter pylori*. Salud Uninorte. 2016 [Acceso 09/09/2019];32(3):500-12. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v32n3/v32n3a13.pdf>
13. Javier F, Al JE, Jaramillo FJ, Gómez LM, Anaya JM. Células T reguladoras, infección y autoinmunidad: implicaciones terapéuticas. Asociación Colombiana de Infectología. 2006 [Acceso 09/09/2019];(78):178-85. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v10n3/v10n3a05.pdf>
14. Chacaltana A, Rodríguez C, Urday C, Ramon W, Espinoza J, Velarde H, *et al.* Lesiones gástricas preneoplásicas y *Helicobacter pylori* en despistaje endoscópico para cáncer gástrico en población de nivel socioeconómico medio y alto. Rev Gastroenterol Perú. 2009;29(3):218-25. PMID: 19898593.
15. Latorre SG, Jiménez M, Robles C, Jensen E. Aumento de detección de lesiones gástricas premalignas mediante protocolo Sydney en comparación con biopsias no protocolizadas. Gastroenterol Latinoam. 2016 [Acceso 09/09/2019];27(4):207-14. Disponible en: <http://gastrolat.org/aumento-de-deteccion-de-lesiones-gastricas-premalignas-mediante-protocolo-sydney-en-comparacion-con-biopsias-no-protocolizadas/>
16. Martínez D, Otero W, Ricaurte O. Impacto del sistema OLGA en la detección de gastritis crónica atrófica en Colombia: Un estudio de casos y controles. Rev Colomb Gastroenterol. 2016 [Acceso 09/09/2019];31(4):360-7. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-99572016000400006&script=sci_abstract&tlng=es
17. Espinoza MGC, Vazquez RG, Mendez IM, Vargas CR, Cerezo SG. Detection of the glmM gene in *Helicobacter pylori* isolates with a novel primer by PCR. J Clin Microbiol. 2011 [Acceso 09/09/2019];49:1650-2. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21289140>
18. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, *et al.* Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). Cancer Causes Control. 2013;24(2):209-15. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10552-012-0117-5>
19. Dowsett SA, Archila L, Segreto VA, Gonzalez CR, Silva A, Vastola KA, *et al.* *Helicobacter pylori* infection in indigenous families of Central America: Serostatus and oral and fingernail carriage. J Clin Microbiol. 1999;37(8):2456-60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.37.8.2456-2460.1999>

20. Alonzo L, Arroyo G, Benito M, Duarte A, Matta V, Nave F, *et al.* Asociación entre la presencia de *Helicobacter pylori* y patologías gástricas detectadas por endoscopia. Rev Cien Ins Inv Quim Bio. 2009 [Acceso 09/09/2019];5(1):34-40. Disponible en: http://revistaiiqb.usac.edu.gt/index.php/revista_cientifica/article/view/247
21. Cancer Today [Internet]. Lyon, France: The Global Cancer Observatory; 2018. [Acceso 09/09/2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/320-guatemala-fact-sheets.pdf>
22. Duquesne A, Llanes R, Feliciano O, Falcón R. Diagnóstico serológico de *Helicobacter pylori* en pacientes con síntomas digestivos. Rev Cuba Investig Biomédicas. 2017 [Acceso 09/09/2019];36(4):1-12. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/323202831_Diagnostico_serologico_de_Helicobacter_pylori_en_pacientes_con_sintomas_digestivos
23. Macin S, Alp A, Sener B, Sökmensüer C, Orchan D, Özen H, *et al.* Comparison of culture, Real-time-PCR, ELISA, and histopathological examination methods for identification of *Helicobacter pylori*. Istanbul Med J. 2018;19(2):138-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.5152/imj.2018.94834>
24. Makristathis A, Hirschl AM, Mégraud F, Bessède E. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2019;24(S1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/hel.12641>
25. Skrebinska S, Mégraud F, Bessède E. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2018;23:1-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/hel.12515>
26. Tongtawee T, Kaewpitoon S, Kaewpitoon N, Dechsukhum C, Leeanansaksiri W, Loyd RA, *et al.* Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Asian Pacific J Cancer Prev. 2016;17(4):1631-5. DOI: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.4.1631>
27. Bartpho T, Wattanawongdon W, Tongtawee T, Paoín C, Kangwantas K, Dechsukhum C. Precancerous Gastric Lesions with *Helicobacter pylori* vacA +/- babA 2+ / oipA + Genotype Increase the Risk of Gastric Cancer. Biomed Res Int. 2020;72(4). DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/7243029>
28. Con SA, Takeuchi H, Valerín AL, Con-Wong R, Con-Chin GR, Con-Chin VG, *et al.* Diversity of *Helicobacter pylori* cagA and vacA genes in Costa Rica: Its relationship with atrophic gastritis and gastric cancer. Helicobacter. 2007;12(5):547-52. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00534.x>

