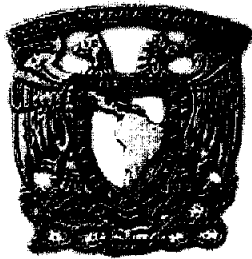


11227



UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MÉDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS SUPERIORES

SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

***INCIDENCIA DE LINFOMAS GÁSTRICOS PRIMARIOS TIPO MALT
Y SU ASOCIACIÓN A HELICOBACTER PYLORI EN EL
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO***

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE LA ESPECIALIDAD EN:
*MEDICINA INTERNA***

PRESENTA:

DR. JULIO CESAR LÓPEZ ARMENTA

ASESOR:

DR. JOEL ALBERTO BADELL LUZARDO

0351257



HERMOSILLO, SONORA

FEBRERO DEL 2008.



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.

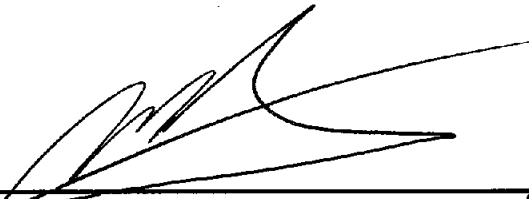
**HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**



DR. ARIEL VÁZQUEZ GÁLVEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



DR. JORGE ISAAC CARDOZA AMADOR
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



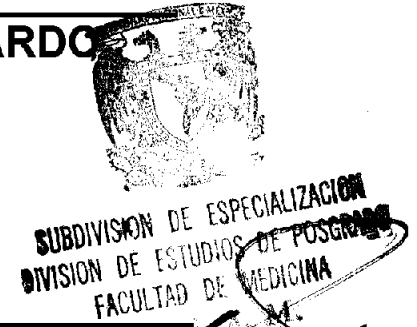
DR. MAURICIO BELTRAN RASCÓN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA



DR. JOEL ALBERTO BADELL LUZARDO
ASESOR DE TESIS



DR. JULIO CESAR LÓPEZ ARMENTA
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA
INTERNA



INDICE

Agradecimiento.....1

Resumen..... 2

CAPITULO I

Marco Teórico

| | |
|--|----|
| 1.1. Introducción..... | 3 |
| 1.2. Etiología..... | 6 |
| 1.3. Epidemiología..... | 6 |
| 1.4. Histología..... | 8 |
| 1.5. Inmunología..... | 9 |
| 1.6. Respuesta al tratamiento erradicador..... | 10 |
| 1.7. Cuadro Clínico..... | 11 |
| 1.8. Diagnóstico..... | 12 |
| 1.9. Estrategias terapéuticas..... | 20 |

CAPITULO II

| | |
|---------------------------|----|
| 2.1. Problema..... | 23 |
| 2.2. Hipótesis..... | 24 |
| 2.3. Objetivos..... | 24 |
| 2.4. Justificación..... | 24 |
| 2.5. Diseño..... | 24 |
| 2.6. Recursos..... | 26 |
| 2.7. Financiamiento..... | 26 |
| 2.8. Aspectos Éticos..... | 26 |

CAPITULO III

| | |
|--------------------------------|----|
| 3.1. Materiales Y Métodos..... | 26 |
| 3.2. Resultados..... | 28 |
| 3.3. Discusión..... | 34 |
| 3.4. Conclusión..... | 36 |

BIBLIOGRAFÍA..... 41

AGRADECIMIENTO

A mi madre, Maria Guadalupe Armenta, que con cariño, paciencia y sabiduría supo guiarme en la dura senda de la vida.

A mi Abuela, Maria Guadalupe Armenta Garcia, Gracias a su apoyo incondicional, logró que se realizaran mis sueños.

A mi Hermana Blanca Elizabeth López Armenta, por compartir con migo dulces y otras amargas experiencias.

A mi esposa Laisia Maria Robles Felician, quien con paciencia y amor soportó los días difíciles, logrando orientarme en los momentos de confusión.

A mi pequeño Hijo, Julio Cesar López Robles, quien es mi alegría y fuente de inspiración.

A mis Tíos, Rafael, Daniel, Adriana les doy gracias por su apoyo brindado en esta carrera Profesional Hermosa e Interminable.

A mis maestros, asesores de Tesis, Dr. Cardoza Amador Jorge Isaac y al Dr. Badell Luzardo José Alberto, quienes contribuyeron en formación y brindaron conocimiento académico.

INCIDENCIA DE LINFOMAS GÁSTRICOS PRIMARIOS TIPO MALT Y SU ASOCIACIÓN A HELICOBACTER PYLORI EN EL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO

Dr. Julio Cesar López Armenta*, Dr. Joel Alberto Badell Luzardo**, Dr. Jorge Isaac Cardoza Amador***, Dr. Roberto De León Caballero †, Dra. Arredondo †*

*Residente del 4º año de Medicina Interna, **Hematólogo e Internista, *** Internista y Jefe del servicio de Medicina Interna, † Jefe del servicio de Patología, Todos adscritos al Hospital General del Estado de Sonora.

Resumen.

Introducción: Alrededor de dos terceras partes de los linfomas no Hodgkin, se presentan como linfadenopatías persistentes, periféricas e indoloras, pueden ser localizadas o generalizadas. La presentación extranodal es rara, y puede afectar a múltiples órganos (estómago, testículo, ovario, piel, tiroides, mama, adrenales, tejido óseo, etc.). Los linfomas de células B de bajo grado de malignidad que aparecen en estómago muestran características estructurales de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). Estos linfomas junto con las lesiones de alto grado de malignidad que pueden evolucionar a partir de los linfomas de bajo grado son denominados MALT o MALTOMAS. Existen publicaciones donde se refiere que hasta el 28% de los pacientes con gastritis crónica e infección por *Helicobacter pylori* (HP) muestra MALT, lesiones que remiten al recibir tratamiento para erradicación del HP.

Objetivos: Determinar la incidencia de Linfoma Gástrico Primario y su asociación a *Helicobacter pylori* en el Hospital General del Estado.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, observacional. Se revisaron biopsias gástricas realizadas en el Hospital General del Estado, en el periodo comprendido del 1º de enero de 1993 al 30 de Junio del 2001 en quienes se les realizó búsqueda intencionada de HP, identificando las patologías gástricas más frecuentes, búsqueda de los linfomas Gástricos Primarios (LGP) y su confirmación por inmuno-histoquímica, efectuándose un análisis estadístico de los datos obtenidos, mediante la "Ji" cuadrada.

Resultados: Se revisaron 1201 biopsias gástricas, con diagnóstico histopatológico de gastritis crónica en 1072 casos, de ellos, 514 HP positivo y 558 negativos a HP; linfoma gástrico 7, todos con HP Negativo; Cáncer gástrico 96, con 16 HP positivo y 80 HP negativos; Otras enfermedades gástricas en total de 26 casos, con infección por HP en 8 y sin infección por HP 18 pacientes. El LGP se presentó en el sexo femenino 5 y en el sexo masculino 2.

Conclusión: El Linfoma Gástrico Primario tipo MALT asociado a HP es una patología con alta incidencia en países Europeos (13.2 por 100000 habitantes en Italia Nororiental) sin embargo en nuestra comunidad no se demuestra relación alguna entre la infección por HP y LGP. La incidencia de la asociación HP a gastritis crónica es muy elevada, como se demuestra en este estudio y por ello se deberá de realizar estudios prospectivos sobre el papel que juega dicha bacteria en tal patología.

Palabras claves: Linfoma no Hodgkin (LNH), Linfomas extranodales, Linfoma Gástrico Primario, MALT, H. Pylori.

CAPITULO I

Marco Teórico

1.1.- Introducción.

El término linfoma no Hodgkin (LNH) se refiere a las neoplasias del sistema reticuloendotelial, diferentes de la enfermedad de Hodgkin. ¹ En los Estados Unidos (EUA) se reportan anualmente 45,000 casos nuevos lo que representa aproximadamente el 4% de todos los cánceres diagnosticados en ese país. En México, de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHNM), en 1994 se diagnosticaron 2,781 casos nuevos de LNH, lo que representa el 4.4% de todas las neoplasias malignas.¹

Alrededor de dos terceras partes de los LNH, se presentan como linfadenopatías persistentes, periféricas e indoloras, pueden ser localizadas o generalizadas.¹ Los LNH extraganglionares son linfomas que se desarrollan fuera de los ganglios linfáticos. Estos Linfomas constituyen un porcentaje significativo de todos los LNH: aproximadamente un 25% en Norteamérica y un 30 a 48% en Europa occidental. Sin embargo, en los países subdesarrollados no se conoce con exactitud la verdadera incidencia de los LNH extraganglionares, aunque parece que es superior.¹⁶ La presentación extranodal es rara en los linfomas foliculares, mientras que los linfomas difusos de células grandes y los linfomas de alto grado, pueden presentarse con infiltración primaria a diferentes órganos.

