

Instituto de Gastroenterología

## Características de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con adenocarcinoma gástrico

Dr. Felipe Piñol Jiménez,<sup>1</sup> Dr. Juan C. Salvador Prato,<sup>2</sup> Dr. Manuel Paniagua Estévez<sup>3</sup> y Dra. Elvira Borbolla<sup>4</sup>

### RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo en adultos de ambos sexos, con sospecha clínica y endoscópica de neoplasia maligna gástrica, para describir el comportamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico. Se encontró una frecuencia de adenocarcinoma gástrico de 91 %, localizado principalmente en la región antral 60 %; se constató, mediante prueba de ureasa, que el *Helicobacter pylori* coloniza con baja frecuencia las zonas alejadas del tumor. Se analizó la histología de la periferia del tumor y se comprobó que 70 % de los adenocarcinomas presentaban *Helicobacter pylori* en esta zona, al comparar esta frecuencia con la de la región peritumoral (75 %) no existieron diferencias estadísticamente significativas. Se relacionó la presencia de *Helicobacter pylori* con el tipo de gastritis presente en la mucosa peritumoral, según la localización del tumor, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o no de *Helicobacter pylori* en las distintas regiones donde se estudió la gastritis. En el tipo histológico intestinal se observó un discreto aumento de pacientes con *Helicobacter pylori* positivo (80 %), no obstante, no existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de *Helicobacter pylori* y el tipo histológico del tumor. En todas las muestras de biopsia estudiadas, la densidad de *Helicobacter pylori* fue ligera. Se concluyó que la mayor frecuencia de neoplasia maligna gástrica fue el adenocarcinoma, y no existieron diferencias importantes en la distribución del *Helicobacter pylori* según el tipo histológico del tumor ni en la gastritis de la mucosa peritumoral.

*Palabras clave:* *Helicobacter pylori* , adenocarcinoma gástrico.

Una de las causas más frecuentes de muerte en el mundo es el cáncer gástrico, el cual presenta una incidencia variable en los distintos países y regiones del planeta.<sup>1,2</sup> Sin embargo, en los últimos años, se ha observado disminución de su presencia en varias regiones, aunque *Howson*<sup>3</sup> señala que no se conoce con precisión el motivo de este descenso. En Japón, por ejemplo, uno de los países de mayor incidencia de cáncer gástrico, gracias a la política sanitaria, al cuerpo médico y a los avances tecnológicos, han logrado mejorar actualmente los aspectos epidemiológicos y clínico-terapéuticos del cáncer gástrico. Esa experiencia no se ha podido reproducir en el resto del mundo, pero ha servido de estímulo para redoblar los esfuerzos en el diagnóstico temprano del cáncer gástrico, donde la terapéutica tiene objetivos curativos y no meramente paliativos.<sup>4,5</sup>

En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS) continúa señalando que el cáncer gástrico, por su frecuencia al nivel mundial, ocupa la segunda causa más frecuente de neoplasias, con más de 470 000 casos nuevos al año, lo que representa el 10 % del total de los tumores malignos registrados.<sup>6</sup>

Se han descrito diversos factores de riesgo del cáncer gástrico, los cuales desempeñan un papel primordial en su génesis; algunos permanecen en discusión, y otros, por el contrario, se han ido confirmando de forma cada vez más clara.<sup>6-10</sup>

Uno de los factores de riesgo de mayor interés actualmente es la infección por *Helicobacter pylori*. El descubrimiento y caracterización de la bacteria en 1983, por Warren y Marshall,<sup>11</sup> en Australia, no sólo provocó una revolución en la interpretación de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades gastroduodenales, sino que cambió radicalmente su terapéutica con resultados alentadores, lo que ha conducido a plantear que el *Helicobacter pylori* sólo coloniza la mucosa gástrica y constituye el agente causal más común de la gastritis, la úlcera gastroduodenal, el cáncer gástrico y el linfoma MALT.<sup>12-14</sup>

Existe consenso acerca de que el adenocarcinoma gástrico es precedido por una secuencia de cambios biológicos que incluyen: gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal tipo I y displasia, que, según su intensidad y persistencia, incrementan el riesgo de contraer cáncer gástrico. Estos mismos cambios se han observado en pacientes infectados por *Helicobacter pylori*, aunque no se ha podido demostrar una relación causa-efecto. No obstante, la *International Agency for Research of Cancer (IARC)* y la OMS, categorizaron al *Helicobacter pylori* como agente carcinogénico tipo I, a pesar de no existir una demostración absoluta de la capacidad genotóxica o mutagénica de la bacteria.<sup>1,15-17</sup>

Como mencionamos anteriormente, para explicar la asociación entre el *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico se proponen diversas hipótesis, la más aceptada es la planteada por Correa,<sup>18</sup> quien sugiere que la bacteria, al infectar la mucosa gástrica, provoca una gastritis crónica atrófica multifocal, asociada con hipoclorhidria, lo cual facilita el sobrecrecimiento bacteriano y el aumento de nitrosaminas y nitrosamidas, que tienen alta capacidad mutagénica, por lo cual son las responsables de las lesiones premalignas.

