

11215



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL 4

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA

**"INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI
EN LINFOMA GASTRICO"**

P R E S E N T A

DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS
ASPIRANTE A TITULO DE GASTROENTEROLOGO

DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE

JEFE DE SERVICIO Y TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNR

ASESOR. DR. GUILLERMO GOMEZ CAMPOS
MEDICO PATOLOGO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNR



MEXICO, D. F.



2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

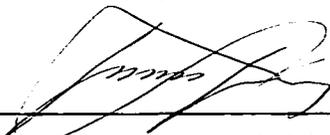
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS



DR. JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNR.



DR. FRANCISCO LOPEZ FUERTE
JEFE DE SERVICIO Y TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
GASTROENTEROLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNR.



DR. MAURICIO CASTILLO BARRADAS
MEDICO RESIDENTE ASPIRANTE AL TITULO DE ESPECIALISTA EN
GASTROENTEROLOGIA

NUMERO DEFINITIVO DE PROTOCOLO: 2002-690-0142.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN Y DESARROLLO
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIONES MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

B

DEDICATORIA

A mis padres Mauricio y Ofelia por su ejemplo, fe e inspiración. Gracias por la vida, por su amor, por su esfuerzo hoy mi sueño es una realidad.

A mis hermanos Javier, Ángel, Alejandro, María del Socorro e Irma, mis sobrinos Javier, Ángel, Wendy, Jhony y Alejandro. Gracias por su comprensión y apoyo, nos une la sangre, pero sobre todo la amistad.

A mis tíos y amigos Melquía, Quintina, José Luis, y especialmente a ti tía Ofelia, gracias por tu amor y entrega con tus sobrinos, más que tía eres mi segunda mamá.

A mis amigos Andrés Barradas, Jaime García, Jaime León, Eduardo Cortés, Liliana López, Rubén Jiménez, Julio Gutiérrez, que siempre estuvieron cerca y apoyándome en mi residencia.

A mis compañeros médicos residentes y médicos adscritos de gastroenterología, endoscopia y medicina interna, gracias por compartir su conocimiento. Especialmente al Dr. Guillermo Gómez (patología), Dra. Teresa Rizo (gastroenterología), maestros y amigos.

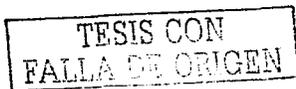
A la familia Castillo Barradas (Emma, Marcelino e hijos) gracias por su cariño y apoyo incondicional.

Pero sobre todo gracias a los pacientes del Hospital de Especialidades del CMNR, que permitieron que aprendiera el arte y ciencia de la medicina, son el motor de este proceso, Dios los bendiga donde quiera que se encuentren.

Todo lo puedo en cristo que me fortalece....

Dr. Mauricio Castillo Barradas.

GRACIAS...



Autoriza a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo académico.

NOMBRE: Mauricio Castillo Barradas

FECHA: 29-11-03

FIRMA: [Signature]

INDICE

	Página
RESUMEN	1
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	3
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	10
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFIA	13
ANEXOS	16

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN

Título: Infección por *Helicobacter pylori* en linfoma gástrico.

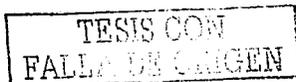
Objetivo: Determinar la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en el linfoma gástrico de pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional La Raza.

Material y Métodos: Se incluyeron los casos de linfoma gástrico de acuerdo al reporte histopatológico, se les buscó la presencia o ausencia de *Helicobacter pylori*. La tinción utilizada fue hematoxilina y eosina. Se excluyeron a los pacientes con datos incompletos. Por cada caso se seleccionaron 2 controles, los cuales se tomaron al azar del registro de biopsias gástricas tomadas por otra patología distinta a neoplasia, que tuvieran reporte de presencia o ausencia de Hp, y se parearon por sexo y edad.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes con linfoma y 56 pacientes control; 14 de los casos (50%) correspondían a linfoma tipo MALT y 14 (50%) a linfoma de células grandes. Del total de la población de estudio (84 pacientes) 37 (44%) fueron positivos para Hp (OR 1.435, IC .576-3.573, $P=0.437$), en el linfoma tipo MALT el 78.57% fue positivo para Hp y en el de células grandes solo el 21.42% fueron positivos (OR 13.44, IC 2.21-81.773, $P=0.002$). En cuanto al sexo, el 71.42% de los casos de linfoma MALT fueron hombres y el 28.57% mujeres, situación inversa en el linfoma de células grandes (OR 6.25, IC 1.213, $P=0.023$). El grupo de edad más afectado por linfoma gástrico fue el de 61 a 70 años (28.6%).

Conclusiones: *Helicobacter pylori* se encuentra en el 44% de nuestra población, está asociado a linfoma gástrico tipo MALT en el 78.57%, no así en el linfoma de células grandes. El linfoma gástrico tipo MALT es más frecuente en hombres y el de células grandes en mujeres. *Helicobacter pylori* juega su papel más importante en la promoción del linfoma más que en su progreso.

Palabras Clave: Linfoma gástrico, *Helicobacter pylori*.



SUMMARY

Title: Infection by *Helicobacter pylori* in gastric lymphoma.