El linfoma extranodal de célula B de la zona marginal es una entidad clínico-patológica que surge por tejido linfoide asociado a mucosa (MALT, del ingles mucosa-associated lymphoid tissue) esto ha incrementado su atención en los últimos años, debido a sus características patogénicas, histológicas, y clínicas únicas.^{4,6} Con la introducción del concepto MALT, se ha reconocido un grupo de linfomas de células B extraganglionares de bajo grado como una entidad independiente desde 1983.²⁰ Se pueden identificar dos tipos de MALT en órganos distintos que no corresponden a los sitios periféricos del sistema inmune. El tipo **nativo** consiste fisiológicamente en tejido linfoide presente en el intestino (ej. las placas de Peyer), considerando que el MALT **adquirido** se desarrolla en sitios de inflamación en respuesta a cualquier condición infecciosa, como gastritis por *Helicobacter pylori*, o procesos autoimmune, como sialadenitis mioepitelial (MESA), asociado con el síndrome de Sjogren o la tiroiditis de Hashimoto.^{4,6} En el contexto de estas prolongaciones linfoides reactivas, el crecimiento de una clona patológica puede reemplazar el tejido linfoide normal progresivamente, dando lugar a un linfoma tipo MALT.^{5,6,7}

El grupo de linfomas clasificado como linfomas tipo MALT de bajo grado incluye varios linfomas de célula B extranodales, compuesto principalmente de células pequeñas que comparten rasgos clínicos, patológicos, y moleculares similares; los linfomas que se definen como extranodales son el linfoma de célula B de la zona marginal de tipo MALT en la Clasificación de la Revisión Europeo-Americana de las neoplasias Linfoide (REAL clasificación).¹² y en la última la Organización Mundial de la Salud (ONU) la Clasificación de Enfermedades Neoplásicas del tejido hematopoyético y

Linfoide.^{5,18} Las características histológicas de los linfomas de la células B de bajo grado de tipo de MALT son similares sin tener en cuenta el sitio de origen.⁵

Los linfomas de células B de bajo grado de malignidad que aparecen en estomago, pulmón, parótida y tiroides muestran características estructurales de MALT como las placas de Peyer. Estos linfomas junto con las lesiones de alto grado de malignidad que pueden evolucionar a partir de los linfomas de bajo grado de malignidad son denominados linfomas MALT o MALTOMAS.⁴

Los linfomas gástricos primarios tipo MALT tienden a mantenerse localizados y en caso de diseminación ésta ocurre a otras mucosas.⁴ En un estudio prospectivo de enero de 1988 a octubre de 1997, se estudiaron 75 pacientes con linfoma de bajo grado de tejido linfoide asociado a mucosas no gastrointestinal. Los linfomas se localizaron en el pulmón (19 pacientes), en tejido orbital (16 pacientes), piel (7 pacientes), tiroides (7 pacientes), la glándula lagrimal (6 pacientes), conjuntiva (6 pacientes), la glándula salival (6 pacientes), mama (3 pacientes), párpado (2 pacientes), laringe (1 paciente), medula ósea (1 paciente), y traquea (1 paciente).²

El tubo digestivo (TD) es la localización extraganglionar primaria más frecuente, y representa el 12 a 13% de todos los LNH y el 30-40% de todas las lesiones extraganglionares.^{16,19} De estos localizados en el tubo gastrointestinal, el LNH gástrico primario (LNH-GP) es con diferencia la más frecuente, y representa el 50 al 60% de todos los LNH-TD y, por consiguiente, es la localización más frecuente de los linfomas extraganglionares.¹⁶ —

1.2.- Etiopatogénia

En condiciones normales el tejido linfoide está ausente en la mucosa gástrica.^{3,4} En algunas zonas, los linfomas MALT (MALTomas) parecen guardar relación con una estimulación antigénica crónica, en caso de MALTomas gástricos se ha podido demostrar claramente la relación causal con la bacteria *Helicobacter Pylori* (HP).²¹ El 28% de los pacientes con gastritis asociada a HP muestra tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).^{3,4} En el estudio realizado por Wotherspoon y cols.³ quienes encontraron que en 92% de 110 casos con linfoma gástrico primario presentaron infección por HP.^{4,24} siendo la infección crónica por ésta bacteria la responsable de la aparición de tejido MALT en la mucosa gástrica.¹⁷ Esta relación entre infección por HP y el desarrollo de linfoma MALT gástrico ha sido puesta en evidencia por estudios epidemiológicos, histológicos, inmunológicos y de respuesta al tratamiento erradicador.¹⁷ Sin embargo, se desconoce si los factores genético, ambiental, o los factores de la dieta también pueden jugar un papel. De hecho, en algunos casos de infección por HP no pudo ser documentado la presencia de Linfoma.⁵

1.3.- Epidemiología

El linfoma MALT gástrico se diagnostica más frecuentemente a partir de los 50 años, con un predominio de los varones sobre las mujeres de 1.7/1.¹⁷ Lejos de ser raro, los linfomas de célula extranodales de zona marginales se encontraron en un 7.6% de 1378 casos de Linfomas no-Hodgkin (NHL) en una evaluación internacional dando importancia clínica de la clasificación REAL.⁸ Se ha informado la incidencia más alta de linfomas gástrico tipo MALT en Italia nororiental (13.2 por 100000 por año, 13 veces más alto que

en comunidades correspondientes en el Reino Unido), lo que sugiere la existencia de variaciones geográficas importantes. Esto es que se ha especulado que el número de LGP es elevado en Italia nororiental y se relaciona a una proporción muy elevada de infección por HP observada en la población examinada.⁵ En los estados unidos, la incidencia se ha estimado como entre 1:30,000 y 1:80,000 en la población infectada por H. Pylori.¹

En los estudios efectuados se ha demostrado una prevalencia significativamente mayor de infección por Helicobacter Pylori con respecto a la población control, llegándose en los linfomas MALT a una tasa de infección cercanas al 100%. En un estudio efectuado en nuestro Hospital, el riesgo relativo de desarrollar un linfoma MALT fue 81,1 veces superior entre la población infectada que entre los no infectados por Helicobacter. La fracción etiológica del riesgo fue de 99, lo que en términos epidemiológicos indica que un 99% de los linfomas gástricos MALT en los casos Helicobacter Pylori positivos, se deberían a la propia infección por el Helicobacter. ¹⁷

En México, Arista y Colaboradores, establecen la frecuencia de LGP en los Institutos Nacional de Cancerología y Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, en un intervalo de 18 años (1979-1996). Los autores encontraron 163 casos de LGP, 65% de bajo grado de malignidad, en 1854 neoplasias gástricas malignas y muestran que la incidencia de LGP se incrementó de dos a tres veces en la década de 1987 a 1996, siendo la incidencia de LGP en el bienio de 1995 a 1996 de 10.5%. ^{4,24}

El último compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHNM) informa un total de 87,547 casos nuevos de neoplasias malignas en 1997 y el 4.2% de los casos de (3,692) correspondieron a neoplasias gástricas lo que coloca a esta región anatómica en la quinta posición de la tabla de distribución por topografía general. Si se

considerara que la frecuencia de LGP es de 10.5%, de acuerdo a lo publicado por Arista-Nasr en el bienio 1995-1996, resulta entonces un número total calculado de 388 casos de LGP en el periodo y de éstos 252 (65%) corresponderían a LGP de bajo grado de malignidad tipo MALT. 4

1.4.- Histología

La infección por *Helicobacter Pylori* produce una gastritis crónica, en el curso de la cual pueden aparecer folículos linfoides y agregados linfáticos en la base de la mucosa gástrica, lo que constituye el llamado tejido MALT. Este tejido MALT es el sustrato anatómico necesario para que se desarrolle un linfoma MALT. Wotherspoon estableció una graduación anatómica (tabla I) en la que se esquematiza la progresión de las lesiones desde una mucosa normal hasta el linfoma MALT de bajo grado. 17

Tabla I: Graduación histológica del proceso: infección por *Helicobacter Pylori*-linfoma MALT

| GRADUACION | DESCRIPCION |
|------------|---|
| 1 | Normal |
| 2 | Gastritis crónica activa |
| 3 | Gastritis crónica activa con formación de folículos linfoides |
| 4 | Infiltrado linfoide en lámina propia |
| 5 | Infiltrado linfoide en lámina propia, probablemente linfoma |
| 6 | Linfoma MALT de bajo grado |

Los dos subtipos histológicos más frecuentes de LNH gástricos son el linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) de bajo grado, clínicamente indolente, y el linfoma de células B grandes difusas (LCGD).¹⁹ La mayoría de los linfomas gástrico en serie histórica fueron de tipos de células grandes difusas, y se informaron sólo unos casos histológicos de bajo grado. Sin embargo, en series más recientes de linfoma gástrico primario, los linfomas tipo MALT de bajo grado parecen ser la causa de aproximadamente 40% de los casos, en el pasado, la mayoría de los casos se habrían interpretado mal como pseudolinfomas.^{9,10} Sin embargo, muchos rasgos contribuyen a su definición como una condición maligna: la monoclonalidad normalmente es demostrable.¹¹ Estudios no randomizados que pueden descubrirse por aberraciones cromosómicas,^{12,13} y la transformación histológica a un linfoma de alto grado, con la posibilidad de diseminación a los nodos linfáticos regionales y a la médula ósea también ha sido descrito.^{14,15}

1.5.- Inmunología

La transición desde una lesión relativamente frecuente, como es la presencia de tejido MALT en el estómago, al desarrollo muy infrecuente de linfoma MALT parece estar relacionada con fenómenos inmunológicos. La proliferación tumoral de los linfocitos B es secundaria a una activación específica de linfocitos T reactivos. Estos linfocitos T son activados específicamente por el *Helicobacter Pylori* y las citoquinas del huésped. Está actualmente en discusión si la activación de los linfocitos B, con crecimiento monoclonal, requiere el estímulo antigénico mantenido del *Helicobacter Pylori*, o si se debe a un

mecanismo autoinmune indirecto, habiéndose demostrado en los linfocitos B especificidad para autoantígenos. 17 Esta conducción inmunológica mediada con efecto local por linfocitos T intratumorales, podría explicar la tendencia del linfoma MALT de bajo grado a permanecer localizado en la pared del estómago y a regresar tras la erradicación del *Helicobacter*. 4,17

En el linfoma MALT gástrico se han evidenciado alteraciones genéticas: un 60% de los casos presenta trisomías, un 50% errores replicativos, habiéndose registrado mutaciones de la p-53 y C-myc. Estas alteraciones genéticas podrían explicar la tendencia al desarrollo de un segundo tumor en los pacientes, e incluso la persistencia de la lesión que se registra en algunos casos tras la erradicación del HP, al permitir un crecimiento tumoral autónomo, a pesar de la supresión del estímulo antigénico bacteriano. 17

1.6.- Respuesta al tratamiento erradicador

Posiblemente la relación más evidente entre *Helicobacter Pylori* y linfoma MALT este dada por la regresión de las lesiones tumorales tras la erradicación de la infección, descrita inicialmente por Stolte en 1993 y confirmada posteriormente en múltiples trabajos. 17

En 1993, Wotherspoon y colaboradores publicaron un artículo que impactó a la comunidad médica ya que demostraron en 5 de 6 enfermos (83.3%) con infección por *H. Pylori* y con linfoma gástrico primario de bajo grado de malignidad tipo MALT, comprobado mediante histología y biología molecular, la desaparición de las lesiones gástricas linfomatosas después de recibir tratamiento dirigido contra *H. Pylori* con antibióticos (ampicilina y metronidazol) y sales de bismuto. La remisión de las lesiones

linfomatosas y desaparición del H. Pylori se demostró mediante biopsias endoscópicas (3 a 5 biopsias) de las mismas áreas gástricas afectadas al diagnóstico (antro, 5; fondo, 1). En todos los pacientes el seguimiento endoscópico se realizó entre los meses 1-2 y 4-10 después del inicio de la terapia antimicrobiana. 11

