



ARTÍCULO ORIGINAL

# Asociación de los genotipos *cagA*, *vacA* e *IceA* de *H. pylori* con la gastritis crónica y folicular en una población colombiana con alto riesgo de cáncer gástrico



Y.H. Carlosama-Rosero<sup>a,\*</sup>, H. Bolaños-Bravo<sup>b</sup>, C.H. Sierra-Tórres<sup>c</sup> y E.A. Rosero<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Especialista en Anatomía Patológica, Magister en Epidemiología, Grupo Interdisciplinario de Investigación en Salud-Enfermedad, Profesor Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto, Colombia

<sup>b</sup> Especialista en Anatomía Patológica, Magister en Oncología Molecular, Grupo de Investigación en Genética Humana y Aplicada, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

<sup>c</sup> Biólogo, PhD en Epidemiología Molecular, Grupo de Investigación en Genética Humana y Aplicada, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

<sup>d</sup> Especialista Salud Ocupacional. Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto, Colombia

Recibido el 10 de febrero de 2018; aceptado el 27 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 31 de mayo de 2018

## PALABRAS CLAVE

*Helicobacter pylori*;  
Gastritis;  
Tejido linfoide  
asociado a mucosas;  
Genotipo;  
Linfoma

## Resumen

**Introducción y objetivo:** La gastritis folicular se asocia con la infección por *Helicobacter pylori*; sin embargo, su relación con los genotipos bacterianos es poco conocida. Nuestro objetivo fue establecer la relación entre la gastritis folicular y distintas cepas del *H. pylori*.

**Material y métodos:** Estudio analítico de casos y controles que incluyó 36 pacientes con gastritis folicular (casos) y 83 con gastritis no atrófica (controles). La información sociodemográfica se obtuvo mediante un cuestionario. Se obtuvieron biopsias que se evaluaron según las clasificaciones de Sydney y Wotherspoon. La genotipificación de *H. pylori* se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa. Para las variables cuantitativas se empleó la media y la desviación estándar. Las variables categóricas se presentan como proporciones y frecuencia absoluta. La OR con su IC del 95% evaluó el efecto de cada variable sobre el desenlace (gastritis folicular). Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.

**Resultados:** La gastritis folicular se asoció con la infección por *Helicobacter* OR: 13.41 IC (1.7-103)  $p = 0.01$ . El genotipo *CagA*<sup>+</sup> estuvo presente en el 56.5% de los casos y 58% de los controles. El 82% de los aislamientos presentó la cepa citotóxica *VacAs1m1* en los 2 grupos. La frecuencia de *iceA1* fue de 34.8% y 26% en casos y controles respectivamente, diferencias que no fueron estadísticamente significativas.

\* Autor para correspondencia. Teléfono: +3217230843; Universidad Cooperativa de Colombia sede Pasto. Calle 18#47-150 Torobajo. Correo electrónico: [yeharca@hotmail.com](mailto:yeharca@hotmail.com) (Y.H. Carlosama-Rosero).

**Conclusiones:** Las cepas citotóxicas de *Helicobacter* exhiben elevadas frecuencias en la población estudiada. El genotipo iceA1 fue más frecuente en la gastritis folicular.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

*Helicobacter pylori*;  
Gastritis;  
Mucosa-associated  
lymphoid tissue;  
Genotype;  
Lymphoma

## Association of the *Helicobacter pylori* cagA, vacA, and iceA genotypes with chronic follicular gastritis in a Colombian population at high risk for gastric cancer

### Abstract

**Introduction and objective:** Follicular gastritis is associated with *Helicobacter pylori* infection, but little is known of its relation to bacterial genotypes. Our aim was to establish the relation between follicular gastritis and different *H. pylori* strains.

**Materials and methods:** An analytic case-control study was conducted that included 36 patients with follicular gastritis (cases) and 83 with nonatrophic gastritis (controls). The sociodemographic information was obtained through a questionnaire. Biopsies were evaluated according to the Sydney System and the Wotherspoon scoring system. *Helicobacter pylori* genotyping was performed using the polymerase chain reaction technique. The quantitative variables were presented as mean and standard deviation and the qualitative variables as proportions and absolute frequency. The effect of each variable on outcome (follicular gastritis) was evaluated through the odds ratio and its 95% confidence interval. Statistical significance was set at a  $P < 0.05$ .

**Results:** Follicular gastritis was associated with *Helicobacter pylori* infection (OR: 13.41, CI: 1.7-103,  $P = 0.01$ ). The CagA+ genotype was present in 56.5% of the cases and 58% of the controls. The cytotoxic VacAs1m1 strain was present in 82% of the isolates in both groups. IceA1 frequency was 34.8% in the cases and 26% in the controls and the difference was not statistically significant.

