

Utilidad de la coloración de Giemsa para diagnosticar *Helicobacter pylori* en pacientes con lesiones preneoplásicas.

The usefulness of Giemsa staining to *Helicobacter pylori* diagnosis in patients with preneoplastic lesions.

Santiago García-Carmona¹, Juan Carlos Arango-Viana², Enoc Ahumada-Rodríguez³, Jessenia Agudelo-Mesa⁴, Tania Pérez-Cala⁵, Alonso Martínez⁶, Sigifredo Ospina-Ospina⁷, Beatriz Eugenia Salazar⁸.

¹Residente de patología, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

²Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Grupo de investigación Biología y Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

^{5, 6, 8} Grupo Bacterias & Cáncer, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁷Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Resumen:

Introducción: *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es una bacteria asociada con enfermedades gastroduodenales inflamatorias y neoplásicas. La histopatología es uno de los métodos diagnósticos empleados para su detección, la cual tiene sensibilidad del 90% al 95% cuando hay alta densidad de *H. pylori*; sin embargo, la bacteria puede pasar desapercibida en infecciones de baja densidad porque la coloración de rutina de Hematoxilina & Eosina (H&E) no es una tinción específica para su detección y presenta variabilidad interobservador. El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad de la tinción complementaria de Giemsa para el diagnóstico de *H. pylori* en lesiones preneoplásicas donde la bacteria se encuentra en baja densidad. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio descriptivo retrospectivo y prospectivo que incluyó 65 pacientes con diagnóstico de lesiones preneoplásicas. Las biopsias gástricas se tiñeron con H&E y Giemsa y fueron evaluadas evaluada por dos patólogos. **Resultados:** la coloración de Giemsa diagnosticó 20,3% casos más de infección por *H. pylori* que la H&E, la mayoría de ellos con baja densidad de la bacteria. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de *H. pylori* de acuerdo con el tipo de muestra. **Conclusión:** este estudio encontró que la tinción de Giemsa mejora el diagnóstico histopatológico de *H. pylori* en pacientes con lesiones preneoplásicas.

Palabras clave: técnicas histológicas, *Helicobacter pylori*, diagnóstico, lesiones preneoplásicas, enfermedades gastrointestinales.

Abstract

Introduction: *Helicobacter pylori* is a bacterium associated with inflammatory and neoplastic gastroduodenal diseases. Histopathology is one of the diagnostic methods used for its detection, which has a sensitivity of 90% to 95% when there is a high density of *H. pylori*; however, the bacterium may be missed in low-density infections because routine staining Hematoxylin & Eosin (H&E) is not a specific stain for detection of the bacterium and exhibits interobserver variability. The objective of this study was to determine the usefulness of complementary Giemsa staining for the diagnosis of *H. pylori* in preneoplastic lesions where the bacteria are found in low density. **Materials**

and methods: A retrospective and prospective descriptive study was carried out that included 65 patients diagnosed with preneoplastic lesions. Gastric biopsies were stained with H&E and Giemsa and evaluated by two pathologists.

Results: Giemsa staining diagnosed 20.3% more cases of *H. pylori* infection than H&E, most of them with low bacterial density. There were no statistically significant differences in the diagnosis of *H. pylori* according to the type of sample **Conclusion:** This study found that Giemsa staining improves the histopathological diagnosis of *H. pylori* in patients with preneoplastic lesions.

Keywords: histological techniques, *Helicobacter pylori*, diagnosis, preneoplastic lesions, gastrointestinal diseases.

Introducción

Helicobacter pylori (*H. pylori*) tiene una prevalencia mundial mayor del 50% en países de medianos a bajos ingresos y menor del 50% en países de altos ingresos (1). En Colombia, la frecuencia es variable según diferentes estudios, (41,7% - 99,1%) (2-4). *H. pylori* se asocia con enfermedades gastroduodenales inflamatorias y neoplásicas y fue reconocido como carcinógeno gástrico definitivo desde 1994, de acuerdo con la IARC (de sus siglas en inglés, *International Agency for Research on Cancer*) (5). En el año 2020 en Colombia el cáncer gástrico (CG) ocupó el segundo lugar de incidencia en hombres (4.989) y el quinto en mujeres (3.225) (6). La infección crónica por *H. pylori* conduce a gastritis atrófica (GA) y metaplasia intestinal (MI), ambas consideradas lesiones preneoplásicas (LPN) del CG; las cuales son potencialmente reversibles cuando se instaura un tratamiento precoz y efectivo para erradicar la bacteria (7,8), por lo tanto, el diagnóstico y manejo terapéutico temprano de la infección permiten reducir el riesgo de CG.