Podríamos resumir la relación entre Helicobacter Pylori y linfoma MALT afirmando que la infección puede ocasionar, hasta en un 30% de los casos, la presencia de tejido MALT en el estómago. La acción del estímulo inmunológico mantenido del Helicobacter, mediado por linfocitos T más la posible acción de factores ambientales, del microorganismo y del huésped, entre los que se incluirían errores genéticos, podrían en un número muy reducido de casos dar lugar al crecimiento tumoral de linfocitos B, constituyéndose un linfoma MALT de bajo grado, que en determinadas ocasiones evolucionaría a un linfoma MALT de alto grado. 17

1.7.- Cuadro clínico

En el momento de su diagnóstico es un tumor de bajo grado en un 70-85% de los casos. Asienta preferentemente en el antro: 41%, pudiendo ser multifocal en un 33% 25. El linfoma MALT gástrico es una neoplasia que produce escasas manifestaciones clínicas en sus estadios iniciales, pudiendo incluso ser asintomático. Suele ocasionar un cuadro dispéptico, pudiendo predominar el síntoma de dolor epigástrico, con o sin ritmo ulceroso. Los tumores avanzados producen un cuadro similar al del carcinoma gástrico, con pérdida de peso, anorexia, sangrado digestivo y muy raramente masa palpable. 17

1.8. Diagnóstico

1.8.1. Métodos diagnósticos para Helicobacter pylori.

Al igual que cualquier otra condición el diagnóstico es esencial antes de iniciar el tratamiento. Existen varios métodos diagnósticos disponibles, los cuales son de alta especificidad y sensibilidad. Los métodos invasivos emplean biopsias gástricas tomadas por endoscopia para pruebas Histológicas, de cultivo bacteriano o la prueba rápida de ureasa (CLO).

Histología.

Las biopsias endoscópicas gástricas, del antro, o ambas, se fijan en formalina, se procesan rutinariamente y se tiñen, sea con Hematoxilina y eosina, Giménez, Warthin-Starry o Giemsa. Este método ha mostrado ser sensible (90%) para la identificación de HP, pero se requiere de un histopatólogo experimentado. La histología proporciona también información relacionada con la severidad de la gastritis y la posible presencia de alteraciones premalignas, tales como la metaplasia intestinal o displasia de la mucosa gástrica. 32

Cultivo Bacteriano.

Las biopsias gástricas se colocan en un medio de transporte de Stuart congelado, en un caldo de Brucella o salino estéril. Dentro de las 24 hrs. siguientes se inoculan medios selectivos y no selectivos. Las placas se incuban con 5% de O₂ y 5 a 10% de CO₂ a 37°C durante 10 días. La sensibilidad y especificidad de esta prueba son del 95% y 80-90% respectivamente. El HP no es una bacteria fácil de cultivar y este método es

prolongado y costoso. Existe una considerable incidencia de falla hasta de 20% en los laboratorios competentes. Este método es el indicado cuando es necesario determinar la sensibilidad de la bacteria a los antibióticos, por ejemplo, tras un tratamiento fallido de erradicación. 32

Prueba rápida de Ureasa

Estas pruebas dependen de la potente enzima ureasa producida por el HP activo, que hidroliza la urea en amoníaco. Se coloca una sola biopsia gástrica en el centro de un portaobjeto para la prueba CLO. Un resultado positivo se indica por un cambio en el color indicador de pH, de amarillo a rosa, en el término de 1 hora. Pueden presentarse resultados positivos falsos por la presencia de organismos productores de ureasa (estreptococos y estafilococos). 32

Todos estos métodos basados en biopsias pueden proporcionar resultados negativos falsos si se toman sólo biopsias de antro durante la semana siguiente de haber tomado inhibidores de la bomba de protones, antibióticos o bismuto. En esos casos las biopsias deberán tomarse del cuerpo del estómago. 32

Otras pruebas diagnósticas (Serología y prueba de ureasa en aliento)

Serología

Esta prueba es basada en la detección de anticuerpos G de inmunoglobulina para HP, en una muestra de suero. Existen diversos equipos de ensayo inmunoabsorbentes de la enzima G asociada a la inmunoglobulina de HP, que son especialmente útiles para detectar infección por esta bacteria en los pacientes. Pueden presentarse resultados falsos negativos en niños, ancianos y sujetos inmunocomprometidos que no han

desarrollado una respuesta inmunológica a la infección. Dicha prueba tiene una sensibilidad y especificidad de 90% en ambas tabla VII. 32

Prueba de la ureasa del aliento

La prueba de ureasa del aliento que emplean isótopos ^{13}C (no radiactivo) o ^{14}C (radiactivo) son fáciles de realizar, seguras, de alta sensibilidad (95%) y especificidad (100%) **Tabla VII**. La prueba de aliento en urea implica la recolección de una muestra de aliento antes y otra treinta minutos después de beber una solución con hisopos ^{13}C o ^{14}C . Si HP está presente, su enzima ureasa hidrolizará la urea en $^{13/14}\text{CO}_2$, que finalmente será excretada en el aliento. Pueden presentarse resultados falsos negativos si la prueba se realiza dentro de la semana siguiente de haber tomado inhibidores de la bomba de protones, bismuto o antibióticos, o después de una cirugía gástrica. La prueba de Urea en aliento es la opción para confirmar la erradicación del HP cuando ésta debe hacerse como mínimo un mes después de terminado el tratamiento.32

1.8.2. Diagnostico de Linfomas Gástricos Primarios tipo MALT

El diagnóstico de linfoma MALT se basa en la gastroscopía, con toma de biopsias. La radiología baritada es un método diagnóstico claramente inferior a la endoscopia, siendo sus hallazgos inespecíficos. Endoscópicamente podremos encontrarnos tan solo con una mucosa de aspecto "gástrico" inespecífico, con la presencia de ulceraciones, con pliegues engrosados y menos frecuentemente con masas irregulares o polipoideas. La mucosa puede tener un aspecto infiltrativo de forma aislada, difusa o multicéntrica. El hallazgo de pliegues engrosados y rugosos, junto a úlceras múltiples, estrelladas y en ocasiones confluentes, que incluso pueden rebasar el píloro y afectar al duodeno es sugestiva de lesión linfomatosa.17

El diagnóstico mediante biopsias endoscópicas puede ser difícil, y frecuentemente obliga a la toma de nuevas muestras o a la obtención de macrobiopsias en casos de afectación submucosa. Las células tumorales son generalmente linfocitos B de tamaño pequeño-mediano con citoplasma algo abundante y núcleo de forma irregular, asemejándose a los centrocitos, por lo que se les denomina linfocitos centrocitoides. Menos frecuentemente pueden ser monocitoides, o en forma de linfocitos pequeños. En una misma lesión puede haber un claro predominio de una forma celular, o coexistir varias de ellas. ²⁶ Aunque la graduación de Wotherspoon ²⁷, como se observa en la **tabla I**, facilita el diagnóstico histológico, dicho diagnóstico basado solo en la morfología puede ser difícil, especialmente frente a ciertos casos de gastritis folicular. Se considera como el rasgo morfológico más característico de linfoma MALT a la presencia de lesión linfoepitelial, consistente en la invasión de la cripta por agregados de linfocitos centrocitoides (figura 1). Otros hallazgos histológicos son la moderada atipia celular de los linfocitos tumorales y la presencia de linfocitos con cuerpos de **Dutcher**, si bien su ausencia no descarta el diagnóstico. ¹⁷

Ante las dificultades que en ciertos casos puede plantear el mero estudio morfológico, es necesario recurrir a estudios inmunohistológicos y de monoclonalidad.¹⁷ Los LGP tipo MALT expresan antígenos celulares de linaje B (CD19 y CD20) e Ig de superficie monotípica, por lo general IgM con IgD, y en ocasiones los linfocitos pueden expresar Ig citoplásmica. ⁴ Si bien pueden darse falsos positivos y negativos, la monoclonalidad apoya el diagnóstico de linfoma. Los estudios inmunohistológicos muestran positividad a CD20, CD21, CD35 e IgM y negatividad a CD5, CD10 y CD23. ¹⁷ La monoclonalidad de

los linfocitos B se estudia por Southern Blot o por técnicas de PCR. La presencia de monoclonalidad no equivale a malignidad, pudiendo haber monoclonalidad sin linfoma o persistir ésta durante un tiempo tras la desaparición del tumor. Por todo ello, el significado de la monoclonalidad debe interpretarse en el contexto de las lesiones morfológicas. 17

La división en linfomas de bajo y alto grado se hace según la proporción de células blásticas en la lesión. 17 La clasificación del tumor en alto o bajo grado es importante, ya que el alto grado conlleva un cuadro clínico más agresivo y un peor pronóstico. El diagnóstico histológico del grado puede ser difícil en determinados pacientes, ya que ambos grados pueden coexistir en una misma lesión o en diferentes lesiones multifocales, habiéndose descrito la transformación evolutiva de bajo a alto grado en los linfomas MALT. 22 Se considera que la presencia de islotes de más de 20 células transformadas, o una proporción superior al 15-20% de células de alto grado tiene significación clínica. 17 En determinados linfomas de alto grado no se aprecia ningún signo de lesión de bajo grado, por lo que estos tumores pueden considerarse de alto grado "de novo". No obstante, este dato carece de significación pronóstica al no haberse registrado diferencias clínicas con los linfomas que progresan de bajo a alto grado. 26

