

**UNIVERSIDAD RICARDO PALMA  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
MANUEL HUAMÁN GUERRERO**



**Asociación entre zonas altitudinales de  
residencia y gastritis en pacientes  
ambulatorios del Perú**

Presentado por el bachiller  
**Dante Manuel Quiñones Laveriano**

Para optar el título profesional de Médico Cirujano

Asesor:  
Dr. José Lozano Gutiérrez

Lima – Perú

- 2018 -

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi asesor el Dr. Lozano por su apoyo para la realización de esta tesis y durante la carrera y su compromiso con fomentar la investigación.

Al Dr. Christian Mejía, quien me brindó su apoyo absoluto siempre.

Al Dr. Jhony de la Cruz, un excelente investigador y motivador.

A mis amigos y familia, quienes me brindaron su apoyo y amor incondicional.

.

*DEDICATORIA*

*A mi padre, mi inspiración, pilar de mi  
formación, mi ejemplo de vida.*

## RESUMEN

**Antecedentes:** La gastritis es una de las enfermedades más comunes en la población. Existen diversos factores que influyen en su aparición; sin embargo, no se ha estudiado a profundidad el efecto de la altura. **Objetivos:** Determinar la asociación entre la zona altitudinal de residencia y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú. **Métodos:** Estudio observacional, analítico y de corte transversal. Se realizó a través del análisis secundario de datos. La variable dependiente fue la gastritis, tomada de la referencia dada por el mismo paciente siempre y cuando el diagnóstico lo haya hecho un médico; las variables independientes fueron zona altitudinal de residencia (divida en sin altitud, altitud intermedia, elevada y muy elevada), edad, sexo y tiempo viviendo en altura. Se realizaron modelos lineales generalizados y se consideró significativo el valor  $p$  menor a 0,05. **Resultados:** De los 5280 pacientes estudiados, un 64,53 % fueron del sexo femenino; la mediana de la edad fue de 43 años. La prevalencia global de gastritis fue 10.47 %. Hubo asociación con gastritis y altura de residencia a nivel intermedio, elevado, más no muy elevado; con un PR ajustado (IC95%) de 1.52 (1.03-2.23); 2.01 (1.55-2.60) y 1.12 (0.84-1.48), respectivamente. **Discusión:** Se ha encontrado una asociación significativa entre gastritis y altitud intermedia y elevada, más no muy elevada, esto podría explicarse por variables socioeconómicas no medidas en el estudio.

**Palabras claves:** Altitud, Hipoxia, Gastritis, Mucosa Gástrica (Fuente: DeCS BIREME)

## ABSTRACT

**Background:** Gastritis is one of the most common diseases in the population. There are several factors that influence its appearance; however, the effect of high altitude has not been studied thoroughly. **Aim:** Determine the association between the altitudinal zone of residence and gastritis in outpatients of Peru. **Methods:** Observational, analytical and cross-sectional study. It was done through secondary data analysis. The dependent variable was gastritis, taken from the reference given by the patient as long as the diagnosis was made by a doctor; the independent variables were altitudinal zone of residence (divided into no altitude, intermediate altitude, high and very high), age, sex and time living at altitude. Generalized linear models were used and a  $p$  value less than 0.05 was considered statistically significant. **Results:** Of the 5280 patients studied, 64.53% were female; the median age was 43 years. The overall prevalence of gastritis was 10.47%. There was association with gastritis and altitude of residence at intermediate and high level, but not very high; with an adjusted PR (95% CI) of 1.52 (1.03-2.23); 2.01 (1.55-2.60) and 1.12 (0.84-1.48), respectively. **Discussion:** There was an association between gastritis and intermediate and high altitude, but not with very high altitude. This may be explained by socioeconomic variables not measured in this study.

**Keywords:** Altitude, Hypoxia, Gastritis, Gastric Mucosa (Source: MeSH NLM)

## INTRODUCCIÓN

La investigación en altura es un tema relegado en la agenda científica de nuestro País a pesar de que está demostrado que vivir a gran altura acarrea una gran cantidad de cambios fisiológicos y ha demostrado ser un factor de riesgo para algunas enfermedades, en algunos casos con potencial compromiso de la vida; como el edema agudo de pulmón o el edema cerebral agudo; así como también enfermedades crónicas como el mal crónico de montaña.

Esto hace que la investigación en altura sea una necesidad en nuestro país donde gran parte de nuestra población vive en zonas altitudinales por encima de los 2500 metros sobre el nivel del mar; como sucede en muy pocas partes del mundo.

La investigación en altura se ha centrado principalmente en los efectos sobre el sistema cardiovascular, respiratorio y hematológico; sin embargo, aún existe poca evidencia de su efecto sobre el sistema gastrointestinal; específicamente sobre la gastritis. La gastritis es una patología de importancia para la salud pública en el Perú, pues puede desarrollar patologías de gran mortalidad como el cáncer gástrico, y está determinada en gran medida por la infección por *Helicobacter pylori*, la cual es una bacteria cuya infección depende de las condiciones de salubridad del ambiente.

La presente investigación busca la asociación que hay entre las zonas altitudinales de nuestro país con la gastritis, para de esta forma se pueda entender de mejor manera la distribución de esta importante patología y realizar estrategias para disminuir su prevalencia y sus consecuencias.

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	2
RESUMEN.....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
1.1    DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA.....	8
1.2    FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	10
1.3    LÍNEA DE INVESTIGACIÓN .....	10
1.4    OBJETIVOS: GENERAL Y ESPECÍFICOS .....	10
1.4    JUSTIFICACIÓN.....	11
1.5    DELIMITACIÓN .....	13
1.6    VIABILIDAD.....	13
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	14
2.1    ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	14
2.2    BASES TEÓRICAS .....	25
2.3    DEFINICIONES CONCEPTUALES .....	40
2.4    HIPÓTESIS GENERAL.....	40
2.4    HIPÓTESIS ESPECÍFICAS .....	40
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA .....	41
3.1    DISEÑO.....	41
3.2    POBLACIÓN Y MUESTRA .....	41
3.3    OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	42
3.4    TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS. INSTRUMENTOS .....	44
3.5    TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....	44
3.6    ASPECTOS ÉTICOS.....	44
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	45
4.1    RESULTADOS .....	45
4.2    DISCUSIÓN.....	53
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	56
CONCLUSIONES .....	56
RECOMENDACIONES.....	56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	58
ANEXO.....	64

# CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## 1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

La gastritis, en cualquiera de sus formas, es una de las enfermedades más comunes de los seres humanos<sup>1</sup>. Se estima que más de la mitad de la población mundial tiene esta enfermedad en algún grado, lo que se traduce en que cientos de millones de personas en todo el mundo pueden padecerla<sup>1,2</sup>. La gastritis y las gastropatías son una de las principales causas de morbilidad en todo el mundo y su distribución es variable en cada región conforme se distribuyan sus factores de riesgo; dentro de los cuales se encuentran el consumo de alcohol, tabaco, AINEs, algunas drogas, irritantes gástricos, radiación, cáusticos, y, mucho más determinante, la infección por *Helicobacter pylori* (HP)<sup>1-3</sup>. Se estima que hace 100 años la totalidad de la población mundial, incluso en países desarrollados, tenían la infección por HP; sin embargo su prevalencia fue disminuyendo hasta rondar alrededor del 50% a nivel mundial actualmente, esto debido principalmente a mejoras en la salubridad urbana y los niveles de vida<sup>4,5</sup>. Este descenso se evidenció especialmente en países desarrollados, como lo demuestran algunas poblaciones en Estados Unidos que cuentan con prevalencias de 8%<sup>6</sup>. En continentes como Asia y América Latina, la prevalencia de infección por HP supera en la mayoría de casos el 50%, llegando a cifras del 95% en algunas poblaciones en Cuba<sup>7-9</sup>. Un estudio realizado el 2013 por Porras et al.<sup>10</sup> en Chile, Colombia, Costa Rica, Honduras, México y Nicaragua; encontró prevalencias muy variantes de infección por HP, las cuales iban del 70,1 al 84,7 %; con una meda de 79,4 %. Estas tasas altísimas de infección por HP hacen que se infiera una gran prevalencia de gastritis crónica en nuestra región. Otros tipos de gastritis como las gastritis autoinmunes tampoco son infrecuentes, los pocos estudios realizados al respecto encuentran una prevalencia que ronda el 8 % en una población de las Islas Canarias<sup>11</sup>.

En el Perú, la gastritis crónica es una de las principales causas de consulta médica<sup>3</sup>. Al igual que en los otros países de la región, la infección por HP es el principal determinante de su aparición, cuyas tasas asemejan a la de los países

adyacentes, principalmente por deficientes condiciones sanitarias<sup>10,12</sup>. Los estudios acerca de la prevalencia de HP en nuestra población son escasos, sin embargo, en poblaciones de estratos socioeconómicos bajos puede llegar a superar el 90%<sup>13</sup>. Existen estudios que demuestran que la prevalencia de infección por HP depende del grupo en cuestión, así, presentan una mayor prevalencia de infección por HP los niveles socioeconómicos bajos<sup>14</sup> y la población viviendo a gran altura<sup>12,15</sup>.

Asimismo, además de la infección por HP, existe evidencia de que los problemas gastrointestinales son una afección común en poblaciones que residen o visitan gran altura<sup>16-20</sup>. Estas condiciones van desde alteraciones leves con síntomas autolimitados que caracterizan al mal de montaña agudo, como dispepsia, náuseas o vómitos<sup>21</sup>, o por disminuir la funcionalidad del sistema gastrointestinal, principalmente debido a la exposición aguda a condiciones de hipoxia<sup>17,19</sup>; hasta condiciones graves, como episodios de úlceras gástricas con hemorragias digestivas<sup>22,23</sup> o lesiones malignas de la mucosa gástrica con riesgo de desarrollo de cáncer gástrico<sup>20</sup>, infartos mesentéricos y mayor prevalencia de abdomen agudo debido a vólvulos intestinales<sup>24,25</sup>. La etiopatogenia de estas alteraciones, a la fecha, no está esclarecida del todo; sin embargo, se sabe que están involucradas la exposición a la hipoxia hipobárica crónica<sup>17,26</sup>, la policitemia característica de muchos pacientes que residen a gran altura<sup>27,28</sup>, una mayor producción de ácido clorhídrico por aumento del estímulo vagal<sup>25</sup>, malformaciones adquiridas como el dolicomegacolon andino<sup>17,24</sup>, entre otros<sup>17,29</sup>.

Todos estos factores podrían exacerbar el riesgo de los pobladores de grandes alturas a sufrir gastritis. Sin embargo, no se cuenta con estudios epidemiológicos exhaustivos en este campo debido a las dificultades logísticas que acarrea y también porque no se le ha dado suficiente relevancia al tema<sup>17</sup>. En el Perú, a pesar de tener un gran porcentaje de su población viviendo a gran altura, como pocos países en el mundo; no existen estudios que asocien la prevalencia de gastritis a diferentes pisos altitudinales.

## 1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Existe asociación entre zonas altitudinales de residencia y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú?

## 1.3 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

Las líneas de investigación de la Universidad Ricardo Palma, según acuerdo de Consejo Universitario N°0613-2016, a las que se adhiere el presente trabajo es la siguiente:

Área de conocimiento: Medicina Humana y Enfermería

1. Clínicas médicas, clínico quirúrgico y sus especialidades.

Además, en conformidad con las Prioridades de Investigación del Instituto Nacional de Salud proyectadas para el año 2015-2021, esta investigación se enmarca dentro de los problemas 6 y 9 de los 21 problemas sanitarios de nuestro País:

6. Infecciones Intestinales, debido a que la infección por *Helicobacter Pylori* es el principal factor de riesgo para gastritis.
9. Cáncer gástrico, debido a que la gastritis es un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer gástrico.

De esta manera, es una investigación de tipo II, ya que se encarga de esclarecer el entendimiento de los determinantes o causas del problema de salud como los factores ambientales, sociales, comportamiento y biológicos

## 1.4 OBJETIVOS: GENERAL Y ESPECÍFICOS

### OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la asociación entre zonas altitudinales de residencia y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir las características generales de los pacientes ambulatorios del Perú.
- Determinar la asociación entre el sexo y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.
- Evaluar la asociación entre la edad y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.
- Determinar la asociación entre años viviendo en altura y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.
- Identificar la prevalencia de gastritis en las distintas zonas altitudinales de pacientes ambulatorios del Perú.

### 1.4 JUSTIFICACIÓN

La gastritis es uno de los principales problemas gastrointestinales en nuestro país y es uno de los principales motivos de consulta<sup>3</sup>. Afecta la calidad de vida de la persona, pero más importante, es un factor de riesgo para cáncer gástrico<sup>30-32</sup>; especialmente la gastritis de tipo atrófica asociada a la infección por HP, la cual es la más común<sup>32</sup>. Se ha observado que este tipo de gastritis es la más frecuente encontrada en las poblaciones de gran altura, ya que esta población es también susceptible a una mayor infección por HP<sup>13,15</sup>. Así pues, en el Perú existe una gran cantidad de población que vive en ciudades ubicadas a gran altura, por lo que esta investigación adquiere una relevancia social importante pues, el cáncer gástrico es una de las neoplasias malignas de mayor mortalidad en nuestro país<sup>33</sup>. El cáncer gástrico es potencialmente prevenible, en ese sentido el diagnóstico temprano de lesiones metaplásicas en los casos de gastritis ayudarían a la disminución de los casos de cáncer gástrico y consecuentemente de su mortalidad.

Así también, existen pocas investigaciones sobre las adaptaciones y condiciones gastrointestinales desarrolladas a gran altura, principalmente debido a la dificultad logística que esto acarrea y también por la poca relevancia que se le ha dado al tema hasta el momento<sup>17</sup>. Aun así, las pocas

investigaciones son realizadas principalmente en población que vive en el Tíbet<sup>22,27,28</sup>, los cuales se ha demostrado que tienen un mecanismo de adaptación distinto al que tiene la población andina, con características fisiológicas y socioculturales diferentes<sup>34,35</sup>; por lo que los hallazgos hechos en esa población no necesariamente son extrapolables a la población que vive a gran altura en nuestro País. Esto hace necesario que se hagan estudios locales acerca del comportamiento de las patologías gastrointestinales a gran altura, y la gastritis, como se mencionó anteriormente, es una de las principales patologías gástricas de nuestro País.

Por otro lado, vivir a gran altitud genera también otros cambios en el sistema gastrointestinal, como lesiones en la mucosa gástrica inducidas por la hipoxia crónica que genera un estrés oxidativo en éstas células<sup>22,27</sup>, generando también su inflamación<sup>22</sup>; asimismo, esto se ve exacerbado por la policitemia inducida por la gran altura, la cual hace que haya mayor vascularización de esta mucosa, favoreciendo su inflamación y aumentando el riesgo de sangrado<sup>22,27,28</sup>. Además, también se ha reportado que la hipoxia crónica puede estimular el sistema vagal y aumentar la secreción de ácido clorhídrico<sup>25</sup>, lo cual aumenta el daño de la mucosa gástrica a gran altitud. Esto puede hacer que la prevalencia de gastritis a gran altitud sea mucho mayor de lo que uno podría inferir a partir de las diferencias de infección por HP en estas zonas altitudinales. Lo cual, sin embargo, no ha sido estudiado.