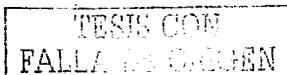
Objective: To determine the prevalence of the infection by *Helicobacter pylori* in gastric lymphoma of patients taken care of in the Centro Médico Nacional La Raza.

Material and Methods: The cases of gastric lymphoma according to the histopatologic report were included, the presence or absence of *Helicobacter pylori* looked for to them. The used tintion was hematoxilina and eosin. They were excluded the patients with incompletos data. By each case 2 controls were selected, which were taken at random from the registry of gastric biopsies taken by another pathology different from neoplasia, that they had report of presence or absence of HP, and parearon by sex and age.

Results: 28 patients with lymphoma and 56 patients included themselves control: 14 of casos (50%) corresponded to lymphoma type MALT and 14 (50%) to large cell lymphoma. Of the total of the population of study (84 patients) 37 (44%) they were positive for HP (OR 1.435, IC 576-3.573, $P=0.437$), in lymphoma type MALT the 78.57% was positive for HP and in the large cell lymphoma single the 21.42% were positive (OR 13.44, IC 2.21-81.773, $P=0.002$). As far as sex, the 71.42% of the cases of lymphoma MALT were men and the 28.57% women, inverse situation in large cell lymphoma (OR 6.25, IC 1.213, $P=0.023$). The gastric group of age more affected by lymphoma went the one of 61 to 70 years (28.6%).

Conclusions: *Helicobacter pylori* is in 44% of our population, is associate to gastric lymphoma type MALT in the 78.57%, not thus in large cell lymphoma. Gastric lymphoma type MALT is more frequent in men and the of large cells in women. *Helicobacter pylori* plays its more important role in the promotion of lymphoma more than in its progress.

Key words: Lymphonia gastric, *Helicobacter pylori*.



ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

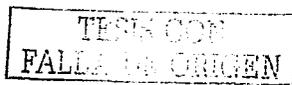
Desde el descubrimiento de *Helicobacter pylori* (Hp) en 1983 el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad gastrointestinal a cambiado enormemente. El *Helicobacter pylori* es una bacteria espiral Gram-negativa, microaerofílica, flagelada y ureasa positiva, la cual fue cultivada hasta 1982; (1), se encuentra en la interfase entre la mucosa y el lumen del intestino. Es la mayor especie patogénica, habita en el estómago de más del 50% de los humanos en países en vías de desarrollo usualmente el 50 al 90% de la población está infectada con el organismo, esto explicado por la elevada asociación con el estatus socioeconómico bajo durante la infancia, también hay una presencia elevada en adultos que viven en condiciones insalubres aun en países desarrollados. (2). En países desarrollados el *H. Pylori* no se ha visto que se adquiere del medio ambiente y personas de menos de 40 años de edad no están infectados o tienen una prevalencia más baja del organismo que va del 5 al 20%. En países en donde la economía se desarrolla en los últimos 50 años se ha notado una marcada reducción en la prevalencia de la infección.

La mayoría de la población mundial está infectada por *Helicobacter Pylori* (Hp), en México afecta aproximadamente al 70 % de la población (3), en países desarrollados la prevalencia es mucho menor, en el estudio de Oneta y cols. (4) en adolescentes suecos, el índice de infección era de 16% antes de 1999 y disminuyó a 9.7 % en 2001, siendo de 7.3 % en nativos suecos y 30 % en inmigrantes.

Pese a la alta prevalencia los mecanismos de transmisión del Hp aún no han sido establecidos, estudios clásicos apoyan la ruta de transmisión oral-fecal, oral-oral, animal-persona y por medio de vectores, todos ellos con punto de vista controversial. Luman y cols. (5), estudian 183 parejas para genotipos de Hp y encuentran que solo 5 parejas compartieron el genotipo Hp idéntico, el cual además era el genotipo más común en la región, concluyen que la transmisión oral-oral entre esposos, es poco probable.

El *H. Pylori* posee las propiedades necesarias para la colonización del moco adyacente a la mucosa, se pega a la mucosa gástrica de muchas especies, causa gastritis al desencadenar una respuesta inmunológica a la infección, produce toxinas dirigidas a las células epiteliales. (6).

Asumiendo que cerca del 30% de la gente está infectada con *H. Pylori*, muchas de las enfermedades gástricas como úlcera duodenal, úlcera gástrica, cáncer y linfoma gástrico ocurre en aquellos pacientes con infección. Notablemente el linfoma más común del estómago, el linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) es fuertemente asociado con infección por *Helicobacter pylori* y remite completamente cuando la infección es erradicada. (7).