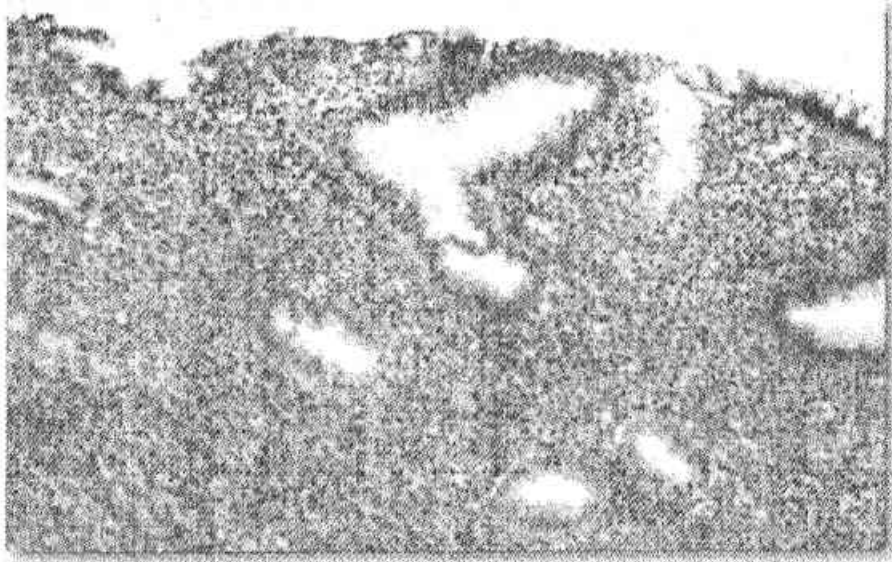


Figura nº1: Lesión linfoepitelial en un linfoma gástrico MALT de alto grado: Tinción de Giemsa. 17

Además del grado histológico es muy importante la clasificación de los linfomas MALT según su estadio tumoral. La clasificación más empleada es la Ann Arbor ²⁸, modificada por Musshoff ¹⁷, se muestra en la **tabla II**, y que abarca desde el estadio E I: tumor limitado a las paredes del estómago al E IV: afectación diseminada a otros órganos. Lógicamente un estadio tumoral más avanzado conlleva un peor pronóstico. En el caso de los linfomas de bajo grado, en el momento del diagnóstico un 80% está en estadio E I1, es decir que el tumor se limita a la mucosa y submucosa gástrica, sin afectar a estructuras más profundas. En general, y a diferencia de otros linfomas extra-nodales, el linfoma MALT gástrico tiende a permanecer localizado en la pared del estómago durante mucho tiempo, incluso años, permitiendo que un tratamiento loco-regional pueda ser curativo. ²⁸ Ocasionalmente el linfoma MALT puede propagarse a través del estómago y tener una progresión tanto loco-regional como a distancia, incluyendo la invasión de intestino

delgado, médula ósea y bazo. Actualmente la eco-endoscopia es de gran utilidad para efectuar una correcta estadificación del tumor ²⁹, que se completará con las habituales técnicas de imagen como la TAC, e incluso con la punción medular.

En nuestra opinión la estrategia diagnóstica del linfoma MALT gástrico precisa:

1.- Confirmación de la infección por *Helicobacter Pylori* mediante test rápido de la ureasa y estudio histológico. En los rarísimos casos negativos debe efectuarse un test del aliento con carbono13 para confirmar la negatividad. 17

2.- Mapeo exhaustivo de la mucosa gástrica e incluso del duodeno, con toma de biopsias a múltiples niveles para descartar lesiones multifocales. 17

3.- Estudio histológico, que puede incluir macrobiopsias en las lesiones vegetantes, para confirmar el linfoma MALT y su grado. El estudio anatomopatológico debe completarse con técnicas inmunohistoquímicas o de PCR para confirmar la monoclonalidad de los linfocitos. 17

4.- Estadificación del tumor con exploración física minuciosa del paciente, analítica general que incluya proteinograma, radiología de tórax y abdomen, tránsito baritado intestinal, realización de TAC tóraco-abdominal, eco-endoscopia y biopsia de médula ósea. 17

Una vez correctamente diagnosticado el linfoma y efectuada la estadificación tumoral, pasaremos a decidir el tratamiento más adecuado.

Tabla II.

| Clasificación de Ann-Arbor de los linfomas extra-nodales. Modificación de Musshoff | |
|--|--|
| Estadio | Descripción |
| E I: - E I-1: - E I-2: | LINFOMA LIMITADO AL TRACTO GASTROINTESTINAL, SIN REBASAR EL DIAFRAGMA Infiltración tumoral limitada a la mucosa y submucosa Infiltración tumoral que rebasa la submucosa |
| E II: - E II-1: - E II-2: | LINFOMA QUE ADEMÁS INFILTRA LOS GANGLIOS LINFÁTICOS, SIN REBASAR EL DIAFRAGMA Infiltración de los ganglios linfáticos regionales Infiltración de ganglios linfáticos a distancia |
| E III: | LINFOMA CON INFILTRACION GASTROINTESTINAL Y/O DE LOS GANGLIOS LINFATICOS A AMBOS LADOS DEL DIAFRAGMA |
| E IV: | INFILTRACION LOCALIZADA DE GANGLIOS LINFATICOS ASOCIADA A AFECTACION DISEMINADA DE ORGANOS NO GASTROINTESTINALES |

Tabla obtenida del artículo con referencia 17

1.9.- Estrategias terapéuticas

Hoy en día disponemos de varias posibilidades terapéuticas para los linfomas MALT gástricos, que incluyen:

- 1.- Tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter Pylori*
- 2.- Tratamiento quirúrgico
- 3.- Tratamiento oncológico no quirúrgico con quimio y/o radioterapia.

Estas modalidades de tratamiento pueden complementarse entre sí. En el caso de los linfomas de bajo grado no se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia tras tratamiento erradicador, cirugía, quimioterapia y cirugía más quimioterapia o radioterapia. 25

1.9.1.- Tratamiento mediante la erradicación del *Helicobacter Pylori*

Ya hemos comentado que en la práctica totalidad de los linfomas MALT son HP (+). En los tumores de bajo grado Stolte demostró que la erradicación de la bacteria se seguía de la regresión de la neoplasia. 23 Al interrumpir el estímulo inmunológico que mantenía su crecimiento. Esta remisión tumoral parece permanente, habiéndose confirmado pasados 5 años de la erradicación, si bien puede recidivar el linfoma en casos de reinfección por el HP. 17 En una revisión bibliográfica de 203 casos publicados, se obtuvo una remisión total del tumor en el 80%, parcial en un 10% y sin regresión en el 10%. Se ha observado que la

mayoría de los fracasos tras la erradicación del HP corresponden a linfomas de alto grado o de bajo grado con estadio superior a E I1, es decir con el tumor rebasando la submucosa. 17

A la hora de valorar el resultado obtenido tras la erradicación es muy importante tener en cuenta que la regresión tumoral puede requerir un importante periodo de tiempo. En una serie multicéntrica de 49 pacientes, el tiempo medio transcurrido desde la erradicación hasta la remisión histológica completa fue de 5 meses, pero en un tercio de los casos se necesitó un tiempo muy superior 25, habiéndose publicado remisiones completas que tardaron hasta 12 y 18 meses. 17 Por ello, antes de considerar como definitiva una falta de remisión tumoral, deben de efectuarse endoscopias o eco-endoscopias de control. Si las lesiones neoplásicas se mantienen estables puede postponerse el recurrir a un tratamiento más agresivo, sin que aumente el riesgo para el paciente. 26

A la vista de estos resultados, el tratamiento de elección para el linfoma de bajo grado y estadio tumoral E I1, que recordamos supone el 80% de todos los linfomas MALT, sería la erradicación del *Helicobacter Pylori*. En neoplasias localmente más avanzadas o de alto grado, y aunque se han obtenido algunos casos de remisión tumoral, se aconseja que el tratamiento erradicador tenga carácter de complemento al resto de las posibilidades terapéuticas.

Los pacientes cuyo tumor remitió con la erradicación deben ser seguidos en Centros especializados, ya que van a precisar un estricto control evolutivo. **Aunque el tipo y la frecuencia de los controles post-erradicación está en discusión, una pauta**

aconsejable podría ser la siguiente: control endoscópico a los 3, 6 y 12 meses tras la erradicación, semestrales durante el segundo años y anuales en lo sucesivo. Dado lo reciente de la instauración del tratamiento erradicador, todavía no hay acuerdo sobre la duración del seguimiento. **Se ha propuesto un periodo de seguimiento que abarque hasta 15 años, con biopsias múltiples para estudio morfológico y de monoclonalidad, así como técnicas de ureasa y examen histológico para descartar una recidiva de la infección por Helicobacter Pylori.**

1.9.2.- Tratamiento quirúrgico

Hasta fechas recientes, la resección quirúrgica era el tratamiento habitualmente empleado para el linfoma gástrico, con buenos resultados en la enfermedad no diseminada. Una de las indicaciones de la cirugía era la presencia de ulceraciones gástricas extensas o profundas, ante la posibilidad de que presentasen complicaciones hemorrágicas o perforativas secundarias al empleo de tratamientos oncológicos. Hoy en día debe redefinirse el papel de la cirugía. Dada la frecuente multifocalidad de las lesiones, una gastrectomía parcial no garantiza la curación definitiva, registrándose casos de linfoma en muñón gástrico. Debido a ello los pacientes intervenidos con gastrectomía parcial deben seguir controles periódicos, con "mapeos" biópsicos del muñón. Estos inconvenientes se evitan con la gastrectomía total, técnica que por otra parte incrementa la morbi-mortalidad de la operación. 17

La indicación de la cirugía sería el fracaso confirmado del tratamiento erradicador o el linfoma de alto grado, limitado a las paredes del estómago. Aunque los resultados de la

Cirugía gástrica siguen siendo buenos, la tendencia actual es a emplear tratamientos no quirúrgicos. 17

1.9.3.- Tratamiento oncológico no quirúrgico

Tanto la radioterapia como la quimioterapia, en forma de monoterapia con clorambucil o poliquimioterapia CHOP, se han mostrado altamente eficaces en el tratamiento del linfoma MALT gástrico. Aunque su indicación de elección es el linfoma diseminado, obviamente sus resultados son menos favorables en estos casos. La indicación de emplear estas terapias, de modo aislado o en combinación, es muy variable según las diversas escuelas médicas y el tipo de especialistas que atienden a los pacientes: Hematólogos u oncólogos. 26,31

CAPITULO II

2.1.- PROBLEMA

Está demostrado que el Linfoma Gástrico Primario (LGP) tipo MALT se asocia a infección por H. Pylori.

¿Cuál será la asociación de LGP tipo MALT y Helicobacter Pylori en el Hospital General del Estado?