Existen diferentes tipos de cepas de *Helicobacter pylori* con variado potencial cancerígeno, especialmente aquellas que presentan la citotoxina asociada al gen A (CaG), que favorece el desarrollo de gastritis multifocal y metaplasia tipo I, hecho demostrado en pacientes infectado por CaG positivo, que tiene alta capacidad cancerígena, según los reportes de la literatura mundial.<sup>19-21</sup>

Otro hecho importante en la génesis del cáncer gástrico, es la disminución de la vitamina C en el jugo gástrico provocada por la bacteria; esta vitamina tiene propiedades antioxidantes, en consecuencia, su disminución en el jugo gástrico favorece el desarrollo de tumores. Una vez erradicada la bacteria, los niveles de vitamina C se incrementan y alcanzan su valor normal.<sup>1,15</sup>

Estudios realizados en diferentes partes del mundo señalan una fuerte asociación entre la metaplasia intestinal y el *Helicobacter pylori*, acompañado de aumento del

pepsinógeno II y de hipergastrinemia, en pacientes infectados con la bacteria, por lo cual la determinación de pepsinógeno y gastrina sérica en pacientes con alto riesgo de neoplasia gástrica ha servido como prueba de pesquisaje.<sup>22,23</sup>

El desarrollo actual de la inmunología y la biología molecular ha permitido estudiar seriamente la respuesta inmunológica local y sistémica durante la infección y señalar que en el proceso inflamatorio participan diferentes tipos de células como, linfocitos, neutrófilos, macrófagos, células mastoides y células no inmunes que, al ser atraídas al sitio de la lesión, liberan gran variedad de mediadores químicos como citoquinas, eicosanoides, radicales libres de oxígeno, componentes del sistema del complemento y neuropéptidos, los cuales ejercen determinadas funciones interrelacionadas, amplifican la respuesta inflamatoria y aumentan la proliferación celular, con la posibilidad según su intensidad y persistencia, de inducir la aparición de errores de replicación celular y facilitar el desarrollo del cáncer.<sup>21,22,24-31</sup>

Una vez revisados los diversos artículos que tratan de explicar la relación entre la infección por *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, hemos realizado un estudio descriptivo para determinar las características de la infección en nuestro medio, en pacientes con adenocarcinoma gástrico atendidos en el Instituto de Gastroenterología y describir el comportamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo-prospectivo donde el universo estuvo constituido por todos los pacientes adultos, de ambos sexos, atendidos en el Instituto de Gastroenterología, con sospecha clínica y endoscópica de neoplasias malignas gástricas, en el período comprendido de enero de 1999 a mayo de 2001, se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con antibióticos, bloqueadores H2, inhibidores de la bomba de protones o citoprotectores gástrico del tipo de bismuto, por período no menor de 30 d previo a la endoscopia, que pudieran alterar los resultados de la presencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica, pacientes con diagnóstico histológico de otro tipo de tumor gástrico que no sea adenocarcinoma (linfoma, leiomiomasarcoma, carcinoma, etc.) y pacientes operados de estómago.

Para realizar la endoscopia y las tomas de muestras de biopsias gástricas para detectar *Helicobacter pylori* por el test de ureasa y el diagnóstico histológico de la neoplasia se les realizó una gastroscopia con el equipo CFPS<sup>10</sup>, en decúbito lateral izquierdo a todos los pacientes que acudieron al centro por sospecha clínica de neoplasia gástrica. Se introdujo el equipo hasta visualizar la región pilórica, donde se observaron todas sus características anatómicas. En exploración retrógrada, se revisó la región antral-ya que esta es una de las zonas del estómago más afectada por los procesos neoproliferativos-, se continuó con la observación minuciosa del resto del cuerpo y el fundus para precisar la existencia o no de signos endoscópicos subjetivos de neoplasias gástricas, según la clasificación de Bormann,<sup>7</sup> que es la más conocida y utilizada por todos los endoscopistas al nivel mundial.

*Bormann* clasifica las lesiones en 5 tipos, según el aspecto macroscópico de la lesión, estos son:

Tipo I. Lesión de aspecto polipoideo sesil o pediculado.

Tipo II. Lesión ulcerosa redondeada, de borde irregular, fondo necrótico, con pliegues deformados.

Tipo III. Lesión ulcerosa con infiltración de la pared gástrica.

Tipo IV. Lesión infiltrativa difusa.

Tipo V. Lesiones difícil es de clasificar.

Esta clasificación nos permite aumentar la probabilidad de hallazgo endoscópico de malignidad para proceder posteriormente a su diagnóstico histológico.

Se consideró área del tumor, aquella zona descrita por endoscopia que puede ser de tamaño variable, con excavación o no, y que presenta otras características como son: límite (preciso o indefinido), borde (elevado, regular, irregular), profundidad (superficial, profunda), mucosa aledaña (normal o con signos inflamatorios agudos o crónicos) y superficie (lisa, irregular, de aspecto vegetante, granular, infiltrada).<sup>32</sup> Se excluye de esta definición a toda protusión de cualquier tamaño y forma que no se corresponda con pliegues, pólipos, quistes, deformidad por compresión externa, gránulos, nódulos y pápulas. La descripción del área del tumor no prejuzga su histología, aunque el origen maligno pueda sospecharse desde el punto de vista macroscópico.