**Conclusions:** The population studied had elevated frequencies of cytotoxic *Helicobacter pylori* strains and the iceA1 genotype was more frequent in follicular gastritis.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción y objetivos

La gastritis folicular se caracteriza por un marcado infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear y la formación de folículos linfoides con centro germinal en la lámina propia<sup>1,2</sup>. Para algunos autores se deben identificar al menos 2 folículos linfoides secundarios en un área de 1 cm de la mucosa gástrica para establecer el diagnóstico<sup>3</sup>. La prevalencia de la enfermedad es variable. En Japón se reportan prevalencias de 0.19%, mientras que datos aportados por investigadores griegos y franceses demuestran prevalencias del 12.7% y 14.2%, respectivamente<sup>4,5</sup>. Otros estudios muestran tasas de prevalencia que oscilan entre el 27.4% y el 79.9%<sup>6-8</sup>. En un estudio colombiano se encontró una prevalencia del 8.4%<sup>9</sup>.

La enfermedad se asocia con la edad, la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) y el desarrollo del linfoma tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)<sup>1,10</sup>. En cuanto a la edad se ha determinado mayor frecuencia de la enfermedad en pacientes pediátricos con síntomas dispépticos persistentes, en adolescentes y en adultos jóvenes, mientras que el género femenino parece representar una condición especial para el desarrollo de la enfermedad<sup>5,11</sup>. De mayor importancia es la relación de la gastritis folicular con el linfoma MALT. Si bien es cierto que la etiología del linfoma puede estar ligada a múltiples factores, la infección por *Helicobacter* parece desempeñar un rol preponderante.

Este rol ha quedado demostrado tras la regresión de gastritis foliculares y aun de linfomas MALT tras la erradicación bacteriana<sup>12</sup>. No obstante, es poco lo que se conoce en relación con la cascada de eventos que ocurren desde la gastritis folicular hasta la aparición del linfoma<sup>13</sup>.

Es sabida la relación de los genotipos bacterianos con algunos tipos de enfermedad. Los genotipos cagA+ y vacAs1m1 se consideran las cepas más virulentas asociadas con úlcera péptica, cáncer gástrico e inflamación severa<sup>14</sup>, mientras que la cepa s2m2 genera una inflamación limitada; sin embargo, el papel de los genotipos bacterianos en la génesis de la gastritis folicular es poco conocido. En este contexto, esta investigación busca establecer la relación entre la variabilidad genética de la bacteria (genotipos cagA, vacA y iceA1) y la gastritis folicular. Se pretende así ampliar el conocimiento que se tiene acerca de los factores determinantes de esta condición, y si existe un genotipo bacteriano asociado a la misma. Por ser la gastritis folicular una entidad relacionada con el linfoma gástrico se plantea la hipótesis de que los genotipos bacterianos más agresivos se asocien a este tipo de inflamación.

## Material y métodos

Se realizó un estudio analítico de casos y controles no pareado en pacientes que ingresaron en las unidades de

**Tabla 1** Grado de severidad de la gastritis folicular. Incluye el grado de sospecha histológica de linfoma MALT

Grado 0	Normal	Escasas células inflamatorias en la lámina propia. No hay folículos linfoides
Grado 1	Gastritis crónica	Pequeños grupos de linfocitos en la lámina propia. No hay folículos linfoides
Grado 2	Gastritis folicular	Folículos linfoides prominentes con células plasmáticas y zona del manto
Grado 3	Infiltrado inflamatorio sospechoso probablemente reactivo	Folículos linfoides rodeados por pequeños linfocitos que infiltran difusamente la lámina propia y ocasionalmente el epitelio
Grado 4	Infiltrado sospechoso probablemente linfoma	Folículos linfoides rodeados por células de tipo centrocítico que infiltran la lámina propia y el epitelio en pequeños grupos
Grado 5	Linfoma MALT	Presencia de un denso infiltrado por mononucleares de tipo centrocítico en la lámina propia y que invaden la lámina epitelial —lesión linfoepitelial—

Fuente: Modificada de Wotherspoon et al.<sup>16</sup>.

gastroenterología del Hospital Universitario San José y Endoscopia en la ciudad de Popayán (ubicada al Suroccidente colombiano sobre el área montañosa de los Andes, y catalogada un área de alto riesgo de cáncer gástrico)<sup>15</sup> durante el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2011. La muestra se obtuvo por conveniencia incluyendo pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de gastritis folicular o gastritis crónica no atrófica (grupo control). Los participantes incluidos debieron nacer en algún municipio del Cauca y ser hijos de padres caucanos. Se excluyeron pacientes con presencia de atrofia, metaplasia, displasia, cáncer gástrico o de otro tipo, cirugía gástrica, tratamiento previo para *H. pylori* o infección por el VIH.

