

**UNIVERSIDAD CATÓLICA SANTO TORIBIO DE MOGROVEJO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESCUELA DE MEDICINA HUMANA**



**Frecuencia de Helicobacter Pylori en muestras histopatológicas gástricas  
malignas y premalignas, servicio de anatomía patológica -Hospital Regional  
Lambayeque, 2016-2019**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR**

**Renato Andre Saavedra Guevara**

**ASESOR**

**Carolina del Pilar Barrientos Saavedra**

**<https://orcid.org/0009-0007-7379-8913>**

**Chiclayo, 2024**

**Frecuencia de Helicobacter Pylori en muestras histopatológicas  
gástricas malignas y premalignas, servicio de anatomía patológica -  
Hospital Regional Lambayeque, 2016-2019**

PRESENTADA POR

**Renato Andre Saavedra Guevara**

A la Facultad de Medicina de la  
Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo  
para optar el título de

**MÉDICO CIRUJANO**

APROBADA POR

Victor Daniel Linares Baca

PRESIDENTE

José Gustavo Alvarado Moreno

SECRETARIO

Carolina del Pilar Barrientos Saavedra

VOCAL

## **Dedicatoria**

A Elvita, quien partió antes de verme culminar mi carrera.

## **Agradecimientos**

Agradezco a mi familia, amigos y maestros quienes no solo me incentivaron sino que también me acompañaron, ayudaron, motivaron e hicieron más entretenido mi largo viaje hacia la meta esperada.

---

ORIGINALITY REPORT

---

10%

SIMILARITY INDEX

10%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

---

PRIMARY SOURCES

---

1

[hdl.handle.net](http://hdl.handle.net)

Internet Source

2%

2

[revistamedicinainterna.net](http://revistamedicinainterna.net)

Internet Source

1%

3

[tesis.usat.edu.pe](http://tesis.usat.edu.pe)

Internet Source

1%

4

[repositorio.continental.edu.pe](http://repositorio.continental.edu.pe)

Internet Source

1%

5

[cybertesis.urp.edu.pe](http://cybertesis.urp.edu.pe)

Internet Source

1%

6

[repositorio.unphu.edu.do](http://repositorio.unphu.edu.do)

Internet Source

<1%

7

[repositorio.upch.edu.pe](http://repositorio.upch.edu.pe)

Internet Source

<1%

8

[repositorio.unsaac.edu.pe](http://repositorio.unsaac.edu.pe)

Internet Source

<1%

---

## Índice

Resumen .....	5
Abstract .....	6
Introducción .....	7
Justificación.....	8
Revisión de literatura .....	10
Materiales y métodos .....	16
Resultados .....	19
Discusión.....	24
Conclusiones .....	28
Recomendaciones.....	28
Referencias bibliográficas .....	30
Anexos.....	37

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de *Helicobacter pylori* en muestras histopatológicas gástricas malignas y premalignas del servicio de anatomía patológica del Hospital Regional Lambayeque durante los años 2016 al 2019. **Material y métodos.** Estudio censal, observacional descriptivo, retrospectivo y transversal. La población de estudio estuvo conformada por los pacientes cuyas muestras histológicas gástricas fueron recibidas y estudiadas en el servicio de anatomía patológica del Hospital Regional Lambayeque. **Resultados.** Cumplieron con los criterios de selección 566 pacientes. La edad media fue 57,3; rango de 8 a 97 años. Hubo un predominio de pacientes entre la quinta (23.9%), sexta (24%) y séptima (17%) década de la vida. La frecuencia global de Helicobacter Pylori en las muestras seleccionadas fueron de 70.5%, con un predominio en el sexo masculino (71.2%). Los hallazgos anatomopatológicos se distribuyeron de la siguiente manera: 147 pacientes (26%) con gastritis crónica atrófica (GCA), 333 (58.8%) con metaplasia intestinal (MI), 60 (10.6%) con displasia y 26 (4.6%) con cáncer gástrico. Metaplasia intestinal fue el hallazgo más común; el mismo que se encontró en 166 personas (49.85%) con MI completa, 73 (21.92%) con MI incompleta y 94 (28.22%) con MI mixta. **Conclusiones** La frecuencia de Helicobacter Pylori (HP) fue alta en las lesiones premalignas, mientras que no hubo diferencias en la presencia o ausencia en muestras gástricas malignas. Conforme avanzaba la edad disminuía la frecuencia del HP pero aumentaban la gravedad de las lesiones.

**Palabras claves:** Helicobacter Pylori, Lesiones preneoplásicas, Gastritis atrófica, Metaplasia, Displasia y Cáncer gástrico

### Abstract

**Objective:** Determine the frequency of *Helicobacter pylori* in malignant and premalignant gastric histopathological samples from the pathological anatomy service of the Hospital Regional Lambayeque during the years 2016 to 2019. **Material and methods.** Census, observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study. The study population was made up of patients whose gastric histological samples were received and studied in the pathological anatomy service of the Hospital Regional Lambayeque. **Results.** 566 patients fulfilled the selection criteria. The mean age was 57.3; range from 8 to 97 years. There was a predominance of patients between the fifth (23.9%), sixth (24%) and seventh (17%) decades of life. The overall frequency of *Helicobacter Pylori* in the selected samples was 70.5%, with a predominance in the male sex (71.2%). The anatomopathological findings were distributed as follows: 147 patients (26%) with chronic atrophic gastritis (CAG), 333 (58.8%) with intestinal metaplasia (IM), 60 (10.6%) with dysplasia and 26 (4.6%) with gastric cancer. Intestinal metaplasia was the most common finding; the same that was found in 166 people (49.85%) with complete MI, 73 (21.92%) with incomplete MI and 94 (28.22%) with mixed MI. **Conclusions** The frequency of *Helicobacter Pylori* (HP) was high in premalignant lesions, while there were no differences in the presence or absence in malignant gastric samples. As age advanced, the frequency of PH decreased but the severity of the lesions increased.

**Keywords:** *Helicobacter Pylori*, Precancerous Conditions, Atrophic gastritis, Metaplasia, Dysplasia and Gastric cancer

## Introducción

A nivel mundial se ha demostrado que el *Helicobacter Pylori* es causante de una gran parte de las enfermedades del tracto superior del aparato digestivo, en una proporción de 2/3, siendo el motivo principal de consultas médicas relacionadas con úlceras pépticas, gastritis crónicas, entre otras; además, está asociado a factores sociales como ingreso económico, saneamiento de viviendas y salubridad en las comidas (1- 4).

Trabajos de investigación demostraron que 2 distritos de Lima, Perú, presentan un alto nivel de infección de *H. pylori*, así se demostró en un estudio realizado en dicha ciudad, donde el 63.3% de los participantes eran serológicamente positivos para esta bacteria (5). Otro estudio realizado en un centro de salud de Ayacucho demostró que la prevalencia en esa zona era de 67.3 % y que la frecuencia relativa aumentaba con la edad, siendo mayor en gestantes (6).

Como se mencionaba anteriormente esta bacteria está relacionada a diversas enfermedades gástricas, en un grupo de estas patologías se ha comprobado una asociación como factor de importancia en las lesiones preneoplásicas y a su vez en el riesgo de desarrollar cáncer gástrico (7).

Estudios que han investigado sobre la relación de la infección por *H. pylori* y el desarrollo de linfoma gástrico han llegado a la conclusión de la existencia de una asociación positiva y que este patógeno es un factor necesario para el desarrollo de linfoma gástrico (8).

Así mismo una investigación realizada en Estados Unidos confirmaba que el riesgo a desarrollar cáncer aumentaba en los pacientes que tenían infección por *H. pylori*. El riesgo de sufrir esta neoplasia era de 0,37% a los 5 años, 0,5% a los 10 años y 0,65% a los 20 años del diagnóstico; este riesgo era aún mayor en personas de raza hispana o latina y en aquellos que eran fumadores (9).

Tenemos así que entre los cánceres gástricos el de mayor porcentaje corresponde al adenocarcinoma, principalmente el tipo intestinal. El proceso de desarrollo de esta neoplasia consta de una secuencia descrita ya hace mucho tiempo por Correa (1975) en esta vía se pone en manifiesto los cambios histológicos que ocurren, iniciando desde una gastritis crónica y progresando hacia gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y por último ocasionando el desarrollo de adenocarcinoma (10).



La importancia de conocer las lesiones premalignas radica en que algunas de estas podrían ser reversibles con la eliminación del estímulo causante; es decir el *H. Pylori*. La erradicación exitosa de este patógeno conlleva a una reducción importante del riesgo de desarrollar cáncer (11).

### **Justificación**

El cáncer gástrico es una de las neoplasias más frecuentes que a nivel mundial ha ocupado el quinto puesto entre todos los tipos de cáncer, en el año 2020 tuvo una incidencia de 1'089,103 nuevos casos en ambos y a la vez ocupó el cuarto puesto en mortalidad, en ambos sexos, también en el 2020 (12). La incidencia del cáncer gástrico muestra una gran variabilidad con respecto a la localización geográfica donde aparece, así se ha reportado que aproximadamente el 50% de todos los casos se diagnostican en países en desarrollo y se observa un predominio en el sexo masculino, pues estos son de dos a tres veces más susceptibles que las mujeres (13).