Seguidamente, se introdujo una pinza a través del canal de biopsia del endoscopio hasta la cavidad gástrica para la toma de muestras. Primero se tomaron 5 fragmentos de mucosa gástrica peritumoral (área de mucosa gástrica no tumoral que circunda a la región periférica del tumor), y de la periferia del tumor (área no necrótica que lo limita externamente y está en contacto con el resto de la mucosa del estómago), para el estudio histológico por el patólogo con el fin de corroborar la existencia o no de adenocarcinoma gástrico, su clasificación y tipo histológico. Además, se describieron las lesiones inflamatorias presentes según la clasificación del Sistema Sydney.<sup>33</sup>

Las muestras fueron enviadas en frasco rotulado, con formol al 10 % al Departamento de Anatomía Patológica donde se procesaron y colorearon con hematoxilina-eosina para su diagnóstico y determinar, además, la presencia o ausencia de *Helicobacter pylori* en la mucosa gástrica peritumoral y en la periferia del tumor. Durante la realización del proceder endoscópico descrito, se introdujo nuevamente la pinza de biopsia y se tomaron muestras del resto de las regiones anatómicas del estómago (excepto de la región donde se encontraba la lesión tumoral), para aplicar el *test* de ureasa. Estas muestras fueron colocadas por separado en pocillos, se les adicionaron 2 gotas del reactivo Urepil, y fueron conservadas en un lugar limpio, a temperatura adecuada, sin posibilidad de contaminación. Posteriormente fueron observadas a los 30 min, a los 60 y a las 24 h. Los resultados de estas observaciones (positivos o negativos) se registraron en planillas de recolección de datos confeccionadas para este fin.

Todos los pacientes con el diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico fueron ingresados en nuestro centro para su tratamiento quirúrgico, donde se tomaron las medidas preoperatorias y nutricionales que garantizaron un mejor pronóstico operatorio.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

En esta investigación las variables que se evaluaron fueron:

1. Frecuencia general de adenocarcinoma gástrico.

Se estimó la frecuencia general de adenocarcinoma gástrico según el cociente obtenido de dividir el número de pacientes con adenocarcinoma gástrico entre el total de pacientes con neoplasias malignas diagnosticadas en dicho período, multiplicado por 100.

2. Distribución del adenocarcinoma gástrico de acuerdo con la localización anatómica.

Se distribuyó el número de pacientes con adenocarcinoma gástrico en las siguientes localizaciones anatómicas: antro, cuerpo y fundus .

3. Frecuencia de positividad de *Helicobacter pylori* por el *test* de ureasa según las regiones anatómicas del estómago, se excluyó la localización donde el paciente presentara la lesión tumoral .

Los pacientes se distribuyeron según los resultados positivos y negativos del *test* de ureasa en las regiones anatómicas del estómago, se excluyó la región donde estaba presente la lesión tumoral .

4. Tipo histológico del adenocarcinoma gástrico diagnosticado por biopsia endoscópica de la periferia del tumor y su relación con la presencia de *Helicobacter pylori*.

Se clasificaron los pacientes según el tipo histológico del tumor y la presencia o no del *Helicobacter pylori* en la periferia del tumor. Se determinó la densidad del microorganismo en esta área según la clasificación de Sydney (leve, moderada y severa).<sup>33</sup>

Para la clasificación histológica se utilizó la de Lauren,<sup>34,35</sup> la cual tiene en cuenta 3 tipos básicos:

### **Adenocarcinoma tipo intestinal**

Es el más frecuente y está constituido por un patrón glandular. Las estructuras glandulares están revestidas por epitelio de tipo intestinal, con borde en cepillo. Cuando existe secreción de moco, suele distribuirse citoplasmáticamente o en la luz glandular.

### **Adenocarcinoma tipo difuso**

Se caracteriza por la presencia de células en sello de anillo en la lámina propia. Existe mucosecreción intracitoplasmática que desplaza el núcleo hacia la periferia.

### **Adenocarcinoma tipo mixto**

Presenta características de los 2 anteriores.

5. Frecuencia total de pacientes con *Helicobacter pylori* diagnosticado por histología del borde externo del tumor (peritumoral) y su relación con el tipo de gastritis según la localización.

Se determinó el número de pacientes con *Helicobacter pylori* positivo y negativo, así como la densidad de la bacteria. Se distribuyeron según el tipo de gastritis que presentaron, de acuerdo con el Sistema Sydney, en gastritis crónica leve, moderada o severa, teniendo en cuenta, además, la presencia o no de metaplasia y las localizaciones anatómicas donde se diagnosticaron las gastritis.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describieron las frecuencias absolutas y relativas para cada variable.

Para la comparación de la frecuencia de *Helicobacter pylori* positivo y negativo observada, según las regiones anatómicas del estómago, así como determinar la relación entre la frecuencia de *Helicobacter pylori* positivo y negativo y el tipo de gastritis, se realizó una prueba Chi cuadrado ( $X^2$ ) (tablas 1 y 2). Para determinar la relación entre el tipo histológico de adenocarcinoma y la positividad del *Helicobacter pylori* se utilizó una prueba de la probabilidad exacta de Fisher (tabla 3), y para comparar la frecuencia de *Helicobacter pylori* en la región peritumoral y en la periferia del tumor, se utilizó una prueba de hipótesis para 2 proporciones de grupos independientes. El nivel de significación utilizado en todos los análisis fue  $\alpha = 0,05$ . Todos los resultados se presentan en tablas.

Tabla 1. Frecuencia de *Helicobacter pylori* por el test de ureasa, según regiones anatómicas del estómago excepto la de la lesión tumoral

Regiones del estómago sin tumor	<i>Helicobacter pylori</i> positivo		<i>Helicobacter pylori</i> negativo	
	N	(%)	N	(%)
Antro (n=8)	3	(37,5)	5	(62,5)
Cuerpo (n=12)	2	(16,7)	10	(83,3)
Fundus (n=20)	0	(-)	20	(100,0)

Fuente: Planilla de encuesta.

Tabla 2. Relación entre el tipo histológico del adenocarcinoma diagnosticado por biopsia endoscópica de la periferia del tumor con la positividad de *Helicobacter pylori*.