El linfoma no Hodgkin del estómago no es un cáncer común, se presenta solo en el 10% de los linfomas y en el 3 % de las neoplasias gástricas, sin embargo, el linfoma gástrico no Hodgkin, es el linfoma extranodal más común, representa el 20 % de enfermedad primaria extranodal. (8)

La presencia de tejido linfoide en la mucosa gástrica es virtualmente patognomónica de infección por H. Pylori. Este tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) sugiere que la infección por H. Pylori representa un estímulo para el crecimiento de linfoma gástrico MALT. H. Pylori se detecta en más del 90 % de los pacientes con linfoma gástrico MALT de bajo grado, estadística que apoya el rol de esta bacteria en la etiología de esta neoplasia. (9)

Existen evidencias que sugieren que la infección con Helicobacter pylori, incrementa el riesgo de linfoma gástrico no Hodgkin. Aproximadamente el 60 % de los linfomas gástrico no Hodgkin se desarrollan de una gastritis crónica, usualmente causada por Helicobacter pylori. (10)

En el Noreste de Italia se ha encontrado una alta incidencia de de linfoma gástrico no Hodgkin y también una alta tasa de infección por Helicobacter pylori, en comparación con regiones de baja incidencia de esta infección. (11)

Dos estudios han demostrado alta tasa de infección por H. pylori en pacientes con linfoma gástrico no Hodgkin (12) (13), específicamente un tipo de tumor derivado de tejido linfoide asociado a la mucosa (linfoma MALT). (13)

Un estudio europeo se mostró que el H. Pylori tiene un papel importante en el desarrollo de linfomas gástricos MALT de bajo grado. (14) En este estudio, los linfomas MALT mostraron regresión en respuesta al tratamiento para la infección de H. Pylori: en 5 de 6 pacientes, el tumor desapareció completamente con el tratamiento de erradicación.

Otro estudio en pacientes del noreste de Italia evaluó el uso de antibióticos para erradicar la infección por H. pylori en 26 pacientes con infección por H. Pylori y con linfoma gástrico MALT de bajo grado; dicho estudio confirmó la regresión de linfoma gástrico MALT después de la erradicación de H. Pylori e indicó que el crecimiento de este linfoma extranodal depende de H. Pylori. (15) Estos datos confirman, en una gran serie de pacientes, la importancia de la erradicación de H. Pylori en la regresión del tumor

En otro estudio realizado en Estados Unidos, analizaron la relación entre la infección con H. Pylori y el linfoma gástrico primario. Revisaron las biopsias de 237 pacientes con linfoma gástrico primario y se les investigó H. Pylori usando tinción con hemetoxilina y eosina, Giemsa e inmunohistoquímica. Se detectó H. pylori en 145 de 237 pacientes (61%) con linfoma gástrico. La frecuencia de H. Pylori positivo fue alta en pacientes con linfoma limitado a la mucosa y submucosa (76%) que en aquellos con linfoma que invade hasta la submucosa (48 %) (P < 0.001), y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

también fue mayor en pacientes con linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa de bajo grado (72%) que en aquellos con tumores de alto grado (55%) ($P < 0.05$). Estos resultados sugieren que H. Pylori es más comúnmente asociado a linfomas en estadios tempranos que en estadios avanzados y que el H. pylori desaparece durante la progresión del linfoma gástrico.

Los datos anteriores son similares a los reportados en Inglaterra, en donde se verificó la frecuencia de la infección por H. Pylori en una serie de pacientes con linfoma gástrico primario; en este estudio se encontró que de los casos analizados 10 ellos (52 %) fueron linfomas MALT de bajo grado y 21 casos (68 %) fueron linfomas MALT de alto grado y que el Helicobacter pylori se encontró en solo 18 de 31 (58%) de los casos, 63% en los linfomas de bajo grado y 38% en los de alto grado ($P = 0.02$). Estos datos sugieren que el H. Pylori juega un papel promotor en el desarrollo de linfoma MALT, pero su presencia no es primordial para la progresión del linfoma.

Se ha demostrado que la clonación de las células B se ha relacionado fuertemente con cambios histológicos de linfoma MALT de bajo grado. Todos los linfomas son monoclonales, pero no todas las lesiones con evidencia de expansión clonal son neoplásicas, por lo tanto se cree que la clonación de las células B precede al desarrollo de linfoma. Esta clonación de las células B representa un importante descubrimiento, un potencial marcador de lesiones preneoplásicas.

Se sugiere que no solo la infección por H. pylori, sino también algunos otros agentes infecciosos u otros mecanismos posiblemente autoinmunes, ocasionan una continua estimulación antigénica de la mucosa gástrica, que se organiza en folículos linfoides y desencadenan una cascada de eventos como la clonación de células B y lesiones malignas.

En muchos países la infección por H. Pylori es asociada con un incremento de 4 a 6 veces el riesgo de cáncer gástrico. La Organización Mundial de la Salud y el consenso del grupo de la agencia internacional para la búsqueda de cáncer, establecido en 1994 que hubo suficiente evidencia epidemiológica e histórica para clasificar al H. Pylori como un carcinógeno definitivo.

En base a lo anterior nuestro objetivo es determinar la prevalencia de la infección por Helicobacter pylori y su relación con el linfoma gástrico, en pacientes atendidos en el Centro Médico Nacional La Raza.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio observacional, transversal descriptivo, retrospectivo, con casos y controles que se realizó en el departamento de anatomía patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. Este estudio se aprobó por el comité local de investigación. Se tomaron en cuenta los principios básicos de ética establecidos en las declaraciones de Helsinki, Tokio y la ley general de salud.

Características de los casos y controles.