Para el diagnóstico de *H. pylori* existen métodos no invasivos e invasivos. Los primeros detectan indirectamente la bacteria o sus productos e incluyen la serología (S= 76-84% y E= 79-90%), antígenos fecales (S=69%- 95% y E= 97.6%) (9) y la prueba de ureasa en aliento (S= 96-100% y E= 93-100%) (10). Los segundos están basados en la realización de endoscopia digestiva superior (EDS) con toma de biopsias e incluyen la prueba de la ureasa rápida

(S= 80-95% y E= 95-100%), el cultivo microbiológico (S= 70% y E= 100%), las pruebas moleculares (S= 91% y E= 100%) e histopatología (S= 90-95% y E= 95-98%) (11). Esta última tiene varias ventajas porque permite el diagnóstico de la infección, determina el grado de inflamación de la mucosa gástrica y permite evaluar la presencia de LPN (12).

Para el estudio histopatológico de *H. pylori* se recomiendan muestreos estandarizados (Protocolo de Sydney) donde se toman varias biopsias de sitios específicos del estómago. Lo anterior se recomienda dada la distribución heterogénea de la bacteria que pueden conducir a falsos negativos cuando se selecciona un solo sitio de muestreo (11). Por otro lado, la coloración empleada de rutina para el diagnóstico histopatológico es la H&E, esta coloración suele ser suficiente en infecciones con alta densidad, aunque tiene sensibilidad variable entre 69%-93%; sin embargo, en pacientes con LPN, donde la bacteria se encuentra en baja densidad la sensibilidad de la H&E es menor al 70% (13) y se ha reportado que el uso exclusivo de H&E pasa por alto infecciones por *H. pylori* con escasa densidad (14).

La implementación del protocolo de Sídney mejora la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de *H. pylori* (15). Este consiste en evaluar cinco muestras, dos del antro, dos del cuerpo gástrico y una de incisura *angularis*, lo cual aumenta la probabilidad de encontrar la presencia de la bacteria. Además,

la evaluación de atrofia y MI se determinan mejor en la región de la incisura *angularis*, que es también el sitio con mayor probabilidad de revelar los cambios displásicos, de ahí la importancia de esta biopsia. Este protocolo sumado al uso de coloraciones especiales como Giemsa, Alcian Blue, ácido peryódico de Schiff (PAS) o Warthin Starry mejoran el diagnóstico especialmente en pacientes con LPN (1,13,16).

Chahuan y *cols.*, demostraron que adicionalmente al uso de H&E se prefiere la coloración de Giemsa por ser sensible (42.6% - 94%), fácil de realizar, económica, ampliamente disponible y no produce precipitados que se puedan confundir con la bacteria (14). Varios estudios muestran la superioridad de la coloración de Giemsa, frente a la H&E cuya sensibilidad oscila entre 28,7% y 83,9% para la detección de la bacteria (14,16,17). Además, la coloración de Giemsa reduce la variabilidad interobservador en el diagnóstico de la infección porque facilita su visualización (18,19).

Hasta el 75% de los casos de GA se encuentran asociados con la presencia de *H. pylori*, pero la detección de la bacteria puede pasar inadvertida (20). Lo anterior ocasiona resultados falsos negativos en el diagnóstico y no permite que el paciente tenga la oportunidad de recibir tratamiento oportuno para la erradicación (21), lo cual ha sido demostrado en estudios previos (21-25).

En Colombia no se encontraron estudios que determinen la utilidad de las

coloraciones especiales como el Giemsa para el diagnóstico de *H. pylori* en pacientes con LPN gástricas. Por lo anterior, el propósito de este estudio fue determinar la utilidad de la coloración de Giemsa para el diagnóstico de *H. pylori* en biopsias gástricas de pacientes con LPN que consultaron a siete instituciones de salud de tres regiones de Antioquia-Colombia durante los años 2016-2018.

Materiales y métodos

Tipo de estudio Descriptivo retrospectivo prospectivo.

Población de estudio y criterios de elegibilidad.

Este estudio deriva del proyecto CODI 2014-1062 aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Se incluyeron individuos ≥ 18 años que asistieron a siete instituciones de salud de tres subregiones de Antioquia (Área metropolitana del Valle de Aburrá, Oriente y Urabá Antioqueño). Los participantes acudieron para realización de EDS y la participación en el proyecto fue voluntaria mediante firma del consentimiento.

Se excluyeron individuos que recibieron inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores de histamina H2 durante los 15 días previos a la EDS o antibióticos en el último mes; individuos con diagnóstico de hemorragia digestiva superior; pacientes anticoagulados o con trastornos de coagulación; embarazadas; personas con antecedentes quirúrgicos previos en el tracto digestivo superior; diagnóstico previo de enfermedades crónicas severas (renal, hepática, falla cardíaca descompensada y diabetes mellitus descompensada) y personas con antecedentes de radio-quimioterapia. De 272 individuos incluidos en el estudio anterior, se seleccionó una muestra de los 65 pacientes con diagnóstico histopatológico de LPN (GA y/o MI) para este estudio.