Tipo histológico	<i>Helicobacter pylori</i> positivo		<i>Helicobacter pylori</i> negativo	
	N	(%)	N	(%)
Intestinal (n=10)	8	(80)	2	(20)
Difuso (n=10)	6	(60)	4	(40)
Total (n=20)	14	(70)	6	(30)

Fuente: Planilla de encuesta.

Tabla 3. Frecuencia de *Helicobacter pylori* y su relación con el tipo de gastritis según la localización en la biopsia endoscópica de la mucosa peritumoral.

Tipo de gastritis según localización del tumor	<i>Helicobacter pylori</i> positivo		<i>Helicobacter pylori</i> negativo	
	N	%	N	%
Antro (n=12)				
Gastritis crónica antral leve (n=4)	3	75,0	1	25,0
Gastritis crónica antral moderada (n=5)	5	100,0	0	-
Gastritis crónica antral severa (n=3)	2	66,6	1	34,4
Cuerpo (n=8)				
Gastritis crónica del cuerpo leve (n=2)				
Gastritis crónica del cuerpo moderada (n=3)	2	100,0	0	66,6
Gastritis crónica del cuerpo moderada con metaplasia (n=2)	1	33,4	2	50,0
Gastritis crónica del cuerpo severa con metaplasia (n=1)	1	50,0	1	0
Total	15	75,0	5	25,0

Fuente: Planilla de encuesta.

## RESULTADOS

En el período estudiado se diagnosticaron histológicamente 22 neoplasias gástricas: 1 linfoma gástrico no Hodgkin, 1 carcinoma gástrico y 20 adenocarcinomas. La frecuencia de adenocarcinoma gástrico fue de 91 %.

Al analizar la frecuencia de adenocarcinoma gástrico, de acuerdo con su localización en el estómago, se observó que la región más afectada fue la antral, con 12 pacientes (60 %), seguida por el cuerpo (8 pacientes, 40 %). En el fundus gástrico no se observó tumor.

Se resume la frecuencia del *Helicobacter pylori* por el *test* de ureasa según las regiones anatómicas del estómago, se excluyó la localización donde el paciente presenta la lesión tumoral (tabla 1). En 8 pacientes no se observó tumor en el antro, 3 de ellos con *Helicobacter pylori* positivo y 5 con *Helicobacter pylori* negativo. En 12 pacientes no se observó tumor en el cuerpo. En el fundus no se observó tumor y en todos los pacientes los estudios de *Helicobacter pylori* dieron resultados negativos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las respuestas al *test* de ureasa en las diferentes regiones del estómago ( $p < 0,05$ ).

En la tabla 2 se presenta la relación entre el tipo histológico del adenocarcinoma diagnosticado por biopsia endoscópica de la periferia del tumor y la presencia de *Helicobacter pylori*. Se diagnosticaron histológicamente 10 adenocarcinomas de tipo intestinal y 10 de tipo difuso. El *Helicobacter pylori* estuvo presente con mayor frecuencia en el tipo Intestinal (80 %). Cuando se analizó estadísticamente la diferencia

entre la distribución del *Helicobacter pylori* y el tipo histológico del adenocarcinoma, no se observaron diferencias significativas. A pesar de la alta frecuencia (70 % de los pacientes) con *Helicobacter pylori* positivo, en ambos tipos histológicos, la densidad de la bacteria fue ligera en todos los casos.

La frecuencia de *Helicobacter pylori* y su relación con el tipo de gastritis en la biopsia endoscópica de la mucosa peritumoral, según la localización anatómica, aparece en la tabla 3. En 12 pacientes hubo una localización antral de adenocarcinoma gástrico; de ellos, 10 con *Helicobacter pylori* positivo. En esta región se diagnosticaron, además: 4 pacientes con gastritis crónica antral leve, 3 de ellos *Helicobacter pylori* positivo; 5 pacientes con gastritis crónica antral moderada y *Helicobacter pylori* positivo y 3 con gastritis crónica antral severa, de los cuales 2 tenían la bacteria. En el cuerpo se localizaron 8 adenocarcinomas gástricos, de ellos, 5 con *Helicobacter pylori* positivo. En esta región se diagnosticaron también: 2 pacientes con gastritis crónica del cuerpo leve y *Helicobacter pylori* positivo; 3 con gastritis crónica del cuerpo moderada, de los cuales solo 1 fue tenía la bacteria; 2 con gastritis crónica del cuerpo moderada con metaplasia y 1 con gastritis del cuerpo severa con metaplasia, estos 3 con *Helicobacter pylori* positivo. En el antro gástrico fue mayor la positividad del *Helicobacter pylori*, independientemente de la severidad de la gastritis. Cuando analizamos el comportamiento de la gastritis crónica en el cuerpo gástrico se observó una tendencia a presentar un comportamiento similar al de la región antral en cuanto a la presencia o no de *Helicobacter pylori* y no se observaron diferencias estadísticamente significativas. En general, es más frecuente la presencia de esta bacteria cuando existe cualquier tipo de gastritis, pero en todos nuestros pacientes la densidad fue ligera.

Al analizar la frecuencia de la infección por *Helicobacter pylori*, diagnosticada en la biopsia endoscópica de la periferia del tumor, se observó que 70 % de los adenocarcinomas presentaba *Helicobacter pylori*.

La proporción de pacientes con *Helicobacter pylori* positivo en la mucosa peritumoral fue del 75 %.

Cuando se compararon las proporciones de pacientes con *Helicobacter pylori* positivos entre la periferia del tumor y la mucosa peritumoral, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

## DISCUSIÓN

Uno de los factores de riesgos de mayor interés actualmente en la génesis del cáncer gástrico es el infeccioso. El descubrimiento y la caracterización del *Helicobacter pylori* en 1983, no solo provocó una revolución en la interpretación de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades gastroduodenales, sino que cambió radicalmente su terapéutica con resultados alentadores, lo que ha llevado a plantear que el *Helicobacter pylori* solo coloniza la mucosa gástrica y constituye el agente causal de la gastritis, la úlcera gastroduodenal, el cáncer gástrico y el linfoma MALT.<sup>12-14</sup>

Actualmente, diversos trabajos tratan de relacionar la infección por *Helicobacter pylori* con el cáncer de estómago a partir de evidencias epidemiológicas, anatomopatológicas y fisiopatológicas, que han permitido crear varias hipótesis para explicar los mecanismos

mediante los cuales la infección crónica del epitelio gástrico por esta bacteria puede evolucionar hacia el cáncer gástrico.<sup>36-39</sup>

Al concluir el estudio se habían diagnosticado histológicamente 22 neoplasias gástricas: 1 linfoma gástrico no Hodgkin, 1 carcinoma gástrico y 20 adenocarcinomas y la frecuencia de adenocarcinomas fue del 91 %.

Los resultados coinciden con lo reportado por la mayoría de los estudios de prevalencia de este tipo de neoplasia maligna gástrica, que señalan que el adenocarcinoma es el más frecuente (95 %), seguido en orden de frecuencia por el linfoma (3-4 %), el leiomioma (1 %), el carcinoma (1 %) y el tumor carcinoide (0,3 %).<sup>7,40,41</sup>

El adenocarcinoma gástrico es el segundo tipo de cáncer más común y la segunda causa de mortalidad por cáncer en el mundo. Se ha asociado una gran cantidad de factores de riesgo con el adenocarcinoma gástrico, pero actualmente todavía no hay una etiología definitiva conocida de este tipo de tumor. Su patogenia es multifactorial. Se ha postulado la existencia de una secuencia de cambios premalignos histológicos, que progresan de la gastritis atrófica a la metaplasia intestinal y, finalmente, al adenocarcinoma gástrico, donde se involucran diversos factores ambientales como los dietéticos y los infecciosos, entre otros.<sup>10</sup>

Al analizar la localización se observa que donde con mayor frecuencia se asentó el tumor fue la antral (60 %). Estos resultados son similares a los reportados en los estudios realizados en Madrid por el grupo de D. Boixeda y otros, que estudiaron la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en el adenocarcinoma gástrico y en la gastritis crónica, y obtuvieron que el tumor en 37 % de sus pacientes se localizó en el antro, 28 % en el cuerpo gástrico, 9 % en el *fundus* gástrico y 17 % se presentó difuso en todo el estómago.<sup>2</sup> Este es un dato de gran importancia y sobre el cual muchos autores se basan para establecer la relación entre el adenocarcinoma gástrico y el *Helicobacter pylori* en cuanto a su génesis, pues es esta región la que con mayor frecuencia se encuentra colonizada por dicha bacteria (95-99 %).<sup>42,43</sup>

Los estudios de la génesis del cáncer gástrico y la infección por *Helicobacter pylori*, se apoyan en el hecho de que la colonización persistente de la bacteria en el antro provoca irritación e inflamación crónica que finalmente, en algunos casos, se puede transformar en tejido neoplásico. Durante este proceso de inflamación en la mucosa gástrica participan diversos mediadores de la inflamación de origen bacteriano y sistémico propios del huésped, que ejercen determinadas acciones interrelacionadas, que amplifican la respuesta inflamatoria e incrementan la proliferación celular, con la probabilidad, según su intensidad y persistencia, de inducir la aparición de errores de replicación celular y facilitar el desarrollo del cáncer.<sup>21</sup>

Varios autores reportan el hecho patógeno descrito y señalan que la infección por *Helicobacter pylori* en la región antral se caracteriza por un infiltrado de neutrófilos marcado y mantenido que conduce a una atrofia focal, seguida por una metaplasia intestinal, así como que en algunos pacientes se desarrollan úlceras gástricas en determinado momento de la evolución de dicho proceso, en otro grupo reducido se desarrollan cambios displásicos y, finalmente, en otros pacientes se presentan alteraciones epiteliales de tipo neoplásico.<sup>44-47</sup>

Desde el descubrimiento y la caracterización del *Helicobacter pylori*, se señala que esta bacteria solo coloniza la mucosa gástrica, con una distribución desigual en cada región anatómica del estómago. En el estómago normal, la bacteria se encuentra en el moco, unida al epitelio superficial, en la profundidad de las criptas y entre las células epiteliales; predomina en las áreas que carecen de secreción ácida (antro y cardia) y es menos frecuente en las zonas donde existe mayor secreción de ácido (*fundus* y cuerpo). Esto no sucede así en el estómago con neoplasia maligna donde se presentan cambios en el microambiente de la cavidad gástrica, lo cual provoca que la bacteria no pueda colonizar con facilidad cualquier región del estómago, aun aquellas más alejadas del tumor.<sup>42</sup>

D. Boixeda y otros señalan en sus estudios que la colonización y la densidad del *Helicobacter pylori* es menor en los pacientes con adenocarcinoma, en comparación con los pacientes con gastritis crónica, donde la presencia del microorganismo es mucho mayor.<sup>2</sup> Nuestros resultados son similares a lo referido por estos autores en cuanto a una menor colonización del *Helicobacter pylori* en aquellas regiones del estómago donde no existe tumor, y se explican por el hecho de que la infección crónica de la mucosa gástrica por el *Helicobacter pylori* provoca el desarrollo de una inflamación crónica activa, que evoluciona hacia el cáncer, lo cual altera el funcionamiento gástrico normal (secreción, motilidad y vaciamiento gástrico), traducido en hipoclorhidria, que facilita el sobrecrecimiento bacteriano y el aumento de nitrosamina y nitrosamidas, estas con alta capacidad mutagénica, lo que dificulta el asentamiento de la bacteria en cualquier región gástrica (tabla 1).