Cirugía gástrica siguen siendo buenos, la tendencia actual es a emplear tratamientos no quirúrgicos. 17

1.9.3.- Tratamiento oncológico no quirúrgico

Tanto la radioterapia como la quimioterapia, en forma de monoterapia con clorambucil o poli quimioterapia CHOP, se han mostrado altamente eficaces en el tratamiento del linfoma MALT gástrico. Aunque su indicación de elección es el linfoma diseminado, obviamente sus resultados son menos favorables en estos casos. La indicación de emplear estas terapias, de modo aislado o en combinación, es muy variable según las diversas escuelas médicas y el tipo de especialistas que atienden a los pacientes: Hematólogos u oncólogos. 26,31

CAPITULO II

2.1.- PROBLEMA

Está demostrado que el Linfoma Gástrico Primario (LGP) tipo MALT se asocia a infección por H. Pylori.

¿Cuál será la asociación de LGP tipo MALT y Helicobacter Pylori en el Hospital General del Estado?

2.2.- Hipótesis

El administrar tratamiento oportuno a los pacientes con infección por *Helicobacter Pylori* disminuirá entonces la incidencia de LGP tipo MALT

2.3.-Objetivos

Evaluar la incidencia de Linfomas Gástricos primarios y su asociación a *Helicobacter pylori* registrados en el Hospital General del Estado

2.4.- Justificación

Debido a la incidencia cada vez más elevada de Linfoma No Hodgkin Gástrico primario tipo MALT asociado a *Helicobacter pylori*, reportadas en otras instituciones y ante la posibilidad de regresión de las lesiones con tratamiento erradicador, se hace necesaria la evaluación y el análisis de la incidencia de los de Linfomas Gástrico primario en nuestro medio así como determinación de la asociación con dicha bacteria.

2.5.- Diseño

A. Tipo de investigación. Retrospectivo, Observacional

B. Grupo de estudio.

1. - Criterios de inclusión.

a.- Todos aquellos pacientes con diagnóstico histopatológico de Linfoma Gástrico Primario tipo MALT.

b.- Todos aquellos a quienes se les haya realizado biopsia gástrica independientemente del método empleado, y se les hallan realizado tinciones de Hematoxilina-Eosina y/o Giemsa con búsqueda intencionada del *Helicobacter pylori*.

2. - Criterios de exclusión

a.- Pacientes quienes tengan diagnostico de Linfoma gástrico primario, y no cuenten con el estudio histopatológicos.

b.- Pacientes que no se les haya buscado intencionadamente el HP, a excepción de los linfomas gástricos.

3. - Criterios de eliminación.

a.- Aquellos quienes no se les halla realizado estudios para H. Pylori.

C.- Cédula de recolección de datos. Anexa.

D.- Descripción general del estudio.

Se realizará un estudio retrospectivo con análisis estadístico, de la incidencia de linfomas gástricos primarios tipo MALT y su asociación a Helicobacter Pylori en nuestro Hospital, Obteniendo los datos de los expedientes del archivo del Hospital General del Estado y de los resultados de estudios histopatológicos del departamento de patología, con previa autorización del comité de ética y se compararan los resultados estadísticos obtenidos en otras instituciones nacional e internacional.

E.- Análisis de datos:

"JI" Cuadrada.

2.6.- Recursos

A.- Humanos.

Médicos internos y residentes del H.G.E.

B.- Físicos

Expedientes clínicos

2.7.- Financiamiento

Propios del investigador

2.8.- Aspectos éticos

Se informará por escrito al comité de ética, la finalidad del estudio

CAPITULO III

3.1.- Materiales y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo, observacional, de expedientes clínicos y estudios histopatológicos realizados en el Hospital General del Estado, por el servicio de patología, en el periodo comprendido del 1° de enero de 1993 al 30 de junio del 2001, se analizaron todas las biopsias gástricas realizadas por endoscopia o por cualquier otro método, en quienes se les busco intencionadamente *Helicobacter pylori* y su asociación con las diferentes patologías gástricas, revisando un total de 1400 biopsia en dicho periodo, se excluyeron 199 casos, en quienes no se especificó si se efectúo búsqueda

2.6.- Recursos

A.- Humanos.

Médicos internos y residentes del H.G.E.

B.- Físicos

Expedientes clínicos

2.7.- Financiamiento

Propios del investigador

2.8.- Aspectos éticos

Se informará por escrito al comité de ética, la finalidad del estudio

CAPITULO III

3.1.- Materiales y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo, observacional, de expedientes clínicos y estudios histopatológicos realizados en el Hospital General del Estado, por el servicio de patología, en el periodo comprendido del 1° de enero de 1993 al 30 de junio del 2001, se analizaron todas las biopsias gástricas realizadas por endoscopia o por cualquier otro método, en quienes se les busco intencionadamente *Helicobacter pylori* y su asociación con las diferentes patologías gástricas, revisando un total de 1400 biopsia en dicho periodo, se excluyeron 199 casos, en quienes no se especificó si se efectúo búsqueda

intencionada del Helicobacter Pylori, que se hubieran realizado tinciones de las muestras de biopsias gástricas con Hematoxilina-Eosina y/o Giemsa. Se incluyeron 1201 biopsias gástricas, específicamente en busca de linfomas gástricos primarios, así como otras patologías gástricas realizándose un análisis estadístico con la "Ji" cuadrada, se determinó la incidencia de los linfomas gástricos primarios y su asociación al H. Pylori, realizando un análisis comparativo con las diferentes instituciones nacionales e internacionales.

La selección de los pacientes se llevo acabo mediante búsqueda de resultados histopatológicos, obtenidos en los archivos del servicio de patología de nuestro hospital. Se seleccionaron todas aquellos casos de biopsias gástricas independientemente del diagnostico histopatológico pero donde se especifico el resultado presente o ausente el HP, eliminándose todos aquellos casos donde no se especifico la búsqueda intencionada de dicha bacteria a excepción de los pacientes con LGP en quienes se revisaron nuevamente las laminillas por dos patólogos diferentes de nuestro hospital.

Los casos seleccionados se separaron en dos grandes grupos, aquellos con HP positivo y HP negativo, divididos por sexo y patología, de los pacientes con LNH-GP tipo MALT en quines se les realizó un análisis de los expedientes clínicos obtenidos del archivo del Hospital General del Estado realizando búsqueda intencionada de las variables como la edad, sexo, sintomatología, estudios de laboratorios (BH, DHL y PFH) y gabinete (Radiografía del tórax, Ultrasonido abdominal o Tomografía Axial Computada), se estadificaron de acuerdo a la escala de valoración del estado funcional del Nivel de

actividad, ECOG y así como también su estadificación de acuerdo a la clasificación de Ann-Arbor modificada por Musshoff.

De los datos obtenidos se realizó un análisis estadístico mediante la "Ji" cuadrada

3.2.- Resultados

A lo largo de un periodo de 8 años y 6 meses, se realizaron un total de 1400 biopsias gástricas, se excluyeron 199 casos por no cumplir con los criterios de inclusión. Se incluyeron en el estudio 1201 biopsias gástricas (tabla III, graficas 1 y 2). Las diversas enfermedades que afectan al estomago en nuestra comunidad, es variable, sin embargo se puede apreciar que en un alto porcentaje 89.2% (1072/1201) de los pacientes tenían diagnóstico de gastritis crónica, de los cuales hasta el 48% (514/1072) presentaron infección por HP, y en el 52% (558/1072) tenían diagnóstico de Gastritis crónica con HP negativo. Se encontró un total de cáncer gástrico en 2.2% (96/1201), asociado a HP en un 16.6% (16/96), y HP negativo en 83.4% (80/96) **Grafica 6**. Otras enfermedades gástricas como gastritis aguda y pólipos gástricos se diagnosticaron en el 2.16% (26/1201), de los cuales 30.8% (8/26) se observo HP en la biopsia gástrica y 69.2% (18/26) con HP negativo.

Nuestro grupo de estudio es el más pequeño, encontramos un total de 7 casos de 1201 (0.58%) con diagnostico histopatológico de Linfoma gástrico Primario. El grupo de edad de los pacientes con LGP fue variado, de un intervalo de 18 años a 69 años. Cinco fueron mujeres y dos hombres, con predominio en el sexo femenino, a diferencia de lo

publicado en la literatura mundial, donde predomina en el sexo masculino en una proporción de 1.7:1 (Grafica 3,4).

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con LNH-GP **tabla V**, al momento del diagnóstico, siendo el síntoma predominante el dolor abdominal, estuvo presente en el 100% de los pacientes; la pérdida de peso se presentó en 5 (71%) de los pacientes; las náuseas y vómitos en 4 (57%); fiebre solo lo presentaron 3 (42.8%).

