

Bogotá, mayo 13 de 2008

Dr. LUIS FERNANDO PINEDA
REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGIA
EDITOR

Estimado señor editor:

Leímos con atención el interesante artículo publicado por los doctores Montealegre MA y colaboradores, publicado en esta revista (1). Nos parece muy importante que se esté realizando investigación básica en gastroenterología por lo cual felicitamos a los autores, aunque tenemos los siguientes comentarios:

1. Los autores no definieron claramente cuál era el objetivo principal del estudio, ya que buscaban la relación entre el polimorfismo de la IL1B con “patologías gastroduodenales severas”, termino inespecífico, no claramente definido en la literatura. No se definió si lo que buscaban era determinar la relación entre este polimorfismo con condiciones precursoras de cáncer gástrico (atrofia, metaplasia intestinal), úlcera duodenal o úlcera gástrica.
2. Si se deseaba investigar la asociación con cáncer gástrico, la cual previamente ha sido demostrada en diversos estudios tanto con el polimorfismo 511 como para el 31 de la IL1B (2), consideramos necesario tener dos grupos de pacientes comparables, con la diferencia de que uno tuviera cáncer gástrico y el otro no, es decir, un estudio de casos y controles. Sólo de esta manera se podría determinar si existe o no asociación, así como la magnitud o fuerza de la asociación, (determinada mediante OR). Los autores incluyeron únicamente 71 pacientes, sin calcular tamaño de muestra ni un grupo control con qué comparar sus resultados. La inmensa mayoría de los estudios que se han

realizado al respecto incluyen más de 100 pacientes, comparados con un grupo control (2). Por lo tanto, si no se tiene esta metodología, es difícil concluir si existe o no asociación entre el tumor y el polimorfismo de la IL1B.

3. La metodología utilizada para el estudio histopatológico de la mucosa gástrica consistió en tomar una biopsia del antro gástrico para determinar la presencia de *H. pylori* mediante métodos moleculares y “biopsias del lugar de la lesión”. No entendemos si este enunciado se refiere a cáncer o úlcera, en cuyo caso no se puede estudiar la presencia o no de metaplasia o de atrofia. Para determinar la presencia de estas condiciones precursoras de cáncer gástrico existen recomendaciones y protocolos para tomar biopsias de mucosa gástrica aparentemente normal. Para poder considerar que la mucosa gástrica ha sido adecuadamente “accedida”, se requiere un mínimo de cuatro biopsias del cuerpo (dos de la curvatura menor y dos de la curvatura mayor) (3, 4). La razón de este muestreo se basa en que la atrofia se extiende más rápidamente sobre la curva menor que sobre la curva mayor y por ello las biopsias de la curva menor sirven para identificar si la atrofia está presente y las de la curva mayor, la extensión de ésta (5). Obviamente que muestras adicionales deberían ser tomadas de cualquier anomalía de la mucosa. Para poder establecer una asociación causal entre un polimorfismo de la IL-1B o del antagonista del receptor de la misma y la atrofia, consideramos que sería necesario un

seguimiento a largo plazo y siempre con un grupo control sin atrofia, ya que la atrofia se caracteriza por inflamación crónica, asociada en este caso a una infección de larga duración por *H. pylori* y dada la variabilidad interobservador, para estar seguros de la existencia de atrofia, algunos autores de manera rigurosa, adicionalmente estudian la respuesta de la mucosa gástrica a pentagastrina (6). Solamente con este rigor, uno podría inferir si existe o no asociación entre estas variables. Por lo mencionado nos parece apresurado que los autores concluyan que “no existe asociación entre los genotipos de la región polimórfica-31 del IL-1B y el grado de la alteración de la mucosa gástrica en la población estudiada”.

4. *Helicobacter pylori* se investigó utilizando PCR en una muestra de mucosa antral. Cuando se emplean estas técnicas para la detección de *H. pylori* es fundamental que la secuencia de DNA sea específica y conservada en todas las cepas de las especies (7) y este requisito se cumplió con la cepa utilizada. Empleando esta tecnología de alta sensibilidad para detectar *H. pylori*, nos llama poderosamente la atención que la infección estaba presente solamente en 28 de 47 pacientes con “gastritis”. Lo que significaría que en 19 pacientes (40,4%), la gastritis es producida por otra noxa diferente a *H. pylori*. Desconocemos qué otro agente etiológico de gran prevalencia puede estar causando esta “gastritis”. Sería muy interesante poder determinar si se trata de gastritis crónica superficial y si hay polimorfonucleares, en cuyo caso la PCR utilizada eventualmente estaría dando resultados falsos negativos (8). No se menciona cuántas biopsias gástricas se tomaron y de dónde, como tampoco el método utilizado para evaluar la his-

tología gástrica. Con la información disponible en este trabajo no se podría negar la asociación de *H. pylori* “y el grado de alteración de la mucosa gástrica”, que de manera consistente ha sido demostrada universalmente desde hace más de 20 años, iniciándose con el descubrimiento de *H. pylori* por Marshall y Warren (9-21). Hoy día ya no se discute si la bacteria produce lesiones gástricas severas sino si existe asociación entre la severidad de la gastritis y los diferentes factores de virulencia de la bacteria (22-24).

5. Nos llama la atención que los autores no especifican la localización de las úlceras que tenían los pacientes, sin tener en cuenta que los mecanismos fisiopatológicos y su relación con *H. pylori* son muy diferentes si se trata de una úlcera esofágica, duodenal o gástrica (25).

Por todos estos comentarios consideramos que la metodología utilizada y los resultados de este estudio no permiten llegar a las conclusiones: “no hay asociación entre la presentación de patologías gastroduodenales severas y el genotipo de la región polimórfica-31 del gen de la IL-1B humana”, como tampoco entre *H. pylori* y “la severidad de las alteraciones de la mucosa gástrica”.

Cordialmente,

DR. MARTIN GÓMEZ
DR WILLIAM OTERO

*Profesores de Medicina,
Unidad de Gastroenterología,
Universidad Nacional de Colombia. Unidad Gastro*

REFERENCIAS

1. Montealegre MA, Jaramillo C, Bohórquez MA, et al. Detección de *Helicobacter pylori* y caracterización de la región -31 del gen de la interleucina 1-B humana en pacientes de una población colombiana con enfermedades gastroduodenales. *Rev Col Gastroenterol* 2008; 23: 40-44.
2. Kamangar, F, Cheng C, Abnet C. Interleukin-1B Polymorphisms and Gastric Cancer Risk—A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(10): 1920-8.
3. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis. Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-81.
4. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: OLGA staging system. *Gut* 2007; 56: 631-6.
5. El-Zimaity HM. Gastric atrophy, diagnosing and staging. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5557-62.
6. Lahner E, Corleto VD, D'Ambra G, et al. Is interleukin-1 genotyping useful for the clinical management of patients with atrophic body gastritis? *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 355-65.
7. Megraud F, Lehours F. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280-322.
8. Kogfelt KA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2005; 10 (Suppl 1): 5-13.
9. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
10. Marshall B. One Hundred years of discovery and rediscovery of *Helicobacter pylori* and its association with peptic ulcer disease en: Mobley HL, Mendz GE, Hazell SL (eds) *Helicobacter pylori: Physiology and Genetic*, 2001, ASM Press.
11. Liu Yi Ponsioen CIJ, Xiao S, et al. Geographic pathology of *Helicobacter pylori* gastritis. *Helicobacter* 2005; 10: 107-113.
12. Report of the Digestive Health Initiative International Update. Conference on *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997; 113(Suppl): S4-S8.
13. Parsonnet J. *Helicobacter pylori*: the size of the problem. *Gut* 1998; 43: S6-S9.
14. Weyermann M, Adler G, Brenner H, et al. The mother as a source of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology* 2006; 17: 332-4.
15. Kuipers EJ, Thies JC, Festen HPM. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease. *Alimen Pharmacol Ther* 1995; 9: 59-70.
16. Correa P, Schneider BG. Etiology of gastric cancer: what is new? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1865-8.
17. Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. The translation of *Helicobacter pylori* Basic research to patient care. *Gastroenterology* 2006; 130: 188-206.
18. Wu MS, Chen CJ, Lin JT. Host environment interactions: their impact on progresión from gastric inflammation to carcinogenesis ando n development to new approaches to prevent and treat gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1878-82.
19. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg pathol* 1995; 19: S37-S43.
20. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection- The Maastricht III consensus report. *Gut Publisher online* 17 Jan 2007.
21. Lochhead P, El-Omar EM. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 281-97.
22. Van Doorn LJ, Figuereido C, Sanna R, et al. Clinical relevance of the *cag A*, *Vac A*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 58-66.
23. Yamaoka Y, Soucheck J, Odenbreit S, et al. Discrimination between cases of duodenal ulcer and gastritis on the basis of putative virulence factors of *Helicobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2244-46.
24. Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 450-490.
25. García González M, Lanás A, AS Peña. Association of interleukin 1 gene family polymorphisms with duodenal ulcer disease. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 525-531.

RESPUESTA DRA. MONTEALEGRE

Bogotá, 29 de Mayo de 2008

SEÑORES
COMITÉ EDITORIAL
REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGIA

Estimados Señores:

Por medio de la presente nos permitimos dirigirnos a ustedes, con el objetivo de dar respuesta a la Carta al Editor, escrita por los doctores Martín Gómez y William Otero.

Los siguientes son nuestros comentarios:

El artículo se titula: "Detección de *Helicobacter pylori* y caracterización del la región -31 del gen de la Interleucina 1- β humana en pacientes de una población colombiana con enfermedades gastroduodenales". Este artículo describe la detección de *H. pylori* y la caracterización de la región -31 del gen de la *IL-1B* en pacientes de una población colombiana. No obstante, tal como se menciona en el artículo, se realizaron análisis estadísticos con el objetivo de estudiar si la presencia de *H. pylori* y/o los genotipos en la región -31 podrían estar correlacionados con patologías severas, que progresan de gastritis crónica a úlcera péptica, gastritis atrófica y adenocarcinoma gástrico (1). Coincidimos con los doctores Martín Gómez y William Otero, que para investigar asociación con cáncer gástrico es necesario realizar un estudio de casos y controles, en donde se incluyan un mayor número de pacientes (2, 3).

Con respecto a los comentarios referentes a la metodología, para las pruebas moleculares se tomó una biopsia del antro gástrico. Para el estudio histopatológico se tomaron de 4 a 6 biopsias según criterio del médico gastroenterólogo. En los pacientes con cáncer y úlcera péptica, las biopsias fueron extraídas de regiones adyacentes a la lesión. En la población de estudio, es decir los 72 pacientes incluidos en el mismo, no se observó evidencia estadística que indicara que existe asociación entre los genotipos de la región polimórfica -31 del *IL-1B* y el grado de la alteración de la mucosa gástrica.

Con el objetivo de realizar una caracterización más completa y poder establecer si existe asociación entre la presencia de determinados polimorfismos en el gen *IL-1B* y alteraciones de la mucosa gástrica, actualmente, en el Laboratorio de Diagnóstico Molecular y Bioinformática de la Universidad de los Andes, estamos realizando la caracterización de polimorfismos en las regiones -511 y +3954, además del polimorfismo en la posición -31.

Para la detección molecular de *H. pylori*, se usaron los iniciadores descritos por Thoreson AC, et al. Se ha reportado que este protocolo de detección molecular es 100% específico y detecta concentraciones de menos de 1 fentogramo (fg) de ADN (4). En respuesta a la observación "La PCR utilizada even-

tualmente estaría dando resultados falsos negativos”, se hace la aclaración que en las muestras negativas para la detección molecular de *H. pylori*, se amplificó un fragmento del gen de la β -Globina, lo cual descarta una inhibición de la reacción en cadena de la polimerasa.

Con respecto a lo que ustedes consideran un bajo porcentaje de pacientes *H. pylori* positivos, estudios previos han reportado para la ciudad de Ibagué, una prevalencia del 59,5% (5). En nuestro estudio, la presencia de *H. pylori* se detectó en 44 de las 71 muestras analizadas, es decir, el 62% de la población de estudio.

Adicionalmente, estudios realizados en el Laboratorio de Diagnóstico Molecular y Bioinformática de la Universidad de los Andes, que serán próximamente publicados en la Revista Cubana de Medicina Tropical, que analizan la concordancia de las técnicas diagnósticas: PCR e histología, validan la PCR usada para la detección del microorganismo (6).

Los resultados de este trabajo indican que en 40,4% de los pacientes con gastritis no atrófica, no se evidenció la presencia de *H. pylori*. Otros estudios en Colombia han revelado que en pacientes con gastritis, el porcentaje de pacientes en donde no se encontró *H. pylori* es del 36,6% (5).

En este estudio no se encontró evidencia estadística que indicara relación entre la infección con *H. pylori* y el grado de alteración de la mucosa gástrica, sin desvirtuar que la infección con esta bacteria ha sido implicada en la patogénesis de la gastritis crónica, úlcera péptica, metaplasia intestinal, linfoma tipo MALT y cáncer gástrico (7-9).

Cordialmente,

María Camila Montealegre Ortiz
Asistente Profesional de Proyectos
Universidad de los Andes
Bogotá-Colombia

REFERENCIAS

1. García A, Barra R, Delgado C, Kawaguchi F, Tralbal N, Montenegro S, et al. Genotipificación de aislados clínicos de *Helicobacter pylori* en base a genes asociados a virulencia *cagA*, *vacA* y *babA2*. Primer aislamiento de una cepa *babA2* positiva en pacientes chilenos. Rev Méd Chile 2006; 134: 981-988.
2. Ruzzo A, Graziano F, Pizzagalli F, Santini D, Battistelli V, Panunzi S, et al. Interleukin 1B gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphisms in *Helicobacter pylori* negative gastric cancer of intestinal and diffuse histotype. Ann Onc 2005; 16: 887-892.
3. Zeng Z, Hu J, Hu S, Pang R, Chen M and Sung J. Association of interleukin 1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China. Gut 2003; 52: 1684-1689.
4. Thoreson AC, Borre MB, Andersen LP, Elsborg L, Holck S, Conway P, et al. Development of a PCR-based technique for detection of *Helicobacter pylori*. FEMS Immunol Med Microbiol 1995; 10: 325-333.
5. Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Carrascal E., Jaramillo R., Garcia LS. *Helicobacter pylori*: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. Colombia Med 2003; 34: 124-131.
6. Molina AP, Jaramillo CA, Delgado MP, Bohorquez ME, Amézquita A. Detección y Genotipificación de *Helicobacter pylori* en base a los genes ADNr 16S y el gen asociado a citotoxina (*cagA*) y posible asociación con patologías gastrointestinales. Revista Cubana de Medicina Tropical 2008; 60.
7. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* Infection. N Engl J Med 2002; 347: 1175-1186.
8. Hardin FJ, Wright RA. *Helicobacter pylori*: Review and Update. Hosp Physician 2002; 38: 23-31.
9. Rivas-Traverso F, Hernández F. *Helicobacter pylori*: Factores de virulencia, patología y diagnóstico. Rev Biomed 2000; 11: 187-205.