Biólogos del Grupo de Investigación en Genética Humana y Aplicada (GIGHA) de la Universidad del Cauca practicaron un cuestionario para colectar las variables de tipo sociodemográfico (edad, sexo, nivel educativo, ingresos económicos y grupo étnico). Las muestras gástricas fueron obtenidas a través de endoscopia digestiva por gastroenterólogos de amplia experiencia. Los pacientes asistieron a endoscopia referidos por síntomas dispépticos y en condiciones de ayuno de al menos 8 horas. Los participantes no fueron sedados, pero recibieron una solución tópica para anestesiarse la faringe. Se tomaron 5 muestras correspondientes a 2 biopsias de antro (curvatura mayor y menor), 2 de cuerpo (curvatura mayor y menor) y una biopsia de incisura angularis. Las biopsias se fijaron en formol tamponado y fueron coloreadas con las tinciones de hematoxilina-eosina y Giemsa. El análisis histopatológico de cada muestra lo realizaron 2 patólogos. Se emplearon escalas visuales análogas de acuerdo al sistema de Sydney. Se evaluó la presencia de actividad histológica (inflamación por polimorfocitos neutrófilos), así como la presencia de *H. pylori*. La gastritis folicular se definió como la presencia de uno o más folículos linfoides con centro germinal en la lámina propia, y su severidad se estadificó en una escala de 1 a 5 según el sistema de Wotherspoon<sup>16</sup> (tabla 1).

Los estudios de genotipificación bacteriana fueron realizados a partir de la extracción de ADN de las biopsias embebidas en parafina, utilizando la técnica de Chelex (No. C7901; Sigma, St. Louis, MO). Para la amplificación de los genes *cagA*, *iceA1* y *vacA* se utilizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) descrita previamente por Yamaoka et al.<sup>12</sup>. Las mezclas de PCR se prepararon con 50 ng de DNA genómico, 100  $\mu$ mol dNTPs, 2.5  $\mu$ l de 10X

PCR buffer, 1.0 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 U de Taq ADN polimerasa (No. M1665; Promega, Madison, WI), y 30 pmol de cada uno de los cebadores, como se indica en la tabla 2. Las reacciones iniciaron con un paso de desnaturalización a 95 °C por un minuto, seguido de 35 ciclos de desnaturalización a 94 °C por 1 minuto, hibridación a 52 °C por 1 minuto y extensión a 72 °C por 1 minuto, y un paso de extensión final a 72 °C por 10 minutos. Los productos fueron analizados por electroforesis en geles de agarosa al 2% a 80 voltios por 40 minutos y los genotipos se reconocieron acorde con el tamaño en pares de bases esperado.

Las cepas de *H. pylori* NCTC-11637, NCTC-11638 y el aislado clínico 3062 fueron facilitadas por el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia para ser utilizadas como controles positivos. Adicionalmente, todas las pruebas de PCR incluyeron controles internos de amplificación y marcadores moleculares (escaleras) adecuados.

Los sesgos de información demográfica se controlaron mediante la aplicación de un cuestionario con preguntas cerradas realizado por miembros del GIGHA, quienes recibieron instrucciones y asesoría por parte de médicos gastroenterólogos y patólogos. La valoración histopatológica fue validada por un segundo patólogo.

Las pruebas de biología molecular se efectuaron de acuerdo a protocolos mundialmente aceptados, se realizaron pruebas piloto para verificar la calidad de los reactivos y kits de extracción y se verificó la calibración previa de los equipos de laboratorio. Para evitar sesgos en la interpretación de la información genética y estimar el efecto real de cada genotipo sobre la variable respuesta se excluyeron

**Tabla 2** Secuencia de cebadores para amplificación por PCR

Genes y regiones	Secuencia (5'→3')	Tamaño (pb)
<i>cagA</i>	GATAACAGGCAAGCTTTTGAGG CGTCAAAGATTGTTTGCCAGA	349
<i>iceA1</i>	GTGTTTTTAACCAAAGTATC CTATAGCCASTYTCTTTGCA	247
<i>vacA</i> s1/s2	ATGGAATACAACAACACAC CTGCTTGAATGCCCAAAC	259/286
<i>vacA</i> m1/m2	CAATCTGTCCAATCAAGCGAG GCGTCTAATAATTCCAAGG	570/645