Esto hace que las poblaciones de gran altitud podrían estar expuestas a un factor de riesgo ambiental, además de los otros factores de riesgo ya conocidos para gastritis; lo que haría necesaria su identificación y trabajar en su prevención. Este trabajo servirá de base para futuras investigaciones que puedan explorar las características anatomopatológicas y clínicas de la gastritis relacionada con la altura, en estudios con muestras probabilísticas y otras variables de control.

## **1.5 DELIMITACIÓN**

Los datos fueron recolectados en los pacientes que acudían a consultorio externo de medicina general de los principales hospitales de las siguientes ciudades:

- Ciudad de Lima en el departamento de Lima.
- Ciudad de Iquitos en el departamento de Loreto.
- Ciudades de Chiclayo y Pimentel en el departamento de Lambayeque.
- Ciudad de Piura en el departamento de Piura.
- Ciudad de Huánuco en el departamento de Huánuco.
- Ciudad de Cajamarca en el departamento de Cajamarca.
- Ciudades de Chupaca, Huancayo, Parra de Riego y Sapallanga en el departamento de Huancayo.
- Ciudad de Cusco en el departamento de Cusco.
- Ciudades de Juliaca, Puno, Ananea y La Rinconada en el departamento de Puno.
- Ciudades de Cerro de Pasco, Chaupimarca y Yanacancha en el departamento de Cerro de Pasco.

## **1.6 VIABILIDAD**

Esta investigación es viable ya que se trata de un análisis secundario a una base de datos ya recolectada. Se cuenta con el permiso formal del dueño original de la base de datos.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

- En un estudio titulado “Impairment of the digestive system in high altitude erythrocythemia”, publicado el año 1991 por Zhao GB et al.<sup>36</sup> y realizado en China. Se trabajó con una población de 203 pacientes con eritrocemia a gran altitud (EGA), y se encontró que el 89% presentaban diversos tipos de síntomas del canal alimentario, mientras que estos solo estaban presentes en el 31% de un grupo control. El examen endoscópico reveló que el 44% del grupo EGA tenía úlcera péptica, siendo mucho mayor que el 6% del grupo control. La proporción de úlcera gástrica a duodenal en el grupo EGA fue de 2 a 1. Los pacientes con EGA tuvieron valores más altos de ALT, bilirrubina total, LDH y LDH1, pero valores más bajos de AKP, LDH2, LDH4 y gamma-GT que los controles. La diferencia fue, sin embargo, sin significación estadística. La ecografía en modo B mostró que la incidencia de hepatomegalia y esplenomegalia fue del 24% y 11% respectivamente en el grupo de EGA, mientras que solo fue del 4% y 2% en el grupo de control. Los pacientes con EGA generalmente tenían síntomas del sistema digestivo dos años después del inicio y la incidencia en ese momento era del 67%.
- En un estudio titulado “Ecology of Helicobacter pylori in Peru: Infection rates in coastal, high altitude, and jungle communities”, publicado el año 1992 por Ramirez-Ramos A. et al.<sup>37</sup> y realizado en Perú. Se trabajó con una población de pacientes de clínicas endoscópicas en tres regiones geográficas muy diferentes del Perú (la costa, la Sierra de los Andes y la selva amazónica) en busca de la presencia de infección por HP asociada con gastritis activa y se encontró que las tasas globales de infección por HP fueron altas (80% o más) en las tres zonas y las tasas para los hombres fueron aproximadamente 10% más altas que para las mujeres en la misma zona. Los hombres y las mujeres en las áreas de la Sierra y la selva tuvieron tasas de infección significativamente más altas que aquellos en la costa. No hubo diferencias significativas entre las tres

poblaciones con respecto a la relación entre la infección y el grado de gastritis.

- En un estudio titulado “Algunas características del tracto gastrointestinal del habitante de las grandes alturas del Perú”, publicado el año 1998 por Berrios J. et al.<sup>25</sup> y realizado en Perú. Se trabajó con una población de habitantes de los Andes Peruanos que moran por encima de 3,800 m.s.n.m. y se encontró que existe una gran frecuencia del "dolico megacolon andino", que se acompaña de estreñimiento, distensión abdominal, elevación del hemidiafragma izquierdo evidenciable radiográficamente y alta incidencia del vólvulo, que constituye la primera causa de obstrucción intestinal en la altura, también un débito de secreción ácida gástrica basal mayor que a nivel del mar, con hiperrespuesta a la estimulación; pero alcanzando un débito de secreción gástrica post-estímulo similar al de los individuos del nivel del mar. En la mayor secreción gástrica basal influyó, entre otros factores, la hipertonia vagal inducida por la hipoxia y la hipergastrinemia basal encontrada como característica del individuo de altura. En ellos la secreción gástrica disminuye más tempranamente en relación con la edad y presentan mayor incidencia de úlcera y hemorragia gástrica.
- En un estudio titulado “Estudio de la epidemiología de la infección por el helicobacter pylori en el Perú: 20 años después”, publicado el año 2004 por Ramírez-Ramos A, et al.<sup>12</sup> y realizado en Perú. Se encontró que la prevalencia de la infección por HP en Lima está disminuyendo en personas de nivel socioeconómico medio y alto y continúa estacionaria en personas de bajo nivel socioeconómico. Esta disminución es similar en la población peruana y japonesa en esta ciudad, y está asociada a la disminución de las enfermedades gastrointestinales relacionadas con esta bacteria: úlcera péptica y adenocarcinoma de estómago. La infección es levemente mayor en hombres y se adquiere en edades tempranas de la vida. A través de la contaminación oro-fecal y del agua son probablemente las vías de transmisión más importantes. No hay diferencias en la infección por HP entre las poblaciones de la costa, la

sierra o la selva; y las personas que viven en altitudes elevadas tienen más gastritis crónica atrófica secundaria a la infección por HP que las personas que viven a nivel del mar.

- En un estudio titulado “Severe gastritis in the Peruvian Andes”, publicado el año 2005 por Recavarren Arce S. et al.<sup>38</sup> y realizado en Perú. Se trabajó con una población de 38 pacientes de un hospital en la ciudad andina de La Oroya, Perú, ubicado a 3700 m de altitud, y 40 pacientes de control tomados de la Clínica Comas ubicada en la ciudad de Lima a nivel del mar., y se encontró que en el antro, los pacientes del pueblo andino tenían una mayor prevalencia de lesiones de adherencia linfoidea glandular, centros germinales activos, gastritis atrófica crónica de moderada a grave, metaplasia intestinal y pérdida moderada a grave del total de las glándulas profundas, que los pacientes de la ciudad costera. Además, la gravedad de las lesiones histológicas observadas en el cuerpo gástrico y el cardias fueron significativamente mayor en los pacientes a gran altitud que en los del nivel del mar.
- En un estudio titulado “High-altitude gastrointestinal bleeding: an observation in Qinghai-Tibetan railroad construction workers on Mountain Tanggula”, publicado en el año 2007 por Wu T-Y et al.<sup>22</sup> y realizado en el Tibet. Se trabajó con una población de 13502 trabajadores que construyeron un ferrocarril en la montaña Tanggula que está a 4905 m sobre el nivel del mar y se registró la incidencia de hemorragia gastrointestinal (HGI) en trabajadores a diferentes altitudes. Se encontró que la incidencia global de HGI fue del 0,49% en 13502 trabajadores y ésta incidencia aumentó con el aumento de la altitud. La aparición de los síntomas en la mayoría de los pacientes fue dentro de las tres semanas posteriores a la llegada a gran altitud, entre ellos sangrado manifestado como hematemesis, melena o hematoquezia. El examen endoscópico mostró que las causas de HGI en la altitud incluían gastritis por hemorragia, úlcera gástrica, úlcera duodenal y erosión gástrica. Los estudios experimentales sugieren que la lesión de la mucosa gástrica aguda podría ser inducida por el estrés hipóxico y el frío

y ésta podría ser la patogénesis de la HGI en gran altitud, además aquellos que consumieron grandes cantidades de alcohol, aspirina o dexametasona tenían un mayor riesgo de desarrollar HGI; además las personas que previamente sufrieron de úlcera péptica o policitemia en gran altitud también estaban en riesgo de desarrollar HGI.

- En un estudio titulado “Increased Gastric–End Tidal PCO<sub>2</sub> Gap during Exercise at High Altitude Measured by Gastric Tonometry”, publicado el año 2007 por Martin D. et al.<sup>39</sup> y realizado en Nepal. Se trabajó con una población de 5 voluntarios sanos bien aclimatados, a quienes se los llevo a una expedición de investigación médica al campamento base de Chamlang (5000 m), valle de Hongu, Nepal, usando la tonometría gástrica en reposo y durante el ejercicio submáximo graduado y se encontró que durante el descanso, no hubo aumento en el gradiente medio de PCO<sub>2</sub> a la tasa de trabajo más baja (0.22 vs. 0.18, p 0.10), pero se observó un aumento entre el descanso y la tasa de trabajo más alta (0.22 vs. 0.77, p = 0.04 ) Se llegó a la conclusión de que el ejercicio a gran altitud puede conducir a un gradiente elevado de PCO<sub>2</sub> cuando se realiza la tonometría gástrica, lo que indica perfusión reducida. Esto puede representar una reducción de la perfusión de la mucosa gástrica en estas condiciones.
- En un estudio titulado “Is Screening for and Surveillance of Atrophic Gastritis Advisable?”, publicado el año 2007 por Nardone G. et al.<sup>40</sup> y realizado en Italia. Se encontró que la prevalencia y el patrón de gastritis atrófica crónica varía mucho de un país a otro, siendo la pangastritis mayor y principalmente difusa o localizada en los países con una alta incidencia de cáncer gástrico. El único método disponible para detectar la atrofia gástrica es el examen histopatológico de las muestras endoscópicas, pero no hay consenso sobre el diagnóstico. La secreción gástrica en suero puede ser un marcador de atrofia gástrica, aunque tiene una alta especificidad pero baja sensibilidad. La atrofia gástrica se relaciona principalmente con la infección crónica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Por lo tanto, la única estrategia efectiva para la prevención

del cáncer gástrico es la erradicación de la infección por *H. pylori* para detener la progresión de la atrofia en poblaciones seleccionadas. En conclusión, no hay pruebas suficientes para sugerir la detección y la vigilancia de la gastritis atrófica en la población general; sin embargo, esta estrategia debe aplicarse en países con una alta incidencia de cáncer gástrico.

- En un estudio titulado “Epidemiology and pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection in children”, publicado el año 2007 por Das JC. et al.<sup>41</sup> y realizado en India. Se encontró que *Helicobacter pylori* es uno de los patógenos bacterianos más comunes en humanos. El organismo está asociado con el desarrollo de enfermedades de úlcera péptica, trastornos linfoproliferativos y cáncer gástrico. La residencia en un país en desarrollo, las malas condiciones socioeconómicas y la predisposición genética se consideran factores de riesgo. La prevalencia de la infección es más alta en los países en desarrollo y la reinfección es mayor entre los niños menores de cinco años. Se transmite principalmente por vía feco-oral en países en desarrollo y por vía gastro-oral en países desarrollados. La transmisión de la "infección por contacto cercano" depende del grado de mezcla y la distribución por edades entre individuos susceptibles e infectados. Los factores del huésped y bacterianos con la interacción del ambiente contribuyen a la patogenicidad. El gen asociado a la citotoxina HP (*cagA*), la toxina A vacuoladora (*vacA*) y los factores de adherencia al epitelio gástrico se han relacionado con la patogenicidad potenciada de la bacteria. El polimorfismo genético del huésped de las citoquinas, leyendas relacionadas, receptores y enzimas influyen en la infección por HP.
- En un estudio titulado “Epidemiology of chronic atrophic gastritis: population-based study among 9444 older adults from Germany”, publicado el año 2007 por Weck MN. et al.<sup>42</sup> y realizado en Alemania. Se trabajó con una población de 9444 mujeres y hombres de 50-74 años, en los que se tomaron medidas serológicas de anticuerpos contra el pepsinógeno (PG) I y II y *Helicobacter pylori* y se encontró que con la definición utilizada en el estudio EUROGAST (PG I <25 ng / ml), la

prevalencia de gastritis atrófica crónica aumentó del 4,8% en el grupo de edad del 50-54 al 8,7% en el grupo de edad de 70-74. Una definición alternativa de gastritis atrófica crónica (PG I <70 ng / ml y PG I / PG II <3), utilizada en múltiples estudios de Japón, reveló un mayor aumento con la edad (de 2.7% a 9.1%) y una fuerte asociación con infección por *H. pylori* (razón de posibilidades ajustada: 2.9, intervalo de confianza al 95%: 2.4-3.7). Con ambas definiciones, se observó una fuerte asociación inversa con la acidez estomacal.

- En un estudio titulado “Evaluación histopatológica de gastritis atrófica. Comparación de los sistemas Sidney y OLGA”, publicado el año 2008 por Ramírez-Mendoza P et al.<sup>43</sup> Realizado en México. Se analizaron 120 biopsias gástricas por un grupo de patólogos generales y las clasificaron de acuerdo con el sistema Sidney actualizado. Posteriormente las biopsias fueron revisadas por un segundo patólogo, quien aplicó el sistema OLGA. Se encontró que las manifestaciones clínicas en los pacientes fueron dispepsia (94%), dolor abdominal (50%), reflujo gastroesofágico (30%), sangrado del tubo digestivo alto (24%) y presencia de *Helicobacter pylori* (47.5%). Con el sistema Sidney se hizo diagnóstico de atrofia en cuatro casos y con OLGA en 26, para una concordancia débil entre los sistemas (kappa 0.22,  $p = 0.05$ ). Ellos concluyen que para el diagnóstico de atrofia la concordancia entre los sistemas Sidney y OLGA fue baja.
- En un estudio titulado “*Helicobacter pylori* Infection and Chronic Atrophic Gastritis: Associations According to Severity of Disease”, publicado el año 2009 por Weck MN et al.<sup>44</sup> y realizado en Saarland-Alemania. Se midió el pepsinógeno sérico I y II (como sustitutos de la gastritis atrófica crónica) y anticuerpos contra HP por ELISA en 9444 hombres y mujeres de 50-74 años. La asociación entre HP y gastritis atrófica crónica (definida como pepsinógeno I <70 ng / ml y pepsinógeno I / II-ratio <3) se analizó después de la estratificación de casos de gastritis atrófica crónica por quintiles de pepsinógeno I como marcador indirecto de la gravedad de gastritis atrófica crónica. Dentro de los resultados, la OR

para la asociación entre gastritis atrófica crónica para sólo HP fue de 2.9 (intervalo de confianza del 95%: 2,3-3,6), para la infección de HP éste fue positivo para la presencia de anticuerpos Ig G para la proteína del gen A (CagA) asociada a citotoxinas, un factor de virulencia bien establecido de HP. T. Estas OR oscilaron entre 11 (5.2-22) y 16 (7.7-34) para el quintil de casos con el pepsinógeno I más alto (casos menos graves) a 1.0 (0.7-1.6) y 0.9 (0.5-1.5) para el quintil de casos con el pepsinógeno I más bajo (casos más severos). Concluyendo que hay una asociación muy fuerte entre de HP y gastritis atrófica crónica.