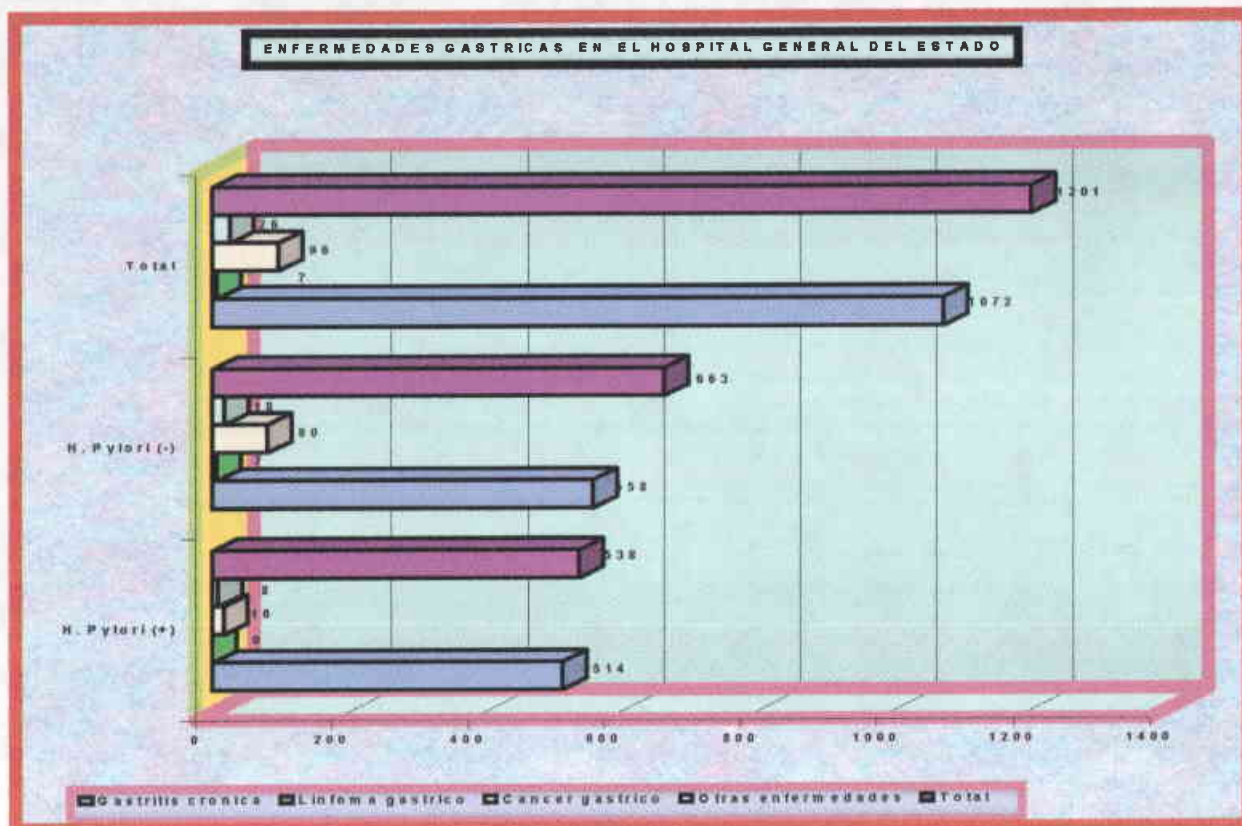
Tabla III.

Diagnósticos histopatológicos de 1201 biopsias gástricas realizadas en el HGE

| H. Pylori | Gastritis Crónica | Linfoma gástrico | Cáncer gástrico | Otras enfermedades | Total |
|---------------|-------------------|------------------|-----------------|--------------------|-------|
| H. Pylori (+) | 514 | 0 | 16 | 8 | 538 |
| H. Pylori (-) | 558 | 7 | 80 | 18 | 663 |
| Total | 1072 | 7 | 96 | 26 | 1201 |

Realizado en el periodo comprendido del 1° de enero de 1993 al 30 de Junio del 2001

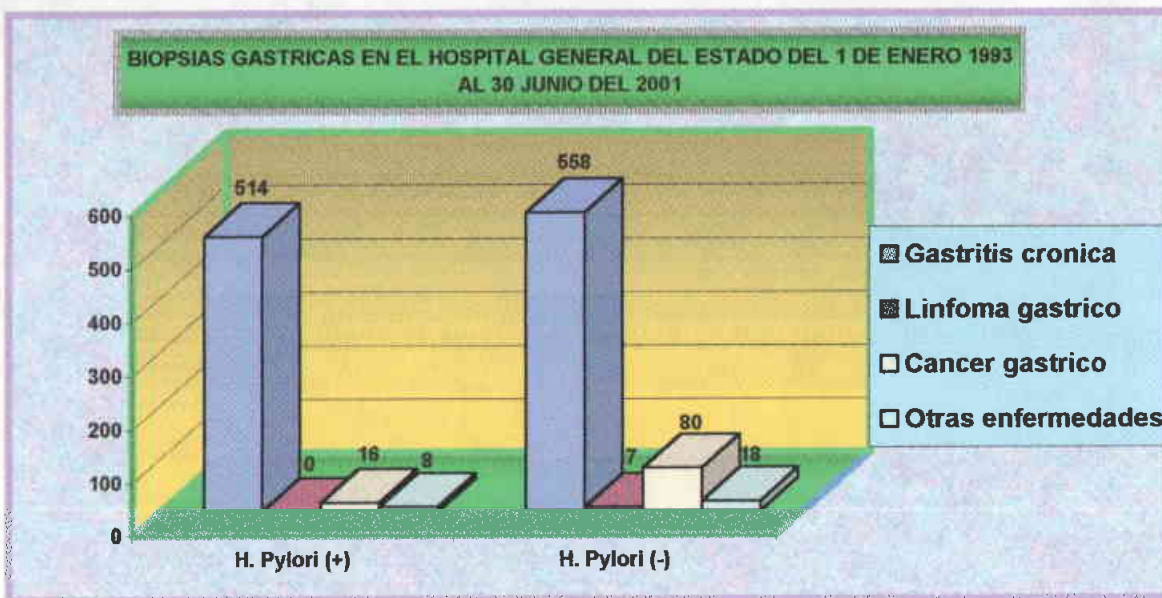
Grafica 1.



Diagnósticos histopatológicos en el periodo 1° de Enero de 1993 al 30 Junio del2001

Los 7 pacientes diagnosticados como Linfomas gástricos Primarios fueron confirmados por estudio histopatológico, solo a tres se les realizó estudios de inmunohistoquímica con resultados ya comentados, confirmándose el diagnóstico, sin embargo el resto de pacientes no se les realizó dicho estudio por falta de recursos económicos, ya que en nuestro medio es un estudio de alto costo y nuestros pacientes son de escasos recursos económicos para poder solventar los gastos que la inmunohistoquímica requiere en cada uno de sus marcadores.

Grafica 2.



El diagnóstico de los LGP se ha incrementado en los últimos años en México y en nuestro Hospital como se aprecia en la **tabla VI**. En el HGE Se diagnosticó un caso en 1994, uno en 1995, uno en 1998, dos en 1999 y dos en el 2000. Como se puede apreciar en los años 1996 y 1997 no se diagnosticó ningún caso de LGP. Pero sin embargo, en los dos últimos años se han identificado mas del 50% de los casos observados en los 8 años y 6 meses del estudio, Aun no se ha identificado la causa del incremento de dicha patología.

Tabla IV. Características de los pacientes

| Característica | Numero (%) |
|---------------------------|----------------|
| N° Total | 7 (100) |
| Edad | |
| < 60 | 2 (28.5) |
| > 60 | 5 (71.5) |
| Sexo | |
| Masculino | 2 (28.5) |
| Femenino | 5 (71.5) |
| Estadio Funcional* | |
| 0 | |
| 1 | |
| 2 | 2 (28.5) |
| 3 | 2 (28.5) |
| 4 | 3 (42.8) |
| DHL elevada | 2 (28.5) |
| Hepatoesplenomegalia | 1 (14.2) |
| Estadio Clínico** | |
| I | 0 |
| E III | 1 (14.2) |
| III | 1 (14.2) |
| IV | 2 (28.5) |
| No estadificados | 3 (42.8) |

*Estado funcional basado en los criterios de ECOG. 26

**Estadio Basado en Clasificación de Ann-Arbor de los linfomas extra-nodales. Modificación de Musshoff. 17

La Clasificación del estadio de los pacientes solo se pudo establecer en 4 de ellos **Tabla IV**, utilizando los métodos disponibles hasta el momento en nuestro Hospital. Estadificándolos de acuerdo a la exploración física, Tomografía Axial Computada (TAC) y Ultrasonido abdominal, no se realizaron otros métodos para su estadificación por falta de recursos económicos. Al momento del diagnóstico se encontraban uno en estadio E II1, un paciente en estadio E III, con derrame pleural bilateral y conglomerado ganglionar en el hilio derecho y dos en estadio E IV, uno con infiltración hepatoesplenica y el otro con

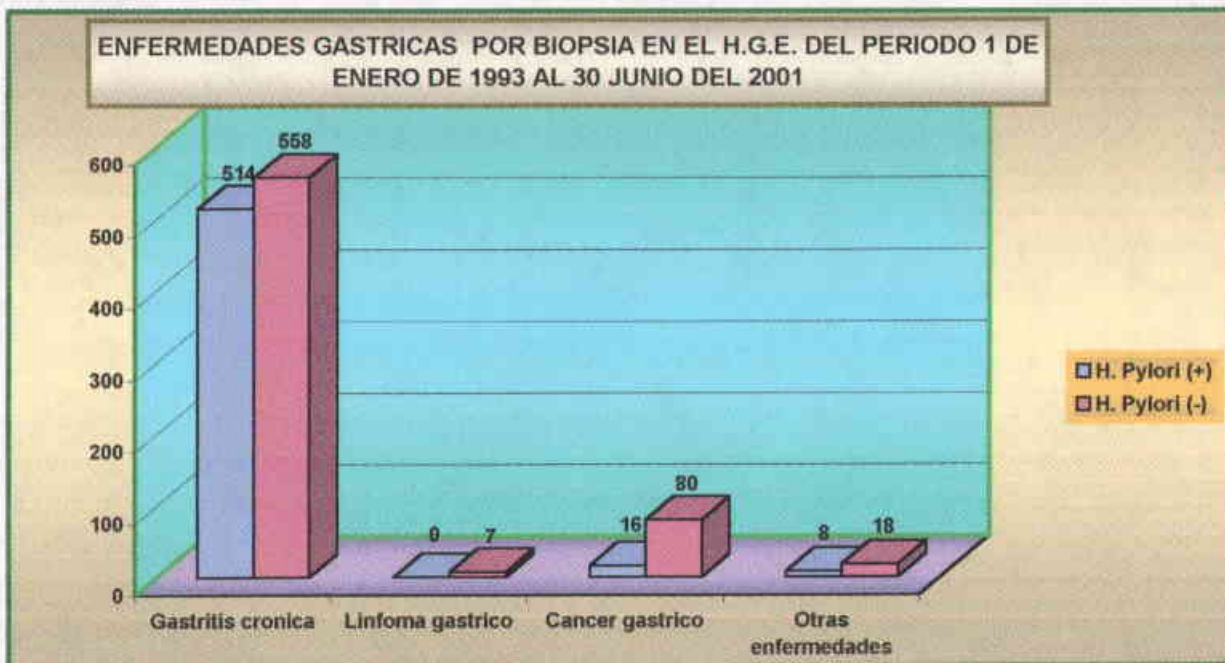
Infiltración a medula ósea, tres pacientes no se logro su estadificación por falta de estudios complementarios.