**Tabla 3** Características sociodemográficas de los pacientes

		N = 119				
Variables		Gastritis crónica n (%)	Gastritis folicular n (%)	OR	IC	Valor de p
Edad codificada	Mayor o igual a 40 años	47 (56.6)	17 (47.2)	1	1	1
	Menor de 40 años	36 (43.4)	19 (52.8)	1.45	(0.66-3.2)	0.34
Sexo	Masculino	56 (67.5)	24 (66.7)	1	1	1
	Femenino	27 (32.5)	12 (33.3)	1.03	(0.45-2.38)	0.93
Nivel educativo	Técnica o superior	28 (33.7)	8 (22.2)	1	1	1
	Ninguno a secundaria	55 (66.3)	28 (77.8)	1.78	(0.71-4.41)	0.21
Categoría ingresos	> a 1 SMMLV	40 (48.2)	17 (47.2)	1	1	1
	< a 1 SMMLV	43 (51.8)	19 (52.8)	1.03	(0.47-2.2)	0.92
Grupo étnico	Indígena	1 (1.2)	2 (5.6)	1	1	1
	Blanco	5 (6)	0 (0)	NA	NA	NA
	Negro	1 (1.2)	6 (16.7)	3	(0.12-73)	0.5
	Mestizo	76 (91.6)	27 (75)	0.17	(0.01-2.4)	0.16
	Mulato	0 (0)	1 (2.8)	NA	NA	NA

NA: no aplica; SMMLV: salario mínimo mensual legal vigente.  
Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.

del análisis los casos de coinfección bacteriana determinada mediante la presencia de más de un genotipo.

Como la variable edad tuvo distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, esta se presenta con promedio y desviación estándar. Las diferencias entre las medias se evaluaron con la prueba «t» de Student, mientras que las diferencias de proporciones se evaluaron mediante la prueba de Chi cuadrado de independencia. La OR con su valor de p fueron usadas para evaluar el efecto de cada variable del estudio sobre la variable respuesta (gastritis folicular). Se efectuó un análisis de regresión logística multivariado, incluyendo como posibles variables confusoras la edad y el género. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 23.

Los participantes aceptaron su participación y firmaron el consentimiento informado. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética para la Investigación Científica de la Universidad del Cauca.

## Resultados

De un total de 808 participantes seleccionados durante el tiempo de estudio, un total de 119 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. De estos, 83 participantes correspondientes al 70% presentaron el diagnóstico de gastritis crónica no atrófica y 36 (30%) el diagnóstico de gastritis folicular. En los pacientes con gastritis crónica no atrófica el rango de edad fue de 19 a 81 años, con una media de 44.11 años. El rango de edad para los pacientes con gastritis folicular fue de 21 a 82, con una media de 41.86 años. La prueba «t» de Student para comparar diferencias entre las medias de edad no mostró diferencias significativas ( $p = 0.48$ ). En relación con la etnia la gran mayoría de pacientes fueron mestizos; sin embargo, en el grupo de gastritis folicular se encontraron 6 (17%) pacientes de raza negra. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables sociodemográficas (tabla 3).

En el estudio histopatológico se evaluó la relación entre la infección por *H. pylori* y la respuesta inflamatoria folicular. En el grupo de gastritis folicular se encontró que en 35 pacientes (97.2%) estaba presente la infección, mientras que la infección se documentó solo en 60 (72.3%) de los pacientes del grupo control. Se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la infección y la gastritis folicular; OR: 13.41, IC (1.7-103)  $p = 0.01$ .

Se evaluó también la relación entre infección bacteriana y actividad inflamatoria, encontrándose una asociación estadísticamente significativa (OR: 337.33, IC: [53.1-2142],  $p = 0.00$ ).

La mayoría de pacientes con gastritis folicular (23/36) fueron clasificados como gastritis grado 2 de Wotherspoon, 12 pacientes fueron clasificados como gastritis grado 3 (33%) y un solo paciente se clasificó como grado 4. De los pacientes con gastritis grado 2 fueron hombres 6 y mujeres 17; entre los pacientes con grado 3, fueron hombres 6 y mujeres 6, mientras que la única paciente clasificada como grado 4 correspondió a una mujer de 42 años. No se documentaron casos de linfoma MALT.

Del total de 119 participantes se excluyeron del análisis genético 46 pacientes: 20 pacientes que mostraron más de un genotipo bacteriano vacA (coinfección) y 26 pacientes en los cuales no se logró amplificación de genes para el análisis (tabla 4).