- En un estudio titulado “Chronic atrophic antral gastritis and risk of metaplasia and dysplasia in an area with low prevalence of *Helicobacter pylori*”, publicado el año 2009 por Yeh LY et al.<sup>16</sup> y realizado en Malasia-India. Se analizaron 234 biopsias entre enero de 2006 y diciembre de 2006, tomadas a partir de una endoscopia gastrointestinal alta. Se encontró que 99 tuvieron gastritis crónica atrófica y 135 no lo tuvieron. Se detectaron metaplasia y displasia intestinal en 8 y 6 biopsias de gastritis atrófica, respectivamente, y en 10 y 3 de biopsias de gastritis no atrófica, respectivamente. se detectaron HP en 16 (9 de malasia, 7 de no malasia) biopsias ( $p = 0.024$ ); se detectó metaplasia intestinal en 4 biopsias ( $p = 0.3$ ) y displasia en 5 biopsias ( $p = 0.3$ ). De las 218 biopsias negativas para HP, la metaplasia intestinal se encontró en 14 y la displasia en 4. El riesgo de metaplasia intestinal y displasia se asoció con la presencia de infección por HP ( $p = 0,029$  y  $p < 0,001$  respectivamente). Ellos concluyen en que la metaplasia intestinal y la displasia se asociaron significativamente con la infección por HP.
- En un estudio titulado “Prevalence of *Helicobacter pylori* gastritis at the North of Jordan”, publicado el año 2010 por Abu-Ahmad NM et al.<sup>45</sup>, realizado en Jordania, donde se analizaron muestras histológicas de pacientes con presencia de HP del norte de Jordania. Los estudios histológicos y cultivos revelaron una infección positiva por HP en el 78% de las muestras recolectadas. El diagnóstico clínico mostró que el 21,6% de los pacientes con HP sufrían de gastroduodenitis. El examen

histológico de la mucosa recogida mostró que el 67% de los pacientes con HP positivos tenían gastritis aguda y crónica, mientras que el 18,3% y el 15% de ellos padecían metaplasia y atrofia intestinal, respectivamente. Por lo tanto, la especificidad más alta fue 84% que se observó en los resultados de histología en comparación con la microscopía. Además se encontró que el 58% de las personas infectadas eran hombres y la incidencia más alta se encontró en la edad de 25-35 años. Las bacterias aisladas de HP se encontraron sensibles a la tetraciclina, amoxicilina y claritromicina con un MIC de 0.15, 0.12 y 0.015 µg / ml, respectivamente.

- En un estudio titulado “Gastric ulcers induced by systemic hypoxia”, publicado en el año 2011 por Syam AF et al.<sup>26</sup> realizado en Indonesia; el cual es un estudio experimental en ratas, donde se determinó que la hipoxia sistémica causó úlceras gástricas, y durante el tiempo de exposición a la hipoxia, se produjo un proceso de adaptación en forma de epitelización gástrica en las ratas. Este desarrollo de lesiones gástricas estaba en línea con el patrón de expresión de HSF-1 HIF-1 y HSP-70.
- En un estudio titulado “Factors associated with parietal cell autoantibodies in the general population”, publicado en el año 2012 por Cabrera de León et al.<sup>11</sup> y realizado en las Islas Canarias. Se trabajó con 429 personas inscritas en un estudio de cohortes de la población general de las Islas Canarias, y se encontró que la prevalencia de anticuerpos contra las células parietales (PCA) fue del 7,8% (IC del 95% = 10,3-5,3). Los factores asociados con PCA fueron sexo femenino ( $p = 0.032$ ), resistencia a la insulina ( $p = 0.016$ ), menopausia ( $p = 0.029$ ) y sCD40L ( $p = 0.019$ ). El consumo de alcohol ( $p = 0.006$ ) y el tabaquismo ( $p = 0.005$ ) se asociaron con bajas prevalencias de PCA. Después del ajuste por edad y sexo, se confirmó la asociación con PCA para fumar (OR = 0.1 [0.0-0.9]), consumo de alcohol (OR = 0.3 [0.1-0.9]), resistencia a la insulina (OR = 2.4 [1.1-4.9]), sexo femenino (OR = 2.4 [1.1-5.3]), sCD40L (OR = 3.7 [1.2-11.4]) y la menopausia (OR = 5.3 [1.2-23.3]).

- En un trabajo titulado “Epidemiology of Helicobacter pylori infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701)”, publicado en el año 2013 por Porras C. et al.<sup>10</sup> y realizado en América Latina. Se trabajó con una población de adultos entre 21 a 65 años, utilizando una prueba de aliento con urea (UBT) y fueron entrevistados para evaluar las características socioeconómicas, demográficas y relacionadas con los síntomas. Se encontró que la prevalencia de H. pylori fue del 79.4%, variando de 70.1 a 84.7% entre los siete centros. La prevalencia no difirió según el sexo (mujeres: 78.4, hombres: 80.9,  $p = 0.20$ ) o edad ( $p = 0.08$ ). La positividad de H. pylori aumentó con el aumento del número de hermanos (tendencia  $p < 0,0001$ ). Los participantes con una educación superior a 12 años tenían menos probabilidades de ser UBT-positivos (OR 0,4: 0,3-0,6, en comparación con los participantes con 0-6 años de escolaridad) que los empleados fuera del hogar (OR 0,7: 0,6-1,0). Las probabilidades de infección por H. pylori aumentaron con la presencia de ciertas condiciones de vida durante la infancia, incluyendo haber vivido en un hogar con piso de tierra (OR 1.8: 1.4-2.4), falta de plomería interior (OR 1.3: 1.0-1.8) y hacinamiento (OR 1.4: 1.0-1.8, por tener más de dos personas por habitación). Con respecto a las condiciones actuales del hogar, la convivencia con más de 3 niños en el hogar (OR 1.7: 1.2-2.5) y el hacinamiento (OR 1.8: 1.3-2.3) se asociaron con la infección por H. pylori.
- En un trabajo titulado “Gastric Parietal Cell Antibodies, Helicobacter Pylori Infection, and Chronic Atrophic Gastritis: Evidence from a Large Population-based Study in Germany”, publicado en el año 2013 por Zhang Yet al.<sup>46</sup> y realizado en Alemania. Se trabajó con una población de 9,684 sujetos de 50 a 74 años, y se encontró que la prevalencia general de APCA fue de 19.5%. La prevalencia de anticuerpos contra células parietales (APCA) se asoció fuertemente con gastritis atrófica crónica (CAG), y la asociación fue aumentando con el aumento de la severidad de CAG. Además, la asociación entre APCA y CAG fue aún más fuerte entre los sujetos con HP negativo [odds ratio (OR) = 11.3;

Intervalo de confianza (IC) del 95%: 7,5 a 17,1)] que entre los sujetos con HP (OR = 2,6; IC del 95%: 2,1 a 3,3).

- En un trabajo llamado “Increased Helicobacter pylori-associated gastric cancer risk in the Andean region of Colombia is mediated by spermine oxidase” publicado el 2014 por R Chaturvedi et. al.<sup>47</sup> realizado en Colombia, observó que la activación aberrante del estrés oxidativo inducido por poliaminas es un marcador del riesgo de cáncer gástrico y un objetivo para la quimioprevención.
- En el estudio titulado “Chronic gastritis in China: a national multi-center survey”, publicado el año 2014 por Du Y et al.<sup>48</sup> y realizado en China. Se realizó un estudio nacional multicéntrico donde todos los pacientes de 33 centros (n = 8892) se inscribieron y se sometieron a una endoscopia digestiva alta para la evaluación de los síntomas gastrointestinales. Y se encontró que con la endoscopia, se diagnosticaron 4389, 3760 y 1573 pacientes con gastritis superficial, gastritis erosiva y gastritis atrófica, respectivamente. Después del examen patológico, se encontró que la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal y la displasia fueron prevalentes, que representaron el 25,8%, el 23,6% y el 7,3% de esta población de pacientes. Las características endoscópicas fueron útiles para predecir la atrofia patológica (PLR = 4.78), pero no fue útil para predecir la gastritis erosiva. Los agentes protectores de la mucosa y el PPI fueron los medicamentos más utilizados para la gastritis crónica.
- Un estudio titulado “Atrophic gastritis with high prevalence of Helicobacter pylori is a predominant feature in patients with dyspepsia in a high altitude area”, publicado el 2014 por Sharma et. al.<sup>15</sup> realizado en Leh – Jammu y Kashmir, encontró que de 84 pacientes con síntomas dispépticos, atendiendo al departamento de pacientes ambulatorios del hospital del gobierno local en Leh, la edad media fue de 38,4 años, con un 42% de hombres. Los alimentos indígenas con alto contenido de sal fueron consumidos por el 75% de los pacientes. El dolor epigástrico fue el síntoma más frecuente (en el 96%) y el dolor que irradiaba a la

espalda fue otro síntoma peculiar que se observó en el 49% de los pacientes. El hallazgo predominante en la endoscopia fue la gastritis antral en el 71% de los pacientes. La gastritis nodular se observó en el 18% de los pacientes. *H. pylori* se documentó en el 93% y la histopatología reveló inflamación leve a moderada en el 93% y atrofia de leve a moderada en el 90% de los pacientes. Se observó colonización con bacilos gramnegativos en cultivos de aspirado gástrico / duodenal.

- Un estudio titulado “Endoscopic and histopathological features of Tibetans with high-altitude polycythemia”, publicado el 2016 por Kang Li et. al.<sup>49</sup>. realizado en China, encontró que la policitemia a gran altitud tiene cambios característicos en el tejido morfológico y patológico, que incluyen una obvia alteración de la microcirculación de la mucosa gástrica, una estructura dañada significativamente de la mucosa gástrica y una inflamación grave y diseminada. Este estudio proporciona información básica sobre los efectos de la policitemia a gran altitud en el tracto gastrointestinal superior.
- Un estudio llamado “High Altitude Journeys, Flights and Hypoxia: Any Role for Disease Flares in IBD Patients?” publicado el 2016 por Vavricka et al.<sup>50</sup> realizado en China, concluyeron que los vuelos y estadías en altitudes elevadas de > 2,000 msnm son un factor de riesgo para el aumento de la actividad de la enfermedad en la EII, para evaluar la influencia potencial de la hipoxia en el curso de la EII en un nivel biomolecular y para probar los efectos de la hipoxia en condiciones estandarizadas, iniciamos una investigación prospectiva y controlada tanto en controles sanos como en pacientes con EII en remisión estable de cuales los primeros resultados de este estudio se esperan en el futuro cercano

## 2.2 BASES TEÓRICAS

### Gastritis crónica

La infección por *Helicobacter pylori* (HP) es la causa más común de inflamación crónica del estómago en todo el mundo. La bacteria descubierta por Warren y Marshall en 1982 coloniza alrededor de la mitad de la población mundial. Todos los individuos infectados con HP desarrollan gastritis crónica; el grado de inflamación de la mucosa es el resultado de la interacción de factores de virulencia bacteriana, genes de susceptibilidad del hospedador y factores ambientales. La gastritis predominante en cuerpo, la atrofia gástrica severa y la metaplasia intestinal limitan el riesgo de desarrollar cáncer gástrico como se muestra en grandes cohortes prospectivas<sup>6</sup>.

La gastritis autoinmune (AIG) es otra causa de inflamación crónica del estómago. El término AIG se refiere a una variedad de definiciones tales como gastritis atrófica del cuerpo, anemia perniciosa y Morbus Biermer. La presentación clínica puede ser variable, más típicamente con deficiencia de vitamina B12 y manifestación de anemia perniciosa (AP), pero la deficiencia de hierro también puede ser una consecuencia. En el momento del diagnóstico, la mucosa oxíntica generalmente se transforma y muestra una atrofia glandular severa<sup>6</sup>.

El concepto tradicional de AIG necesita ser revisado debido al papel de la infección por HP en el desarrollo de AIG a través del mimetismo de la bomba de protones de las células parietales ( $H^+ / K^+ -ATPasa$ ). El riesgo de neoplasia neuroendocrina gástrica tipo 1, así como la concurrencia con diversas enfermedades autoinmunes se revisa en este artículo<sup>6</sup>.

Además de la gastritis por HP y AIG, se discuten otras condiciones inflamatorias crónicas de la mucosa gástrica. Incluyen gastritis colagenosa, gastritis linfocítica, M. Menetrier y M. Crohn y son formas raras<sup>6</sup>.

## **Gastritis por HP**

### **Epidemiología**

El reservorio permanente de HP es el estómago humano. La prevalencia local de HP varía mucho del 8% (América del Norte) al 90% (Siberia) según la región geográfica y las condiciones socioeconómicas<sup>6</sup>. Una selección de la prevalencia de HP en la población adulta de diferentes continentes se muestra en la Tabla 1. La bacteria se encuentra en las heces y la cavidad oral de individuos infectados, pero coloniza exclusivamente y persiste en la mucosa gástrica. Desde el amplio uso del tratamiento con antibióticos y la mejora de la higiene en los países industrializados, la prevalencia de la infección por HP en niños y jóvenes disminuye gradualmente, y está por debajo del 10% en los niños de las poblaciones occidentales<sup>6</sup>.

### **Patogénesis**

#### **Factores bacterianos**

HP es un patógeno obligado en el estómago humano. La bacteria posee diversos factores de virulencia que facilitan la supervivencia, la adhesión celular, el daño celular y la evasión de la respuesta inmune.<sup>6</sup> El gen *a* (CagA) asociado a citotoxina de isla de patogenicidad en particular se expresa por un gran número de cepas y se considera un potente inductor de inflamación. El gen CagA exhibe fuertes variaciones en diferentes ubicaciones geográficas correlacionadas con la incidencia de cáncer gástrico. Se llamó la atención sobre las variaciones en la secuencia conservada del gen CagA Glu-Pro-Ile – Tyr-Ala (EPIYA). En particular, el número de fosforilaciones de tirosina C parece jugar un papel decisivo en la virulencia, como se revisó en otro capítulo de esta edición. Dos o más motivos de EPIYA C apuntan a un mayor riesgo para el desarrollo de gastritis atrófica y carcinoma gástrico con odds ratio (OR) calculado de 12 y 51, respectivamente<sup>6</sup>.