Se buscó los casos de linfoma gástrico y sus respectivo controles del 1 de enero de 1997 al 31 de diciembre de 2001; se incluyeron los casos de linfoma gástrico de acuerdo al reporte histopatológico, hombres o mujeres de cualquier edad, derecho habientes del IMSS, cuyo reporte y laminillas se encuentra almacenados en el archivo de anatomía patológica del este hospital. a los cuales se les busco de manera intencionada la presencia o ausencia de Helicobacter pylori en el tejido sano, es decir el tejido libre de linfoma, así mismo se confirmó el diagnóstico de linfoma gástrico y se trató de clasificarlo, la tinción con la cual se reviso las laminillas fue hematoxilina y eosina, dichas laminillas fueron examinadas por un médico patólogo del departamento de anatomía patológica. Se excluyeron a los pacientes cuyos datos estuvieran incompletos o que no se encontraron las laminillas de sus biopsias, o que dichas laminillas no tuvieran tejido sano donde poder buscar la presencia o ausencia del Hp.

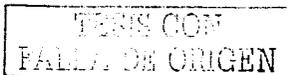
Se considero infección por Helicobacter pylori a la presencia de flora bacilar adherente en las biopsias gástricas de aquellos pacientes con reporte de linfoma gástrico. Además se dividió en linfoma tipo MALT o linfoma de células grandes.

Por cada caso encontrado de linfoma gástrico, se seleccionaron 2 controles, los cuales se seleccionaron al azar del registro de biopsias gástricas tomadas por otra patología distinta a neoplasia, que tuvieran reporte de presencia o ausencia de Hp, así mismo se pararon por sexo y edad con un rango de más o menos 5 años en relación a la edad del paciente caso.

Por otro lado también se analizó por grupo de edad tanto en los casos como en los controles, la presencia de Helicobacter pylori.

Análisis estadístico.

La información se capturó en hoja de cálculo de Excel. Para la descripción de los datos se emplearon frecuencias y porcentajes. El paquete estadístico que se utilizó fue SPSS versión 10 para Windows 2000.



Después de completada la recolección de datos, se realizó pruebas de normalidad y de diferencia de medianas de la edad en la población de estudio con las pruebas Kolmogorov Smirnov y T de Student. Se aplicó análisis univariado para describir las características de la población estudiada. Odds ratios (razón de momios) y sus intervalos de confianza de 95% sirvieron para evaluar la asociación de la infección por H. Pylori con linfoma gástrico.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

RESULTADOS

Características de la población de estudio

En el periodo comprendido del 1 de enero de 1997 al 31 de diciembre de 2001, se encontraron registrados en los archivos de anatomía patológica del Hospital de especialidades del CMN la raza, un total de 33 casos de linfoma gástrico, de los cuales se excluyeron 5 de ellos ya que en 3 no se encontraron las laminillas correspondientes y en 2 casos no se contaba con cortes de tejido sano para la búsqueda del helicobacter pylori. Por tanto se incluyeron un total de 28 casos de linfoma gástrico y 56 controles. La distribución por genero de la población en estudio fueron 42 hombres (50%) y 42 mujeres (50%). (Figura 1). De los casos de linfoma 14 (50%) correspondían al género masculino y 14 (50%) al femenino, con respecto a la presencia o ausencia de Hp 14 (50%) fueron positivos y 14 (50%) fueron negativos para Hp, en base al tipo de linfoma 14 (50%) correspondieron a linfoma tipo MALT y 14 (50%) a linfoma de células grandes (Figura 2) Fueron un total de 56 controles, de los cuales 28 eran del genero masculino (50%) y 28 al genero femenino (50%), 23 pacientes de los controles fueron positivos para Hp (41.1%), 33 pacientes los controles fueron negativos para Hp (58.9%). (Tabla 1 y figura 3)

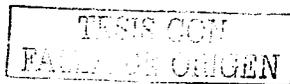
A la población de estudio se le realizo prueba de normalidad y de diferencia de medianas de la edad, encontrando que no hubo diferencia de las medias ($P = 0.9$) y que la distribución fue normal (Tabla 2 y figura 4).

Riesgo para infección por helicobacter pylori y linfoma gástrico

En total fueron 37 pacientes positivos para Hp (44%) y 47 pacientes sin Hp (56%) (OR 1.435, IC 0.576 - 3.573, $P = 0.437$). De los casos de linfoma tipo MALT 11 fueron positivos para Hp (78.57%), y 3 fueron negativos para Hp (21.42%), cifras inversas se encontraron el linfoma de células grandes, es decir 3 de ellos fueron positivos para Hp (21.42%) y 11 negativos para Hp (78.57%) (OR 13.44, IC 2.21 - 81.773, $P = 0.002$). (Figura 5) El tipo de linfoma y su distribución por genero, encontramos de en linfoma tipo MALT 10 casos fueron hombres y 4 mujeres (71.42 y 28.57% respectivamente), de igual manera las cifras fueron inversas en el linfoma de células grandes en donde fueron 4 hombres y 10 mujeres (28.57 y 71.42 % respectivamente) (OR 6.25, IC 1.213 - 32.214, $P = 0.023$) (Tabla 3, figura 6)

Distribución de helicobacter pylori por grupos de edad

En la distribución de Helicobacter pylori por grupo de edad en toda la población de estudio, encontramos, que menores de 45 años fueron 22, 12 negativos para Hp (54.5%) y 10 positivos para Hp (45.5%), de 45 a 60 años fueron 20 pacientes, 9 negativos para Hp (45%) y 11 positivos (55%); del grupo de 61 a 70 años fueron 25 pacientes, 15 negativos (60%) y 10 positivos para Hp (40%), =



y por último de los mayores de 71 años se encontraron 17 pacientes, 11 negativos (64.7%) y 6 positivos para Hp (35.3%). (Figura 7)