**Tabla 4** Información genética no incluida en el análisis por coinfección bacteriana y ausencia de amplificación

	Gastritis crónica no atrófica N = 83 (%)*	Gastritis folicular N = 36 (%)*
Coinfección	14 (16.9)	6 (16.7)
No amplificó PCR	19 (22.9)	7 (19.4)

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

\* Representa el porcentaje dentro de cada grupo de estudio.

**Tabla 5** Distribución de genotipos *cagA*, *iceA1* y *vacA* en los grupos de estudio; n = 73

Genotipo	Gastritis crónica, n (%)	Gastritis folicular, n (%)	OR	IC	Valor de p
CagA-/IceA-	17 (34)	8 (34.8)	1	1	1
CagA-/IceA+	4 (8)	2 (8.7)	1.06	0.16-7.06	0.95
CagA+/IceA-	20 (40)	7 (30.4)	0.74	0.22-2.47	0.63
CagA+/IceA+	9 (18)	6 (26.1)	1.41	0.37-5.38	0.61
VacA- s2m2	7 (14)	1 (4.3)	1	1	1
Vac A-s1m2	2 (4)	3 (13)	10.5	0.67-165.1	0.09
VacA-s1m1	41 (82)	19 (82.6)	3.24	0.37-28.26	0.07

Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.

Con las pruebas moleculares se pudo caracterizar el *H. pylori* de 73 participantes (50 pacientes con gastritis crónica no atrófica y 23 pacientes con gastritis folicular). La distribución de las cepas en el grupo control correspondió a: 29 (58%) con genotipo *cagA* positivo, mientras que en los pacientes con gastritis folicular este genotipo se encontró en 13 (56.5%) pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el genotipo *cagA* (la OR de desarrollar gastritis folicular en pacientes *cagA+* fue de 0.79 IC = 0.29-2.13 y  $p = 0.64$ ).

En los pacientes con gastritis folicular 8 (34.8%) fueron *iceA1* positivos, mientras que en el grupo control se encontró dicho genotipo en 13 pacientes correspondientes al 26%. Dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas (OR: 1.83, IC: 0.64-5.22,  $p = 0.26$ ). Para el análisis de los genotipos bacterianos *vacA* se determinaron los subtipos s1, s2, m1, m2 y se agruparon en 4 categorías de acuerdo a su perfil de virulencia. Estos grupos se relacionaron con los demás genotipos (*iceA1* y *cagA*). Se seleccionaron como grupos de contraste los genotipos *cagA*-/*iceA1*- y los subtipos s2m2 de *vacA*. El análisis demostró una alta prevalencia (82%) del genotipo *vacA* subtipos s1m1 para los 2 grupos de pacientes sin diferencias significativas (OR: 1.04, IC: 0.28-3.81,  $p = 0.95$ ).

En ninguno de los 2 grupos se documentaron subtipos s2m1. El análisis de los demás subtipos no reveló diferencias estadísticamente significativas (tabla 5).

Aunque el análisis bivariado no mostró asociaciones estadísticamente significativas entre la gastritis folicular y las variables género y edad, la revisión bibliográfica muestra una probable relación con la variable respuesta; por lo tanto, se exploró el posible efecto confusor de estas variables en un modelo de regresión logística que incluyó la infección por *H. pylori* (tabla 6).

## Discusión y conclusión

La relación entre gastritis folicular y edad ha sido referenciada por varios autores<sup>3,8,17</sup>. Aunque en nuestro estudio cabría esperarse una población adulta joven (dado que se excluyeron pacientes con atrofia, metaplasia, displasia y cáncer que son condiciones asociadas a edades avanzadas)<sup>18</sup> el rango etario de los participantes varió entre 19 y 82 años. Nuestros resultados mostraron que la población con gastritis folicular tiene en términos generales menor edad que los pacientes con gastritis crónica. Este hallazgo es similar a los publicados por otros autores<sup>19,20</sup>.

La asociación entre patrones de respuesta inflamatoria y etnia ha sido referenciada como un factor importante en el riesgo o protección frente a distintas enfermedades, incluyendo el cáncer gástrico<sup>21-23</sup>. Recientemente se ha propuesto por ejemplo que el riesgo de cáncer gástrico y el grado de inflamación gástrica es producto de un fenómeno de tolerancia inmunológica dependiente de la ancestría poblacional y la ancestría bacteriana del *H. pylori*<sup>22</sup>. En nuestro estudio se incluyen participantes que nacieron en el Cauca con padres caucanos, y se encontró que la mayoría de los pacientes con gastritis folicular pertenecen a categoría racial de mestizo. Dado el reducido número de pacientes nuestras conclusiones son limitadas; sin embargo, resulta un dato interesante puesto que no se encuentra descrito en la literatura y plantea la posibilidad de que la ancestría poblacional y el origen étnico de los pacientes podría influir en el patrón de inflamación folicular.