## **Factores del huésped**

También se ha informado que los factores de susceptibilidad del huésped, como los polimorfismos en los genes que codifican receptores tipo peaje o citoquinas específicas, influyen en la progresión de la gastritis crónica a afecciones pre-neoplásicas y cáncer gástrico. Por ejemplo, se ha demostrado que la concurrencia de la infección con cepas positivas CagA y VacA s1m1 en sujetos con polimorfismo IL-1b-511\*T aumenta 25 veces el riesgo de progresión, de gastritis crónica a cáncer gástrico<sup>6</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica no se recomiendan las pruebas de factores específicos, ya que ninguno puede predecir suficientemente el resultado clínico de la infección. La infiltración de la mucosa gástrica con granulocitos neutrófilos es un sello histopatológico para infección. Esta reacción es una parte esencial de la respuesta inmune contra HP desencadenada por altos niveles de interleuquina 8 (IL-8) producidos por las células epiteliales gástricas después del contacto con la bacteria. La IL-8 atrae a los neutrófilos, que liberan oxirradicales (estallido oxidativo) que conducen al daño celular mientras son tolerados por HP equipado con enzimas para bloquear el estrés oxidativo (catalasa, hidrogenasa). Por otro lado, la infiltración de linfocitos también se observa típicamente, en algunos casos acompañados por la formación de folículos linfoides. Representa la respuesta celular mediada principalmente por una respuesta Th1 y Th17 con secreción de citosinas proinflamatorias tales como IFN-g e IL-17. Se obtuvieron nuevos conocimientos sobre la capacidad de HP para superar la respuesta inmune de por vida del huésped mediante el descubrimiento de una infiltración pronunciada de la mucosa con células T reguladoras inmunosupresoras (T reg). La infiltración de neutrófilos y linfocitos representa la actividad y la cronicidad de la gastritis inducida por HP. La clasificación de estos parámetros de inflamación se realiza de forma estandarizada utilizando una escala visual propuesta en el sistema actualizado de Sydney<sup>6</sup>.

## **Diagnóstico y tratamiento**

Las pruebas invasivas y no invasivas para la infección por HP están disponibles para la práctica clínica. Se pueden utilizar varios métodos invasivos para determinar la presencia de HP: tinción histológica, cultivo, prueba rápida de ureasa y detección molecular mediante PCR, todos los cuales requieren biopsias gástricas obtenidas durante la endoscopia superior. El alto consumo de recursos y la evitación de la endoscopia dan lugar a modalidades de prueba no invasivas para los primeros pasos diagnósticos, como la prueba de aliento con urea (13C - UBT), heces fecales, prueba de antígeno y serología. Un problema esencial es la medicación conjunta con inhibidores de la bomba de protones (IBP), que conduce a resultados falsos negativos en las pruebas invasivas y no invasivas para la infección activa debido a la supresión de la densidad y ureasa de HP durante el tratamiento con IBP. La detección serológica de anticuerpos contra HP se puede utilizar en tales casos; sin embargo, no permite la discriminación entre infección activa o pasada<sup>6</sup>.

Las recomendaciones actuales para el tratamiento clínico y el tratamiento de la infección por HP se han indicado en el informe del IV Consenso de Maastricht / Florencia. El tratamiento de primera línea generalmente es un régimen basado en Claritromicina/PPI combinado con amoxicilina o metronidazol, excepto en áreas con alta resistencia a la claritromicina. Aquí una terapia cuádruple que contenga bismuto sería la primera opción, alternativamente la terapia cuádruple sin bismuto. Después de dos fallas de erradicación, se recomienda obtener un cultivo de HP y evaluar la resistencia a los antibióticos<sup>6</sup>.

## **Gastritis autoinmune**

### **Epidemiología**

Debido a la naturaleza asintomática frecuente de la enfermedad, la prevalencia de AIG en la población general probablemente esté subestimada. Un estudio epidemiológico reciente en Alemania que incluyó a 9,684 sujetos de 50-74 años reveló la presencia de anticuerpos anti-células parietales (PCA) en aproximadamente 20%, junto con una fuerte asociación con la atrofia gástrica determinada por bajos niveles de pepsinógeno I. En otro estudio

epidemiológico sobre la población general en las Islas Canarias, PCA se encontraron en el 8% y en el 10% de las mujeres<sup>6</sup>.

Se ha informado sobre un gran número de pacientes de edad avanzada con anemia perniciosa (PA) no diagnosticada en un estudio prospectivo de los Estados Unidos (n = 729, edad > 60 años), se informó un gran número de pacientes de edad avanzada con anemia perniciosa no diagnosticada (AP). La deficiencia de vitamina B12 y los anticuerpos del factor intrínseco positivo se encontraron en el 1.9% de la población estudiada y en el 4% de las mujeres. Un estudio israelí sugirió un número posiblemente alto de AIG no diagnosticadas en pacientes jóvenes también. Cabe destacar que el 30% de una cohorte de pacientes asintomáticos con PA tenían menos de 40 años. Otro aspecto epidemiológico importante es la asociación frecuente de la gastritis autoinmune con otros trastornos autoinmunes: la prevalencia de AIG en la diabetes mellitus tipo 1 y la enfermedad tiroidea autoinmune es de cinco a diez veces mayor que en la población general<sup>6</sup>.

### **Patogénesis**

Los anticuerpos anti-células parietales (PCA) y los anticuerpos contra el factor intrínseco (IFA) se descubrieron a principios de los años sesenta. Casi 30 años después, la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa se identificó como el antígeno causal, que desencadena la respuesta autoinmune y el progreso de la enfermedad mediante la destrucción consecutiva de las células parietales y la pérdida funcional de la mucosa gástrica oxíntica<sup>6</sup>.

Se supone que durante el recambio epitelial cierta cantidad de proteína H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPasa (el principal componente funcional de las células parietales) es accesible para las células dendríticas en la mucosa gástrica. Cuando se presenta como un antígeno a células T vírgenes, puede aparecer un clon patógeno de células T específicas de antígeno CD4<sup>+</sup> en individuos predispuestos. Se infiltra en la mucosa gástrica y proporciona el estímulo para la respuesta inmune controlada por Th1. Mediante la participación de las células B en el nivel de la mucosa, se inicia y mantiene la producción de auto anticuerpos, un proceso que depende de la presentación del antígeno<sup>6</sup>.

Los mecanismos exactos que ejercen la muerte celular parietal no están claros. Se ha sugerido una posible muerte por apoptosis inducida por ligando Fas basada en la observación de que las células epiteliales gástricas expresan el ligando de Fas en la gastritis autoinmune experimental que posiblemente interactúa con el ligando de Fas en células T infiltrantes. Un proceso similar de pérdida de tejido se ha descrito en otras enfermedades autoinmunes. La reducción de la producción de ácido invoca un exceso reactivo e ineficaz de los niveles de gastrina utilizados como criterio diagnóstico de AIG. Como se necesita un medio ácido para extraer el hierro de las proteínas, la anemia ferropénica causada por la hipoclorhidria puede ser un signo temprano de enfermedad en el 20-37% de los pacientes con AIG. Otro objetivo de la respuesta autoinmune es el factor intrínseco, una proteína esencial para la absorción de vitamina B12 (cobalamina). La deficiencia de vitamina B12 domina el cuadro clínico en pacientes con AP, una condición que probablemente requiere décadas desde el inicio de AIG para desarrollarse<sup>6</sup>.

### **El papel de HP**

El concepto clásico de tres tipos de gastritis (A para autoinmunidad, B para bacteriano y C para químico) discrimina un principio infeccioso de uno autoinmune como causa de inflamación. En un ensayo prospectivo controlado de control de casos de 1991, la infección por HP se informó como un hallazgo raro en el grupo de pacientes con anemia perniciosa. Sin embargo, este concepto se ve desafiado por un creciente cuerpo de literatura que apoya la idea de HP como un desencadenante infeccioso de autoinflamación<sup>6</sup>.

El diagnóstico de HP por histología u otras pruebas de infección activa en la atrofia severa puede ser difícil. Sin embargo, según informes más recientes, HP puede detectarse en la histología hasta en 30% de los pacientes con anemia perniciosa y alrededor de la mitad de ellos por serología. Se observó una proporción aún mayor de pacientes seropositivos para HP (75%) en una cohorte de 150 casos de AIG. Curiosamente, los pacientes con HP negativos tenían 10 años más que el grupo positivo a HP y el 75% tenían anemia perniciosa frente al 12% en el grupo HP positivo. Esta tendencia a la "pérdida" de HP con la edad se demostró aún más claramente en un estudio prospectivo

de Israel que utilizó UBT. Se encontró una alta prevalencia de infección activa por HP (88% positiva) en pacientes muy jóvenes con AIG (edad <20 años), que disminuyó al 13% en los ancianos. Un estudio reciente se centró en pacientes con gastritis atrófica del cuerpo clasificada como HP negativa por histología y serología. Mediante el uso de anticuerpos inmunoblotting contra cagA y / o vacA se revelaron en casi todos los pacientes, lo que sugiere un impacto de HP, incluso si no detectable en la actualidad<sup>6</sup>.

Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que la infección aguda que daña las células epiteliales masivas (en lugar del recambio normal de la mucosa) puede causar la exposición de la H+/K+ ATPasa a las células presentadoras de antígenos, lo que provocará una respuesta autoinmune en individuos susceptibles. Además, los péptidos bacterianos parecen tener secuencias en común con la bomba de protones de las células parietales, que se han descrito como mimetismo molecular. Se aislaron células T CD4+ reactivas tanto a las lipoproteínas HP como a la H+/K+ ATPasa humana a partir de biopsias gástricas de pacientes infectados con AIG. Estos clones de células T reaccionaron a diferentes epítomos (principalmente en la subunidad alfa de la bomba de protones) que los clones, que reaccionaron solo a la bomba de protones. Actualmente, los datos no son suficientes con el fin de establecer un vínculo causal entre la autoinflamación de la mucosa gástrica y HP como agente infeccioso; se necesita más investigación para confirmar estos nuevos aspectos de la fisiopatología de AIG<sup>6</sup>.

### **Riesgo de progresión**

La inflamación crónica en la gastritis autoinmune generalmente progresa a la atrofia de la mucosa oxíntica. En una gran serie de 562 pacientes con AIG, el 90% exhibió atrofia en el cuerpo del estómago y el 80% tuvo una pérdida severa de tejido glandular, parcialmente reemplazada por glándulas metaplásicas en la mitad de estos pacientes. La hiperplasia de células de tipo enterocromafinas (ECL) representa otro hallazgo típico en AIG, que puede ocurrir en forma lineal (41%) o en forma micronodular (25%). La hiperplasia de células ECL se vuelve más frecuente con el grado creciente de atrofia, pero alberga un bajo potencial de transformación neoplásica, es decir, el desarrollo

de tumores gástricos neuroendocrinos de tipo 1 (NET), anteriormente llamado carcinoides. La gravedad de la hiperplasia de células ECL y la presencia de displasia de células ECL se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de NET gástrico. Sin embargo, se observó la ocurrencia concomitante de hiperplasia de células ECL y cáncer gástrico temprano en solo 1% de las 482 muestras resecadas de cáncer gástrico temprano<sup>6</sup>.

Por otro lado, la capacidad de inflamación autoinmune para inducir cáncer gástrico (adenocarcinogénesis) se ha demostrado claramente en un modelo experimental, donde todos los ratones que expresan un clon de células T contra H<sup>+</sup> / K<sup>+</sup> ATPasa desarrollan displasia y neoplasia intraepitelial a la edad de 12 meses. En humanos, un estudio reciente basado en la población de 4.5 millones de hombres en EE. UU. Informó un riesgo relativo (RR) de 3.2 para el desarrollo de cáncer gástrico por AP, lo que sugiere un impacto de AP para la carcinogénesis gástrica. Estudios previos de Dinamarca y Suecia describieron un RR ligeramente inferior de 2,4 y 2,9, respectivamente<sup>6</sup>.

### **Diagnóstico**

A pesar del progreso considerable en la comprensión de la patogénesis y los factores desencadenantes de la inflamación crónica en AIG y AP, no existe un consenso oficial sobre los criterios y definiciones de diagnóstico. En la gastritis autoinmune, el diagnóstico se basa en la gastritis atrófica del cuerpo/fondo gástrico en la histología y la presencia de PCA. AIG puede considerarse una afección precursora de PA y los sujetos no necesitan presentar síntomas; los datos de la literatura sobre la asociación de AIG con PCA son escasos. En una cohorte de 109 pacientes con AIG, 83% fueron positivos para PCA. En otra cohorte de 150 pacientes con gastritis del cuerpo atrófico, el 75% tenía PCA, lo que se correlacionó positivamente con el grado de atrofia. El valor predictivo positivo de PCA para el desarrollo de AIG fue del 25% en un período de seguimiento de 5 años en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune<sup>6</sup>.

La anemia perniciosa se puede definir como una afección de la anemia macrocítica asociada con bajos niveles de cobalamina y gastritis atrófica del cuerpo / fundus asociada con PCA o IFA. La PA y la deficiencia de vitamina

B12 pueden manifestarse con diversos síntomas (debilidad, palpitaciones, parestesias y anomalías neuropsiquiátricas) e incluso una afección crítica. El déficit hematopoyético que se presenta como anemia megaloblástica o pancitopenia junto con diversos síntomas neurológicos también se conoce como Morbus Biermer (un término sinónimo de AP). En la anemia perniciosa PCA e IFA se encontraron en 55 - 90% y 39 - 70% de los pacientes, respectivamente. Los datos longitudinales sugieren una disminución de PCA y un aumento de los niveles de IFA durante un tiempo (mediana de seguimiento de 70 meses). Recientemente, el uso combinado de pruebas para estos anticuerpos usando el método ELISA produjo una sensibilidad del 73% y 100% de especificidad para el diagnóstico de PA (definida por deficiencia de vitamina B12 y anemia macrocítica ) en pacientes con gastritis atrófica del cuerpo<sup>6</sup>.

La histología sola no puede proporcionar un diagnóstico definitivo de gastritis autoinmune, aunque algunos hallazgos pueden ser altamente sugestivos, como un patrón predominante de inflamación crónica, así como cambios atróficos o metaplásicos severos de la mucosa oxíntica. Sin embargo, este último también puede aparecer en las últimas etapas de la infección por HP. La atrofia antral no excluye a AIG, ya que estaba presente en 26% con PA junto con atrofia fúndica, metaplasia intestinal y folículos linfoides en 100%, 43% y 50%, respectivamente. Otro hallazgo común es la hiperplasia de células ECL en las glándulas atróficas. El diagnóstico patológico preciso requiere al menos 4 biopsias no dirigidas del antro y cuerpo transferidos a la unidad de patología en dos contenedores separados y etiquetados. Se puede recomendar un examen endoscópico exhaustivo en el momento del diagnóstico inicial, con muestreo de lesiones visibles y, cuando esté disponible, aumentado con aumento de alta resolución<sup>6</sup>.