Desglosando por casos y controles, en los casos encontramos que menores de 45 años fueron 7 pacientes, de los cuales 5 positivos para Hp (71.4%) y 2 negativos para HP (28.6%); en el grupo de 45 a 60 años se encontraron 8 pacientes, de los cuales 5 positivos para Hp (62.5%) y 3 negativos para Hp (37.5%); en el grupo de 61 a 70 años fueron 8 pacientes, 3 positivos para Hp (37.5%), y 5 negativos para Hp (62.5%); de los pacientes mayores de 71 años se encontraron 5, 1 fue positivo para Hp (20%) y 4 negativos para Hp (80%). En total 28 pacientes del grupo control, 14 pacientes para Hp (50%) y 14 negativos para Hp (50%).

Del grupo control la distribución de Hp por grupos de edad fue la siguiente: menores de 45 años fueron 15 pacientes, 5 positivos para Hp (33.3%) y 10 negativos (66.7%); del grupo de 45 a 60 años se encontraron 12 pacientes, distribuidos en 6 positivos y 6 negativos para Hp (50% en cada grupo); del grupo de 61 a 70 años fueron 17 pacientes, distribuidos en 7 positivos para Hp (41.2%) y 10 negativos para Hp (58.8%); de los pacientes mayores de 71 años fueron 12, 5 positivos para Hp (41.7%) y 7 negativos para Hp (58.3%). En total 56 pacientes control, 23 positivos para Hp (41.1%) y 33 negativos (58.9%).

Frecuencia de Linfoma gástrico por grupo de edad

De los 28 casos encontrados de linfoma gástrico, la distribución por grupo de edad, fue la siguiente: del grupo 30-40 años 4 casos (14.3%), 41-50 años 5 casos (17.9%), 51-60 años 6 casos (21.4%), 61 a 70 años 8 casos (28.6%), mayores de 70 años 5 casos (17.9%). (Figura 8)

9

TESIS CON
PALE DE ORIGEN

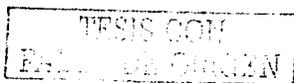
DISCUSION

En países como el nuestro se ha mencionado que *helicobacter pylori* afecta aproximadamente al 70% de la población (3). Y como sabemos su distribución mundial depende de la edad, localización geográfica y nivel socioeconómico. Más recientemente en nuestro país en un estudio realizado por Bosques y cols. en Monterrey N.L., estudiaron la prevalencia de Hp en 261 pacientes sintomáticos que ameritaron endoscopia gastrointestinal en el noreste de México y su posible asociación con dispepsia no ulcerosa 209 (80.1%), úlcera péptica 30 (11.5%), y 22 (8.4%) con displasia de alto grado ó cáncer gástrico. El diagnóstico de Hp fue realizado por mediante histología, prueba de ureasa rápida, cultivo o anticuerpos IgG contra Hp. Se definió como infectados con Hp si dos o más pruebas fueron positivas. Se encontró una prevalencia general de Hp del 67.8%. En este estudio no se encontró asociación entre los pacientes con cáncer gástrico la presencia de Hp CagA+ (25).

En nuestro estudio en el que se incluyeron a 84 pacientes nosotros encontramos un total de 37 pacientes positivos para Hp que corresponde al 44%, de los cuales 14 pacientes correspondieron al grupo de casos y 23 pacientes al grupo de controles (OR 1.435, IC .576-3.573, P=0.437). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. En relación con reportes previos en nuestro país, la prevalencia que nosotros encontramos fue menor, pero es importante mencionar que el método diagnóstico que nosotros utilizamos fue solo por histología, así mismo nuestra población fue menor que la de los estudios antes mencionados. De igual manera podemos decir que nosotros no encontramos diferencia estadísticamente significativa de la presencia de Hp entre los casos y los controles.

De los 28 casos de linfoma encontrados en estos 5 años de estudio, se observó que 14 de ellos corresponden a linfoma tipo MALT y 14 a linfoma de células grandes, sin embargo dado que se carece de técnica de inmunoperoxidasa, no se pudo realizar una correcta diferenciación e inmunofenotipificación entre los distintos tipos de linfoma. Algunos investigadores utilizan el término de linfoma no-MALT para casos de linfoma gástrico con una proliferación exclusiva de células grandes sin componentes de bajo grado. Hsi et al. toma al linfoma difuso de células grandes como un subtipo de MALT de alto grado (27).