El tratamiento empleado en los pacientes fue variado. Solamente 4 pacientes recibieron quimioterapia. Tres pacientes Recibieron CHOP (ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona), Un paciente recibió COP (ciclofosfamida, Vincristina y prednisona), y tres pacientes no recibieron tratamiento farmacológico. De los pacientes que no recibieron quimioterapia uno presentó al momento del diagnostico un proceso Infeccioso Neumónico severo (neumonía de focos múltiples) causa de su defunción, Un paciente fue diagnosticado por estudio endoscópico de forma ambulatoria no regresando a la consulta externa desconocemos evolución y tratamiento. Un tercer paciente sé egreso de alta voluntaria no aceptando el tratamiento.

Tabla V. Sintomatología de los pacientes con LGP

| Síntomas | Frecuencia | Porcentaje |
|-----------------|------------|------------|
| Dolor abdominal | 7 | 100 |
| Pérdida de peso | 5 | 71.4285714 |
| Vómitos | 4 | 57.1428571 |
| Fiebre | 3 | 42.8571429 |

Grafica 3.



3.3.- Discusión

Este estudio es retrospectivo y observacional, fue planteado para evaluar la incidencia del Linfoma gástrico Primario tipo MALT y su asociación al HP, como objetivos principales, sin embargo se puede discutir múltiples puntos importante del estudio. Como se comento anteriormente, se ha informado la incidencia más alta de linfomas gástrico tipo MALT en Italia nororiental (13.2 por 100000 por año, 13 veces más alto que en comunidades correspondientes en el Reino Unido), lo que sugiere la existencia de variaciones **geográficas importantes**. Esto es que se ha especulado que el número de LGP es elevado en Italia nororiental y se relaciona a una proporción muy elevada de infección por HP observada en la población examinada.s

Mientras que en México existen pocos estudios para evaluar la incidencia de LGP y su asociación al HP. Sin embargo existen estudios como el realizado por Arista y Colaboradores, llevado a cabo en los Institutos Nacional de Cancerología y Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, establecen la frecuencia de LGP en un intervalo de 18 años (1979-1996). Los autores encontraron 163 casos de LGP, 65% de bajo grado de malignidad, en 1854 neoplasias gástricas malignas y muestran que la incidencia de LGP se incrementó de dos a tres veces en la década de 1987 a 1996, siendo la incidencia de LGP en el bienio de 1995 a 1996 de 10.5%. 4,24

La incidencia de LGP en nuestro medio es muy baja, con relación a los reportes publicados en otras regiones, de las 1201 biopsias analizadas solo el 0.58% (7/1201) se diagnosticó LGP, de los cuales ninguno de los pacientes se pudo documentar su asociación a HP, siendo este negativo en el 100%. Sin embargo ello no implica que efectivamente no se encuentre relación alguna con dicha bacteria, no podemos demostrar la asociación del HP como agente causal del LGP en nuestro medio, pero quizá sea debido a la muestra tan pequeña obtenida de los LGP pero no hay que olvidar el número tan importante de biopsias analizadas. Por lo que deberemos de realizar estudios prospectivos para evaluar dicha relación.

En nuestro estudio se demostró que existe un número elevado de Pacientes con gastritis crónica de un total de 1201 biopsias se diagnosticó esta patología en 1072 casos (89%) **tabla III**, de los cuales se comprobó la asociación al HP en el 48% y lo reportado en la literatura que aproximadamente el 28% de los pacientes con gastritis crónica mas HP se

encuentra MALT, por ello es importante continuar estudios prospectivos para lograra detectar los casos de LGP tipo MALT en estadios tempranos.

El cuadro clínico de presentación de la enfermedad, se relaciona a lo reportado en la literatura, con predominio del dolor epigástrico en un 100% de los pacientes seguido de perdida de peso hasta en el 71% de los casos, además otras sintomatologías poco específicas. En ninguno de los pacientes se sospecho la enfermedad desde el inicio de los síntomas, a los 7 pacientes se les realizo estudio endoscópicos con toma de biopsia con tinciones de Hematoxilina-Eosina y Giemsa, sin embargo solo en tres de nuestros pacientes se le realizó inmunihistoquímica para confirmación diagnóstica, y ello se debe a la falta de recursos económicos para realizar dicho procedimiento diagnóstico.

Solo se logro establecer el estadio a 4 pacientes pudieron estadificarse de acuerdo a los estudios realizados, tales como la Tele del tórax, Ultrasonido abdominal y la TAC, esta última en nuestro medio tiene un costo poco accesible para nuestros pacientes y el nivel económico de ellos es bajo en su gran mayoría. Debido a la gran importancia de estadificación de los pacientes, con base a ello valorar tratamiento a establecer para cada uno de los pacientes.

3.4.- Conclusión

Desde el descubrimiento de Marshall y Warren, hace más de una década, ha venido a revolucionar muchos de los conceptos acerca de algunas enfermedades del aparato digestivo superior tales como la enfermedad ulcerativa tanto gástrica como la duodenal, la gastritis tipo "B". En la actualidad se sabe que *Helicobacter pylori* es el agente causal de

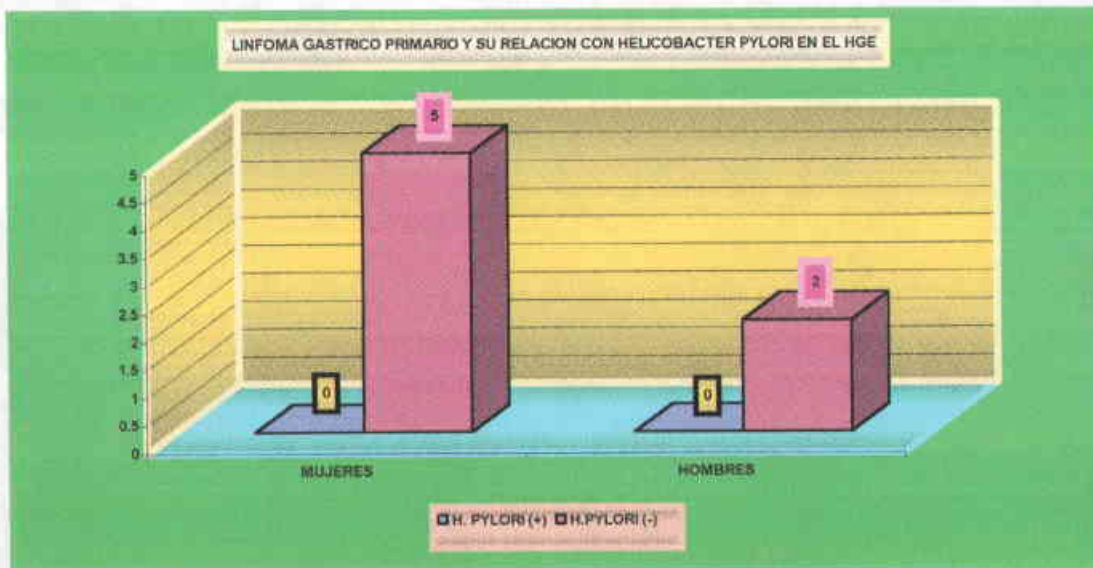
gastritis crónica, también se ha tratado de relacionar con la dispepsia no ulcerosa, el carcinoma gástrico e incluso el linfoma no Hodgkin asociado a mucosa, MALTOMAS y desde su descripción por Isaacson en 1983 ¹⁷ el número de diagnósticos de linfoma gástrico primario desarrollados a partir de tejido linfoide asociado a las mucosas, MALT, es cada vez más frecuente. Se estima que suponen un 3% de todas las neoplasias malignas del estómago ²², siendo la localización gástrica la más frecuente entre los linfomas MALT.

En nuestro Hospital la frecuencia de los Linfomas gástricos primarios es baja, sin embargo de acuerdo a nuestro estudio podemos observar el incremento progresivo de dicha patología en los últimos dos años, y ante la evidencia de lo publicado en las diferentes revistas nacionales e internacionales, con aumento progresivo del LNH-GP tipo MALT y su asociación al HP, con regresión al tejido normal posterior al tratamiento de erradicación de dicha bacteria solo en fases iniciales (estadio E I) de la clasificación de Ann-Arbor modificada por Musshoff, y ante la elevada incidencia de enfermedades gástricas como lo es la gastritis crónica y su asociación al HP como se demuestra en nuestro estudio encontrándose hasta en 514 casos de 1201 biopsias revisadas, por ello deberán incrementarse esfuerzos en la detección temprana de dicha patología y la erradicación del HP.

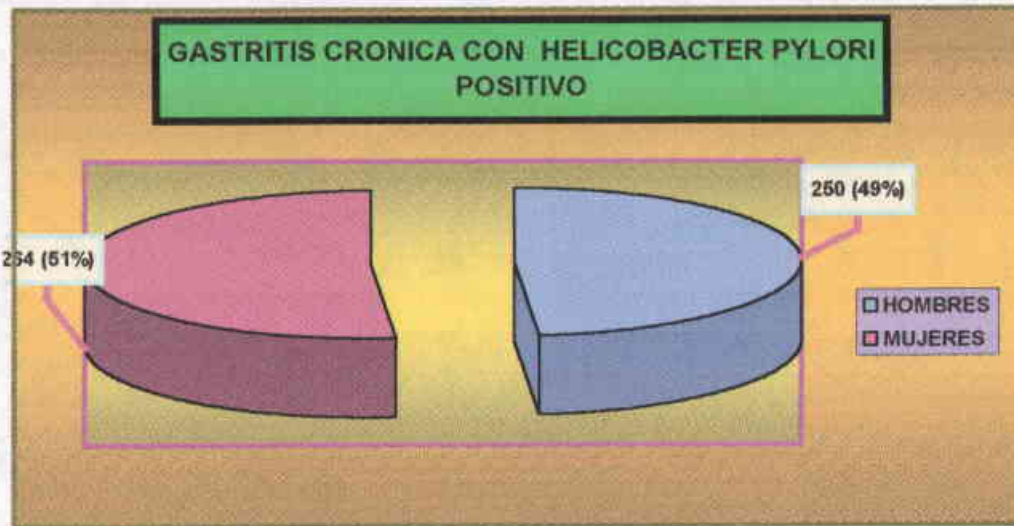
Sin embargo no se demuestra en este estudio que el HP está asociado a la aparición de LGP en nuestro medio, pero esta bien demostrado por estudios histológicos y moleculares esta asociación del HP a LGP y la erradicación en fases tempranas permite la regresión de las lesiones en la mucosa gástrica, de manera que este estudio debe de marcar la pauta para la realización de nuevos estudios prospectivos en nuestra

de confirmar la asociación de dicha bacteria a tal enfermedad. Así como realización de protocolos de tratamiento para la erradicación del HP ante la posibilidad de curación de dicha enfermedad y seguimiento