A nivel nacional, el cáncer gástrico representa la tercera neoplasia más frecuente sólo por detrás del cáncer de próstata y de mama; al año 2020 hubo una incidencia de 6,300 casos nuevos para ambos sexos. En personas del sexo masculino representa el segundo tipo de cáncer más frecuente, con un 10.2 % en este grupo; mientras que en mujeres ocupa la tercera posición con un 8% de todos los cánceres que presenta la población femenina. La mortalidad general del cáncer de estómago es del 14.2%, porcentaje que lo hace ocupar el primer lugar en causa de muerte por cáncer (14).

Un estudio ejecutado por González (2018) entre los años 2015-2016, en Perú, determinó que *Helicobacter Pylori* estaba presente en un 89% en las muestras de adenocarcinoma, este hallazgo era muy por encima de la prevalencia reportada en otros países, por lo tanto, concluyó que existe una fuerte asociación entre HP y la población peruana (15).

El desarrollo de este cáncer gástrico viene precedido por cambios a nivel histológico favorecidos por el microorganismo ya mencionado. Así se evidenció en un estudio realizado por Pinto en un hospital de la ciudad de Lima durante los años 2015 al 2019. La autora observó que el 42.2% de todas las muestras estudiadas tenían cambios preneoplásicos, de estos el hallazgo más común fue metaplasia intestinal (24.7%) seguido de Gastritis atrófica (15.3%) y displasia (2.17%), la relación de estos con *H. Pylori* fueron de 48.79%, 50.13% y 23.85%; respectivamente (16).

Ante situaciones como las descritas anteriormente se evidencia que el *H. pylori* ha sido catalogado como factor asociado para el desarrollo de cáncer de estómago y teniendo en cuenta que este se desarrolla a través de una secuencia de cambios histológicos, que incluyen a las lesiones premalignas, surge la necesidad de estudiar ampliamente la frecuencia de esta bacteria con las neoplasias gástricas y con dichas lesiones. Se debe tener en cuenta que si estas lesiones son identificadas con antelación se podría evitar o reducir considerablemente riesgo de desarrollar de esta neoplasia mediante el tratamiento de erradicación del patógeno o caso contrario si han sido detectados en un punto de no retorno permitiría un tamizaje continuo para la realización de un diagnóstico precoz del cáncer gástrico.

La infección por *H. pylori* es muy frecuente en nuestro medio, estando favorecido por las malas condiciones socio-ambientales de nuestra realidad, es por ello, que surgió la pregunta sobre la frecuencia del *H. pylori* en muestras gástricas malignas y en las lesiones premalignas, cuyo estudio será realizado en el Hospital Regional Lambayeque por ser un centro de referencia en el norte del país que recibe pacientes de distintas localidades. A partir de los resultados se podrá observar cuán frecuentes es encontrar esta bacteria en las muestras histológicas mencionadas y observar si existen diferencias con investigaciones realizadas en otras partes del país, lo cual permitirá conocer si hay predilección por alguna localidad en específico y en base a ello lograr que las autoridades puedan poner en marcha medidas de promoción y prevención de la salud a fin de evitar el desarrollo de estas patologías.

## **Objetivos**

### **Objetivos generales:**

Determinar la frecuencia de *Helicobacter pylori* en muestras histopatológicas gástricas malignas y premalignas del servicio de anatomía patológica del Hospital Regional Lambayeque durante los años 2016-2019.

### **Objetivos específicos:**

- Determinar la distribución por sexo y edad de las personas que presentan *Helicobacter pylori* y tienen diagnósticos de neoplasia maligna y lesiones premalignas por el servicio de anatomía patológica del Hospital Regional Lambayeque durante los años 2016-2019.
- Determinar la procedencia de las personas que presentan *Helicobacter pylori* y tienen diagnósticos de neoplasia maligna y lesiones premalignas por el servicio de anatomía

patológica del Hospital Regional Lambayeque durante los años 2016-2019.

## Revisión de literatura

### I.1. *Helicobacter pylori*:

Es una bacteria Gram negativa y microaerofílica que inicialmente perteneció al género de *Campylobacter*, pero gracias a estudios posteriores se identificaron diferencias importantes que la llevó a ser considerada una nueva especie. El *H. Pylori* recibe su nombre por la forma helicoidal que presenta, dentro de sus características tenemos que posee entre 2 a 6 flagelos, presenta un tamaño de aproximadamente 0.5 a 1 micra de ancho y 3 micras de largo, su temperatura óptima para crecimiento es de aproximadamente 37 grados (17).

Investigaciones recientes afirman que la prevalencia de este patógeno ha disminuido, especialmente en los países desarrollados, pero no se ha medido el impacto que tiene la migración, grupos étnicos y localidades económicamente desfavorecidas, lo que podría explicar las marcadas diferencias entre una misma población. Se sabe que la población con menor prevalencia de infectados son los infantes y que con la edad se presenta un aumento del *H. Pylori*. Asimismo, se ha comprobado una mayor prevalencia de esta bacteria en las primeras generaciones, disminuyendo progresivamente con las generaciones siguientes, incluso se ha visto esta tendencia con migrantes provenientes de países con mayor prevalencia de *H. Pylori* que a los países de destino (18).

Las poblaciones pertenecientes a países en vías de desarrollo tienen una prevalencia más alta de infección por *H. Pylori*, influye el nivel socioeconómico bajo, bajo nivel educativo, hacinamiento, mayor número de niños pequeños, vivir en zona rural, consumo de alimentos y agua contaminadas y las bajas condiciones de salubridad son los factores de riesgo implicados, además se ha observado una predisposición para personas de raza hispana y afroamericana (15, 19).

Las vías de transmisión de este patógeno no están bien dilucidadas, pero se ha propuesto y sigue en debate si es que las vías más probables sean fecal-oral, oral-oral o gastro-oral, además se postula a la comida y el agua como otros medios de transmisión dado que algunos trabajos de investigación han reportado su presencia en agua y alimentos listos para consumo (18).

### **I.1.1. Patogenia:**

El *H. pylori* tiene una característica fundamental para desarrollar la mucosa gástrica la cual es la capacidad de sobrevivir al alto medio ácido del estómago, aquí juega un factor importante los flagelos que contribuye al movimiento hacia la capa de moco protectora que está presente en la mucosa del estómago y de esta manera protegerse, además se ha postulado, que los flagelos también intervienen en otros mecanismos para favorecer la infección como es la evasión del sistema inmune e inflamación. La supervivencia del *H. Pylori* en el bajo pH estomacal se cree que también se ve favorecida por la acción de la ureasa, enzima que produce Amoniaco (NH<sub>3</sub>) a partir de urea, esto neutralizaría el ácido estomacal favoreciendo la colonización de la bacteria (20; 21).

El papel que juega la adhesión y las proteínas de membrana externa es importante dado que el *H. Pylori* se une a estas, una de las mejor estudiadas es BabA (Blood group antigen-binding adhesion) la cual al estar unida con este microorganismo genera una respuesta inmunológica inespecífica y la formación de anticuerpos que atacan a las células parietales y favorecen la progresión a gastritis atrófica. Recientemente también se ha vinculado que la unión del *H. Pylori* mediada por BabA es sensible al ácido estomacal y podría ser reversible al incremento de pH, además intervendría en la adaptación al ácido por parte de las bacterias durante las variaciones de la secreción gástrica en el proceso patológico. Otras moléculas de adhesión que intervienen son HpaA (Helicobacter pylori adhesion A), SabA (Sialic acid-binding adhesion) y OipA (Outer inflammatory protein), esta última no siempre se expresa, pero cuando está presente se asocia a mayor presencia de moléculas favorecedoras de la inflamación como IL-8 (3; 20).

En la patogenia del *H. pylori*, factores de virulencia como el CagA y VacA aumentan el riesgo de cáncer gástrico. El CagA, contenido en la isla de patogenicidad Cag (CagPAI), se traslada a las células de la mucosa gástrica a través del sistema de secreción tipo IV. Una vez allí, experimenta modificaciones, formando el complejo EPIYA con diferentes variantes (A, B, C o D), algunas de las cuales aumentan el riesgo de cáncer. El CagA interfiere con las células gástricas, promoviendo alteraciones en su homeostasis, respuestas proinflamatorias, alteración de la polaridad celular y posible modificación del citoesqueleto, contribuyendo así al riesgo de neoplasia gástrica (22; 23).

El factor de virulencia VacA, presente en la mayoría de las cepas de *H. pylori*, forma vacuolas ácidas en células infectadas, causando daño interno y eventual colapso celular. También se cree que induce muerte celular, altera el tránsito endocítico, modula la respuesta inmune, favorece la cronicidad de la infección y participa en la regulación de la autofagia (23; 24).