### **Tratamiento**

El manejo de AP comprende la sustitución de hierro deficiente y vitamina B12, así como la vigilancia endoscópica para el riesgo de cáncer (cáncer gástrico y NET). El tratamiento de la AP mediante la administración de la dieta hepática fue recompensado con el Premio Nobel en 1934 y se presenta en detalle en la revisión histórica de Okuda. La AP fue una enfermedad con resultado letal

hasta el descubrimiento del tratamiento efectivo por la sustitución parenteral de 1000 mg de vitamina B12. Un análisis Cochrane de dos ensayos controlados aleatorios que compararon la sustitución oral versus la intramuscular concluyó que la administración oral de 1000-2000 mg de vitamina B12 puede lograr una mejoría de la anemia y los síntomas neuropatológicos. La administración oral de vitamina B12 es la vía preferida en pacientes con coagulación comprometida o que requieren tratamiento anticoagulante. Los niveles de hierro y ácido fólico necesitan monitorización y deben excluirse otras causas de anemia macrocítica (es decir, síndrome mielodisplásico) o deficiencia de vitamina B12<sup>6</sup>.

La vigilancia endoscópica es un tema central en AIG y PA. Las recomendaciones actuales están más bien relacionadas con el grado de atrofia y la presencia de lesiones preneoplásicas que con el grado de inflamación crónica en AIG. Las directrices europeas para el tratamiento de las afecciones preneoplásicas y las lesiones en el estómago (MAPS) proponen un período de seguimiento de tres años para los sujetos con atrofia gástrica extensa. Los estudios escandinavos en pacientes con AP sugieren un seguimiento endoscópico de dos a cinco años. Se debate si deben seguirse los pacientes con AIG que se presentan en una etapa temprana con atrofia leve (20% según los datos retrospectivos). HP debe erradicarse si está presente de acuerdo con las directrices de Maastricht IV ya que los pacientes con gastritis predominante de cuerpo tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer gástrico. La gestión de NET derivada de AIG sigue siendo incierta. La resección endoscópica se ha demostrado recientemente para garantizar la supervivencia libre de enfermedad en todos los pacientes con NET gástrica pequeña durante un período de seguimiento de hasta 14 años. Las directrices de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS) sugieren un período de seguimiento de 6 a 12 meses ya que las tasas de recurrencia del 60% después de la resección endoscópica son altas<sup>6</sup>.

### **Otras entidades de gastritis crónica**

El diagnóstico diferencial de la gastritis crónica no infecciosa y no autoinmune comprende entidades raras como la gastritis linfocítica, la gastritis colagenosa y la afectación del tracto gastrointestinal superior por la enfermedad de Crohn. Los datos de literatura consisten principalmente en informes de casos<sup>6</sup>.

### **Gastritis raras**

La gastritis linfocítica se define como 25 linfocitos por 100 células epiteliales con prevalencia informada de menos del 1% de las biopsias endoscópicas. Un estudio de un solo centro sobre la etiología de 103 casos con gastritis linfocítica informó una fuerte asociación con la infección por HP (29%) y la enfermedad celíaca (38%). Sin embargo, un estudio prospectivo controlado de los hallazgos de la mucosa gástrica en pacientes con enfermedad celíaca identificó gastritis linfocítica solo en el 3% de 104 pacientes. Aun así, parece razonable buscar etiologías en pacientes que presentan este raro hallazgo en la histología<sup>6</sup>.

La gastritis por colágeno es una enfermedad extremadamente rara de etiología desconocida y hasta el momento solo se han notificado 330 casos. La condición se define por la presencia de una capa gruesa de colágeno subepitelial en el tracto gastrointestinal que no sea el colágeno tipo IV fisiológico, que conduce a la inflamación crónica de la mucosa gástrica. Se han demostrado pacientes adultos con diarrea acuosa, una asociación con colitis colagenosa. En los niños (principalmente niñas), la enfermedad se manifestó con anemia (71%), dolor abdominal (41%) y gastritis nodular típica en la endoscopia. Los intentos terapéuticos con corticosteroides sistémicos o tópicos fueron solo parcialmente efectivos, también se describió resolución espontánea en algunos casos. En un estudio reciente se ha observado una alta asociación de gastritis eosinofílica y esofagitis eosinofílica en niños. La enfermedad estaba muy asociada con la atopia y respondía a la restricción dietética de los antígenos orales conocidos (leche, soja, trigo) en el 80% de los casos<sup>6</sup>.

## **Gastritis de Crohn**

La enfermedad de Crohn puede afectar prácticamente a todos los órganos del tracto gastrointestinal, incluido el estómago. En un estudio reciente sobre la topografía de las lesiones de la enfermedad de Crohn en el trato GI superior, el estómago se vio afectado en el 73% de los casos, mientras que se detectaron granulomas no caseificantes en un tercio de los pacientes. La afectación del tracto GI superior se describió en el 13% de una gran cohorte de 1000 pacientes con enfermedad de Crohn asociada con la edad <20 años en el momento del diagnóstico y el comportamiento penetrante de la enfermedad. En un estudio sobre 314 pacientes con enfermedad de Crohn, la afectación del tracto GI superior prácticamente no se produjo sin manifestación de la enfermedad en el tracto GI inferior. Sin embargo, los pacientes con lesiones proximales (cavidad oral, estómago y duodeno) eran más jóvenes (media de 19,2 años) y tenían un curso de enfermedad más grave, incluida la cirugía temprana con pérdida de más intestino delgado que los pacientes con enfermedad distal. Los cambios inflamatorios crónicos de la mucosa gástrica específicos para la enfermedad de Crohn siempre indican un patrón de enfermedad más extenso<sup>6</sup>.

## **Síntomas gastrointestinales comunes en gran altitud (GA)**

### **Exposiciones agudas a GA**

La anorexia es, con mucho, la queja más común sobre la exposición aguda a gran altitud. Asociado con náuseas y vómitos, forma parte del complejo de síntomas que constituye el mal agudo de montaña (MAM). Las náuseas y los vómitos se observan en el 81,4% de las personas que padecen el mal de montaña agudo, cuya incidencia se ha visto variar del 16 al 62% en varios estudios. La flatulencia y la dispepsia son otras características comúnmente informadas de la morbilidad gastrointestinal (GI) observada en los viajeros de corta duración a GA. La explicación de estos síntomas es que el gas se expande a medida que uno se mueve a mayores altitudes y la hinchazón abdominal se relaciona con esta propiedad física. Sin embargo, no se ha llevado a cabo ningún estudio científico sobre la fisiopatología de estos síntomas<sup>17</sup>.

### **Habitantes de baja altitud en estadía prolongada en GA**

Las personas que viven en GA por períodos de tiempo más largos se recuperan de los efectos agudos de la exposición a la altitud y se aclimatan. La mayoría de los sistemas fisiológicos optimizan la función y generalmente se asientan los síntomas de la exposición aguda. Sin embargo, se sabe que la anorexia persiste incluso después de que desaparecen los otros signos y síntomas de MAM. La anorexia persistente es común en la estancia a largo plazo de los habitantes de las tierras bajas en altitudes superiores a 5000 msnm. A menudo, acompañan a la pérdida de apetito, la pérdida del gusto y una mayor apreciación de sabores fuertes, aderezos y dulces, a menudo conocidos anecdóticamente como los efectos hedonistas de la GA. Dispepsia, flatulencia, eructos frecuentes, sensación de plenitud y diarrea crónica fueron algunos de los síntomas comunes reportados por los soldados asentados en GA durante más de 2-3 años. Estos son los principales contribuyentes a la pérdida progresiva de peso que se observa en la mayoría de los soldados en GA. La ulceración péptica sintomática se informa comúnmente en los que desarrollan eritrocitemia de altura<sup>17</sup>.

### **Nativos de GA**

Los síntomas gastrointestinales superiores son comunes en los habitantes de las tierras altas tanto en Ladakh como en los Andes peruanos. La hemorragia digestiva alta que se manifiesta como hematemesis o melena también es significativamente más alta en estas poblaciones. Un estudio en nativos peruanos mostró que la incidencia de hemorragia digestiva alta en la población en riesgo era de 9,6 / 10,000 habitantes por año<sup>17</sup>. Anecdóticamente, los residentes de Ladakh tienen una alta incidencia de molestias en el tracto gastrointestinal superior y se cree que tienen una alta incidencia de úlceras pépticas y hemorragia digestiva alta<sup>17</sup>.

### **Fisiología gastrointestinal en el MAM**

El mal agudo de montaña se desarrolla a las pocas horas de la llegada a gran altitud e incluye anorexia, náuseas, vómitos, falta de energía, dolor de cabeza y malestar general. Estos síntomas son prominentes en elevaciones mayores 3000 msnm y afligen a hombres y mujeres sanos. El cambio en el apetito en el

MAM parece estar mediado por alteraciones en las hormonas intestinales como la leptina y/o la colecistoquinina. Los niveles de leptina en dos estudios de campo a una altitud de 4559 msnm encontró que los niveles eran más altos a esta altitud que a nivel del mar y también que eran más altos en pacientes con MAM que en los que no los tenían<sup>17</sup>.

Se descubrió que la exposición aguda a gran altitud está asociada con un retraso en el tiempo de vaciamiento gástrico en humanos y animales. La supresión de la motilidad gástrica, atribuida a los cambios en la actividad vagal, puede inducir una disminución en la velocidad de administración del contenido gástrico, un aumento en el volumen residual gástrico y una distensión de la pared gástrica. Este último puede modular las señales neurohumorales que provienen del estómago, causando una mayor sensación de saciedad y la supresión del comportamiento de alimentación. También es probable que la ingesta forzada de alimentos en un entorno de aumento del volumen gástrico residual pueda desencadenar náuseas o vómitos a gran altura. La tasa de entrega reducida de los contenidos gástricos también puede dar como resultado una disminución en la velocidad de absorción de nutrientes y fluidos, causando fatiga debido a la falta de energía a gran altitud<sup>17</sup>.

Otro factor reportado que contribuye a los síntomas dispépticos o la incomodidad gastrointestinal alta en la exposición aguda a la hipoxia puede ser la reducción en el flujo sanguíneo esplénica y la isquemia resultante de la mucosa gástrica. Una combinación de deshidratación y MAM en una escalada individual en condiciones hipóxicas puede precipitar la isquemia esplénica. La deshidratación en GA no es poco común debido a la ingesta deficiente y la pérdida excesiva de agua. La ingesta deficiente está relacionada con la anorexia y la falta de agua fácilmente disponible en áreas con nieve. La pérdida excesiva de agua puede estar relacionada con el aire seco provocado por el frío extremo que conduce a altos niveles de condensación<sup>17</sup>. La acetazolamida, a menudo utilizada en la profilaxis o el tratamiento de MAM, puede inhibir la excreción de bicarbonato en la mucosa gástrica. Esto reduce la eficacia de la barrera de la mucosa gástrica y contribuye a la gastritis aguda y a la incomodidad aguda del tracto gastrointestinal superior. El dolor de cabeza es el

síntoma más común del MAM y, a menudo, se trata con AINE, como la aspirina, que puede agravar aún más las manifestaciones agudas del tracto gastrointestinal superior<sup>17</sup>.

### **Enfermedad gástrica en GA**

Se observaron hemorragias en la mucosa bucal a altitudes que excedían los 4000 metros hace casi un siglo<sup>17</sup>. Hallazgos similares también se han registrado en las uñas de los habitantes de las tierras altas y en sujetos con la enfermedad de Monge<sup>17</sup>. Los síntomas dispépticos son universales en las personas que viven en áreas de gran altitud. Una causa benigna puede ser la ingesta de té de mantequilla tibetana que contiene grandes cantidades de soda de cocina<sup>17</sup>. Se requiere más trabajo para probar esta asociación. La estancia prolongada en GA se asocia con eritrocitemia. Zhao et al.<sup>36</sup> en una serie de 203 pacientes con eritrocitemia a gran altitud (EGA), el 89% tenía varios tipos de síntomas del canal alimentario, mientras que estos solo estaban presentes en el 31% de los controles. El examen endoscópico reveló que el 44% del grupo EGA tenía úlcera péptica. Por el contrario, solo el 6% del grupo de control tuvo ulceración en la endoscopia. La proporción de úlcera gástrica a duodenal en el grupo EGA fue de 2 a 16. Incluso en momentos en que no se disponía de endoscopia, la úlcera péptica era una de las dolencias comúnmente descritas entre los trabajadores y mineros nacidos y viviendo en los Andes a altitudes entre 3050 y 4880 msnm<sup>17</sup>. La incidencia de la úlcera péptica en soldados indios asentados durante períodos prolongados a gran altitud en el Himalaya se informó inicialmente que era menor que a nivel del mar<sup>17</sup>.

En un estudio del hospital Obrero en La Oroya a 3750 msnm en los Andes peruanos, se observó que la proporción de úlceras gástricas es mayor a gran altura en comparación con las úlceras duodenales<sup>38</sup>. Además, la incidencia de hemorragia por estas úlceras es mucho mayor que a menor altura. Finalmente, la edad de aparición de las úlceras gástricas en los montañeses nativos suele ser temprana. Casi el 48% de los casos se encontraron en la tercera década. Es posible que las hemorragias espontáneas observadas en este estudio fueran en gran parte hemorragias de la mucosa, como se informó mucho más tarde<sup>22,23</sup>.

## 2.3 DEFINICIONES CONCEPTUALES

**Altitud:** Distancia desde el nivel del mar hasta algún lugar geográfico.

**Gastritis:** Inflamación de la mucosa gástrica.

**Edad:** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

**Sexo:** Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.

## 2.4 HIPÓTESIS GENERAL

H<sub>a</sub>: Existe asociación entre zonas altitudinales de residencia y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.

H<sub>0</sub>: No existe asociación entre zonas altitudinales de residencia y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.

## 2.4 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

H<sub>a</sub>: Existe asociación entre el y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.

H<sub>0</sub>: No existe asociación entre el sexo y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.

H<sub>a</sub>: Existe asociación entre la edad y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.

H<sub>0</sub>: No existe asociación entre la edad y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.

H<sub>a</sub>: Existe asociación entre años viviendo en altura y gastritis pacientes ambulatorios del Perú.

H<sub>0</sub>: No existe asociación entre años viviendo en altura y gastritis pacientes ambulatorios del Perú.

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1 DISEÑO**

Se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal a partir de un análisis secundario de datos.

### **3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA**

La población que conforma la base de datos consta de 5615 pacientes adultos que acudieron a distintos consultorios de medicina general de las ciudades de Lima en el departamento de Lima, Iquitos en el departamento de Loreto, Chiclayo y Pimentel en el departamento de Lambayeque, Piura en el departamento de Piura, Huánuco en el departamento de Huánuco, Cajamarca en el departamento de Cajamarca; Chupaca, Huancayo, Parra de Riego y Sapallanga en el departamento de Huancayo, Cusco en el departamento de Cusco; Juliaca, Puno, Ananea y La Rinconada en el departamento de Puno; Cerro de Pasco, Chaupimarca y Yanacancha en el departamento de Cerro de Pasco. El muestreo realizado para la base original fue de tipo por conveniencia y se realizó durante el primer trimestre del año 2015. Una vez aplicados los criterios de inclusión y de exclusión, quedaron como datos válidos 5280 entradas.

#### **Criterios de inclusión**

- Pacientes que tengan completas las variables de estudio.
- Pacientes cuyos diagnósticos referidos hayan sido dados en primera instancia por un médico durante consulta médica.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes mayores de edad.
- Pacientes que tengan valores anómalos en las variables de interés o respuestas incoherentes.

### 3.3 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Categoría o Unidad
Gastritis (Dependiente)	Inflamación de la mucosa gástrica.	Diagnóstico médico referido por el paciente siempre y cuando haya sido dado por un médico durante consulta médica.	Nominal / Dicotómica	Si No
Altitud de residencia	Distancia vertical que existe entre cualquier punto de la Tierra en relación al nivel del mar.	Altitud medida en la municipalidad de la ciudad en la que reside el paciente en cuestión.	De razón / Continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin altitud: 0 a 1500 m.s.n.m.</li> <li>• Altitud intermedia: de 1500 a 2500 m.s.n.m.</li> <li>• Altitud elevada: de 2500 a 3500 m.s.n.m.</li> <li>• Altitud muy elevada: de 3500 a 5800 m.s.n.m.</li> </ul>
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Años de vida cumplidos referidos por el paciente.	De razón / Continua	Años

Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Sexo referido por el paciente	Nominal / Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>
Años viviendo en altura	Tiempo en que el paciente vivió en zona de altura.	Años que el paciente refiere haber residido en su ciudad siempre y cuando ésta se encuentre a más de 1500 m.s.n.m. En caso de vivir toda su vida en zona sin altura se considera "0".	De razón / Continua	Años

### 3.4 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS. INSTRUMENTOS

Se trabajaron con las variables recogidas previamente en una base de datos originalmente diseñada para otro estudio, cuyos resultados fueron publicados<sup>51</sup>. Se le solicitó el permiso al investigador principal para el uso de esta base de datos, el cual fue concedido (anexo X). Los datos fueron obtenidos de las encuestas realizadas a pacientes que acudieron a distintos consultorios de los principales hospitales de 11 ciudades del Perú, la cual se encuentra en el **Anexo 1**.

### 3.5 TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Los datos fueron procesados estadísticamente en el programa Stata versión 11,1 (Stata Corp, Texas, USA). Para la descripción de las variables numéricas se determinó su normalidad con la prueba estadística Shapiro Wilk, debido a esto se las describió con la mediana y los rangos intercuartílicos. Para la descripción de las variables categóricas se usó las frecuencias y porcentajes.

Para el análisis bivariado se realizó la prueba de U de Mann Withney para el análisis de la edad y los años viviendo en altura, ambas con distribución no normal calculada con la prueba de Shapiro Wilk, con la variable dependiente y el chi cuadrado para la asociación entre el sexo y la variable dependiente. También se hallaron las razones de prevalencias crudas (RPc) y ajustadas (RPa), así como los intervalos de confianza al 95% (IC95%), para todo esto se usó los modelos lineales generalizados, usando familia Poisson y la función de enlace log. Se consideró un nivel de confianza del 95%, así como a los valores  $p < 0,05$  como estadísticamente significativos.

### 3.6 ASPECTOS ÉTICOS

La investigación original cuenta con la aprobación del Comité de ética del Hospital Nacional San Bartolomé y el Hospital Regional de Lambayeque, los cuales cumplen las regulaciones vigentes del Instituto Nacional de Salud (INS). Se contó con la autorización del grupo de investigación primario, respetando la confidencialidad de los datos.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1 RESULTADOS

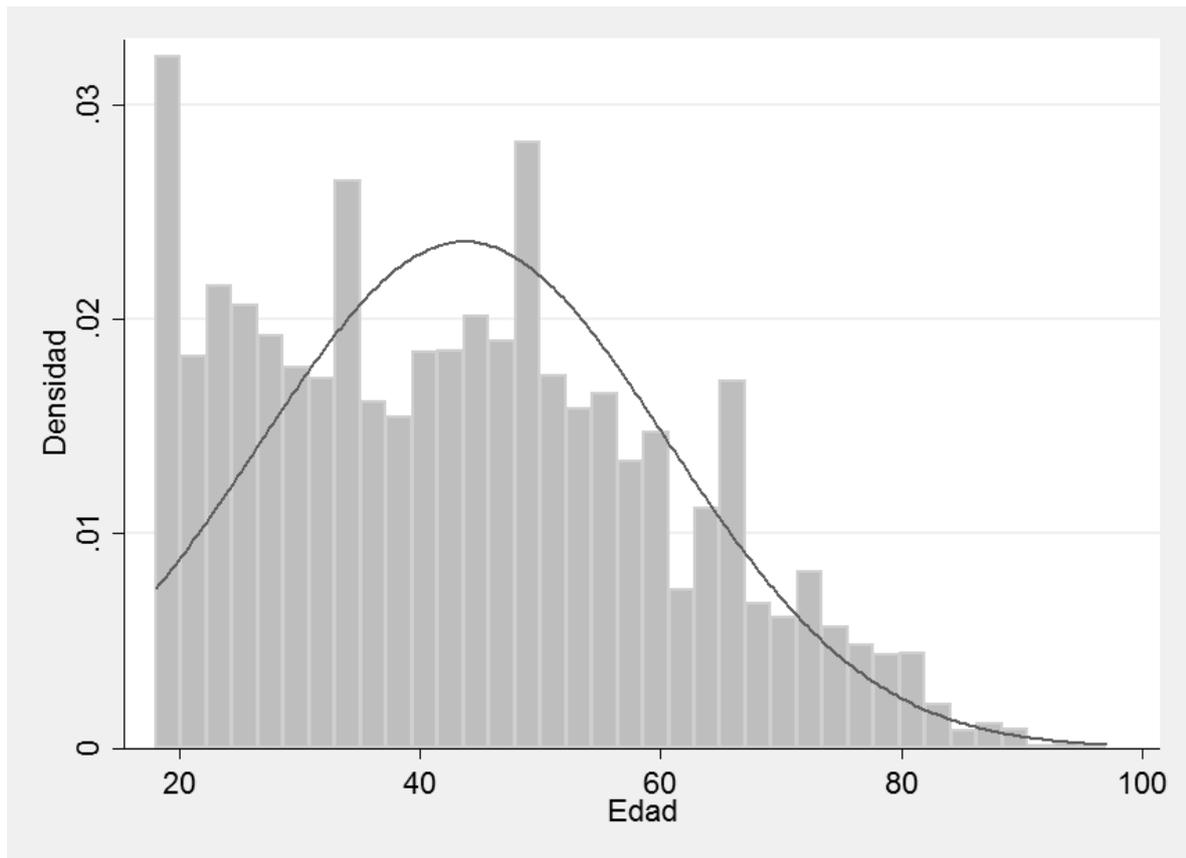
**Tabla 1.** Características generales de los pacientes ambulatorios en estudio

<b>Variable</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Edad*</b>	43	29-55
<b>Sexo</b>		
<b>Masculino</b>	1873	35,47
<b>Femenino</b>	3407	64,53
<b>Años viviendo en altura*</b>	19	0.003-35

\* Mediana y rango intercuartílico

Fuente: Elaboración propia

En la Tabla 1 se observan las características generales de la población estudiada. Se puede apreciar que la mediana de la edad es de 43 años, con un rango intercuartílico de 29 y 55 años. El sexo femenino representa el 64,53% (3407) y el sexo masculino el 35,47% (1873). La mediana de los años viviendo en altura de los pacientes ambulatorios es de 19 años y el rango intercuartílico es de 0.003 y 35 años.



**Gráfico 1.** Histograma de la edad de los pacientes ambulatorios en estudio

En el Grafico 1, observamos el histograma de la edad de los pacientes ambulatorios la edad minina es de 18 años y la máxima de 97 años. A su vez observamos que el histograma tiene una distribución no normal lo cual es corroborado con la prueba de Shapiro Wilk.

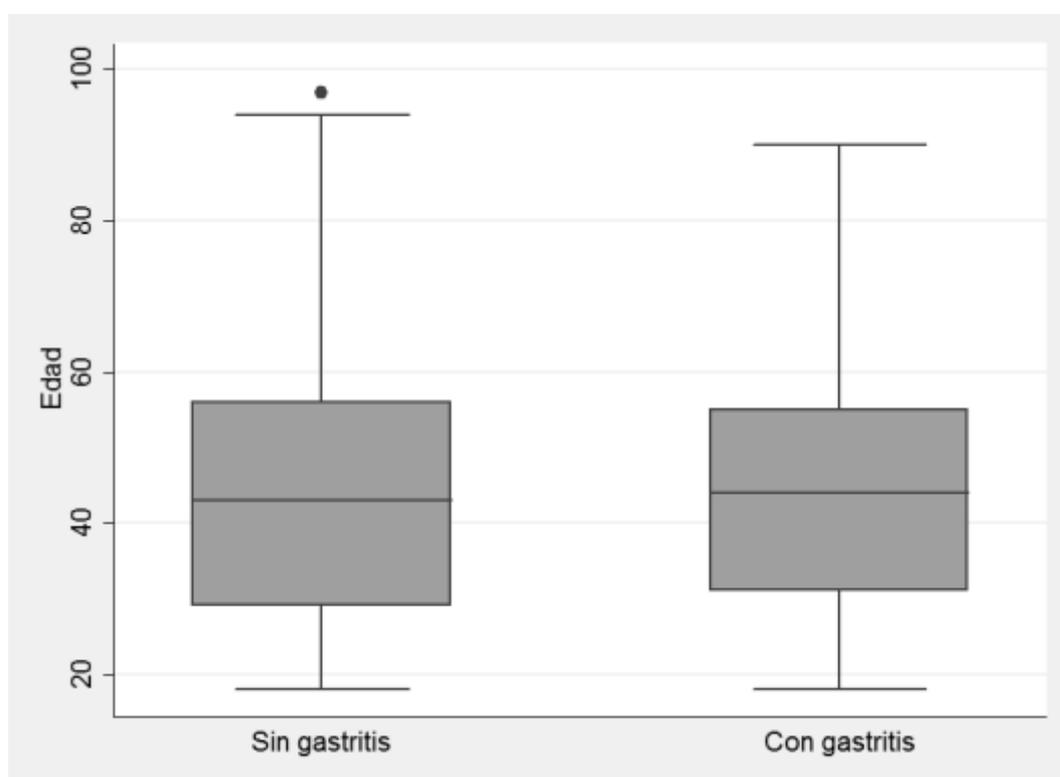
**Tabla 2.** Distribución de la altitud de residencia de los pacientes ambulatorios en estudio

<b>Altitud</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>
<b>Sin altitud</b>	1292	24,47
<b>Altitud intermedia (1500-2500msnm)</b>	295	5,59
<b>Altitud elevada (2500-3500msnm)</b>	1950	36,93
<b>Altitud muy elevada (3500-5800msnm)</b>	1743	33,01
<b>Total</b>	5280	100

En la Tabla 2 observamos la distribución de los pacientes según las zonas altitudinales, se observa que el 24,47 % de los pacientes vivían en una zona sin altitud; el 5,59 % de los pacientes vivían a una altitud intermedia; 36,93 % de los pacientes vivían a una altitud elevada y 33,01 % de los pacientes vivía a una altitud muy elevada.

**Tabla 3.** Análisis bivariado de la edad y gastritis de los pacientes ambulatorios en estudio

	Sin gastritis	Con gastritis	Valor p
<b>Media</b>	43,58	44,26	
<b>Desviación estándar</b>	17,01	15,95	
<b>Mediana</b>	43	44	0,201
<b>Rango intercuartílico</b>	29-56	31-55	

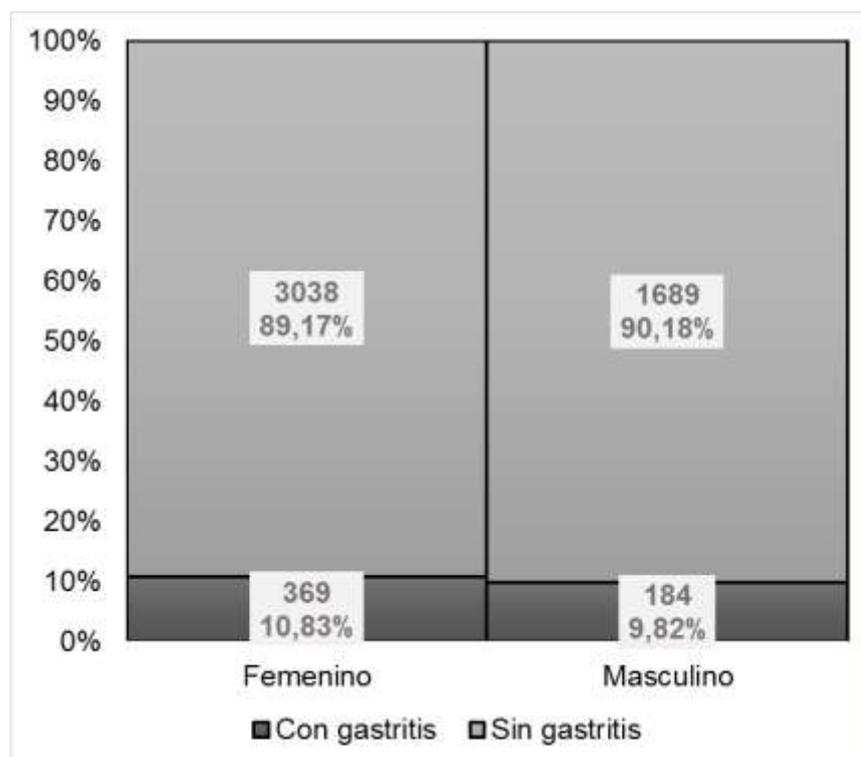


**Gráfico 2.** Edad según gastritis de los pacientes ambulatorios en estudio

En la Tabla 3, observamos que la edad media de los pacientes ambulatorios que tienen gastritis es 44,26 años, la desviación estándar es de 15,95 años, la mediana de 44 años y el rango intercuartílico de 31 a 55 años, a diferencia de los que no tienen gastritis que tiene una media de 43,58 años, una desviación estándar de 17,01 años, la mediana de 43 años y el rango intercuartílico de 29 a 56 años. Siendo esta relación no significativa estadísticamente. La diferencia de medianas y de rangos intercuartílicos se puede apreciar en el gráfico 2.

**Tabla 4.** Análisis bivariado de la variable sexo y gastritis de los pacientes ambulatorios en estudio

	Sin gastritis	Con gastritis	Total	Valor p
<b>Masculino</b>	1689 (90,18 %)	184 (9,82%)	1873	0,253
<b>Femenino</b>	3038 (89,17 %)	369 (10,83%)	3407	
<b>Total</b>	4727 (89,53%)	553 (10,47%)	5280	



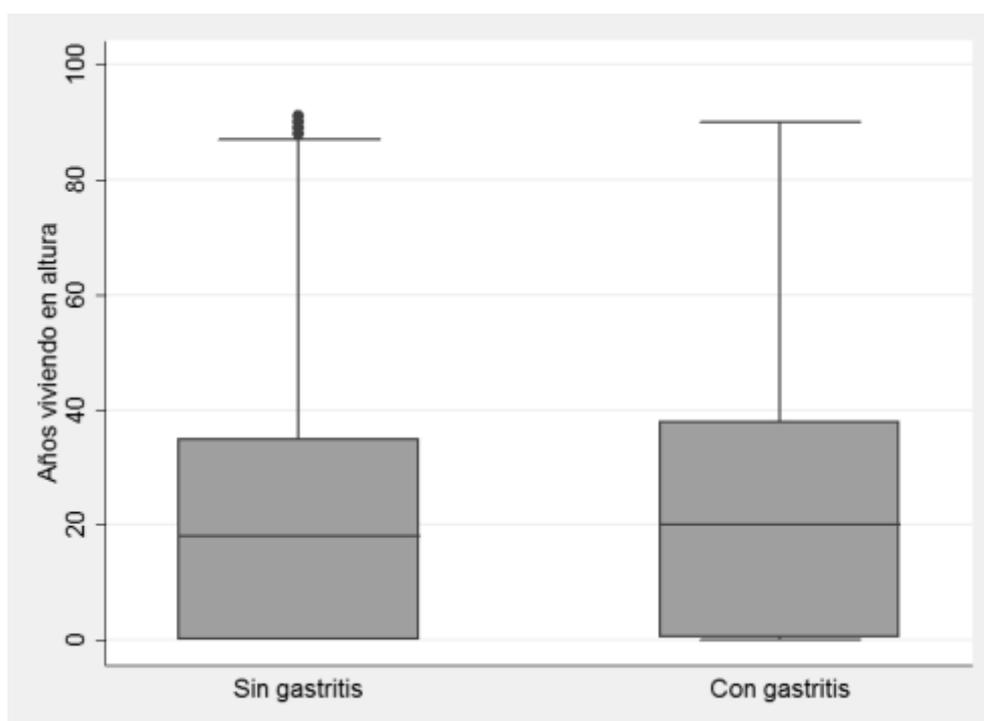
**Gráfico 3.** Distribución del sexo según gastritis de los pacientes ambulatorios en estudio

En la Tabla 4 y el gráfico 3 observamos que del total de pacientes ambulatorios que tienen gastritis (553), el 10.83% (369) son del sexo femenino y 9.82% (184) son del sexo masculino, siendo esta diferencia de proporciones no significativa estadísticamente.

**Tabla 5.** Análisis bivariado de los años viviendo en altura y gastritis de los pacientes ambulatorios en estudio

Años viviendo en altura	Sin gastritis	Con gastritis	Valor p*
<b>Media</b>	20,68	22,61	
<b>Desviación estándar</b>	20,90	20,09	
<b>Mediana</b>	18	20	0,002
<b>Rango intercuartílico</b>	0-35	0,5-38	

\* Prueba de U de Mann Withney



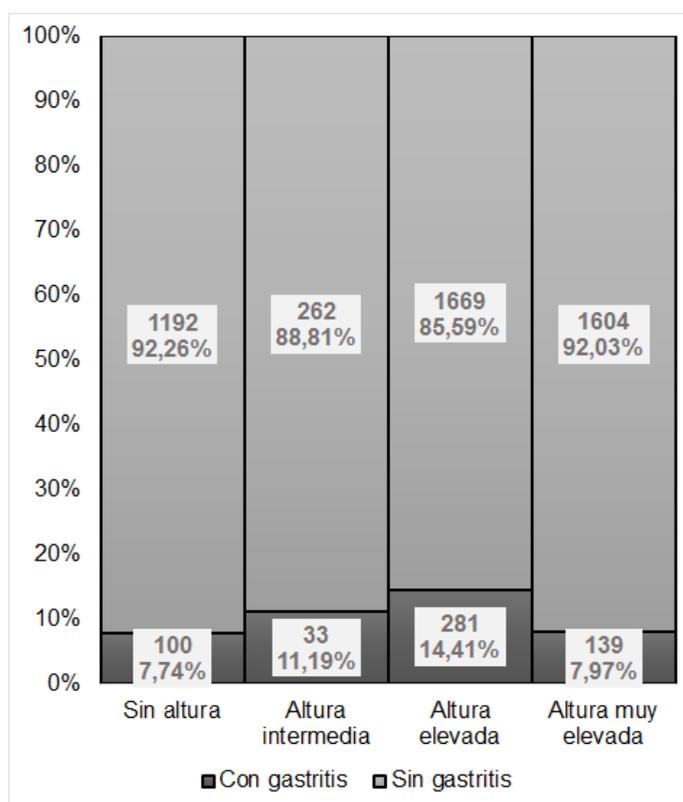
**Gráfico 4.** Años viviendo en altura según gastritis de los pacientes ambulatorios en estudio

En la Tabla 5 observamos que, la mediana es de 20 años y el rango intercuartílico es de 0,5 a 38 años, a diferencia de la mediana es de 18 años y el rango intercuartílico es de 0 a 35 años. Siendo esta una relación estadísticamente

significativa. La diferencia de medianas y de rangos intercuartílicos se puede apreciar en el gráfico 4.

**Tabla 6.** Análisis bivariado de la altura de residencia y gastritis de los pacientes ambulatorios en estudio

Altura de residencia	Sin gastritis	Con gastritis	Total
Sin altitud	1192 (92,26%)	100 (7,74%)	1292
Altitud intermedia (1500-2500 msnm)	262 (88,81%)	33 (11,19%)	295
Altitud elevada (2500-3500 msnm)	1669 (85,59%)	281 (14,41%)	1950
Altitud muy elevada (3500-5800 msnm)	1604 (92,03%)	139 (7,97%)	1743
<b>Total</b>	<b>4727 (89,53%)</b>	<b>553 (10,47%)</b>	<b>5280</b>



**Gráfico 5.** Distribución de la prevalencia de gastritis según las distintas zonas altitudinales de los pacientes ambulatorios en estudio

En la tabla 6 y el gráfico 5 observamos que, en zona sin altitud, un 7,74% tiene gastritis, en zona de altitud intermedia, el 11,19% tiene gastritis, en zona de altitud elevada, el 14,41 % tiene gastritis y en zona de altitud muy elevada, el 7,97 % tiene gastritis.

**Tabla 7.** Razones de prevalencia crudos y ajustados de los factores asociados a gastritis de los pacientes ambulatorios en estudio

Variables	Valor <i>p</i>	Bivariado		Multivariado		
		RPc	IC 95%	Valor <i>p</i>	RPa	IC 95%
<b>Edad</b>	0,373	1,02	0,99-1,01	0,374	1,02	0,99-1,1
<b>Sexo (referencia: masculino)</b>						
<b>Femenino</b>	0,254	1,10	0,93-1,30	0,314	1,09	0,92-1,29
<b>Años viviendo en altura</b>	0,039	1,03	1,01-1,07	0,312	0,99	0,99-1,02
<b>Altitud (referencia: Sin altitud)</b>						
<b>Altitud intermedia (1500-2500 msnm)</b>	0,053	1,44	0,99-2,09	0,033	1,52	1,03-2,23
<b>Altitud elevada (2500-3500 msnm)</b>	<0,001	1,86	1,49-2,31	<0,001	2,01	1,55-2,60
<b>Altitud muy elevada (3500-5800 msnm)</b>	0,812	1,03	0,81-1,31	0,428	1,12	0,84-1,48

En la tabla 7 podemos observar las razones de prevalencia crudas y ajustadas. Se observa que sólo hubo asociación significativa entre el diagnóstico de gastritis con la altitud intermedia y elevada, mas no, muy elevada.

## 4.2 DISCUSIÓN

Se ha encontrado que la prevalencia de gastritis en zonas de altitud intermedia y elevada fue superior a la zona sin altitud, no siendo así para la zona de altitud muy elevada. Esto se debe a que algunas ciudades ubicadas a esta altitud, como lo son Puno y Juliaca tuvieron una prevalencia de gastritis por debajo de lo encontrado en otras ciudades ubicadas en la misma zona altitudinal. Esto se podría explicar debido al tipo de recolección de datos, en la que no se hizo una selección probabilística, pudiendo haber un sesgo en los datos de prevalencia de esta zona altitudinal. Otra razón que podría explicar esta inconsistencia podría ser algún factor no medido que influya en la aparición de gastritis, como la tasa de infección por HP que depende de los factores socioeconómicos, sanitarios y de salubridad, los cuales no fueron medidos en el presente estudio. Aun así, se observó que hubo un mayor reporte de gastritis por parte de los pacientes en las zonas de altitud intermedia y elevada. Este es el primer estudio que reporta diferencias entre la prevalencia de gastritis en distintas zonas altitudinales. Este resultado concuerda con lo encontrado por la mayoría de antecedentes reportados, en los que se observa que a vivir en mayor altura existe una mayor tasa de infección por HP, el cual es el principal factor de riesgo para gastritis<sup>13,14</sup>. Asimismo, este no es el único factor de riesgo para gastritis encontrado a gran altitud, existen estudios que indican que a gran altitud la hipoxia sistémica puede ocasionar una disminución del flujo sanguíneo en la mucosa gástrica, derivando en isquemia y la posterior destrucción de su revestimiento.<sup>26, 52</sup> En el estudio de Galván Meza et al.<sup>53</sup>, en Huancayo encontraron que a 3280 msnm, el 32.5% de los pacientes tenía úlcera duodenal (32.5%) o úlcera gástrica (25%) en forma simultánea a la gastritis, localizado más frecuente en el antro (86.9%), seguida por el cuerpo (69.8%) y el fondo (63.3%). Otros mecanismos por los que la altitud puede lesionar la mucosa gástrica es la policitemia, pues se ha estudiado que en habitantes de gran altura tibetanos con policitemia inducida por altitud, se hallaron cambios patológicos en la mucosa gástrica sugerentes de apoptosis<sup>27</sup>. Así también, Li et al.<sup>28</sup> encontró que en los pacientes con policitemia inducida por altura, la mucosa gástrica tenía mayor prevalencia de infección por HP, asimismo, se ha descrito que en los pacientes que viven a gran altura en lo andes existe una mayor producción de ácido clorhídrico, debido a un estímulo vagal ocasionado por la hipoxia crónica<sup>25</sup>. Todos estos factores pueden ser los responsables de que

haya una mayor prevalencia reportada de gastritis en las zonas altitudinales intermedia y elevada.

No se halló asociación de la gastritis con la edad. Esto podría deberse a que, en los estudios epidemiológicos tampoco existe relación entre la infección por HP con la edad, principalmente en países en vías de desarrollo. Un estudio realizado por Porras et al.<sup>10</sup> en varios países de América Latina encontró prevalencias de infección de HP elevadas sin que estas se diferencien según grupos etarios. Esto es porque la infección por HP se adquiere principalmente durante la niñez y esta estrechamente relacionada a la salubridad y las condiciones socioeconómicas, sobre todo en países en vías de desarrollo donde la principal vía de contagio es la oral fecal; esto hace que las nuevas generaciones, al vivir en las mismas condiciones de deficiente salubridad, tengan iguales prevalencias de infección por HP que las generaciones más grandes. A diferencia de los resultados reportados en países desarrollados con mejores condiciones de salubridad, en la que la infección por HP en pacientes jóvenes es significativamente menor que en los pacientes ancianos<sup>40,42</sup>; debido a que estas personas jóvenes pudieron aprovechar la mejora de las condiciones sanitarias y estuvieron menos expuestos a la infección por esta bacteria, lo cual ha hecho que la prevalencia de esta infección disminuya significativamente en los grupos etarios más jóvenes.

No hubo asociación de la gastritis con el sexo. Esto, concuerda con lo encontrado en un estudio en China<sup>48</sup>, donde la prevalencia de gastritis no estuvo asociada al sexo; así también, en un estudio en Alemania<sup>42</sup> se encontró que hubo mayor prevalencia de gastritis en pacientes de mayor edad y que tengan infección por HP, pero no se encontró asociación con el sexo. Esto probablemente se deba a que las infecciones por HP, que es el principal factor de riesgo para gastritis, tampoco están relacionadas al sexo; un estudio realizado en nuestro país, encontró que la tasas de infección por HP en varones era 10% mayor que lo encontrado en mujeres, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa<sup>14</sup>. La gastritis afecta a ambos sexos por igual y está más relacionada a los hábitos alimenticios, consumo de drogas, condiciones ambientales y genéticas.

La prevalencias de gastritis encontrada en las distintas zonas altitudinales fueron diferentes a las encontradas en otros estudios. Por ejemplo, en un estudio realizado en China<sup>48</sup> en el año 2014 encontró una prevalencia general de gastritis diagnosticada a través de endoscopia de 25,8 %. Otro estudio hecho en Alemania<sup>42</sup> en el año 2007, encontró más bien una prevalencia de gastritis diagnosticada a través del dosaje de pepsinógeno en sangre del 8,7 % en la población mayor de 70 años. Esto podría evidenciar una subestimación de la prevalencia de gastritis en nuestra población, cuyos valores son mas cercanos al estudio encontrado en Alemania a pesar de la diferencia abismal en los factores de riesgo presentes en cada país, lo cual se debe a que muchos casos de gastritis no son sintomáticos<sup>2</sup>, y al endoscopia digestiva alta se hace cuando hay sospecha de alguna enfermedad gastrointestinal, por lo que muchos pacientes que dijeron no haber sido diagnosticados de gastritis, en algunos casos, es probable que lo tengan pero no hayan sido diagnosticados ya que no han presentado síntomas.

Las limitaciones del presente estudio fueron principalmente la ausencia del reporte de endoscopia por el cual fueron diagnosticados con gastritis los pacientes que asi fueron considerados, al ser una base de datos secundaria, se hizo un filtro de los pacientes que mencionaban haber sido diagnosticado de gastritis, quienes fueron considerados como tales siempre y cuando se haya hecho este diagnóstico por un médico durante alguna consulta médica. Otra limitación fue el muestreo no probabilístico, lo cual impide extrapolar estos resultados a la población general. Sin embargo, estos resultados son útiles debido a que se trata de una amplia muestra con gran potencia estadística y los resultados hallados exhortan a que se hagan más estudios en gran altitud sobre este importante tema usando un método de diagnóstico de gastritis adecuado.

# CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## CONCLUSIONES

- Existe asociación entre gastritis con la zona con altitud intermedia y elevada, más no altitud muy elevada, en pacientes ambulatorios del Perú.
- La mediana de la edad de los pacientes evaluados fue 43 años, el rango intercuartílico de 29 a 55 años; el sexo más frecuente fue el femenino que represento el 64,53 %.
- No existe asociación entre el sexo y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.
- No existe asociación entre la edad y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.
- No existe asociación entre años viviendo en altura y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.
- La prevalencia de gastritis en zona sin altitud, altitudinal intermedia, elevada y muy elevada fue de 7,74%, 11,19%, 14,41 % y 7,97 %; respectivamente.

## RECOMENDACIONES

- Se recomienda hacer más estudios con respecto a las lesiones que la exposición a gran altura puede causar en la mucosa gástrica. Principalmente que usen un método diagnóstico adecuado para estas lesiones, la recomendada por los investigadores de este estudio es la endoscopia digestiva alta y un cuestionario sobre intensidad de síntomas.

- Se recomienda trabajar en estudios con población de muestreo probabilístico, ya que las muestras no probabilísticas podrían tener un sesgo de selección y subestimar o sobrestimar las prevalencias en la que cuales se trata de hallar una asociación.
- Se recomienda hacer estudios en mayor población de la selva para determinar si son los factores sociales y económicos los que influyen en la asociación de gastritis y altura o son factores relacionados directamente con los efectos de la altura en el organismo.
- Se recomienda realizar estudios en la población del altiplano, para determinar si en efecto esta población tiene una menor prevalencia de gastritis que otras poblaciones y, de ser así, qué factores estarían actuando como factores de protección.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sipponen P, Maaros H-I. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 3 de junio de 2015;50(6):657-67.
2. Angós R. Gastritis. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 1 de febrero de 2016;12(2):66-73.
3. Valdivia Roldán M. Gastritis y gastropatías. *Rev Gastroenterol Perú*. enero de 2011;31(1):38-48.
4. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 1 de septiembre de 2014;19:1-5.
5. Łaszewicz W, Iwańczak F, Iwańczak B. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Polish children and adults depending on socioeconomic status and living conditions. *Adv Med Sci*. 1 de marzo de 2014;59(1):147-50.
6. Varbanova M, Frauenschläger K, Malfertheiner P. Chronic gastritis – An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 de diciembre de 2014;28(6):1031-42.
7. Fernández Travieso JC. Incidencia actual de la gastritis: una breve revisión. *Rev CENIC Cienc Biológicas*. 2014;45(1):10-7.
8. Llanes R, Soria C, Nagashima S, Kobayashi N, Gala A, Guzmán D, et al. Phenotypic and Genetic Characterization of Antimicrobial Profiles of *Helicobacter pylori* Strains in Cuba. *J Health Popul Nutr*. abril de 2010;28(2):124-9.
9. Torres LE, Melián K, Moreno A, Alonso J, Sabatier CA, Hernández M, et al. Prevalence of *vacA*, *cagA* and *babA2* genes in Cuban *Helicobacter pylori* isolates. *World J Gastroenterol WJG*. 14 de enero de 2009;15(2):204-10.
10. Porras C, Nodora J, Sexton R, Ferreccio C, Jimenez S, Dominguez RL, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). *Cancer Causes Control CCC*. febrero de 2013;24(2):209-15.
11. Cabrera de León A, Almeida González D, Almeida AA, González Hernández A, Carretero Pérez M, Rodríguez Pérez M del C, et al. Factors associated with parietal cell autoantibodies in the general population. *Immunol Lett*. 1 de septiembre de 2012;147(1):63-6.

12. Ramírez-Ramos A, Gilman RH, Watanabe-Yamamoto J, Rosas-Aguirre A. Estudio de la epidemiología de la infección por el helicobacter pylori en el Perú: 20 años después. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2004;34(2):69-78.
13. Soto G, Bautista CT, Roth DE, Gilman RH, Velapatiño B, Ogura M, et al. Helicobacter pylori reinfection is common in Peruvian adults after antibiotic eradication therapy. *J Infect Dis*. 1 de noviembre de 2003;188(9):1263-75.
14. Ramírez Ramos A, Chinga Alayo E, Mendoza Requena D, Leey Casella J, Castro S, Cristina M, et al. Variación de la prevalencia del H. pylori en el Perú período (1985-2002), en una población de nivel socioeconómico medio y alto. *Rev Gastroenterol Perú*. abril de 2003;23(2):92-8.
15. Sharma PK, Suri TM, Venigalla PM, Garg SK, Mohammad G, Das P, et al. Atrophic gastritis with high prevalence of Helicobacter pylori is a predominant feature in patients with dyspepsia in a high altitude area. *Trop Gastroenterol Off J Dig Dis Found*. diciembre de 2014;35(4):246-51.
16. Yeh LY, Raj M, Hassan S, Aziz SA, Othman NH, Mutum SS, et al. Chronic atrophic antral gastritis and risk of metaplasia and dysplasia in an area with low prevalence of *Helicobacter pylori*. *Indian J Gastroenterol*. 1 de marzo de 2009;28(2):49-52.
17. Anand AC, Sashindran VK, Mohan L. Gastrointestinal problems at high altitude. *Trop Gastroenterol*. 2006;27(4):147.
18. Daza Carreño W, Plata García C, Rojas Velásquez AM, Dadán S. Trastornos gastrointestinales en pediatría asociados con la altura. Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 16 de febrero de 2018;46(1):38-42.
19. Matu J, Deighton K, Ispoglou T, Duckworth L. The effect of moderate versus severe simulated altitude on appetite, gut hormones, energy intake and substrate oxidation in men. *Appetite*. 1 de junio de 2017;113:284-92.
20. Lahner E, Esposito G, Galli G, Annibale B. Atrophic gastritis and pre-malignant gastric lesions. *Transl Gastrointest Cancer*. 8 de junio de 2015;4(4):272-81.
21. Sikri G, Bhattachar S. Acute mountain sickness and duration of pre-exposure to high altitude. *NeuroReport*. septiembre de 2016;27(13):997.
22. Wu T-Y, Ding S-Q, Liu J-L, Jia J-H, Dai R-C, Zhu D-C, et al. High-altitude gastrointestinal bleeding: an observation in Qinghai-Tibetan railroad

- construction workers on Mountain Tanggula. *World J Gastroenterol*. 7 de febrero de 2007;13(5):774-80.
23. Berrios J, Sedano O, Calle E, Montero F, Monrique J, Hinostroza E. Hemorragia Digestiva Alta en los habitantes de las grandes alturas del Perú. *Rev Gastroenterol Perú* [Internet]. 1996 [citado 16 de febrero de 2018];16(1). Disponible en: [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/gastro/Vol\\_16N1/hemorragia\\_digest\\_a\\_lta.htm](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/gastro/Vol_16N1/hemorragia_digest_a_lta.htm)
  24. Frisancho V. O. Dolicomegacolon andino y vólvulos intestinales de altura. *Rev Gastroenterol Perú*. julio de 2008;28(3):248-57.
  25. Berrios J. Algunas características del tracto gastrointestinal del habitante de las grandes alturas del Perú. *Acta Andina*. 1998;7(2):131-5.
  26. Syam AF, Simadibrata M, Wanandi SI, Hernowo BS, Sadikin M, Rani AA. Gastric ulcers induced by systemic hypoxia. *Acta Medica Indones*. octubre de 2011;43(4):243-8.
  27. Li K, Gesang L, He C. Mechanism of apoptosis involved in gastric mucosal lesions in Tibetans with high-altitude polycythemia. *Exp Ther Med*. octubre de 2017;14(4):3780-7.
  28. Li K, Gesang L, Dan Z, Dawa C, Gesang G, Ren D, et al. Endoscopic and histopathological features of Tibetans with high-altitude polycythemia. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(11):11631–11638.
  29. Hamad N, Travis S. *Gastrointestinal Function*. En: *High Altitude* [Internet]. Springer, New York, NY; 2014 [citado 16 de febrero de 2018]. p. 253-70. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-8772-2\\_13](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-8772-2_13)
  30. Kamada T, Haruma K, Ito M, Inoue K, Manabe N, Matsumoto H, et al. Time Trends in *Helicobacter pylori* Infection and Atrophic Gastritis Over 40 Years in Japan. *Helicobacter*. 1 de junio de 2015;20(3):192-8.
  31. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 4 de octubre de 2016;gutjnl-2016-312288.
  32. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 1 de septiembre de 2015;64(9):1353-67.

33. Tolentino CA, Ojeda DV. Sobrevida de pacientes con cáncer gástrico en el Perú, 2009-2010. Rev Panam Salud Pública. marzo de 2015;37:133-9.
34. Yepez Caicedo Y, Ricaurte Enriquez PA, Bedoya Urresta A, Berbesi Fernández DY. Lesiones precursoras de malignidad gástrica y su asociación con hábitos alimentarios. Rev Colomb Gastroenterol. 26 de septiembre de 2017;32(3):209-15.
35. Borda Mederos LA, Kcam Mayorca EJ, Alarcon Aguilar P, Miranda Rosales LM. Megacolon andino y vólvulo del sigmoides de la altura. Presentación de 418 casos entre 2008 - 2012 en el hospital C. Monge – Puno, Perú. Rev Gastroenterol Perú. 13 de febrero de 2018;37(4):317-22.
36. Zhao GB, Li L. Impairment of the digestive system in high altitude erythrocythemia. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. agosto de 1991;30(8):492-4, 521-2.
37. 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. The Gastrointestinal Physiology Working Group of the Cayetano Heredia and the Johns Hopkins University. Gut. mayo de 1992;33(5):604-5.
38. Recavarren-Arce S, Ramirez-Ramos A, Gilman RH, Chinga-Alayo E, Watanabe-Yamamoto J, Rodriguez-Ulloa C, et al. Severe gastritis in the Peruvian Andes. Histopathology. abril de 2005;46(4):374-9.
39. Martin D, McCorkell S, Vercueil A, Gunning P, Cox M, Dick J, et al. Increased Gastric–End Tidal PCO<sub>2</sub> Gap during Exercise at High Altitude Measured by Gastric Tonometry. High Alt Med Biol. 1 de marzo de 2007;8(1):50-5.
40. Nardone G, Rocco A, Compare D, Colibus PD, Autiero G, Pica L, et al. Is Screening for and Surveillance of Atrophic Gastritis Advisable? Dig Dis. 2007;25(3):214-7.
41. Das JC, Paul N. Epidemiology and pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection in children. Indian J Pediatr. 1 de marzo de 2007;74(3):287-90.
42. Weck MN, Stegmaier C, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of chronic atrophic gastritis: population-based study among 9444 older adults from Germany. Aliment Pharmacol Ther. 1 de septiembre de 2007;26(6):879-87.

43. Ramírez-Mendoza P, González-Angulo J, Ángeles-Garay U, Segovia-Cuevas GA. Evaluación histopatológica de gastritis atrófica. Comparación de los sistemas Sidney y OLGA. Rev Médica Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2008 [citado 24 de febrero de 2018];46(2). Disponible en: <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=457745520004>
44. Schöttker B, Adamu MA, Weck MN, Müller H, Brenner H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: A population-based cohort study. *Atherosclerosis*. 1 de febrero de 2012;220(2):569-74.
45. Abu-Ahmad NM, Odeh A, Sallal AKJ. Prevalence of Helicobacter pylori gastritis at the North of Jordan. *Jordan J Biol Sci JJBS*. 2010;4(2):71-6.
46. Zhang Y, Weck MN, Schöttker B, Rothenbacher D, Brenner H. Gastric Parietal Cell Antibodies, Helicobacter Pylori Infection, and Chronic Atrophic Gastritis: Evidence from a Large Population-based Study in Germany. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* [Internet]. 1 de marzo de 2013 [citado 24 de febrero de 2018]; Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/early/2013/04/18/1055-9965.EPI-12-1343>
47. Chaturvedi R, de Sablet T, Asim M, Piazuelo MB, Barry DP, Verriere TG, et al. Increased Helicobacter pylori-associated gastric cancer risk in the Andean region of Colombia is mediated by spermine oxidase. *Oncogene*. junio de 2015;34(26):3429-40.
48. Du Y, Bai Y, Xie P, Fang J, Wang X, Hou X, et al. Chronic gastritis in China: a national multi-center survey. *BMC Gastroenterol*. 7 de febrero de 2014;14:21.
49. Li K, Gesang L, Dan Z, Dawa C, Gesang G, Ren D, et al. Endoscopic and histopathological features of Tibetans with high-altitude polycythemia. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016;9(11):11631–11638.
50. Vavricka SR, Rogler G, Biedermann L. High Altitude Journeys, Flights and Hypoxia: Any Role for Disease Flares in IBD Patients? *Dig Dis Basel Switz*. 2016;34(1-2):78-83.
51. Mejia CR, Verastegui-Díaz A, Quiñones-Laveriano DM, Aranzabal-Alegría G, Failoc-Rojas VE. Physical activity and its association with chronic diseases in the elderly in 11 cities of Peru. *Gac Med Mex*. 2017;153(4):480-5.
52. Li K, Gesang L, Dan Z, Gusang L, Dawa C, Nie Y. Transcriptome Reveals 1400-Fold Upregulation of APOA4-APOC3 and 1100-Fold Downregulation of

GIF in the Patients with Polycythemia-Induced Gastric Injury. PloS One. 2015;10(10):e0140534.

53. Galvan Meza PJ, Escobar Orellana JC. Gastritis crónica confirmada por endoscopia digestiva alta: características clínicas y epidemiológicas en la altura (A 3280 msnm) - Hospital IV Essalud – Huancayo. 2008 [Internet]. 2010 [citado 16 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/UNCP/3118>

# ANEXO

## ANEXOS A

## ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

NOMBRE Y APELLIDO DEL ESTUDIANTE	NOMBRE DEL ASESOR	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	TÍTULO	OBJETIVO GENERAL	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	HIPÓTESIS GENERAL	DISEÑO PRELIMINAR
Dante Manuel Quiñones Laveriano	Dr. José Lozano Gutiérrez	¿Existe asociación entre zonas altitudinales de residencia y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú?	Asociación entre zonas altitudinales de residencia y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú	Determinar la asociación entre zonas altitudinales de residencia y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Describir las características generales de los pacientes ambulatorios del Perú.</li> <li>• Identificar la prevalencia de gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.</li> <li>• Determinar la asociación entre el sexo y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.</li> <li>• Evaluar la asociación entre la edad y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.</li> <li>• Determinar la asociación entre años viviendo en altura y gastritis pacientes ambulatorios del Perú.</li> </ul>	<p>H0: No existe asociación entre zonas altitudinales de residencia y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.</p> <p>Ha: Existe asociación entre zonas altitudinales de residencia y gastritis en pacientes ambulatorios del Perú.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuantitativo</li> <li>• Observacional               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analítico</li> <li>• Transversal.</li> </ul> </li> </ul>

## Anexo 2: Ficha de recolección de datos (sólo los datos usados en el estudio)

### DATOS DEL PACIENTE

Fecha de recolección (día/mes /año): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Sexo: Masculino ( )      Femenino ( )

Edad: \_\_\_ años

Fecha de nacimiento (día/mes /año): \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento (indicar la ciudad): \_\_\_\_\_

Hace cuántos años vive en esta ciudad (donde fue tomada la medición):  
\_\_\_\_\_ años

#### Comorbilidades:

¿Alguna enfermedad? \_\_\_\_\_

¿Hace cuánto tiempo fue diagnosticado? \_\_\_\_\_

¿Quién le diagnosticó? \_\_\_\_\_

¿Qué tratamiento recibe? \_\_\_\_\_

¿Cuántas veces al año va a consulta con su médico? \_\_\_\_\_