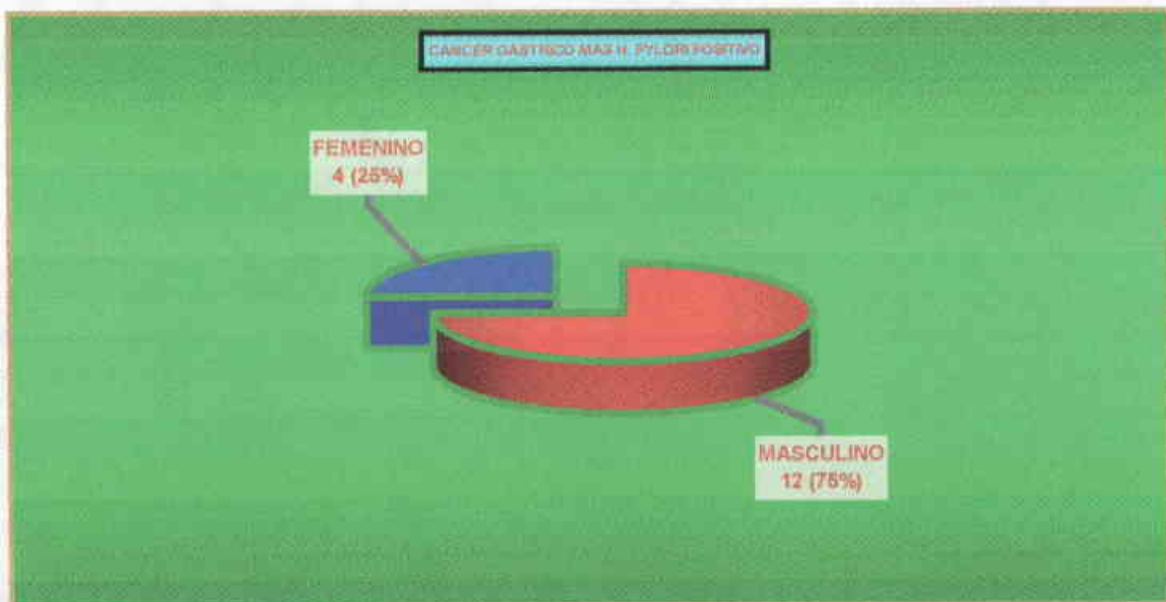
Grafica 4.



Grafica 5



Grafica 6



En el HGE en el periodo comprendido 1° de enero de 1993 al 30 Junio del 2001

Tabla VI
Incidencia por año de los LGP en el HGE

| Año | Casos |
|--------------|--------------|
| 1993 | 0 |
| 1994 | 1 |
| 1995 | 2 |
| 1996 | 0 |
| 1997 | 0 |
| 1998 | 0 |
| 1999 | 2 |
| 2000 | 2 |
| 2001 | 0 |
| Total | 7 |

Tabla VII

Método de diagnóstico para HP

| Método de Diagnóstico | Indicación Principal | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Histología | Diagnostico | 90 | 90 |
| Cultivo | Sensibilidad de HP a los antibióticos | 80-90 | 95 |
| Prueba Rápida de Ureasa | Endoscopia gabinete Diagnostico | 90 | 90 |
| Serología | Tamizaje y diagnostico | 90 | 90 |
| Prueba de urea de aliento | Para confirmar erradicación | 95 | 100 |

Tomado del manual médico sobre H. pylori. 32

BIBLIOGRAFÍA

1. - Eugenio León Rodríguez. Linfomas No Hodgkin capítulo 15, Fundamentos de Hematología 2ª Ed., pp. 223-238.
2. - Luigi Zinzani, Massimo Magagnoli, Piero Galieni, Maurizio Martelli, et al. Nongastrointestinal Low-Grade Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Analysis of 75 Patients. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, 1999; pp 1254-1258.
3. - Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Issacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-6.
4. - Xavier López Karpovitch. Linfoma gástrico primario en México: ¿curación anual de cerca de 200 pacientes con tratamiento antibiótico?. *La revista de investigación clínica*. 52. 2000; pp. 10-11.
5. - Zucca E., Bertoni F., Roggero E., and Franco Caveli, The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *BLOOD*, 15, July 2000. 2(96); pp. 410-419.
6. - Zucca E, bertoni F, Roggero E, et al. Molecular analysis of the progression from *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of stomach. *N England J. Med.* 1998; 338:804-810.
7. - Nakamura S, Aoyagi K, Furuse M, et al. B cell monoclonality precedes the development of gastric MALT lymphoma in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Am. J Pathol.* 1998; 152:1271-1279.
8. - The Non-Hodgkin's lymphomas classification Project. A Clinical evaluation of the international lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*. 1997; 89:3909-3918.
9. - Coglatti SB, Schmid U, Schumacher U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterology*. 1991; 101; 1159-1170.
10. - Taal BG, Boot H, van Heerde P, de Jong D, Hart AA, Burgers JM. Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: endoscopic pattern and prognosis in low versus high-grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut*. 1996; 39: 556-561.
11. - Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, 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: 575-577.
12. - Wotherspoon AC, Finn TM, Issacson PG. Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa - associated lymphoid tissue. *Blood*. 1995; 85: 2000-2004.
13. - Willis TG, Jadayel DM, Du MQ, et al. Bcl 10 is involved in t (1; 14)(p22; q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types. *Cell*. 1999; 96; 35: 35-45.
14. - Montalban C, Manzanal A, Castillo JM, Escribano L, Bellas C. Low grade gastric B-cell MALT lymphoma progressing into high grade lymphoma: clonal identity of the two stages of the tumour, unusual bone involvement and leukemic dissemination. *Histopathology*. 1995; 27: 89-91.
15. - Pinotti G, Zucca E, Roggero E. Et al. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1997; 26: 527-537.

- 16.- Ibrahim E M, Ezzat A A, Raja M A, Rahal M M, Ajarim D S, Mann B, et al. Linfoma no Hodgkin gástrico primario: manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico de 185 pacientes con linfoma difuso de células B grandes. *Annals of Oncology* (Edición Española) 2000; 9; 178-186.
- 17.- Borda F. Linfoma MALT concepto y etiopatogenia. Clasificación. Aspectos clínicos, endoscópicos e histopatológicos. Alternativas de tratamiento. Proyecto de Actualización en gastroenterología. 1999,
- 18.- Harris N, Jaffe E, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink H, Vardiman J, Lister T, y Bloomfield C. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los Trastornos neoplásicos de los tejidos hematopoyéticos y linfoide. *Annals of Oncology* (Edición Española) 2000; 9;154-168.
- 19.- Cortelazzo S, Rossi A, Roggero E, Oldani E, Zucca E, Tondini C, Ambrosseti A, Pasini F, Pinotti G, Bertine M, Vitolo U, Busetto M, Gianni L, Cavalli F y Barbui T. El índice pronóstico Internacional modificado en función del estadiaje permite predecir eficazmente la evolución clínica del linfoma primario gástrico localizado de células B grandes difusas. *Annals of Oncology* (Edición Española) 2000; 9; 2; 169-177.
- 20.- Jong D, Aleman B, Tool B y Boot H. Controversias y consenso en el diagnóstico, estudio intensivo y tratamiento del Linfoma gástrico: encuesta Internacional. *Annals of Oncology* 1999; 8; 5; 493-498.
- 21.- Au W, Gascoyne R, Le N, Viswanatha D, Klasa R, Gallagher R y Connors J. Insidencias de segundas neoplasias en pacientes con linfoma MALT: no hay aumento de riesgo por encima del nivel de fondo de la población. *Annals of Oncology* (Edición Española) 1999; 8; 5; 532-536.
- 22.- Gisbert J.P., Boixeda D., Martín de Argila C. Infección por *Helicobacter Pylori* y cáncer gástrico. En: Infección por *Helicobacter Pylori*. ¿Dónde está el límite?. Boixeda D., Gisbert J.P., Martín de Argila C. ed. Prous Science. Barcelona. España. 1.996: 179-197
23. - Stolte M., Eidt S. Healing MALT lymphomas by eradicating *Helicobacter Pylori*?. *Lancet*. 1993; 342: 568
- 24.- Arista-Nasr J, Herrera-Geopfert R, Loria A, Schneider-Ehrenberg O, Romero-Lagarza P, Caballero-Mendoza E, Santiago- Morales I. Increasing frequency of gastric lymphoma in two national institutes of health in México. *La Revista de Investigación Clínica* 2000; 52; 1; 21-24.
- 25.- Pinotti G., Zucca E., Roggero E., Pascarella A. y cols. Clinical features, treatment outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leukemia and Lymphoma*. 1997; 26: 527-537
26. - Zucca E. B-cell lymphoma of MALT type: a review with special emphasis on diagnostic and management problems of low-grade gastric tumours. *Br. J. Haematol*. 1998; 100: 3-14
27. - Wotherspoon A.C., Dogliani C., Diss T.C., Pan L. y cols. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter Pylori*. *Lancet*. 1993; 342: 575-577
28. - Carbone P.P., Kaplan H. S., Musshoff K., Smithers D.W. y cols. Report of the committee on Hodgkin's disease staging procedures. *Cancer Res*. 1.971; 31: 1860-1861
29. - Pavlick A.C., Gerdes H., Porlock C.S. Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa-associated lymphoid tumours. *J. Clin. Oncol*. 1.997; 15: 1761-1766
- 30.- Stolte M., Eidt S. Healing MALT lymphomas by eradicating *Helicobacter Pylori*?. *Lancet*. 1.993; 342: 568

31. - Hammel P., Haioun C., Chaumette M.T., Gaulard P. Y cols. Efficacy of single agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. J. Clin. Oncol. 1995; 13: 2524-2529

32.- Misiewicz G, Harris A. Diagnostico de Helicobacter pylori. Manual Médico sobre Helicobacter Pylori. Parte II. 17-22.