Eck M. et al reportan en un estudio realizado con 68 pacientes con linfoma gástrico tipo MALT, que 67 de ellos (98.5%) fueron seropositivos para Hp, la bacteria fue detectada histológicamente por la tinción de Warthin-Starry. De los pacientes seropositivos, 95.5% tenían en suero anticuerpos IgG contra CagA comparado con el 67% de Hp positivos de los grupos control (P=0.000037). Estos resultados indican que la infección de casi todos los pacientes con linfoma tipo MALT son CagA +. Por tanto la expresión de la proteína CagA se ha visto que juega un papel crucial en la patogénesis -



de linfoma gástrico tipo MALT. (28)

Helicobacter pylori se detecta en más del 90 % de los pacientes con linfoma gástrico MALT de bajo grado, estadística que apoya el rol de ésta bacteria en la etiología de esta neoplasia. (29)

En Estados Unidos, analizaron la relación entre la infección con *H. Pylori* y el linfoma gástrico primario. Revisaron las biopsias de 237 pacientes con linfoma gástrico primario y se les investigó *H. Pylori* usando tinción con hematoxilina y eosina, Giemsa e inmunohistoquímica. Se detectó *H. pylori* en 145 de 237 pacientes (61%) con linfoma gástrico. La frecuencia de *H. Pylori* positivo fue alta en pacientes con linfoma limitado a la mucosa y submucosa (76%) que en aquellos con linfoma que invade hasta la submucosa (48 %) ($P < 0.001$). (30)

Nosotros encontramos de de los 14 pacientes con linfoma tipo MALT, 11 de ellos fueron positivos para Hp (78.57%) y que en los casos de linfoma de células grandes solo 3 de ellos fueron positivos para Hp (21.42%) (OR 13.44, IC 2.21-81.773, $P=0.002$). Estos resultados son semejantes a lo reportado en estudios previos en donde la asociación es más frecuente en linfoma tipo MALT, en cifras que van del 60 al 98%. En cambio con linfoma no MALT o de alto grado la asociación es menor, resultado similar al reportado por los ingleses, en donde se verificó la frecuencia de la infección por *H. Pylori* en una serie de pacientes con linfoma gástrico primario, en este estudio se encontró que de los casos analizados 10 ellos (32 %) fueron linfomas MALT de bajo grado y 21 casos (68 %) fueron linfomas MALT de alto grado y que el *Helicobacter pylori* se encontro en solo 18 de 31 (58%) de los casos, 63% en los linfomas de bajo grado y 38% en los de alto grado ($P=0.02$). Estos datos sugieren que el *H. Pylori* juega un papel promotor en el desarrollo de linfoma MALT, pero su presencia no es primordial para la progresión del linfoma. (31)

En nuestro estudio también encontramos que el linfoma tipo MALT es más frecuente en los hombres (71.42%) a diferencia del linfoma de células grandes que fue más frecuente en mujeres (71.42%) (OR 6.25, IC 1.213-32.214, $P=0.023$)

También observamos que la incidencia de *Helicobacter pylori* disminuye con la edad, nosotros encontramos que la incidencia en el grupo de más de 70 años fue de 35.3%, y que la mayor incidencia fue en el grupo de 45 a 60 años en un 55%.

El linfoma gástrico según este estudio se presenta con mayor frecuencia en el grupo de edad de 61 a 70 años (28.6%) y fue menor en el grupo de 30-40 años (14.3%).

CONCLUSIONES

En base a estos resultados nosotros concluimos que helicobacter pylori se encuentra en el 44% de nuestra población, que se encuentra asociado a linfoma gástrico tipo MALT en el 78.57%, no así en el linfoma de células grandes. El linfoma gástrico tipo MALT es más frecuente en hombres y el de células grandes es más frecuente en mujeres. El grupo de edad en el que se encuentra más linfoma gástrico es el de 61 a 70 años. La prevalencia de helicobacter pylori disminuye con la edad.

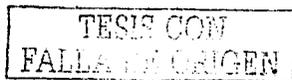
Es probable que por lo pequeño de nuestra población de estudio y por el método utilizado de diagnóstico de Helicobacter pylori, nosotros encontramos una baja prevalencia. Además es probable que conforme progresa el linfoma gástrico, desaparece de la mucosa gástrica, por lo que juega su papel más importante en la promoción de la enfermedad más que en su progreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall B, Warren J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; i: 1311-5.
2. Webb P, Knight T, Greaves S, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *Br Med J* 1994; 308: 750-3.
3. Dehesa M, Robles-Díaz G, García M, Vargas F, et al. Seroepidemiology of *Helicobacter Pylori* in Mexico. *Gastroenterology* 1993; 104: A65.
4. Oneta MC, Pantoflickova D, Heubberger F, Gassner M, et al. *Helicobacter pylori* infection in Swiss adolescents: Prevalence and risk factors. *DDW 2002*: S1353.
5. Luman W, Zhao Y, Seong NH, Ling KL. *Helicobacter Pylori* infection is unlikely to be transmitted between partners: Evidence from genotypic study in partners of infected patients. *DDW 2002*: S1310.
6. Marshall B. *Helicobacter pylori*, 20 years on. *Clinical Medicine* 2002; 2 (2): 147-52.
7. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of Mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. MALT Lymphoma Study Group. *Lancet* 1995; 345: 1591-4.
8. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *New Engl J Med* 1994; 330 (18): 1267-71.
9. Bayerdorffer E, Michike S, Neubauer A, Stolte M. Gastric MALT-lymphoma and *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1997; 11 Suppl 1: 89-94.
10. Brooks JJ, enterline HT. Primary gastric lymphomas: a clinicopathologic study of 58 cases with long-term follow-up and literature review. *Cancer* 1983; 51: 701-11.
11. Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, et al. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339: 824-5.
12. Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A, et al. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1734-9.
13. Wotherspoon AC, Oruz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori* - associated gastritis and primary B cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-6.



14. Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoma tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342 (8871): 575-7.
15. Rogero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in Primary Low-Grade Gastric Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue. *Ann Intern Med* 1995; 122 (10): 767-69.
16. Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Iida M, et al. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 1997; 79 (1): 3-11.
17. Bouzourene H, Haefliger T, Delacretaz F, Saraga E. The role of *Helicobacter pylori* in primary gastric MALT lymphoma. *Histopathology* 1999; 34 (2): 118-23.
18. Thomas GA, Williams D. Gastric lymphomas (Letter). *Lancet* 1993; 342: 1182.
19. Isaacson PG, Spencer J. Gastric lymphomas (Letter reply). *Lancet* 1993; 342: 1183.
20. Sigal SH, Saul SH, Auerbach HE, et al. Gastric small lymphocytic proliferation with immunoglobulin gene rearrangement in pseudolymphoma versus lymphoma. *Gastroenterology* 1989; 97: 195-201.
21. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994; 47: 436-9.
22. Sorrentino D, Ferraccioli GF, DeVita S, et al. B-cell clonality and infection with *Helicobacter pylori*: implications for development of gastric lymphoma. *Gut* 1996; 38 (6): 837-840.
23. Infection with *Helicobacter pylori*. In: IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans. Vol. 61. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1994: 177-241.
24. Correa P, Fox J, Fontham E, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990; 66: 2569-74.
25. Sipponen P, Hyvärinen H. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1993; 196: 3-6.
26. Bosques FJ, Tijerina R, Pérez JI, Flores JP, Garza E. Comparison of *Helicobacter pylori* in symptomatic patients in Northeastern Mexico with the rest of the country: Its association with gastrointestinal diseases. *Arch Med Reseach* 2003; 34: 60-63.



27. Hoshida Y, Aozasa K. Lymphoepithelial lesion in MALT lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23 (1): 130.
28. Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, Club S, Muller-Hermelink HK. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* 1997. 112 (5): 1482-1486.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXOS

Tabla 1. Características de la población de estudio.

Variable	Casos	%	Controles	%	Población total	%
Sexo						
Hombre	14	50	28	50	42	50
Mujer	14	50	28	50	42	50
Total	28	100	56	100	84	100
Helicobacter pylori						
Positivo	14	50	23	41.1	37	44
Negativo	14	50	33	58.9	47	56
Total	28	100	56	100	84	100
Tipo de linfoma						
MALT	14	50				
Cel. grandes	14	50				
Total	28	100				

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla2 Estadística descriptiva, prueba de normalidad y de diferencia de medianas de la edad en la población de estudio

	Media	Mediana	Varianza	D.E.*	Mínimo	Máximo	Prueba de normalidad†
Casos	58,68	60	238,078	15,43	32	90	P=0,5
Controles	58,61	61,5	223,734	14,96	33	95	P=0,2

* Desviación estándar

† Normalidad: Shapiro

‡ * de student diferencia de medias: P<0,5 (no hay diferencia)

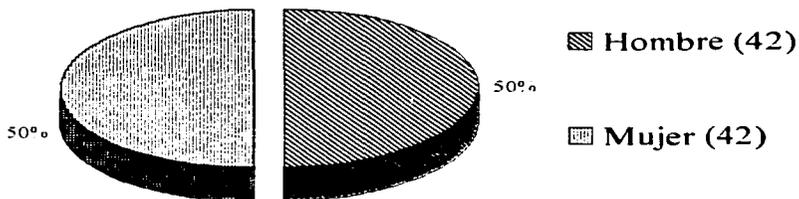
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 3. Riesgo para infección por *Helicobacter pylori* y linfoma gástrico

Variable	Helicobacter pylori			OR	IC _{95%}	N ^o	P
	Positivo (%)	Negativo (%)	Total (%)				
Población total	14 (50)	14 (50)	28 (100)				
Casos	23 (41.1)	33 (58.9)	56 (100)				
Controles	37 (44)	47 (56)	84 (100)	1.435	.576-3.573	0.604	0.437
Total							
	Tipo de linfoma						
	MALT (%)	Cel.gran.(%)	Total (%)				
Helicobacter pylori							
Positivo	11 (78.57)	3 (21.42)	14 (50)				
Negativo	3 (21.42)	11 (78.57)	14 (50)				
Total	14 (100)	14 (100)	28 (100)	13.44	2.21-81.773	9.143	0.002
	Sexo						
	Hombre (%)	Mujer (%)	Total (%)				
Tipo de linfoma							
MALT	10 (71.42)	4 (28.57)	14 (50)				
Cel. Grandes	4 (28.57)	10 (71.42)	14 (50)				
Total	14 (100)	14 (100)	28 (100)	6.25	1.213-32.214	5.143	0.023

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Figura 1. Distribución del genero en la Población de estudio