Recolección de las biopsias y procesamiento.

Se tomaron cinco muestras a cada participante siguiendo las recomendaciones del protocolo de Sídney actualizado que incluyen una muestra de antro curvatura mayor (A1), antro curvatura menor (A2), incisura *angularis* (I), cuerpo curvatura mayor (C1) y cuerpo curvatura menor (C2); una sexta muestra fue tomada en los casos en que se evidenció tumor. Las muestras fueron almacenadas y transportadas a la Unidad de Citología y Patología de clínica las Vegas para su procesamiento. Las muestras de cada paciente fueron teñidas con H&E y Giemsa modificado- Diff Quick. Para confirmar la infección por *H. pylori*, se tomaron dos biopsias adicionales (una del antro y otra del cuerpo), a las cuales se les extrajo el ADN para amplificar por PCR

convencional los genes *ureA* y *vacA* (alelos s1, s2, m1 y m2) tal como se describió previamente (18).

Lectura de las biopsias y diagnóstico histopatológico de *H. pylori*.

Se evaluaron las cinco biopsias teñidas con Giemsa y se realizó lectura ciega y aleatoria por parte de uno de dos patólogos y un residente de patología de tercer año. La presencia o ausencia de la bacteria se determinó como positivo o negativo mediante observación directa empleando un microscopio de luz (Leica® DM500) y para su cuantificación se utilizó la escala visual análoga del protocolo de Sídney actualizado (ausente, escaso, moderado y abundante) (15). En los casos donde se presentó discordancia para la presencia o cuantificación de la bacteria, se realizó una tercera lectura por el segundo patólogo y el residente de patología y los resultados fueron consensuados.

Análisis de datos

Se utilizó el paquete estadístico SPSS (IBM) v.27. Para las variables cualitativas se usó la distribución de frecuencias absolutas y relativas de las categorías de las variables. Para la variable cuantitativa edad se utilizó la media \pm DS (desviación estándar), ya que se observó una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La proporción de acuerdo entre las dos coloraciones se definió con base en una tabla de 2 x 2 dividiendo el número de coincidencias tanto positivas como negativas por el total.

RESULTADOS

En el estudio se evaluaron 325 biopsias gástricas de 65 pacientes con LPN. La edad promedio fue de 54,4 años (DS: 16.4) y el 63% (41) eran del sexo femenino. El 69,2% (45) de los participantes vivían en el área metropolitana de Medellín, el 23,1% (15) en el Oriente y el 7,7% (5) en el Urabá Antioqueño.

En cuanto al diagnóstico histopatológico de la infección por *H. pylori*, la coloración de Giemsa tuvo una proporción de positividad del 98,5%, siendo menor con H&E y la prueba molecular (PCR) (Gráfico1).

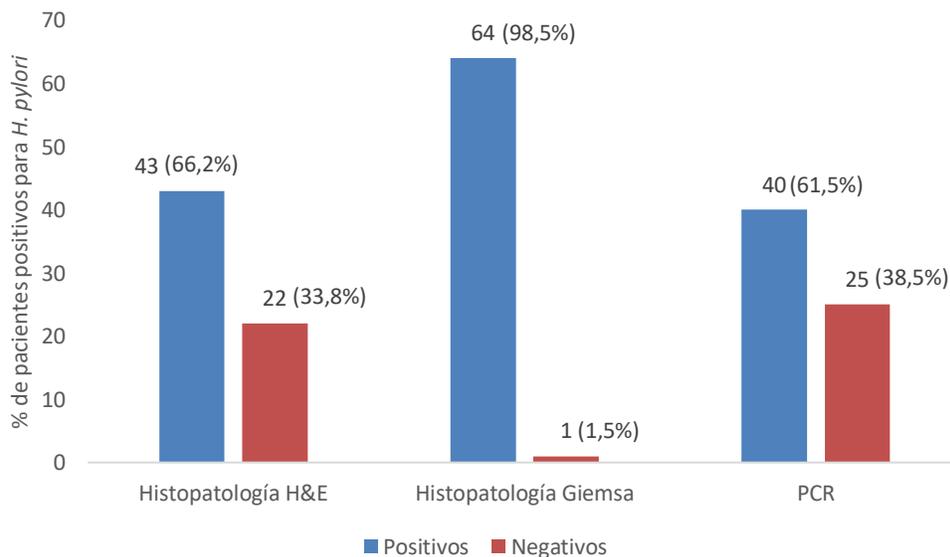


Gráfico 1. Distribución de los pacientes según los resultados de las pruebas diagnósticas para *H. pylori*.

Al analizar la presencia de la bacteria por sitio de toma de la biopsia se encontró que *H. pylori* fue más frecuente en A1, A2 e I. La positividad para el

diagnóstico de *H. pylori* fue mayor con la coloración de Giemsa en todos los sitios anatómicos (61,5 - 72%) mientras que con H&E varió entre 41,5% y 49% (Gráfico 2). No se comparó con la PCR porque este diagnóstico no fue realizado en todos los sitios anatómicos.

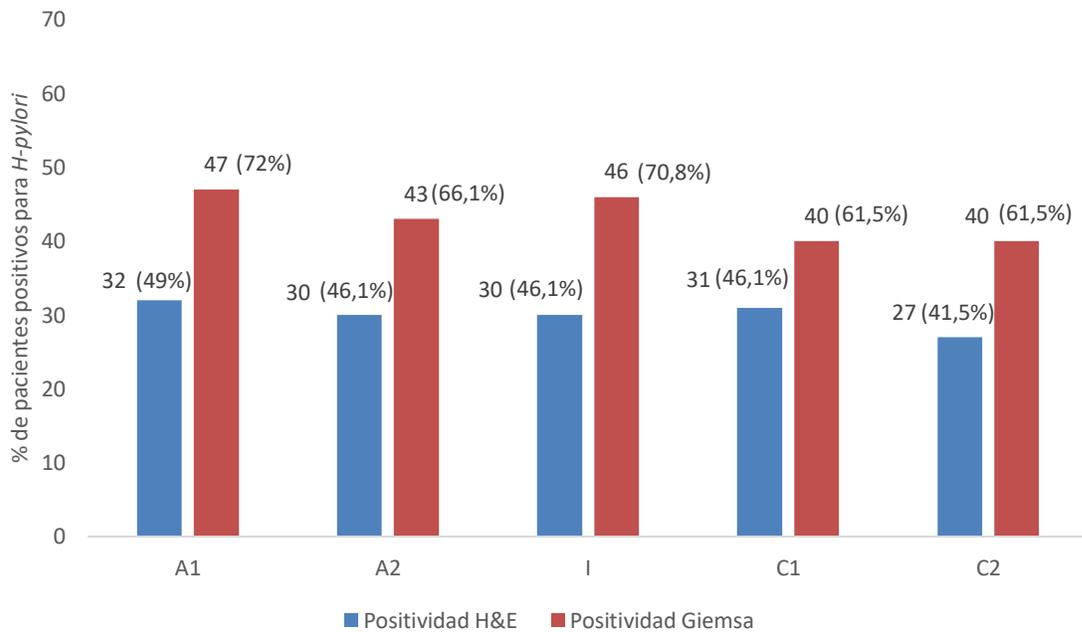


Gráfico 2. Distribución de los resultados positivos de H&E y Giemsa para *H. pylori* por sitio anatómico. A1: Antro curvatura mayor; A2: Antro curvatura menor; I: Incisura *angularis*; C1: Cuerpo curvatura mayor; C2: Cuerpo curvatura menor.

La proporción de acuerdo para los resultados positivos y negativos entre la coloración de H&E y la coloración de Giemsa fue mayor en las muestras de C1 con 86,1% y menor en A1 con 73,8% (Gráfica 3).

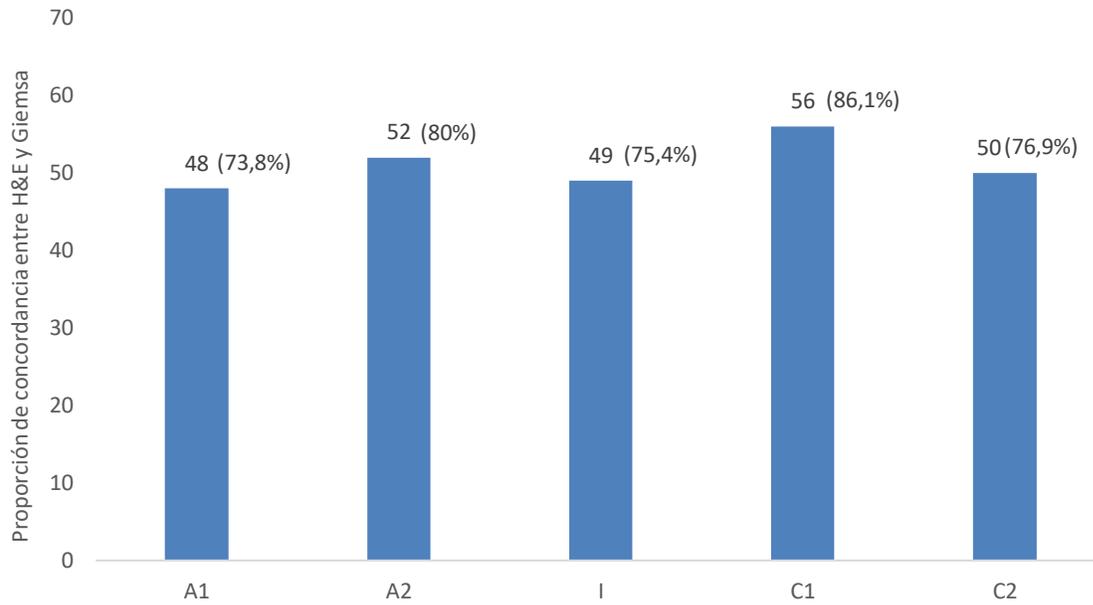


Gráfico 3. Proporción de acuerdo entre H&E y Giemsa

La proporción de muestras positivas para *H. pylori* evaluadas con la coloración de Giemsa fue mayor comparado con H&E. La diferencia fue mayor en las muestras con escasa cantidad de bacterias, con una diferencia estadísticamente significativa $p= 0,035$ (Tabla 1).

Tabla 1. Proporción de positividad para *H. pylori* de acuerdo con la densidad de la infección y coloración utilizada en cada sitio anatómico.

Muestras positivas	Cantidad de <i>Helicobacter pylori</i>					
	Escaso n (%)		Moderado n (%)		Abundante n (%)	
	H&E	Giemsa	H&E	Giemsa	H&E	Giemsa
A1	13 (8,5)	23 (10,5)	11 (7,2)	12 (5,5)	8 (5,2)	12 (5,5)
A2	8 (5,2)	21 (9,6)	13 (8,5)	10 (4,6)	9 (5,9)	12 (5,5)
I	10 (6,5)	25 (11,4)	10 (6,5)	12 (5,5)	10 (6,5)	9 (4,1)
C1	15 (9,8)	18 (8,2)	9 (5,9)	13 (5,9)	9 (5,9)	11 (5,0)
C2	14 (9,1)	19 (8,7)	8 (5,2)	13 (5,9)	6 (3,9)	9 (4,1)
total	60 (39,1)	106 (48,4)	51 (33,3)	60 (27,4)	42 (27,4)	53 (24,2)

A1: Antro curvatura mayor; A2: Antro curvatura menor; I: Incisura *angularis*; C1: Cuerpo curvatura mayor; C2: Cuerpo curvatura menor. Número de casos positivos para H&E 153 y para Giemsa 219.

DISCUSIÓN

Varios métodos invasivos y no invasivos están disponibles para la detección de *H. pylori*, pero si se tiene en cuenta la sensibilidad, especificidad, el costo, la reproducibilidad y la rapidez, no existe una prueba que se considere el estándar de oro para el diagnóstico (11). En este estudio, se utilizaron dos técnicas histológicas (H&E y Giemsa) y una prueba molecular (PCR) para el diagnóstico de *H. pylori* en pacientes con LPN (GA y MI), donde la densidad bacteriana es baja. Según los resultados obtenidos, la coloración de Giemsa tuvo mayor proporción de positividad en cada uno de los cinco sitios anatómicos evaluados según el protocolo de Sídney actualizado y esta proporción fue consistentemente más elevada en el grupo de muestras con

escasa cantidad de bacterias.

El uso de coloraciones complementarias se ha evaluado en estudios previos, Khan H y *cols.*, reportaron la necesidad de tinciones adicionales como Giemsa, PAS-AB, Warthin-Starry e inmunohistoquímica (IHQ) en pacientes que presenten baja carga bacteriana (inflamación leve) asociada a mucosa atrófica o posterior a la terapia de erradicación (26). En nuestra experiencia se seleccionó la coloración de Giemsa como complementaria, por ser una coloración reportada en la literatura para la detección de *H. pylori* dadas sus características: económica, sensible, fácil de realizar y reproducible (9). En un estudio de 2014, Boldt y *cols.*, encontraron que la tinción de Giemsa presentó mayor sensibilidad y especificidad al compararse con H&E (27). Alkhamiss AS y *cols.*, encontraron que la especificidad de la H&E para *H. pylori* es alta (91,18%), sin embargo, su sensibilidad es baja (66,67%), en contraste con la tinción de Giemsa donde la sensibilidad y la especificidad fueron altas (93,33% y 100%, respectivamente), sugiriendo que Giemsa es una mejor opción al compararla con H&E (28).

En este estudio se observó que la tinción de H&E tuvo una proporción de positividad menor (66,2%) en comparación con la coloración complementaria de Giemsa (98,5%), similar a lo registrado por Alkhamiss AS y *cols.* (28). Por su parte, Mawlood y *cols.*, reportaron hallazgos similares para Giemsa con una

proporción de positividad de 93,5% y para H&E de 83,9% (16). Laine y cols., encontraron una sensibilidad similar entre las dos coloraciones (H&E 92% y Giemsa 88%) y resaltan que la especificidad de Giemsa fue significativamente mayor que la coloración de H&E (98% y 89%, respectivamente), por lo cual la recomiendan para el diagnóstico de *H. pylori*. (17).

La proporción de muestras positivas para *H. pylori* con Giemsa fue consistentemente más elevada que la de H&E en muestras con cantidad escasa de bacterias ($p= 0,035$), diagnosticando en promedio 20,3% más casos positivos. Lo anterior sugiere que la coloración de H&E debe ser complementada con una coloración adicional como Giemsa cuando la cantidad de bacterias es escasa. Esto fue demostrado también por Moayyedi y cols. (29) y por Vaira D y cols., quienes determinaron que el examen histológico, en particular, si se realiza solo con H&E, puede pasar por alto infecciones de baja densidad (30), debido a que en estas circunstancias la bacteria puede ser fácilmente confundida con detritos celulares ya que la tinción con H&E no es específica para *H. pylori*.

Por el contrario, la PCR para el diagnóstico molecular tuvo el rendimiento más bajo con 61,5% de los casos diagnosticados como positivos, este hallazgo puede relacionarse con el número de muestras limitadas para el análisis molecular, en comparación con la disponibilidad del muestreo protocolizado de

Sídney para el análisis histológico (15), el cual permite tener una mayor área donde buscar la bacteria, especialmente en pacientes que tienen cambios atróficos del antro. Sabbagh P y cols., demostraron que la precisión del diagnóstico histopatológico de *H. pylori* depende del número y la ubicación de las biopsias recogidas (11). Chahuan y cols., enfatizan en la dificultad para interpretar el resultado de la PCR ya que el estándar de oro no existe (13). Sabbagh P y cols., resaltan que, en comparación con otras pruebas, la PCR es más precisa para detectar *H. pylori* en pacientes con sangrado gástrico y tiene la ventaja que permite la detección de resistencia a antibióticos (11).

En este estudio fue posible realizar el diagnóstico la infección por *H. pylori* en muestras provenientes de los cinco sitios anatómicos, lo cual es congruente con lo reportado por Lee JY y cols., quienes mencionan que en los casos de GA y MI existe un cambio en la colonización habitual del antro hacia el estómago proximal (cuerpo y fondo gástrico) como resultado de condiciones antrales hostiles, incluido el aumento del pH, donde la atrofia y la metaplasia ocurren con mayor frecuencia y reportan que el sitio de biopsia apropiado para detectar la infección por *H. pylori* en pacientes con estas lesiones es el cuerpo gástrico (31).

En Colombia no existe un consenso sobre el diagnóstico histológico de la infección por *H. pylori*. Sabbagh P y cols., refieren que por este método se

podría hacer el diagnóstico con una sola muestra de biopsia gástrica, pero se recomiendan biopsias múltiples para aumentar la precisión diagnóstica y la sensibilidad (11) y por lo general, se utilizan dos métodos de tinción diferentes: H&E para la evaluación de células inflamatorias y Giemsa para la visualización de la bacteria (11). Alkhamiss AS y cols., Makristathis y cols. y Batts KP y cols., sugirieron que los estudios complementarios a la H&E como la coloración del Giemsa para el diagnóstico de *H. pylori*, se deben realizar solo para los casos en los que existe alta sospecha de la presencia de una infección por la bacteria que no se puede visualizar con H&E como los casos con gastritis activa o con formación de centros germinales (28,32,33).

Lee JY y cols., también refieren que la especificidad de la histología puede mejorarse mediante tinciones especiales como Giemsa y tinciones inmunohistoquímicas (31), esta última se utiliza en otros países en casos de baja densidad bacteriana, GA con MI extensa y gastritis activa crónica sin identificación de *H. pylori* por la tinción estándar. La IHQ es más específica; sin embargo, es más costosa, de mayor dificultad técnica y no está disponibles en todos los laboratorios (9).

En la práctica diaria, según la guía de práctica clínica de la Asociación colombiana de gastroenterología para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* en adultos se recomiendan por lo menos dos métodos

de coloración y la IHQ se reserva para casos que presentan negatividad con H&E y Giemsa, inflamación activa, biopsias postratamiento de linfomas MALT y cuando formas cocoides u otros organismos no se pueden identificar con certeza (34). Según Kocsmár É y cols., el uso de IHQ es razonable en casos que son negativos con la coloración de Giemsa y no presentan actividad inflamatoria, en los que el papel etiológico de *H. pylori* se sugiere por datos clínicos, anamnésicos u otros (35).

Conclusión

En los países de medianos a bajos ingresos, como Colombia, cada vez es más crítico que los sistemas de salud encuentren alternativas de diagnóstico rentables y eficientes para diagnosticar la infección por *H. pylori*. La coloración de Giemsa demostró tener utilidad en el estudio histopatológico de *H. pylori*, especialmente en muestras con baja densidad bacteriana, como en las provenientes de los pacientes con LPN, en donde se recomienda complementar el estudio histológico de H&E con una coloración adicional como Giemsa. Lo anterior podría contribuir a aumentar la sensibilidad del diagnóstico de la infección y con ello a optimizar el tratamiento de erradicación para la bacteria con miras a reducir y/o revertir la progresión de su enfermedad.

Declaraciones

Agradecimientos: a la doctora Ana Maria Cock Botero y a la Unidad De Citología y Patología de la Clínica las Vegas (Medellín, Colombia) por el procesamiento de las muestras. Al grupo de investigación Bacterias & Cáncer y al Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

Financiación: este estudio fue financiado por el Comité Para el Desarrollo de la Investigación (CODI) Universidad de Antioquia, código 2014-1062 y el programa Doctorado Nacional del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias), código 617-2013.

Referencias bibliográficas

- 1) Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2018;47(7):868–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/apt.14561>
- 2) Roldán IJ, Castaño R, Navas MC. Mutaciones del gen ARN ribosómico 23S de *Helicobacter pylori* asociadas con resistencia a claritromicina en pacientes atendidos en una unidad de endoscopia de Medellín, Colombia. *Biomedica* [Internet]. 2019;39(Supl. 2):117–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v39i4.4377>
- 3) Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Jaramillo R, García LS, Bravo PE. *Helicobacter pylori*: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. *Colomb Médica*. 2003;34(3):124–31.
- 4) Correa GS, Afc A, Correa GT, García G, Estrada S. Prevalencia de *Helicobacter pylori* y características histopatológicas en biopsias gástricas de pacientes con síntomas dispépticos en un centro de referencia de Medellín. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2016;31(1).
- 5) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Infection with *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* [Internet]. 1994 [citado el 31 de marzo de 2022];61:177–240. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487794/>

- 6) Number of new cases [Internet]. Iarc.fr. [citado el 31 de marzo de 2022].
Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheets.pdf>
- 7) Weng C-Y, Xu J-L, Sun S-P, Wang K-J, Lv B. *Helicobacter pylori* eradication: Exploring its impacts on the gastric mucosa. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2021;27(31):5152–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v27.i31.5152>
- 8) Basso L, Gallo G, Biacchi D, Carati MV, Cavallaro G, Esposito L, et al. Role of new anatomy, biliopancreatic reflux, and *Helicobacter pylori* status in postgastrectomy stump cancer. *J Clin Med* [Internet]. 2022;11(6):1498. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11061498>
- 9) Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev IV. Current *Helicobacter pylori* diagnostics. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2021;11(8):1458. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11081458>
- 10) Chahuán AJ, La DP, Villalón FA. Métodos de diagnóstico para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Latinoam*. 2020;31(2):98–106.
- 11) Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VR, et al. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2019;38(1):55–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-018-3414-4>

- 12) Nizeyimana T, Rugwizangoga B, Manirakiza F, Laga AC. Occurrence of *Helicobacter pylori* in specimens of chronic gastritis and gastric adenocarcinoma patients: A retrospective study at university teaching hospital, Kigali, Rwanda. East Afr Health Res J [Internet]. 2021;5(2):159–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24248/eahrj.v5i2.667>
- 13) Chahuan Javier, Pizarro Margarita, Riquelme Arnoldo. Métodos diagnósticos para la detección de infección por *Helicobacter pylori*. ¿Cuál y cuándo debensolicitarse? Acta Gastroenterol Latinoam. 2022;52(1):36–46.
- 14) Loor A, Dumitraşcu DL. *Helicobacter pylori* Infection, Gastric Cancer and Gastropanel. Rom J Intern Med [Internet]. 2016;54(3):151–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/rjim-2016-0025>
- 15) Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol. 1996;20(10):1161–81.
- 16) Mawlood AH, Kawther RS, Balaky S. Evaluation of Invasive and Non-Invasive Methods for the Diagnosis of *H. pylori* in Dyspepsia Patients. Diyala J Med. 2019;16(2):55–63.
- 17) Laine L, Lewin DN, Naritoku W, Cohen H. Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. Gastrointest Endosc [Internet]. 1997;45(6):463–7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107\(97\)70174-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5107(97)70174-3)