En pacientes con gastritis folicular la prevalencia de la infección por *Helicobacter* varía entre el 68% y 100%, en concordancia con el número de biopsias tomadas<sup>9,24</sup>. En esta investigación se aplicó el protocolo de Sydney que estipula la toma de 5 biopsias, las cuales permiten un muestreo signi-

**Tabla 6** Modelo multivariado ajustado por la edad categorizada y el género. Se muestran las medidas de asociación de las variables de interés en relación con el desenlace (gastritis folicular)

Variable	OR cruda	IC	Valor de p	OR ajustada	IC	Valor de p
Edad menor a 40 años	1.45	0.66-3.2	0.34	1.26	0.44-3.62	0.66
Sexo femenino	1.03	0.45-2.38	0.93	1.27	0.43-3.8	0.66
<i>Helicobacter pylori</i>	13.41	1.7-103	0.01	8.7	1.1-70.9	0.04

Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.



ficativo de la mucosa gástrica y una determinación fiable de los hallazgos histológicos<sup>25</sup>. El estudio microscópico permitió la detección de la infección en el 97.2% de los pacientes con gastritis folicular, mostrando diferencias significativas con el grupo control —OR: 13.41, IC (1.7-103),  $p=0.01$ . Esta relación persiste aún en el modelo multivariado en el que se incluyeron variables confusoras. Se demostró igualmente una asociación significativa entre la actividad inflamatoria y la presencia de infección bacteriana. El vínculo entre infección y gastritis activa y folicular es ampliamente reconocido en la comunidad médica y ha sido documentado por distintos investigadores<sup>3,5,26,27</sup>.

Diferentes investigaciones han evaluado el papel de los genotipos bacterianos en relación con el linfoma MALT. Los trabajos de Eck, Ye, y Koehler, et al. lograron establecer asociaciones estadísticamente significativas entre este linfoma y los genotipos cagA, vacAs1m1 e iceA1<sup>28-30</sup>, sin embargo son pocos los estudios que relacionan genotipos bacterianos y gastritis folicular. En concreto, el estudio de Soltermann et al. evaluó la presencia de folículos linfoides en el antro y el cuerpo y correlacionaron la información con alelos y genotipos de cagA y vacA, demostrando que no existe una relación significativa<sup>31</sup>. Estos hallazgos son similares a los encontrados en esta investigación. En América Latina se han realizado algunos estudios descriptivos y otros analíticos que muestran asociaciones entre genotipos bacterianos y enfermedades como la úlcera, el cáncer y la gastritis<sup>32-35</sup>. Según el conocimiento de los autores esta es la primera investigación que explora la relación de genotipos bacterianos con la gastritis folicular en una población colombiana.

En Colombia, Quiroga y Citelly han documentado en pacientes con gastritis frecuencias para el genotipo cagA del 50% y 51.4%<sup>35,36</sup>; dato muy similar al encontrado en esta investigación (58% para los controles).

En relación con los genotipos vacAs1m1 el estudio de Citelly et al. mostró prevalencias del 43% para la cepa s1 y del 40% para la cepa m1, mientras que nosotros observamos prevalencias superiores al 80%. Esta información muestra que la población de estudio tiene genotipos bacterianos más agresivos aún en estadios tempranos de enfermedades gástricas. Cabe resaltar que ninguno de los pacientes incluidos en este estudio presentó atrofia, metaplasia o displasia, y que la mayoría de los pacientes en el grupo de casos presentó una gastritis folicular grado 2 o 3. De acuerdo al conocimiento que se tiene de las cascadas de carcinogénesis propuesta por Pelayo Correa, y el modelo de Wotherspoon<sup>16,37</sup>, los hallazgos histológicos en la población de estudio plantearían un bajo riesgo de desarrollo de cáncer (tanto adenocarcinoma intestinal como linfoma MALT), no obstante la presencia de cepas citotóxicas haría necesario un seguimiento endoscópico e histopatológico más cuidadoso de nuestros pacientes. Estas diferencias genotípicas explicarían al menos en parte por qué los pacientes caucanos exhiben tasas de incidencia de cáncer sobresalientes cuando se comparan con otras zonas del país<sup>15</sup>.