El estudio de la relación entre el tipo histológico del adenocarcinoma gástrico y la presencia de *Helicobacter pylori* constituye un tema controvertido, pues generalmente se ha admitido que el *Helicobacter pylori* frecuentemente está más asociado con el tipo intestinal. Sin embargo, estudios recientes sugieren que el *Helicobacter pylori* se asocia con el desarrollo de todo tipo de tumores, con independencia de su histología; incluido el linfoma gástrico (fundamentalmente del tipo MALT).<sup>2,48,49</sup>

En estudio realizado por nosotros se pudo observar que 80 % de los pacientes con adenocarcinoma de tipo intestinal presentaron *Helicobacter pylori* positivo, hecho que se asemeja a lo reportado por otros autores,<sup>2,50-52</sup> y que no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar el tipo intestinal con los adenocarcinomas de tipo difuso, pues 60 % de estos pacientes tenían la bacteria (tabla 2). Lo anterior se corresponde con lo reportado por otros autores que señalan la presencia del *Helicobacter pylori* tanto en el cáncer intestinal como en el tipo difuso.<sup>50,53,54</sup> En esta investigación, el resultado en cuanto a la densidad de la bacteria en ambos tipos de tumores fue ligero, hecho que se justifica por lo referido anteriormente con respecto a las condiciones del ambiente gástrico que dificultan la presencia del microorganismo en dicha región.<sup>2,42</sup>

Al analizar la frecuencia de pacientes con *Helicobacter pylori* positivo y su relación con el tipo de gastritis de la biopsia endoscópica de la mucosa gástrica peritumoral, nuestros resultados -a pesar de no tener una diferencia estadísticamente significativa entre las distintas regiones-, reflejan que, en la mayoría de los casos con gastritis crónica en el antro, se detectó el *Helicobacter pylori*, independientemente de su intensidad, no así en el cuerpo donde la positividad fue menor. En todos los pacientes la densidad del *Helicobacter pylori* observada fue ligera, en la mayoría, incluso, en el orden de 1-3

bacterias por campo, resultados que son similares a lo reportado por otros estudios internacionales. La explicación de este fenómeno fue descrita cuando analizamos los resultados expuestos anteriormente (tabla 3).<sup>55,56</sup>

La frecuencia de pacientes con infección por *Helicobacter pylori* diagnosticada en la biopsia endoscópica de la periferia del tumor demostró la existencia del 70 % de positividad en los adenocarcinomas. En la literatura internacional, los resultados en este aspecto son contradictorios: algunos autores reportan una alta frecuencia de positividad de *Helicobacter pylori*, como en nuestro caso, mientras que otros informan una frecuencia de la bacteria mucho menor.<sup>2,57</sup> Esto no niega el concepto mantenido a través de nuestro trabajo acerca del papel que desempeña la presencia de la neoplasia gástrica como factor que impide la colonización del *Helicobacter pylori*, lo cual solo es posible comprenderlo cuando se analiza paralelamente la frecuencia de pacientes con el microorganismo y la densidad de este, pues una alta frecuencia de adenocarcinoma con *Helicobacter pylori* positivo no contradice una baja densidad de la bacteria. Por lo tanto, consideramos que la densidad de *Helicobacter pylori* en el tejido tumoral no siempre se tiene en cuenta a la hora de presentar los resultados y puede ser causa de interpretaciones equívocas en cuanto a la presencia del microorganismo en este tipo de neoplasia.

Al comparar la frecuencia de pacientes con *Helicobacter pylori* en la región peritumoral con la observada en la periferia del tumor, se constató que no existen diferencias significativas en cuanto a la presencia o no del microorganismo en estas regiones.

Al concluir el estudio vemos que en nuestro instituto, la neoplasia maligna gástrica diagnosticada con mayor frecuencia fue el adenocarcinoma, con predominio en la región antral, el *Helicobacter pylori*, determinado por el *test* de ureasa en los pacientes con adenocarcinoma gástrico es menos frecuente en las regiones donde no existe el tumor. En cuanto a la presencia de *Helicobacter pylori*, no existen diferencias significativas entre el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal y el de tipo difuso. Existe un comportamiento similar en cuanto a la distribución del *Helicobacter pylori* en la gastritis de la mucosa peritumoral de la región antral y la del cuerpo gástrico. La presencia de *Helicobacter pylori* observada en la biopsia endoscópica de la periferia del tumor fue similar a la de la mucosa gástrica peritumoral. En todas las muestras de biopsia estudiada, la densidad del *Helicobacter* fue ligera.

## SUMMARY

### **Characteristics of the infection due to *Helicobacter pylori* in patients with gastric adenocarcinoma**

A descriptive prospective study was conducted in adults of both sexes with clinical and endoscopic suspicion of malignant gastric neoplasia aimed at describing the behavior of infection caused by *Helicobacter pylori* in patients with histological diagnosis of gastric adenocarcinoma. It was found a frequency of gastric adenocarcinoma of 91 %. 60 % were mainly located in the antral region. It was confirmed by urease test that *Helicobacter pylori* colonizes with low frequency the zones distant from the tumor. The histology of the tumor periphery was analyzed and it was proved that 70 % of the adenocarcinomas presented *Helicobacter pylori* in this zone. On comparing this frequency with that of the peritumoral region (75 %), no statistically significant

differences were observed. The presence of *Helicobacter pylori* was related to the type of gastritis present in the peritumoral mucosa, according to the localization of the tumor. No statistically significant differences were detected between the presence or not of *Helicobacter pylori* in the different regions where gastritis was studied. In the intestinal histological type it was found a discreet increase of patients with positive *Helicobacter pylori* (80 %). However, there is no a statistically significant relation between the presence of *Helicobacter pylori* and and the histological type of tumor. In all the studied biopsy specimens the *Helicobacter pylori* density was mild. It was concluded that the highest frequency of malignant gastric neoplasia was the adenocarcinoma. There were no significant differences neither in the distribution of *Helicobacter pylori* according to the histological type of tumor, nor in the gastritis of the peritumoral mucosa.

*Key words:* Helicobacter pylori, gastric adenocarcinoma.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gil Mary A, Beneyto Castelló F, Calatayud Garthow A, Giménez Fernández FJ, Cortina Bilanga P. Evolución de la mortalidad por cáncer de estómago en España (1951-1985). *Rev Esp Enf Dig.*1990;78:61-6.
2. Boixeda D, Gisbert JP, Arocena C, Cantón R, Álvarez BI, Martín de Argila C, et al. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en el adenocarcinoma gástrico y en la gastritis crónica . *Rev Esp Enf Dig.*1996;88:403-8.
3. Howson CP, Hiyama T, Winder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev.*1986;8:1-27.
4. Piglicampo J. ¿Cuál es la incidencia y tasa de mortalidad por cáncer gástrico en Argentina? *Acta Gastroenterol Latinoam.*1996;26:61-2.
5. Shimizu S, Tada M, Kawai K. Early gastric cancer: its surveillance and natural course . *Endoscopy.* 1995;27:27-31.
6. Rubio HW. ¿Cuál es la población de riesgo? Lesiones preneoplásicas . *Acta Gastroenterol Latinoam.*1996;26:62-3.
7. Díaz Rubio M, Díaz Rubio E. Cáncer de estómago. Otros tumores del estómago. En: Díaz Rubio, M. Estómago y duodeno. Madrid: EMISA; 1987.p.249-63.
8. Mohar BA. Factores de riesgo para cáncer gástrico. *Cancerología.*1997;171-4.
9. Thomson ABR, Shaffer EA, eds. First principles of gastroenterology: the basis of disease and an approach management. Alberta : Canadian Association of Gastroenterology;1992.p.171-4.
10. Llorens P. Tumores gástricos. *Gastroenterología y hepatología.* Caracas: Editorial Mediterráneo;1996.p.47,238.
11. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983;1:1273-5.
12. Lam SK. Etiology and pathogenesis of peptic ulcer: J *Gastroenterol.*1994;29(Suppl.7):39-54.
13. Axon ATR. *Helicobacter pylori* infection. *J Antimicrob Chemother.*1993;32 (Suppl A):61-8.
14. Marshall BJ. *Helicobacter pylori* . *AM J Gastroenterol.*1994;89:116-28.
15. Besasso H. *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 1996;26:63.
16. Paniagua M, González C, Gra B, Pereira R, Piñol F, Valdez L. Gastritis crónica. *Gastrum.*1997;141:9-29.

17. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993;22:89-104.
18. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zuñala D, Fontha E, Zaruma G, et al. Gastric precancerous process in a high risk population. Cohort follow-up. *Cancer Res* 1990;50:4737-40.
19. Blaser MJ, Pérez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek MR, Chyou PM, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing Cag A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res.* 1995;55:2111-5.
20. utz J. Cuáles son y que importancia revisten las distintas cepas patógenas del *Helicobacter pylori* en el desarrollo de la enfermedad asociada a la infección? *Acta Gastroenterol Latinoam.* 1996;25:33-4.
21. Peck RM, Miller GG, Tham KT, Pérez GI, Cover TL, Dunn D, et al. Detection of CagA expression in vivo. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:1344.
22. Kato I, Miki K, Muñoz N, Vivas JH, López G, Perazo S, et al. Determinants of plasma pepsinogen levels in a population at high risk for stomach cancer in Venezuela. *Int J Cancer.* 1995;62:512-8.
23. Parsonnet J, Samloff IM, Nelson LM, Orentreich N, Vogelmann JH, et al. *Helicobacter pylori*, pepsinogen, and risk for gastric adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomark.* 1993;2:462-6.
24. Ishihara S, Fukuda R, Fukumoto S. Citokine gene expression in the gastric mucosa: its role in chronic gastritis. *J Gastroenterol.* 1996;31:485-90.
25. Fukuda T, Kimura S, Arakawa T. Possible role of leukotriens in gastritis associated with *Campylobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol.* 1990;12(Suppl 1):S131-S134.
26. Davies GR, Rumpton DS. *Helicobacter pylori*, free radical and gastroduodenal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1994;6:1-10.
27. Crabtree JI. Gastric mucosal inflammatory responses to *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(Suppl 1):29-7.
28. Collins SM, Hurst SM, Main C. Effect of inflammation of enteric nerves: cytokine-induced changes in neurotransmitter content and release. *Ann NY Acad Sci.* 1992;664:415-24.
29. Crabtree JE, Wyatt JI, Sobala GM, Miller G, Tompkins DS, Primrose JN, et al. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut.* 1993;34:1339-43.
30. Sipponen P. Gastric cancer: a long-term consequence of *Helicobacter pylori* infection? *Scand J Gastroenterol.* 1994;29:24-7.
31. Murakami K, Fujioka T, Kodama R, Kubota T, Tokieda M, Nasu M. *Helicobacter pylori* infection accelerates human gastric mucosal cell proliferation. *J Gastroenterol.* 1997;32:184-8.
32. Maratka Z. Terminología, definiciones y criterios diagnósticos en endoscopia digestiva. *Nomenclatura OMED de endoscopia digestiva.* 1994.
33. Misiewicz JJ. The Sydney System: A new classification of gastritis. Introducción. *J Gastroenterol Hepatol.* 1991;6:207-8.
34. Lauren PA. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and the so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
35. Lauren PA, Nevalainen JT. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma: A time-trend study in Finland with comparison between studies from high-and low risk areas. *Cancer.* 1993;71:2926.

36. Katz K, Corti RE, López Gaston A, Podin LF. *Helicobacter pylori*: Datos recientes en fisiopatogenia y terapéutica de la patología gastroduodenal. Arch Argent Enf Aparat Dig.1993;7:75-8.
37. Correa P. How does *Helicobacter pylori* infection increase gastric cancer risk? Eur Gastroenterol Hepatol.1994;6:1117-8.
38. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* as a risk factor for gastric cancer . Eur J Gastroenterol Hepatol.1993;5(Suppl 1):5103-7.
39. Kato T, Sairo Y, Niwa M, Inove M, Moroyama N, Ogoshi K, et al. *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinoma . Eur Gastroenterol Hepatol.1994;6(Suppl 1):593-6.
40. Luk GD. Rolling review: Gastrointestinal malignancy. Aliment Pharmacol Ther.1993;7:661.
41. Wingo PA, Tong T, Bolden S, Murray T. Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin. 1996;65:5.
42. De Paula Castro L. Gastritis. Acta Gastroenterol Latinoamerica.1994;24:175-93.
43. De Paula Castro L, Affonso de Olivera C, Martins de Andrade J. Gastritis. En: Dani R, De Paula castro L: Gastroenterologia. 3ed. Brasil: Editorial G. Koogan, 1993.p.562-82.
44. Noritaka Y, Hironobu S, Muneshige T, Akira I, Tatsuya H, Katsuaki K, et al. Analysis of cell damage and proliferation in *Helicobacter pylori* -infected human gastric mucosa from patients with gastric adenocarcinoma. Am J Pathol. 1997;151:821-9.
45. Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory process as cancer risk factors: Possible role of nitric oxide in carcinogenesis. Mut Res.1994;305:253-4.
46. Brenes F, Ruiz B, Correa P, Hunter F, Rhamakrishnan T, Fontham E, et al: *Helicobacter pylori* causes hyperproliferation of the gastric epithelium. Pre-and post-eradication indices of proliferating cell nuclear antigen (PCNA). Am J Gastroenterol.1993;88:1870-5.
47. Correa P, Ruiz B, Shit TY, Janney A, Sobhan M, Torrado J, et al. *Helicobacter pylori* and nucleolar organizer regions in the gastric antral mucosa. Am J Clin Pathol.1994; 101:656-60.
48. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moshini A, De Boni M, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet. 1993;342:575-7.
49. Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Lancet.1993;341:1392.
50. Hisahiko T, Tadahiko F, Hiroyuki K, Yuji S, Mamoru N,kaoru T, Et al. *Helicobacter pylori* and mucosal atrophy in patients with gastric cancer. Dig Dis Sci.1999;44:2027-34.
51. Blaser MJ, Kobayasi K, Cover TL, Cao P, Feurer ID, Perez-Perez GI. *Helicobacter pylori* infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. Int J Cancer.1993;55:799-802.
52. Asaka M, Kimura T, Kato M, Kudo M, Miki K, Ogoshi K, et al. Possible role of *Helicobacter pylori* infection in early gastric cancer development. Cancer.1994; 73:2691-4.
53. Craanen ME, Blak P, Dekker W, Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori* and early gastric cancer. Gut.1994;35:1372-4.

54. Shibata T, Imoto I, Ohuchi Y, Taguchi Y, Takaji S, Ikemura N, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric carcinoma in biopsy and surgical resection specimens. *Cancer*.1996;77:1044-9.
55. Bechi P, Balzi M, Becciolini A, Maugeri A, Raggi CC, Amorosi A, et al. *Helicobacter pylori* and cell proliferation of the gastric mucosa. Possible implications for gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol*.1996;91:271-6.
56. Masini E, Bechi P, Dei R, Amorasi A. *Helicobacter pylori* potentiates histamine release from rat serosal mast cells induced by bile acids . *Dig Dis Sci*. 1994;39:1493-500.
57. Hu PJ, Mitchell HM, Li YY, Zhou MJ, Hazell SL. Association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and observations on the detection of this bacterium in gastric cancer cases. *Am J Gastroenterol*.1994;89:1896-900.

Recibido: 4 de enero de 2002. Aprobado: 22 de mayo de 2002.

Dr. *Felipe Piñol Jiménez* . Instituto de Gastroenterología, Calle 25 No. 503 entre H e I, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10400.

<sup>1</sup>Especialista de II Grado en Gastroenterología. Investigador Agregado.

<sup>2</sup>Especialista de I Grado en Gastroenterología.

<sup>3</sup>Especialista de II Grado en Gastroenterología. Profesor Titular.

<sup>4</sup>Especialista de II Grado en Bioestadística.