- 18) Salazar BE, Pérez-Cala T, Gomez-Villegas SI, Cardona-Zapata L, Pazos-Bastidas S, Cardona-Esteba A, et al. The OLGA-OLGIM staging and the interobserver agreement for gastritis and preneoplastic lesion screening: a cross-sectional study. *Virchows Arch* [Internet]. 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-022-03286-8>
- 19) Miwata T, Quach DT, Hiyama T, Aoki R, Le HM, Tran PLN, et al. Interobserver and intraobserver agreement for gastric mucosa atrophy. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2015;15(1):95. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12876-015-0327-x>
- 20) Gastritis atrófica y *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Peru* [Internet]. 2002 [citado el 1 de abril de 2022];22(3):197–8. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1022-51292002000300001&lng=es.
- 21) Kong Y-J, Yi H-G, Dai J-C, Wei M-X. Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(19):5903–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5903>
- 22) Sung JJY, Coker OO, Chu E, Szeto CH, Luk STY, Lau HCH, et al. Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* [Internet]. 2020;69(9):1572–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl->

[2019- 319826](#)

23) Hwang Y-J, Kim N, Lee HS, Lee JB, Choi YJ, Yoon H, et al. Reversibility of atrophic gastritis and intestinal metaplasia after *Helicobacter pylori* eradication - a prospective study for up to 10 years. *Aliment Pharmacol Ther*[Internet]. 2018;47(3):380–90. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1111/apt.14424>

24) Chiang T-H, Chang W-J, Chen SL-S, Yen AM-F, Fann JC-Y, Chiu SY-H, et al. Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands. *Gut* [Internet]. 2021;70(2):243–50. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-](http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020- 322200)

[2020- 322200](#)

25) Shah DK, Jain SS, Mohite A et al (2015) Efect of *H. pylori* density by histopathology on its complications and eradication therapy. *Trop Gastroenterol* 36:101–106

26) Khan H, Rauf F, Muhammad N, Javaid M, Alam S, Nasir S. Comparación de tinciones especiales (tinción de Giemsa y tinción de azul de toluidina modificada) con inmunohistoquímica como estándar de oro para la detección de *H. pylori* en biopsias gástricas. *Arab J Gastroenterol* [Internet]. 2022;23(2):75–81. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1687197921001015>

27) Boldt MS, Pereira RD, Barbosa AJA. Identificación histológica de *H. pylori* stained por hematoxilina-eosina y Giemsa: revisión para el control de

- calidad. J Bras Patol Med Lab [Internet]. 2015 [citado el 9 de julio de 2022];51(2):108–12. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/fpXdvLy3JG3wtYSFgXCqxpJ/abstract/?lang=en>
- 28) Alkhamiss AS. Evaluation of better staining method among hematoxylin and eosin, Giemsa and periodic acid Schiff-Alcian blue for the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. Malays J Med Sci [Internet]. 2020;27(5):53–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21315/mjms2020.27.5.6>
- 29) Moayyedi P, Dixon MF. Any role left for invasive tests? Histology in clinical practice. Gut [Internet]. 1998 [citado el 17 de abril de 2022];43 Suppl 1:S51-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.43.2008.s51>
- 30) Vaira D, Ricci C, Holton J, Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non- invasive tests. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2007;21(2):299–313. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2006.11.002>
- 31) Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. Ann Transl Med [Internet]. 2015 [citado el 21 de abril de 2022];3(1):10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.11.03>
- 32) Makristathis A, Hirschl AM, Mégraud F, Bessède E. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter [Internet]. 2019;24 Suppl

1(S1):e12641. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12641>

- 33) Batts KP, Ketover S, Kakar S, Krasinskas AM, Mitchell KA, Wilcox R, et al. Appropriate use of special stains for identifying *Helicobacter pylori*: Recommendations from the Rodger C. Haggitt Gastrointestinal Pathology Society. Am J Surg Pathol [Internet]. 2013;37(11):e12-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000000097>
- 34) Sabbagh LC, William F|., Regino O, Asociación E, De Gastroenterología C, Hani AC, et al. Gastrocol.com. [citado el 9 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.gastrocol.com/wp-content/uploads/2020/04/GPC3_Helicobacter.pdf
- 35) Kocsmár É, Szirtes I, Kramer Z, Szijártó A, Bene L, Buzás GM, et al. Sensitivity of *Helicobacter pylori* detection by Giemsa staining is poor in comparison with immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization and strongly depends on inflammatory activity. *Helicobacter* [Internet]. 2017;22(4):e12387. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/hel.12387>