Para algunos autores el genotipo iceA1 es considerado un factor de virulencia involucrado en la adhesión celular y el desarrollo de úlceras, mientras que otros consideran que su prevalencia depende de la distribución geográfica de la bacteria<sup>38-40</sup>. En esta investigación la distribución del genotipo iceA1 no varió significativamente entre los grupos

comparados; sin embargo, se evidencia que es más frecuente en la gastritis folicular que en la gastritis crónica no atrófica. Estos datos sugieren una probable relación entre la respuesta inflamatoria de tipo folicular y el genotipo iceA1.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el reducido número de datos que se incluyeron para los análisis genéticos. Se sugiere en futuras investigaciones la verificación del pH en el formol empleado para la recolección de las biopsias, o el uso de medios de transporte y cultivo como alternativas que facilitarían la recuperación del ADN bacteriano. Esperamos motivar a la comunidad científica para evaluar el papel del genotipo iceA1 con tamaños de muestra más grande.

En conclusión, los resultados de esta investigación demuestran que la gastritis folicular y la actividad inflamatoria son marcadores fiables de infección por *H. pylori*, y que en la población de estudio predominan los genotipos de alto riesgo oncogénico. Por lo tanto, su diagnóstico debe alertar al clínico con el fin de evitar progresión a enfermedades de mayor morbimortalidad. Además, se sugiere un posible rol del genotipo iceA1 en la génesis de la gastritis folicular.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

## Financiación

Este estudio fue financiado por el Programa de Salud de Colciencias, proyecto código 1103-519-29123.

## Conflicto de intereses

Los autores del presente artículo declaramos no presentar conflicto de intereses alguno.

## Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a los pacientes por su participación en el estudio y al personal del Hospital Universitario San José y Endovideo por su valiosa asistencia. Además, agradecen al Laboratorio de Genética Humana y al Departamento de Patología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca por su apoyo en la ejecución de este proyecto.