El *H. pylori* tiene la capacidad de evadir el sistema inmune, esto favorece su permanencia en la mucosa gástrica. La capacidad de burlar los mecanismos de inmunidad, innata y adaptativa, del huésped se logra gracias a la alteración de ciertos tipos de receptores específicos y por las modificaciones en las vías de señalización normales, además de suprimir las respuestas de los linfocitos T y estimular células dendríticas modificadas (25).

La capacidad del *H. pylori* para evadir y alterar la respuesta inmune innata compromete la eficacia de los receptores tipo Toll, esenciales para combatir la infección. Esto perpetúa la colonización bacteriana al reducir la efectividad de las respuestas inmunitarias. Además, la bacteria puede afectar la respuesta inmune al inhibir células TH1 mediante la alteración de los receptores de Leptina tipo C en células dendríticas. También se cree que las actividades antifagocítica y la supresión de péptidos antimicrobianas generadas por células epiteliales contribuyen al escape inmunológico (25).

En la patogenia del *H. pylori*, el daño al ADN y los telómeros de las células gástricas es considerado como la principal vía para la carcinogénesis. La bacteria puede romper la doble cadena de ADN, posiblemente debido a factores de virulencia como el CagA, que a través de la liberación de citocinas induce inflamación y estrés oxidativo. Esto puede resultar en un genoma inestable y predisponer al desarrollo de tumores al alterar mecanismos de regulación celular. Además, el acortamiento de los telómeros, causado por estrés oxidativo e inflamación persistente, puede aumentar la expresión de moléculas implicadas en la carcinogénesis como L-1B y NF- $\kappa$ B (20; 26).

### **I.1.2. Cáncer Gástrico**

Al hablar de cáncer nos referimos a un grupo de patologías que están determinadas por un desarrollo autónomo y anormal de células neoplásicas que presentan diversas alteraciones (27). Esto se origina por el daño al genoma perpetuado a través de mutaciones genéticas y epigenéticas que favorecen la conversión a una célula anormal y a la alteración de sus mecanismos de senescencia celular, apoptosis y proliferación celular (28).

Cuando hablamos de cáncer gástrico muchas veces nos referimos al adenocarcinoma, tipo de cáncer que representa entre el 90-95% de todos los tipos de neoplasias malignas de estómago, también es posible encontrar otras neoplasias como linfoma, que representa entre el 1-5% de todos los cánceres gástricos. Otras neoplasias menos frecuentes son tumor del estroma gastrointestinal, tumor neuroendocrino, etc. (29).

Los linfomas gástricos primarios son el segundo tipo de cáncer más frecuente en el estómago y el primero de todos los linfomas No-Hodgkin extranodales, dentro de estos encontramos 2 tipos principales de linfoma: el linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas, también llamado linfoma de zona marginal de células B, y el linfoma difuso de células B grandes. Estudios pasados han relacionado la infección de *H. Pylori* con el riesgo de desarrollar estas neoplasias, siendo así que se ha evidenciado que la eliminación de este patógeno es el tratamiento inicial y que la respuesta a esta acción es muy favorable (30).

Estudios realizados hace aproximadamente 30 años demostraron la existencia de gastritis ocasionada por *H. pylori*, y describieron que estos pacientes desarrollaban tejidos linfoides con similitudes al tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) en el estómago, lugar donde en condiciones normales no deberían encontrarse. El desarrollo de esta neoplasia está relacionado con el *H. pylori* que favorece la aparición de una inflamación en la mucosa gástrica y atrae linfocitos, estos originan interacciones antigénicas y posteriormente una estimulan a los linfocitos tipos B, los cuales debido a alteraciones genéticas adquiridas proliferan y se convierten en células neoplásicas (31).

El adenocarcinoma es el cáncer más frecuente del estómago, se distinguen 2 tipos, según la clasificación dada por Lauren, ambos con características histológicas, patogenia y carga genética diferentes entre sí. La clasificación lo diferencia en tipo intestinal-expansivo (bien diferenciado) y difuso-infiltrativo (indiferenciado) (27, 32).

Los factores predisponentes a cáncer gástrico incluyen factores dietéticos como consumo aumentado de alimentos ricos en sal y compuestos N-nitrosos, y dieta baja en vegetales de hoja y frutas frescas, fibra y vitaminas A y C; el tabaquismo, un índice de masa corporal aumentado también actúan como factores predisponentes. Ciertas ocupaciones como trabajadores de fábrica de caucho, ceramistas, mineros en minas de carbón, etc. también presentan riesgo incrementado de padecer adenocarcinoma gástrico. En la población China se ha propuesto que la alteración de la enzima glutatión transferasa está involucrada en la mayor predisposición a

desarrollar cáncer gástrico. La infección por *H. Pylori* es un factor de gran interés que se ha relacionado con el desarrollo de carcinoma gástrico, con un riesgo atribuible entre 46% a 63%. Otros factores identificados incluyen cirugías gástricas previas y exposición a radiación, además de la existencia de ciertos factores propios del hospedador como grupo sanguíneo A y antecedentes familiares que pueden predisponer a cáncer gástrico, principalmente de tipo difuso (32, 33).

## **I.2. Lesiones premalignas**

El desarrollo del cáncer gástrico involucra múltiples procesos, Correa describió esta secuencia de carcinogénesis. La secuencia incluye mucosa normal, gastritis crónica, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y carcinoma. Este proceso secuencial tiene una duración variable siendo la inflamación crónica de larga duración el componente fundamental (34).

Al referirnos a lesiones premalignas se consideran la gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia (35), estas lesiones de la cascada de Correa están relacionadas con el desarrollo de cáncer gástrico tipo intestinal, pero estudios recientes demuestran que también podría intervenir en el desarrollo de cáncer tipo difuso (36).

Dado que en la cascada de correa la inflamación actúa como factor fundamental, uno de los causantes de esto es el *H. pylori*, por lo tanto se planteó que la erradicación de este puede generar la regresión de las lesiones histológicas. Se observó que esto sí sucedía en pacientes con gastritis crónica, pero no siempre se vio esa regresión en pacientes con metaplasia intestinal y ha llevado a plantear que el punto sin retorno de las lesiones premalignas es la metaplasia intestinal; sin embargo, estudios posteriores revelaron que también era posible una regresión en estadios más avanzados (36).

### **I.2.1 Gastritis atrófica**

La gastritis atrófica se caracteriza por desaparición de glándulas (35) esta afección es considerada una lesión precursora para el desarrollo de cáncer gástrico y puede ser dividida en 2 categorías, según su etiología: por *H. pylori* y por autoinmunidad. La gastritis atrófica asociada a *H. pylori* suele encontrarse en cuerpos gástricos, mientras que la gastritis autoinmune se encuentra en fondo y cuerpo (37).

El *H. pylori* es el que encabeza la lista de causas, esta bacteria favorece la pérdida progresiva de las glándulas del estómago, lo que conlleva a la aparición de pangastritis atrófica multifocal. Este microorganismo juega un rol tan importante que múltiples estudios han demostrado que la eliminación de esta bacteria podría inducir la regresión de esta alteración y con eso también reduce significativamente el riesgo de desarrollar cáncer (38).

La gastritis crónica de origen autoinmune, es ocasionada por la activación de la inmunidad adaptativa que ataca a las células parietales y al factor intrínseco, esto conlleva a un daño en la mucosa. Es considerada también un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, dado que también promueve la inflamación crónica (36).

### **I.2.2. Metaplasia:**

Metaplasia hace referencia a la sustitución de un tipo de células somáticas diferenciadas por un tipo celular diferente en un tejido específico en el que en un estado habitual no se encuentran presentes este tipo de células. La metaplasia se ve favorecida y acelerada por diversos estímulos anormales. Esta suele aparecer en los tejidos ante la persistencia de estímulos ambientales nocivos, además de la participación de ciertos microorganismos, con sus efectos desfavorables y la inflamación; ante esto las células de un epitelio normal buscan adaptarse al entorno estresante y lo hacen a través del cambio de identidad, si la persistencia de estos estímulos que favorecen la metaplasia continúan puede ocasionar la progresión hacia displasia y posteriormente malignizar (39).

La aparición de metaplasia intestinal toma lugar en la mucosa gástrica y precede al desarrollo de cáncer gástrico tipo intestinal (40). La metaplasia intestinal en las glándulas gástricas tiene lugar en un contexto de gastritis atrófica, se proponen 2 modelos para explicar el origen, a través de la metaplasia que expresa el polipéptido espasmolítico o directamente de las células principales o células madres del istmo gástrico. Se conocen dos tipos de metaplasia, la metaplasia completa e incompleta. En la primera se generan cambios hacia un epitelio con células similares al intestino delgado e incluso de las enzimas presentes en el borde en cepillo, en la metaplasia incompleta se observa un cambio parecido al epitelio colónico, con una expresión incompleta de mucina y un borde en cepillo inmaduro (39).

En la actualidad diversos estudios proponen que el riesgo de cáncer varía de acuerdo al tipo de metaplasia intestinal o la extensión de este. Las investigaciones reportan que existe un riesgo



mayor de desarrollar carcinoma gástrico en aquellos que presentan metaplasia intestinal incompleta y metaplasia intestinal en el cuerpo gástrico (41).

### **I.2.3. Displasia**

La displasia es la alteración en la celularidad y arquitectura del epitelio gástrico y es considerada un punto medio entre no neoplasia y neoplasia invasiva, este tipo de lesiones suelen aparecer en áreas de metaplasia intestinal, principalmente de metaplasia intestinal tipo incompleta y rodeando al adenocarcinoma, sin embargo, no todos los pacientes con metaplasia evolucionan hacia displasia (42).

La Displasia es una de las últimas etapas de una secuencia de cambios ocurridos en el epitelio gástrico, esta se ve favorecida por la persistencia de la inflamación ocasionada por el *H. pylori* que contribuye a generar cambios a nivel genético en el epitelio gástrico. Estos cambios ocasionan alteraciones en el aspecto celular normal a causa de un proceso de maduración anormal. Se observará variaciones microscópicas a nivel glandular, las cuales estarán limitadas a la membrana basal y como resultado de una maduración del epitelio y una proliferación celular anómalos (43; 44).

Existen diversas formas de clasificar la displasia, cada una con un enfoque nosológico diferente. La mayoría de estas clasificaciones constan de cinco categorías. Por ejemplo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere, según su informe de 2019, reportar los casos como Negativo para displasia, Indefinido para displasia, displasia de bajo grado, displasia de alto grado y Neoplasia intramucosa invasiva. Todas estas clasificaciones se basan en dos categorías principales: bajo grado y alto grado. Se ha demostrado que esta distinción posee una gran reproducibilidad y, por lo tanto, una relevancia clínica significativa. La diferencia entre los grados de displasia se basa en criterios como la atipia nuclear, la distorsión celular, la actividad mitótica y la diferenciación celular (45).

### **Materiales y métodos**

En el presente estudio se utilizó un diseño observacional descriptivo, retrospectivo y transversal.

La población estuvo conformada por todos los pacientes con diagnóstico anatomopatológicos de gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y cáncer gástrico cuyas muestras

histológicas fueron estudiadas en el servicio de anatomía patológica del Hospital Regional Lambayeque durante los años 2016-2019. Por las características del presente trabajo el muestreo a realizar fue tipo censal, donde la muestra estuvo conformada por toda la población.

Para la obtención de datos se revisó la base de datos del registro de informes del servicio de Anatomía Patológica y el registro de historias clínicas de los pacientes del Hospital Regional Lambayeque (HRL) Chiclayo, Lambayeque.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes de todas las edades a los que su muestra histológica, ya sea obtenida por endoscopia, cirugía general y oncológica, fue estudiada y diagnosticada en el servicio de anatomía patológica de dicho hospital durante los años 2016 - 2019.

### **Criterios de exclusión**

- Las muestras histológicas donde no se reportan la presencia o ausencia de la bacteria *Helicobacter Pylori*.
- Muestras histológicas con lesiones benignas (ej. gastritis, pólipos hiperplásicos, etc.).

### **Criterios de eliminación:**

- Pacientes que cuenten con datos incompletos en historia clínica o base de datos del servicio de Anatomía Patológica.

### **Definición conceptual de variable**

#### **Diagnóstico de Neoplasias gástricas malignas:**

- Adenocarcinoma gástrico: tumor maligno que deriva del tejido epitelial.
- Linfoma gástrico: Neoplasias producto de la proliferación de células propias de tejidos linfoides que se encuentran dentro del estómago.

#### **Diagnóstico de lesiones preneoplásicas**

- Metaplasia intestinal: Sustitución del epitelio gástrico por epitelio de tipo intestinal.
- Gastritis crónica atrófica: Gastritis con ausencia de glándulas.
- Displasia: Alteraciones en la celularidad y arquitectura del epitelio gástrico que son considerados un punto medio entre no neoplasia y neoplasia invasiva.

Como técnica de investigación se realizó la revisión bibliográfica y como instrumento se utilizó la ficha de recolección de datos.

Para la recolección de datos se hizo uso de la base de datos del registro de informes del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Regional Lambayeque, y de ser necesario la historia clínica del paciente. Una vez proporcionado el acceso a dicho registro se procedió a recolectar la información requerida mediante una ficha de recolección de datos, posteriormente los datos obtenidos fueron resguardados cuidadosamente en una base de datos digital de acceso limitado. La recolección de datos fue realizada a través de la asesora del presente trabajo de investigación. La asesora se desempeña como trabajadora del Hospital Regional Lambayeque. La recolección de datos por parte de la asesora fue realizada fuera de horario de trabajo.

Se tomó en cuenta en la experiencia del médico examinador (médico anatomopatólogo) que realizó la lectura e informe de las muestras estudiadas. El servicio de Anatomía Patológica utiliza el sistema Sydney para reportar los hallazgos anatomopatológicos y densidad de HP.

Se hizo uso de una ficha de recolección de datos, de elaboración propia, la cual contiene los siguientes ítems: Edad y sexo del paciente, procedencia, diagnósticos histopatológicos y la presencia o ausencia de *Helicobacter Pylori* en la muestra histológica estudiada. Posteriormente los datos obtenidos serán transcritos a una base de datos electrónica para ser analizados. Para el análisis de los datos se empleó el programa Microsoft Excel de Office 2013.

### Definición operacional de variables

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Sexo	Cualitativa Categorica	Razón	Masculino o Femenino
Edad	Cuantitativa Discreta	Nominal	N° Años cumplidos
Lugar de procedencia	Cualitativa	Nominal	Procedencia geográfica del paciente
<i>Helicobacter Pylori</i>	Cualitativa	Nominal	Presente o Ausente
Muestras Gástricas Malignas	Cualitativa	Nominal	Adenocarcinoma Linfoma Otros
Lesiones premalignas	Cualitativa	Nominal	Metaplasia intestinal Displasia Gastritis crónica atrófica

- **Aspectos éticos:**

El trabajo de investigación fue presentado al comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Santo Toribio de Mogrovejo, una vez aprobado fue enviado para que sea evaluado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Regional Lambayeque; tras la revisión y aprobación se procedió a la recolección de la información la base de datos del registro de atención del servicio de anatomía patológica del Hospital Regional Lambayeque.

Dado que en el presente trabajo la información necesaria fue recogida de la base de datos, no se hará uso de consentimiento informado. Los datos recogidos fueron transcritos a una base de archivos digitales y serán codificados, posteriormente resguardados cuidadosamente en aparatos digitales (Laptop y Tablet) con uso de contraseña, de conocimiento únicamente del investigador, asegurando así la protección de los datos; no se registró información sobre la identidad del paciente y el acceso a la información, el mismo que solo es por parte del investigador y asesora. Los datos serán almacenados (3-4 meses aproximadamente) hasta realizar el análisis estadístico del trabajo de investigación, una vez culminado este la base de datos será eliminada por el propio investigador. Si los resultados del presente trabajo de investigación llegasen a ser publicados, en ningún momento se mostrará información personal de los pacientes considerados en el estudio.

## **Resultados**

Se revisaron 1,989 reportes de muestras histológicas de estómago, de las cuales solo 607 presentaban las patologías a estudiar. Cumplieron los criterios de selección 566 pacientes; la edad media fue 57,3; rango de 8 a 97 años, de estos 389 (68.7%) fueron pacientes de sexo femenino y 177 (31.3%) de sexo masculino. Hubo un predominio de pacientes entre la quinta (23.9 %), sexta (24 %) y séptima (17 %) década de la vida.

La frecuencia global de HP en los 566 pacientes estudiados fue de 70.5 %. En el presente estudio la frecuencia de HP en los menores de 20 años fue 100 %. Esta frecuencia presenta tendencia a disminuir progresivamente con los años y llegar a la menor prevalencia en el grupo de pacientes mayores de 80 años (58,3 %). La infección fue más frecuente en varones (71.2%) que en mujeres (70.2 %). Tabla 1.

**Tabla 1. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* (HP), en relación con las variables de estudio**

Variable	HP positivo	HP negativo
	399 N (%)	167 N (%)
<b>Edad (años)</b>		
<20	8 (100)	0 (0)
20-29	21 (91.3)	2 (8.7)
30-39	38 (82.6)	8 (17.4)
40-49	67 (77.9)	19 (22.1)
50-59	88 (65.2)	47 (34.8)
60-69	97 (71.3)	39 (28.7)
70-79	59 (61.5)	37 (38.5)
>80	21 (58.3)	15 (41.7)
<b>Sexo</b>		
Varones	126 (71.2)	51 (28.8)
Mujeres	273 (70.2)	116 (29.8)
<b>Hallazgo Anatomopatológico*</b>		
Gastritis crónica atrófica	132 (89.8)	15 (10.2)
Metaplasia intestinal		
Completa	105 (63.3)	61 (36.7)
Incompleta	52 (71.2)	21 (28.8)
Ambas	62 (66)	32 (34)
Displasia	35 (58.3)	25 (41.7)
Adenocarcinoma	13 (50)	13 (50)

\*En el paciente con más de un hallazgo anatomopatológico, se eligió el más grave.

Los hallazgos anatomopatológicos se distribuyeron de la siguiente manera: 147 pacientes (26%) con gastritis crónica atrófica (GCA), 333 (58.8%) con metaplasia intestinal (MI), 60 (10.6%) con displasia y 26 (4.6%) con cáncer gástrico. Metaplasia intestinal fue el hallazgo más común; el mismo que se encontró en 166 personas (49.85%) con MI completa, 73 (21.92%) con MI incompleta y 94 (28.22%) con MI mixta. De los pacientes con CG todas las muestras correspondieron a adenocarcinoma, de los cuales 19 (73.1%) eran de tipo intestinal y 7 (26.9%) de tipo difuso. En los pacientes con cáncer gástrico no se encontró diferencia numérica con respecto a la presencia o ausencia de HP, pero del tipo intestinal 8 individuos (30.8%) presentaban HP y 11 (42.3%) ausencia de este, mientras que en tipo difuso 5 (19.2%) eran positivos a la bacteria y 2 (7.7%) eran negativos. En el resto de hallazgos predominó la infección por HP (IHP).

**Tabla 2. Hallazgos anatopatológicos según grupos etarios y sexo**

	GCA N (%)	Metaplasia Intestinal			Displasia N (%)	CG N (%)
		MI completa N (%)	MI Incompleta N (%)	Ambos tipos N (%)		
<b>Edades</b>						
<20	7 (87.5)	0	0	1 (12.5)	0	0
20-29	19 (82.6)	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0
30-39	27 (58.7)	7 (15.2)	4 (8.7)	4 (8.7)	2 (4.3)	2 (4.3)
40-49	35 (40.7)	26 (30.2)	11 (12.8)	5 (5.8)	8 (9.3)	1 (1.2)
50-59	29 (21.5)	46 (34.1)	17 (12.6)	24 (17.8)	11 (8.1)	8 (5.9)
60-69	15 (11.0)	45 (33.1)	24 (17.6)	25 (18.4)	21 (15.4)	6 (4.4)
70-79	13 (13.5)	29 (30.2)	13 (13.5)	23 (24.0)	10 (10.4)	8 (8.3)
>80	2 (5.6)	11 (30.6)	3 (8.3)	11 (30.6)	8 (22.2)	1 (2.7)
<b>Sexo</b>						
Hombre	47 (26.6)	48 (27.1)	23 (13)	18 (10.1)	24 (13.6)	17 (9.6)
Mujeres	100 (25.7)	118 (30.3)	50 (12.9)	76 (19.5)	36 (9.3)	9 (2.3)

En el estudio de Hallazgos anatomopatológicos con grupos etarios se encontró que en las primeras cuatro décadas el hallazgo más común es la GCA; siendo tal que en menores de 20 años representa el 87.5 % del total de hallazgos y el 82.6 % en pacientes entre 20 y 29 años. Se observa una tendencia (en porcentajes) a disminuir la frecuencia de este hallazgo conforme se incrementa la edad. Desde la quinta década de vida en adelante la MI completa se convierte en el hallazgo más frecuente y desde los 60 años en adelante el segundo hallazgo más frecuente es la MI mixta. El cáncer gástrico fue más frecuente entre la quinta y séptima década de la vida, de todos los pacientes con CG el promedio de edad fue 62.38 (rango 32 a 80). Se evidencia que a más edad la frecuencia de lesiones premalignas es mayor.

Con respecto a la distribución por sexo las lesiones premalignas predominaron en pacientes de sexo femenino (70.4%); sin embargo, el cáncer gástrico fue más frecuente en pacientes de sexo masculino (65.4%) (Tabla 2).

**Tabla 3. Distribución de densidad de *Helicobacter Pylori* medido por cruces**

Variable	Número de cruces de HP		
	1	2	3
	148 N(%)	102 N(%)	149 N(%)
<b>Hombre</b>	51 (40.5)	28 (22.2)	47 (37.3)
<b>Mujeres</b>	97 (35.5)	74 (27.1)	102 (37.4)

La presencia de HP fue clasificada según la densidad en la muestra estudiada, la cual fue reportada por cruces, se encontró que la mayoría de pacientes presentaba tres cruces (37.3%) seguido de una cruz (37.1%) y finalmente dos cruces (25.6%). Los varones (40.5%) predominaron entre los pacientes con menor densidad de HP (una cruz), mientras que la frecuencia para dos y tres cruces fue mayor en las mujeres con 27.1 % y 37.4%, respectivamente (Tabla 3).

Al analizar los rangos de edades y la densidad de HP se encuentra que en los pacientes menores de cuarenta años es más frecuente que presenten cargas más elevadas (3 cruces). El mayor número de pacientes con 3 cruces fue encontrado en la cuarta y sexta década de vida. La menor densidad de HP, es decir 1 cruz, fue hallada en pacientes de setenta años a más. En ningún rango de edad predominaron 2 cruces de densidad, grupo de pacientes con mayor número de individuos que presentó esta característica estaban en la sexta década de vida (Tabla 4).

**Tabla 4. Distribución de densidad de *Helicobacter Pylori* medido por cruces y edades**

Variable	Número de cruces de HP		
	1	2	3
	148 N(%)	102 N(%)	149 N(%)
<b>&lt;20</b>	1 (12.5)	2 (25.0)	5 (62.5)
<b>20-29</b>	6 (28.6)	4 (1.09)	11(52.4)
<b>30-39</b>	8 (21.0)	12 (31.6)	18 (47.4)
<b>40-49</b>	23 (34.3)	13 (19.4)	31 (46.3)
<b>50-59</b>	39 (44.3)	21 (23.9)	28 (31.8)
<b>60-69</b>	32 (33.0)	26 (26.8)	39 (40.2)
<b>70-79</b>	26 (44.1)	18 (30.5)	15 (25.4)
<b>&gt;80</b>	13 (61.9)	6 (28.6)	2 (9.5)

Tabla 5. Hallazgos histopatológicos y densidades de HP

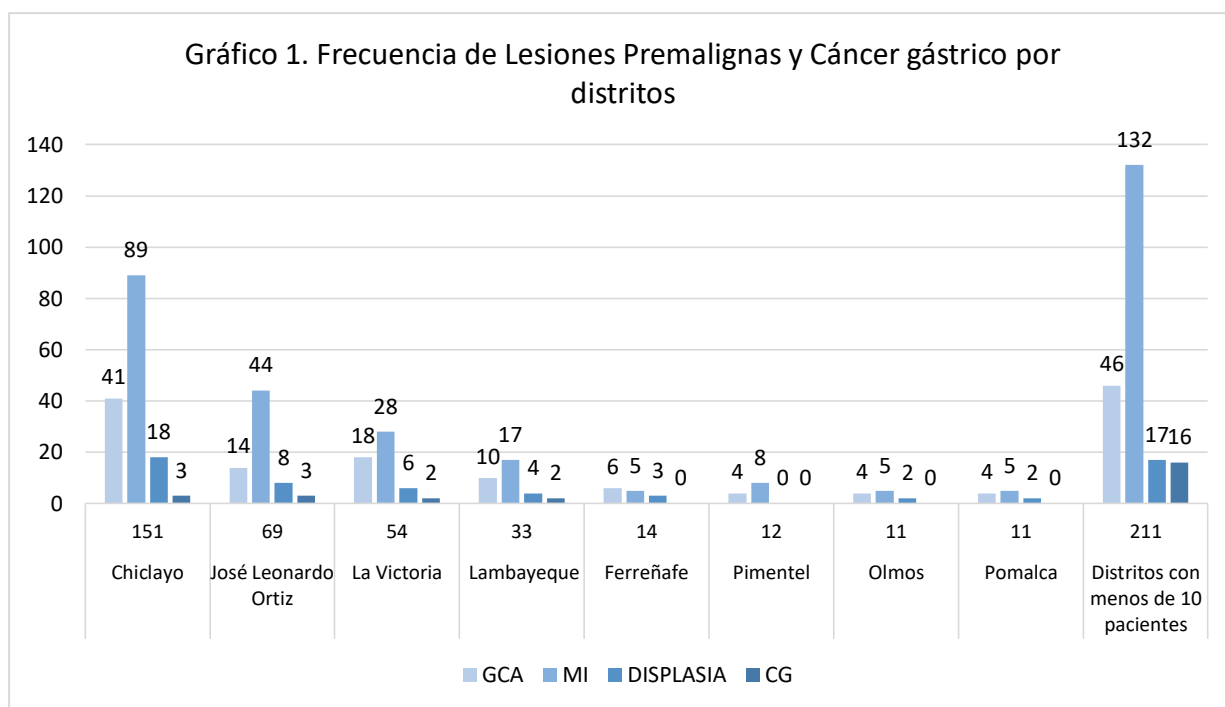
Variable	Número de cruces de HP		
	1	2	3
	148 N(%)	102 N(%)	149 N(%)
<b>Gastritis crónica atrófica</b>	27 (20.5)	29 (22)	76 (57.5)
<b>Metaplasia intestinal</b>			
<b>Completa</b>	50 (47.6)	28 (26.7)	27 (25.7)
<b>Incompleta</b>	15 (28.8)	16 (30.7)	21 (40.4)
<b>Ambas</b>	29 (46.8)	17 (27.4)	16 (25.8)
<b>Displasia</b>	16 (45.7)	10 (28.6)	9 (25.7)
<b>Adenocarcinoma</b>	11 (84.6)	2 (15.4)	0

Al estudiar la densidad de HP y la presencia en las muestras de estudios se encuentra que en la GCA es el hallazgo donde más predominó una carga elevada de la bacteria, con 57.5 %. En el resto de hallazgos más frecuente fue una baja densidad del HP, salvo en la MI incompleta donde también predominaron 3 cruces. En los pacientes con adenocarcinoma el 84.6 % presentó una densidad baja. Se observa una disminución la carga de HP conforme las lesiones son más graves (Tabla 5).

La procedencia más frecuente de los pacientes de estudio fue del distrito de Chiclayo con 151 (26.7%) individuos, seguido de José Leonardo Ortiz con 69 (12.2%) y La Victoria con 54 (9.5%). 211 pacientes presentaron menos de 10 representantes por distrito, de estos 49 distritos tenían 1 solo representante, 14 distritos 2 representantes, 13 distritos tenían 3 representantes, 2 distritos tenían 4 representantes, 7 distritos tenían 5 representantes, 3 distritos tenían 6 representantes, 2 distritos tenían 8 representantes y 2 distritos tenían 9 representantes. (Gráfico 1)

En relación con la IHP los distritos con mayor número de pacientes; Chiclayo, José Leonardo Ortiz y La Victoria presentaron frecuencias de 74.1%, 75.3% y 70.4%; respectivamente. En dichos distritos predominó una alta densidad de HP. De los pacientes con menos de 10 individuos por distritos, 129 (61.1%) presento HP, prevaleciendo una densidad baja.





## Discusión

En el estudio se identificó que entre las lesiones premalignas, la metaplasia intestinal fue la más prevalente, representando el 58.8% de los casos. Dentro de esta categoría, la metaplasia intestinal completa fue la variante más común, seguida por la gastritis crónica atrófica (26%) y la displasia (10.6%). Estos resultados guardan similitud con los hallazgos de investigaciones previas realizadas en la población limeña que presentaba síntomas dispépticos. En dicho estudio, de un total de 657 pacientes (23.6%), se observó que la metaplasia intestinal también es el hallazgo más frecuente, sin embargo la variante de MI incompleta fue la predominante con 398 casos (14.3%), luego es seguido por la metaplasia intestinal completa con 195 casos (7.0%), la displasia con 40 casos (1.4%), y finalmente la gastritis crónica atrófica con 24 casos (0.9%).

En cuanto al cáncer gástrico, en este estudio, la frecuencia fue baja (4.6%), cifra similar a la obtenida en dos investigaciones previas realizadas en una muestra de la población limeña. Estos estudios, llevados a cabo en pacientes con síntomas dispépticos, revelaron resultados significativos: en el primero, se detectó adenocarcinoma en solo 7 de las 2790 muestras analizadas; en el segundo estudio, de los 5011 pacientes estudiados, solo 67 (1%), fueron diagnosticados con cáncer gástrico. En ambos casos el análisis de los informes revelaron que todas las muestras malignas carecían de *Helicobacter pylori* (HP) (16,35). Por otro lado, un estudio adicional sobre la relación entre el HP y el adenocarcinoma gástrico (compuesto en un

69% por el tipo intestinal y en un 31% por el tipo difuso) mostró que solo el 16% de los pacientes albergaban la bacteria, sugiriendo una relación baja entre el HP y el cáncer gástrico (46), contrario a este hallazgo es lo encontrado por Gonzales (2018) quien reportó que de las muestras obtenidas, en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, solo el 89% presentaba la bacteria HP; cabe señalar que en su estudio la detección fue realizada a través de PCR en tiempo real (15).

En la presente investigación, al revisar las muestras gástricas precancerosas se evidenció la existencia de un ligero predominio del sexo femenino, situación similar a lo encontrado por Pinto-Elera (2020) y Manrique-Lemus et al (2018); en este último no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos sexos (16, 35); sin embargo, estos hallazgos son contrarios a lo encontrado por Chacaltana et al (2009) en su estudio en pacientes que participaron en un programa de despistaje de cáncer gástrico, de un hospital militar peruano, donde las lesiones fueron mayores en varones que en mujeres, pero nuevamente sin diferencia estadística (47). En otros estudios donde solo se evalúan infección por el HP muestran una frecuencia mayor en pacientes de sexo masculino, así lo demuestra Baena et al (2002) quien reporta 56.9% en varones y 48.2% en mujeres; mientras que para Hernández y col (2022) se registra 61.2% y 56.7%, respectivamente (48, 49). En el caso de pacientes con CG el sexo masculino destacó sobre el femenino con un 65.4%, semejante a lo encontrado en el Hospital regional de Ica (68.8%) (46). Es importante señalar que los primeros estudios mencionados se llevaron a cabo en pacientes con síntomas dispépticos, este hallazgo sugiere que las lesiones premalignas podrían manifestarse con mayor sintomatología en la población femenina que en la masculina. Como resultado, las mujeres reciben tratamiento, mientras que en los hombres estas lesiones podrían progresar y desencadenar cáncer gástrico.

El análisis por edades reveló que las lesiones premalignas eran más prevalentes en pacientes entre la quinta y sexta década de vida, con una disminución de frecuencia a partir de esa edad. Este patrón también fue observado por Pinto-Elera y Manrique-Lemus (16, 35). Se observó un menor número de estas lesiones en edades más jóvenes; no obstante, entre los pacientes que las presentaban, la gastritis crónica atrófica (GCA) fue el hallazgo más común, siendo esta lesión precursora del resto de las lesiones premalignas (50). En el año 2002 Ramírez-Ramos ya informaba sobre una prevalencia considerable de este hallazgo en pacientes jóvenes de nuestro país y sugería que esta afección era consecuencia de los daños mantenidos del HP y que no era exclusiva de pacientes con edad avanzada (51).

En este estudio, se observa una relación inversa entre la infección por *Helicobacter pylori* (IPH) y la edad. Se encontró que los pacientes menores de 20 años tenían una tasa del 100% de infección por este patógeno, mientras que dicha tasa disminuía con el aumento de la edad, siendo los pacientes de más de 80 años los menos afectados. Estos hallazgos contrastan con los resultados de una investigación realizada en Barcelona, donde se observó una predisposición de la IPH a una mayor edad. Este fenómeno se hace más evidente a partir de los 40 años y muestra una tendencia a disminuir en los mayores de 69 años. Baena y colaboradores sugieren que esta discrepancia podría deberse a que en épocas anteriores las condiciones socioeconómicas y sanitarias eran menos favorables que en la actualidad (48). Otros estudios internacionales también han observado esta tendencia en la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la edad (49,52). En 1999, un estudio realizado por Ramírez-Ramos sugiere que en Perú no se sigue esta secuencia de aumento de la IPH con la edad, probablemente debido a que la infección se adquiere en etapas tempranas de la vida (53); esto podría ser una consecuencia de los problemas económicos, el acceso limitado a la salud y el déficit en el acceso y/o calidad de los servicios básicos que presentaba la población peruana en aquellas épocas. Este autor también menciona un estudio sobre las fuentes de agua potable en la zona metropolitana de Lima, donde se detectó la presencia de *Helicobacter pylori* en la mitad de las fuentes analizadas, destacando la fuente municipal de Atarjea. Al estudiar a los niños que consumían agua proveniente de esta fuente, se observó que presentaban tasas más altas de infección (54).

En relación con la carga bacteriana y los cambios premalignos, la situación no está clara. Se esperaría que a mayor densidad de carga bacteriana hubiera un estado inflamatorio más intenso y, por ende, una mayor severidad en las lesiones (35); sin embargo, la relación no parece seguir ese patrón, ya que algunos autores señalan que la presencia y densidad bacteriana son superiores en muestras con gastritis crónica, que representa una etapa inicial en comparación con el cáncer gástrico (55). Esto sugiere una relación inversa entre la mayor carga bacteriana y el progreso de las lesiones.

En una investigación a nivel nacional, se encontró una reducción de la IHP a medida que progresaban las lesiones, siguiendo la cadena de Pelayo-Correa de la carcinogénesis gástrica. En este estudio, la ausencia de HP se asoció significativamente con la displasia, y en todas las lesiones positivas para la bacteria predominó una densidad intermedia (dos cruces) (16). Otros estudios realizados en nuestro medio, en los que no se evaluó la densidad bacteriana, también

muestran una reducción de la presencia de HP a medida que aumenta la gravedad de las lesiones. Se encontró una asociación positiva entre la IHP y la gastritis crónica atrófica (GCA), lo que confirma la asociación entre la ausencia de la bacteria y la displasia (47). Un estudio extranjero realizado en Taiwán muestra una tendencia similar en la reducción de HP y la progresión de las lesiones (56).

El rol del HP y las lesiones involucradas en la carcinogénesis del cáncer gástrico está bien establecido, sin embargo se proponen que la subsistencia de este no es imprescindible para que se mantenga el desarrollo de la secuencia (47). Investigadores relacionan estos hechos debido a que el microorganismo, en fases iniciales, genera cambios inflamatorios locales que favorecen su crecimiento y proliferación. Conforme estas alteraciones se perpetúan en la mucosa las condiciones locales se convierten en perjudiciales para el HP lo que termina ocasionando la desaparición de éste (16,47).

Por lo mencionado anteriormente se entiende que los pacientes con cáncer gástrico pueden presentar ausencia del HP o baja frecuencia de este en las muestras estudiadas, tal como se ha observado en los estudios realizados en Lima y en Ica (35,46); estudios donde se analiza la carga bacteriana en muestras que dieron positivo al microorganismo informan una baja densidad de este (55) como lo encontrado en esta investigación.

Se evidenció que los lugares más comunes, mencionados en este estudio, de donde procedían los pacientes tenían altas tasas IHP y alta densidad del patógeno estudiado. La mayoría de estos distritos son considerados como zonas urbanas por lo que se esperaría mejores condiciones ambientales, mayor acceso a agua potable y mejor red de alcantarillado o sistema de eliminación de excretas; punto que juega un rol importante en la transmisión e infección por HP. En nuestro país, según el Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI) al año 2021 el 94.4% de la población urbana y el 76.4 % de la población rural cuentan con servicios de agua proporcionada por red pública, respecto al sistema de eliminación excretas la población urbana cuenta con 87.6% y la rural con el 35%. (57), sin embargo no siempre fue así, la cobertura ha venido incrementándose con el paso de los años, pues la misma institución reportaba en el año 2007 que los servicios de agua y saneamiento eran deficientes con cobertura de 85.3% y 32% en área urbana, mientras en área rural era de 77.0% y 13.1% (58).

En esta investigación no se evaluó el nivel socioeconómico de los participantes, sin embargo otros autores proponen que la frecuencia de lesiones premalignas es más frecuente en

poblaciones de bajos ingresos (16). Concuera con lo encontrado en un estudio realizado por Chacaltama (2009) en poblaciones con ingresos medio y alto, donde la presencia de estas lesiones son bajas y conforman solo el 7.1% de los hallazgos (1.3% de GCA, 2.1% MI Completa, 3.5% MI incompleta, y 0.2% de displasia) (47). Semejante a lo reportado en otras investigaciones realizadas en poblaciones con el mismo nivel socioeconómico (59,60). Con respecto a la infección por HP en las distintas clases sociales, Ramírez et al, en el año 2004, indicaba que la frecuencia estaba en proceso de reducción en estratos medio y alto, mientras que se mantenía estable en personas de estrato bajo (61). Este mismo autor, en otro estudio, encontró que las tasas de infección son altas en las 3 regiones del Perú, sin embargo, las tasas de infección en la sierra y selva eran mayores que en la costa (62).

### **Conclusiones**

- De los pacientes estudiados el 70.5% era HP positivo, las IHP en las lesiones premalignas fueron GCA con 89.8%, MI completa con 63.3%, MI incompleta con 71.2% y MI mixta con 66% y displasia con 58.3%. No se encontró diferencia respecto a la presencia o ausencia de la bacteria en pacientes con cáncer gástrico, el tipo de cáncer más frecuente fue el adenocarcinoma.
- Se observó que la IHP fue ligeramente más frecuente en pacientes de sexo masculino (71.2%) Las lesiones premalignas predominaron en pacientes de sexo femenino (70.4%), sin embargo el cáncer gástrico fue más frecuentes en varones (65.4%).
- Se evidenció que conforme se incrementa la edad la presencia del HP disminuye, pero incrementa la gravedad de las lesiones según la cadena de la carcinogénesis gástrica. La quinta década de edad fue la que más lesiones premalignas presentó y junto con la séptima década fueron donde se halló más casos de cáncer gástrico.
- Los distritos con más pacientes se encontraron en Chiclayo, José Leonardo Ortiz y La Victoria. Estos pacientes tenían altas tasas de infección por HP, 74.1%, 75.3% y 70.4%; respectivamente.

### **Recomendaciones**

- Se recomienda realizar estudios de seguimiento a los pacientes que presentaron HP positivo y tenían lesiones premalignas post tratamiento erradicador de la bacteria para evaluar el grado de remisión de las lesiones.

- Se recomienda a las autoridades necesarias brindar los recursos necesarios para la identificación de las cepas oncogénicas de HP y realizar estudios epidemiológicos sobre las mismas.

## Referencias bibliográficas

1. Hernández C, Aguilera G, Castro G. Situación de las enfermedades gastrointestinales en México. ENFINF MICROBIOL [Internet]. 2011 [citado 6 de mayo de 2021]; 31(4): 137-151. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2011/ei114f.pdf>
2. Daza W, Dabán S, Higuera M. Perfil de las enfermedades gastrointestinales en un centro de gastroenterología pediátrica en Colombia: 15 años de seguimiento. Biomédica [Internet]. 2017 [citado 25 de junio de 2021]; 37:315-23. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v37n3/0120-4157-bio-37-03-00315.pdf>
3. Torres F, Torres C. Fisiopatología molecular en la infección por *Helicobacter pylori*. Salud Barranquilla [Internet]. 2016 [citado 6 de mayo de 2021]; 32 (3): 500-12. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v32n3/v32n3a13.pdf>
4. Vidal VM, Barrios RJA, Serrano RL, et al. Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con enfermedades digestivas. Revista de Ciencias Médicas de la Habana. [Internet]. 2020 [citado 25 de junio de 2021]; 27(4):541-51. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revciemedhab/cmh-2020/cmh204j.pdf>
5. Pareja A, Navarrete P, Parodi J. Seroprevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población adulta de Lima, Perú 2017. Horiz. Med. [Internet]. 2017 [citado 25 de junio de 2021]; 17(2): 55-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2017000200009&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2017000200009&lng=es).
6. Chávez J. Frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes atendidos en el ámbito del Centro de Salud Ocaña, Ayacucho. Rev. Med. Hered [Internet]. 2020 [citado 25 de junio de 2021]; 31(1): 23-9. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2020000100023&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2020000100023&lng=es).
7. Bakhti SZ, Latifi-Navid S, Safaralizadeh R. *Helicobacter pylori*-related risk predictors of gastric cancer: The latest models, challenges, and future prospects. *Cáncer Med.* 2020; 9(13):4808-22.

8. Ishikura N, Usui Y, Ito H, Kasugai Y, Oze I, Kato S, Yatabe Y, Nakamura S, Matsuo K. Helicobacter pylori (HP) infection alone, but not HP-induced atrophic gastritis, increases the risk of gastric lymphoma: a case-control study in Japan. *Ann Hematol.* 2019; 98(8):1981-7.
9. Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, Kaplan DE, Goldberg DS. Risk Factors and Incidence of Gastric Cancer After Detection of Helicobacter pylori Infection: A Large Cohort Study. *Gastroenterology.* 2020; 158(3):527-36.
10. Den Hoed CM, Kuipers EJ. Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease? *Curr Gastroenterol Rep.* 2016; 18(7):34
11. Hwang Y-J, Kim N, Lee HS, Lee JB, Choi YJ, Yoon H, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication - a prospective study for up to 10 years. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47(3):380-90.
12. Sung H, Ferlay J, Siegel R, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-249.
13. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int. J Mol Sci.* 2020; 21(11):4012.
14. International Agency for Research on Cancer (IARC)/World Health Organization. Global Cancer Observatory. Cancer fact sheets: Peru [Internet]. 2020 [Citado 24 de junio de 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
15. Gonzales Z. Estimación de la prevalencia de Helicobacter pylori como agente carcinógeno en pacientes con cáncer gástrico diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú 2015-2016 [Tesis de pregrado]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018. Disponible en: [https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/8655/Gonzales\\_nz.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/8655/Gonzales_nz.pdf?sequence=1&isAllowed=y)



16. Pinto L. Cambios histológicos gástricos preneoplásicos y *Helicobacter Pylori* en pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta por dispepsia en un hospital público nivel III en Lima-Perú. [Tesis de pregrado]. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2020. Disponible en: <https://bit.ly/3wAvMwp>
17. Loyola M. Implicaciones clínicas y ambientales de las biopelículas formadas por *Helicobacter Pylori*. Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas [Tesis de pregrado] México D.F, México: Instituto Politécnico Nacional; 2016. Disponible en: <https://bit.ly/49sseuR>
18. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017; 22(1)
19. Eusebi LH, Zagari RM and Bazzoli F .Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017; 19 (1)
20. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017; 22(1).
21. Gu, H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Microbiol* 2017. 74(7):863–69.
22. Wroblewski LE, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori*, Cancer, and the Gastric Microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016; 908:393-408.
23. Šterbenc A, Jarc E, Poljak M, Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World J Gastroenterol* 2019; 25(33): 4870-84
24. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, *et al*. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(37):5578-89
25. Mejías-Luque R, Gerhard M. Immune Evasion Strategies and Persistence of *Helicobacter pylori*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017; 400:53-71.
26. Kalisperati P, Spanou E, Pateras IS, *et al*. Inflammation, DNA Damage, *Helicobacter pylori* and Gastric Tumorigenesis. *Front Genet*. 2017; 8:20
27. Coronel K, Corrales L. Complicaciones postoperatorias en pacientes con cáncer gástrico

- intervenidos quirúrgicamente en el Hospital Regional Lambayeque durante los años 2014-2017. [Tesis de pregrado]. Chiclayo, Perú: Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo; 2020. Disponible en: [https://tesis.usat.edu.pe/bitstream/20.500.12423/2387/1/TL\\_CoronelTrujillanoKarolen\\_CorralesCastilloLucero.pdf](https://tesis.usat.edu.pe/bitstream/20.500.12423/2387/1/TL_CoronelTrujillanoKarolen_CorralesCastilloLucero.pdf)
28. De León J, Pareja A. Inmunología del cáncer II: bases moleculares y celulares de la carcinogénesis. *Horiz. Med.* [Internet]. 2019 [citado 14 de mayo de 2021 ]; 19 ( 2):84-92. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2019000200011&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2019000200011&lng=es)
  29. Richman DM, Tirumani SH, Hornick JL, et al. Beyond gastric adenocarcinoma: Multimodality assessment of common and uncommon gastric neoplasms. *Abdom Radiol (NY)*. 2017; 42(1):124-140.
  30. Yang HJ, Lee C, Lim SH, Choi JM, et al. Clinical characteristics of primary gastric lymphoma detected during screening for gastric cancer in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 31(9):1572-83
  31. Salar A. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)*. 2019; 152(2):65-71.
  32. Recio A, Babiker HM. Cáncer gástrico. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459142/>
  33. Arana J. Corona A. Cáncer gástrico. *Rev. Fac. Med. UNAM* [Internet]. 2004 [citado 14 de mayo de 2021]; 47(5). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2004/un045f.pdf>
  34. Gullo I, Grillo F, Mastracci L, et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica*. 2020; 112(3):166-85.
  35. Manrique M. Rojas J. Soriano C. et al. *Helicobacter pylori* y lesiones gástricas premalignas en pacientes con dispepsia no investigada en un hospital general de Lima. *Rev. Soc. Peru Med Interna* [Internet]. 2018 [Citado 4 de junio de 2021]; 31 (4). Disponible en: <http://www.medicinainterna.net.pe/sites/default/files/SPMI%202018-4%20128-136.pdf>

36. Koulis A, Buckle A, Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J Gastrointest Oncol*. 2019; 11(9): 665-78.
37. Li Y, Xia R, Zhang B, Li C. Chronic Atrophic Gastritis: A Review. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2018; 37(3):241-59.
38. Annibale B, Esposito G, Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 14(2):93-102.
39. Giroux V, Rustgi AK. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nat. Rev Cancer*. 2017; 17(10):594-604.
40. Meyer AR, Goldenring JR. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. *J Physiol*. 2018; 596(17):3861-7.
41. Shao L, Li P, Ye J, Chen J, Han Y, Cai J, Lu X. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia. *Int J Cancer*. 2018; 143(7):1671-7.
42. Correa P, Piazuolo MB. *J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2013 [Citado 11 de junio de 2021]; 3(3):147 Disponible en: <https://www.omicsonline.org/the-gastric-precancerous-cascade-2161-0681-3-147.php?aid=20275>
43. Langner C. Vorstufen des Magenkarzinoms: Dysplasie und Adenom. *Pathologe*. 2017; 38(2):67-74.
44. Sotelo S, Manterola C. Morfología y Repercusiones Diagnóstico-Terapéuticas de las Lesiones Preneoplásicas Gástricas. *Int. J. Morphol* [Internet]. 2019 [citado 11 de junio de 2021]; 37(3): 917-927. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95022019000300917&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022019000300917&lng=es)
45. World Health Organization. Digestive System Tumours. 5th. ed. Board.2019
46. Valle F .*Helicobacter Pylori* en pacientes con adenocarcinoma gástrico en el hospital regional de Ica, 2017 - 2019. [Tesis de pregrado]. Ica, Perú: Universidad Nacional San Luis Gonzaga; 2021. Disponible: <https://repositorio.unica.edu.pe/server/api/core/bitstreams/f9745cd4-c7c5-4bd1-930c-98e2f743803d/content>

47. Chacaltana A, Rodríguez C, Urday C, Ramón C, 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 Peru.* 2009;29(3):218–225
48. Baena JM, García M, Martí J, et al. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en atención primaria: estudio seroepidemiológico. *Aten Primaria.* 2002;29(9):553-57
49. Hernández E, Villagrán C, Carías C, Hernández B, et al. Identificación y evaluación de lesiones gástricas premalignas asociadas a la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev. Cubana Med Trop [Internet].* 2022 abr [citado 2024 Feb 14]; 74(1): e701. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602022000100006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602022000100006&lng=es).
50. Martínez-Leyva L, et al. Lesiones gástricas preneoplásicas en pacientes con *Helicobacter pylori*. *Revista Cubana de Medicina Militar [Internet].* 2023; 52 (1) Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/2332>
51. Ramírez A, Mendoza D, Leey J, Guerra J. Estudio del *Helicobacter Pylori* en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2002; 19 (4). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v19n4/a09v19n4.pdf>
52. Azadbakht S, Moradniani M, Sabzevari Z, Hassani M, Tarrahi MJ. The Prevalence of Intestinal Metaplasia in Dyspeptic Patients. *Int J Adv Biotechnol* 21 2017; 8:2156–65.
53. Ramírez-Ramos A, Gilman R, Recavarren S, Watanabe J, Miyaghi J, LeónBarúa R, et al. Contribución al estudio de la epidemiología del *Helicobacter pylori* en el Perú. Análisis de 3005 casos. *Rev. Gastroenterol Peru.* 1999; 19(3):208–15.
54. Ramírez A, Sánchez R. Contribución de Latinoamérica al estudio del *Helicobacter pylori* *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* 2009; 39 (3). Disponible: <https://www.redalyc.org/pdf/1993/199317345011.pdf>
55. Piñol F, Salvador J., Paniagua MI, Borbolla E. Características de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con adenocarcinoma gástrico. *Rev. cubana Med [Internet].* 2005 dic [citado 2024 Feb 16]; 44(5-6). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75232005000500002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232005000500002&lng=es).

56. Hsu PI, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric malignancy. Am J Gastroenterol. 2007 Apr;102(4):725-30
57. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Acceso a los servicios básicos en el Perú 2021. Lima, Perú. 2021.
58. Bustíos C, Martina M, Arroyo R. Deterioro de la calidad ambiental y la salud en el Perú actual. REV. PERÚ. EPIDEMIOL. 2013 ; 17 ( 1 ) : 1-9
59. Salas W, Benites M, Salinas C. Asociación de Helicobacter pylori y patología gástrica no neoplásica en una clínica privada de Lima Norte. Rev. Med Hered 2005; 16(2):89-96.
60. Ramírez Ramos A. Helicobacter pylori. Libro Tópicos selectos en Medicina Interna. Gastroenterología. 2006. Primera edición. Editorial Santa Ana, págs. 177-195
61. R Ramírez-Ramos, A., Gilman, R. H., Watanabe-Yamamoto, J., & Rosas-Aguirre, A. (2004). Estudio de la epidemiología de la infección por el Helicobacter pylori en el Perú: 20 Años después. *Acta gastroenterológica Latinoamericana*, 34(2), 69-78.
62. The Gastrointestinal Physiology Working Group of the Cayetano Heredia and the Johns Hopkins University. Ecology of Helicobacter pylori in Peru: infection rates in coastal, high altitude and jungle communities. Gut. 1992; 33:604-5

## Anexos

### 1. Ficha de recolección de datos

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Título:** Frecuencia de Helicobacter Pylori en muestras histopatológicas gástricas malignas y premalignas del servicio de anatomía patológica del Hospital Regional Lambayeque durante los años 2016 - 2019

**Sexo:** Masculino  Femenino

**Edad del paciente:** \_\_\_\_\_ **Año de diagnóstico** \_\_\_\_\_

**Procedencia del paciente** \_\_\_\_\_

#### *Helicobacter Pylori*

**Presente**

**Ausente**

#### **Lesiones premalignas:**

##### 1) Metaplasia

- Completa

- Incompleta

2) Gastritis atrófica

3) Displasia

#### **Muestras malignas**

1) Linfoma  Tipo \_\_\_\_\_

##### 2) Adenocarcinoma

- Tipo \_\_\_\_\_

3) Otros (Especificar): \_\_\_\_\_