29. González-Vázquez R, Córdova-Espinoza MG, Escamilla-Gutiérrez A, Morales-Méndez I, Ochoa-Pérez SA, Armendáriz-Toledano F, *et al.* Frequency of virulence genes in mixed infections with *Helicobacter pylori* strains from a Mexican population. *Rev Gastroenterol México (English ed.)*. 2016;81(1):11-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmxen.2016.01.001>
30. Román-Román A, Martínez-Carrillo DN, Atrisco-Morales J, Azúcar-Heziquio JC, Cuevas-Caballero AS, Castañón-Sánchez CA, *et al.* *Helicobacter pylori* vacA s1m1 genotype but not cagA or babA2 increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico. *Gut Pathog.* 2017;9(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13099-017-0167-z>
31. Kuipers EJ, Uytendaele AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, *et al.* Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet.* 1995;345:1525-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)91084-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)91084-0)
32. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, Pérez-Pérez G, Torres-López J, Abdo-Francis JM, *et al.* IV consenso mexicano sobre *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol México.* 2018;83(3):325-341. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.003>
33. Romero-Gallo J, Harris EJ, Krishna U, Washington MK, Perez-Perez GI, Peek RM. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric carcinogenesis. *Laboratory Investigation.* 2008;88(3):328-36. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700719>
34. Graham DY, Shiotani A. The time to eradicate gastric cancer is now. *Gut.* 2005;54(6):735-8. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2004.056549>

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Elisa del Carmen Hernández López, Carmen Irene Villagrán Blanco.

Curación de datos: Elisa del Carmen Hernández López, César Camilo Carías Alvarado, Beatriz Hernández.

Análisis formal: Elisa del Carmen Hernández López, Carmen Irene Villagrán Blanco, César Camilo Carías Alvarado, Beatriz Hernández, Juan Carlos Barrios Menéndez, Guillermo I. Pérez-Pérez.

Adquisición de fondos: Elisa del Carmen Hernández López.

Investigación: Elisa del Carmen Hernández López, Carmen Irene Villagrán Blanco.

Metodología: Elisa del Carmen Hernández López, Carmen Irene Villagrán Blanco, Guillermo I. Pérez-Pérez.

Administración del proyecto: Elisa del Carmen Hernández López.

Recursos: Elisa del Carmen Hernández López.

Supervisión: Elisa del Carmen Hernández López, Guillermo I. Pérez-Pérez.

Validación: Elisa del Carmen Hernández López.

Visualización: Elisa del Carmen Hernández López.

Redacción del borrador original: Elisa del Carmen Hernández López, Carmen Irene Villagrán Blanco, Guillermo I. Pérez-Pérez.

Redacción, revisión y edición: Elisa del Carmen Hernández López, Carmen Irene Villagrán Blanco, César Camilo Carías Alvarado, Beatriz Hernández, Juan Carlos Barrios Menéndez, Guillermo I. Pérez-Pérez.