## Bibliografía

- Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. *Human Pathol.* 1993;24:577–83.
- De Giacomo C, Fiocca R, Villani L, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis: Clinical, serological, and histologic correlations in children treated with amoxicillin and colloidal bismuth subcitrate. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1990;11:310–6.
- Ma Z, Tanizawa T, Nihei Z, et al. Follicular gastritis associated with *Helicobacter pylori*. *J Med Dent Sci.* 2000;47:39–47.
- Ladas SD, Rokkas T, Georgopoulos S, et al. Predictive factors and prevalence of follicular gastritis in adults with peptic ulcer and nonulcer dyspepsia. *Dig Dis Sci.* 1999;44:1156–60.
- Zerbib F, Vialette G, Cayla R, et al. Follicular gastritis in adults. Relations with *Helicobacter pylori*, histological and endoscopic aspects. *Gastroenterologie clinique et biologique.* 1993;17:529–34.
- Eidt S, Stolte M. Prevalence of lymphoid follicles and aggregates in *Helicobacter pylori* gastritis in antral and body mucosa. *J Clin Pathol.* 1993;46:832–5.
- Genta RM, Hamner HW. The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:740–3.
- Chen X, Liu W, Shi Y, et al. *Helicobacter pylori* associated gastric diseases and lymphoid tissue hyperplasia in gastric antral mucosa. *J Clin Pathol.* 2002;55:133–7.
- Marín JDM, Riveros SCH. Hiperplasia linfoide folicular gástrica e infección por *Helicobacter pylori* en adultos colombianos. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2009;24:148–56.
- Zullo A, Hassan C, Ridola L, et al. Gastric MALT lymphoma: Old and new insights. *Ann Gastroenterol.* 2014;27:27–33.
- Bahú MGS, da Silveira TR, Maguilnick I, et al. Endoscopic nodular gastritis: An endoscopic indicator of high-grade bacterial colonization and severe gastritis in children with *Helicobacter pylori*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36:217–22.
- Morgner A, Lehn N, Andersen LP, et al. *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: Complete remission after curing the infection. *Gastroenterology.* 2000;118:821–8.
- Thiede C, Morgner A, Alpen B, et al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma? *Gastroenterology.* 1997;113:61–4.
- Blaser MJ. Science, medicine, and the future: *Helicobacter pylori* and gastric diseases. *Br Med J.* 1998;316:1507–10.
- Pardo Ramos C, Cendales Duarte R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. *Instituto Nacional de Cancerología;* 2010. p. lil-l668548.
- Wotherspoon A, Doglioni C, Isaacson P. Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): A multifocal disease. *Histopathology.* 1992;20:29–34.
- Raymond J, Bergeret M, Benhamou P, et al. A 2-year study of *Helicobacter pylori* in children. *J Clin Microbiol.* 1994;32:461–3.
- Martínez JD, Henao SC, Granados C. The corporal atrophic chronic gastritis and the age. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2007;22:17–22.
- Zaitoun A. The prevalence of lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* associated gastritis in patients with ulcers and non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol.* 1995;48:325–9.
- Önal IK, Sökmensüer C, Önal ED, et al. Clinical and pathological features of nodular gastritis in adults. *Turkish J Med Sci.* 2009;39:719–23.
- Lee I, Lee H, Kim M, et al. Ethnic difference of *Helicobacter pylori* gastritis: Korean and Japanese gastritis is characterized by male-and antrum-predominant acute foveolitis in comparison with American gastritis. *World J Gastroenterol.* 2005;11:94–8.
- Kodaman N, Pazos A, Schneider BG, et al. Human and *Helicobacter pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proceed Nat Acad Sci.* 2014;111:1455–60.
- Segal I, Ally R, Sitas F, et al. *Helicobacter pylori*: The African enigma. *Gut.* 1998;43:300–1.
- Yakoob MY, Hussainy AS. Chronic gastritis and *Helicobacter pylori*: A histopathological study of gastric mucosal biopsies. *J Coll Phys Surg Pakistan.* 2010;20:773–5.
- Bravo LE, Bravo JC, Realpe JL, et al. Fuentes de variabilidad en el diagnóstico de gastritis atrófica multifocal asociada con la infección por *Helicobacter pylori*. *Colombia Médica.* 2008;39:58–65.
- Mejía C, Vera C, Huiza-Espinoza L. Association between follicular gastritis and *Helicobacter pylori* in children seen at a public hospital in Peru. *Rev Gastroenterol México (English ed).* 2016;81:80–5.
- Wotherspoon A, Ortiz Hidalgo C, Falzon M, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *The Lancet.* 1991;338:1175–6.
- Koehler C, Mues M, Dienes H, et al. *Helicobacter pylori* genotyping in gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma by multiplex PCR analyses of paraffin wax embedded tissues. *Molecular Pathol.* 2003;56:36–42.
- Eck M, Schmausser B, Haas R, et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology.* 1997;112:1482–6.
- Ye H, Liu H, Attygalle A, et al. Variable frequencies of t (11; 18)(q21; q21) in MALT lymphomas of different sites: Significant association with CagA strains of *H pylori* in gastric MALT lymphoma. *Blood.* 2003;102:1012–8.
- Soltermann A, Koetzer S, Eigenmann F, et al. Correlation of *Helicobacter pylori* virulence genotypes vacA and cagA with histological parameters of gastritis and patient's age. *Modern Pathol.* 2007;20:878–83.
- Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* iceA, cagA, and vacA status and clinical outcome: Studies in four different countries. *J Clin Microbiol.* 1999;37:2274–9.
- Brito CA, Silva L, Jucá N, et al. Prevalence of cagA and vacA genes in isolates from patients with *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases in Recife, Pernambuco, Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2003;98:817–21.
- Paniagua GL, Monroy E, Rodríguez R, et al. Frequency of vacA, cagA and babA2 virulence markers in *Helicobacter pylori* strains isolated from Mexican patients with chronic gastritis. *Annals Clin Microbiol Antimicrob.* 2009;8:14.
- Trujillo E, Martínez T, Bravo MM. Genotyping of *Helicobacter pylori* virulence factors vacA and cagA in individuals from two regions in Colombia with opposing risk for gastric cancer. *Biomédica.* 2014;34:567–73.
- Cittelly D, Huertas M, Martínez J, et al. *Helicobacter pylori* genotypes in non atrophic gastritis are different of the found in peptic ulcer, premalignant lesions and gastric cancer in Colombia. *Rev Med Chile.* 2002;130:143–51.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process—first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res.* 1992;52:6735–40.
- Quiroga AJ, Diana Marcela C, Bravo MM. BabA2, oipA and cagE *Helicobacter pylori* genotypes in Colombian patients with gastroduodenal diseases. *Biomédica.* 2005;25:325–34.
- Caner V, Yilmaz M, Yonetcı N, et al. *H pylori* iceA alleles are disease-specific virulence factors. *World J Gastroenterol.* 2007;13:2581–5.
- Höcker M, Hohenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors—one part of a big picture. *The Lancet.* 2003;362:1231–3.