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

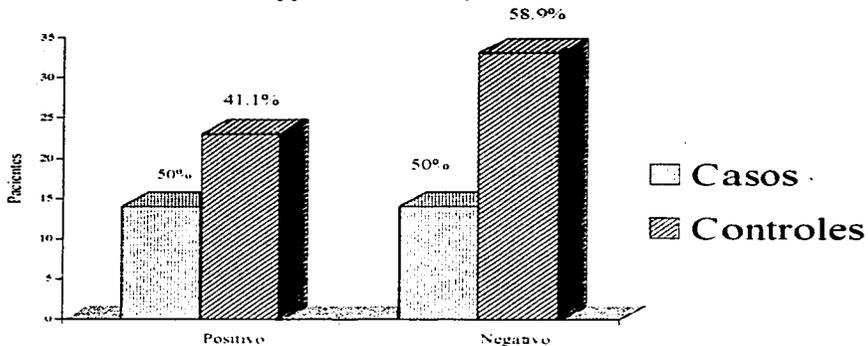
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Figura 2. Distribución del tipo de linfoma gástrico



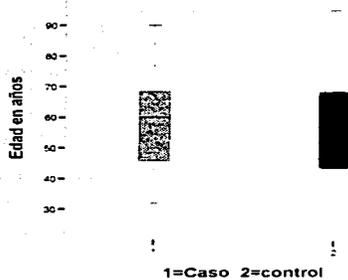
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 3. Distribución de la infección por *Helicobacter pylori* en casos y controles



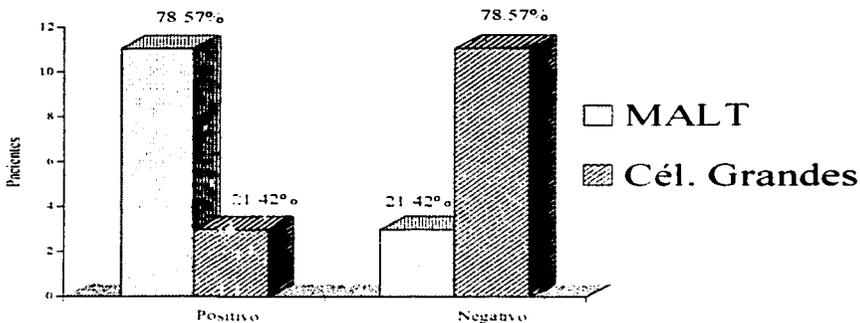
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 4. Distribución de la población de estudio



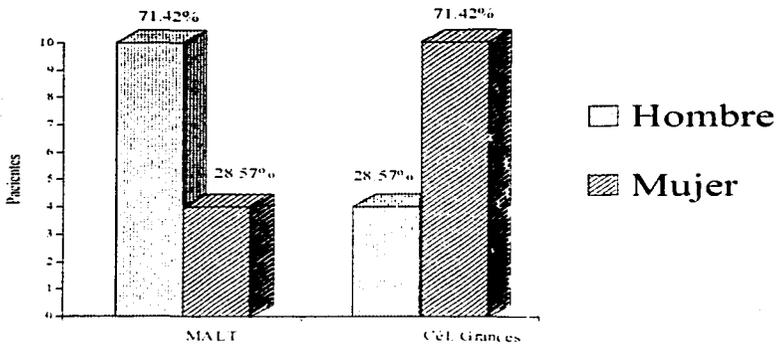
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 5. Distribución de la infección por *Helicobacter pylori* por tipo de linfoma gástrico



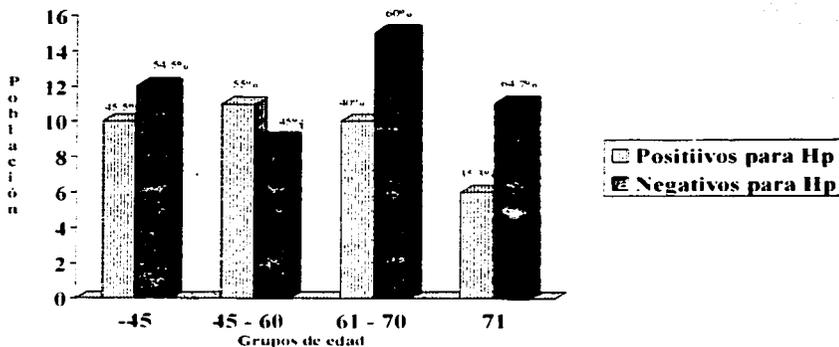
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 6. Distribución del tipo de linfoma gástrico por genero



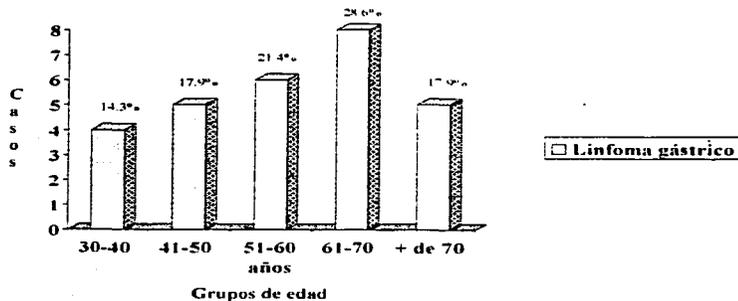
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 7. Distribución de la presencia ó ausencia de *Helicobacter pylori* por grupo de edad en la población de estudio



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 8. Distribución de linfoma gástrico por grupo de edad



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN