



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Hospital General de México

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER
GASTRICO ESTUDIO COMPARATIVO EN DOS PERIODOS

1960 - 1970 Y 1980 - 1990

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DECENTRALIZADO

TESIS DE INVESTIGACION

DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

Residente de cuarto año de
Anatomía Patológica



México, D. F.

1996



Universidad Nacional
Autónoma de México

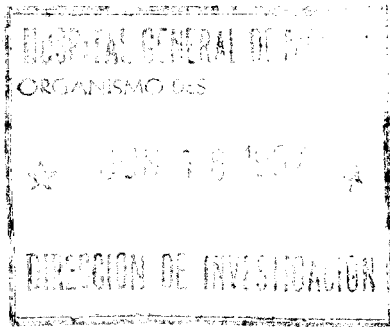


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Hector Rodriguez Martinez".

DR. HECTOR ABELARDO RODRIGUEZ MARTINEZ

JEFE DE LA UNIDAD DE ANATOMIA PATOLOGICA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Avissai Alcantara Vazquez".

DR. AVISSAI ALCANTARA VAZQUEZ

ASESOR DE TESIS

ESTA TESIS QUEDO REGISTRADA EN EL SERVICIO DE
INVESTIGACION CLINICA HOSPITALARIA DEL HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO DE LA SECRETARIA DE SALUD CON LA CLAVE DE
REGISTRO: DIC/96/310/03/020

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa

con amor por su apoyo siempre incondicional.

A mis padres y hermanos

con amor, respeto y eterno agradecimiento.

Al Dr. Avissai Alcántara Vázquez

*Por sus enseñanzas y asesoría para
la realización del presente trabajo.*

Al Dr. Hector Abelardo Rodríguez Martínez.

*Con admiración y agradecimiento por todo lo que
ha significado en mi formación como patólogo.*

INDICE:

INTRODUCCION.....	4
MATERIAL Y METODOS.....	16
JUSTIFICACION.....	17
HIPOTESIS.....	18
OBJETIVOS.....	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSION.....	24
BIBLIOGRAFIA.....	31

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

INTRODUCCION:

El carcinoma gástrico es un tumor frecuente. En 1980 ocupó el primer lugar como causa de muerte entre los tumores malignos con una frecuencia de 10 . 5 % (1), es importante señalar que en algunos países, por ejemplo en Estados Unidos se ha presentado una disminución notable de la incidencia y después de 40 años encontramos que el carcinoma de estómago ya fue sobrepasado por el carcinoma de recto, colon y páncreas (2).

En nuestro medio en material de autopsias, Albores y col. en 1970 al estudiar 9412 autopsias encontraron que el CG ocupaba el tercer lugar entre los carcinomas, después del carcinoma cervicouterino y carcinoma broncogénico (3). Hacia 1976 en el Instituto de la Nutrición y el Hospital General de México, encontraron que el carcinoma gástrico ocupaba el primer lugar entre los carcinomas del tubo digestivo, no obstante para 1985 a pesar de que seguía siendo el primero su frecuencia porcentual disminuyó aumentando concomitantemente el carcinoma de colon y recto (2).

En 1983 Larraza y Cols. en un estudio comparativo de 1000 autopsias de los años 50's y 1000 autopsias de los 80's, demostraron que existía una curva de frecuencia ascendente para los 80's (4).

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

Los países desarrollados, como Estados Unidos, Japón, Noruega, describen descenso en la frecuencia de carcinoma gástrico, en sus habitantes. Sin embargo en países como el nuestro existe una tendencia ascendente (5).

Una de las razones que se invocan para el descenso del CG, es que en los países en los que ha ocurrido este fenómeno el CG de tipo intestinal ha descendido su frecuencia (6). Ya que el CG de tipo intestinal a diferencia del tipo difuso tiene lesiones precursoras bien conocidas, lo cual se apoya con los hallazgos del Dr. Yih-Horng Shiao, Pelayo Correa y cols. quienes determinaron la presencia de p53 en las lesiones previamente señaladas por medio de reacciones de inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), encontrando 60 % de reactividad para p53 en los casos de displasia y carcinomas, y en relación al PCR se encontró alteración en el gen p53 en el 37 . 5 % de los casos de metaplasia, 58 . 3 % de los casos de displasia y 66 . 7 % de los casos con carcinomas; lo que apoya la continuidad de dichas lesiones (7). y ha permitido captar a los pacientes con riesgo y evitar que más tarde desarrollen un carcinoma.

Las zonas en las que predomina el CG de tipo intestinal son consideradas de alto riesgo (8). México era considerada una zona de bajo riesgo ya que el CG de tipo intestinal se presentaba en el 38 . 7 % y el CG de tipo difuso en el 46 . 3 % (9); sin embargo estudios recientes sugieren que las forma difusas e intestinales tiene frecuencias similares.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

Aguirre y Cols en 1992 informaron que la forma intestinal es más frecuente en nuestro país por lo que México se ha convertido en una zona de alto riesgo (10).

Existen algunas diferencias en cuanto a la mortalidad por el CG en nuestro país. En 1991 Yucatán tuvo la más alta tasa de mortalidad con $8.8 \times 100\ 000$ habitantes, en cambio el Distrito Federal tuvo una tasa de $5.8 \times 100\ 000$ habitantes (11).

Entre los factores de riesgo que se han sugerido para el carcinoma gástrico están los genéticos, principalmente sangre tipo A en carcinoma de tipo difuso y factores ambientales fundamentalmente los dietéticos con el de tipo intestinal (12, 13); no obstante, estudios recientes en México (14) y otros países han demostrado que el cáncer gástrico de tipo difuso se asocia también a la dieta, y que ambos tipos histológicos son más frecuentes en la población de nivel socioeconómico bajo.

Los factores ambientales principalmente involucrados son: alto consumo de nitritos, sal, alcohol, carbohidratos complejos, tabaquismo y la capsaicina, esta última induce la formación de cáncer duodenal en ratones y actúa como promotor en la carcinogénesis del estómago e hígado y se encuentra en el chile, condimento que se consume en cantidad importante en varias poblaciones de México (10, 14, 15).

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

Algunos estudios recientes han sugerido que la infección por *Helicobacter pylori* asociada con los factores antes mencionados son importantes en la génesis del cáncer gástrico (10, 15, 16,17, 18, 19, 20).

El *H. pylori* es un bacilo curvo, gram negativo, flagelado, que se desarrolla en una atmósfera pobre en oxígeno y que muestra una secuencia de la fracción 16s de RNA, diferente al *Campilobacter*, que inicialmente se asoció al carcinoma gástrico. El *H. pylori* es el nuevo miembro del género *Helicobacter*, fue descrito hacia 1983 por Warren y Marshall y se reconoce como el agente causal más frecuente de gastritis en humanos, lográndose demostrar la presencia de este microorganismo hasta en un 90 % de las gastritis crónicas (21, 22, 23). Este microorganismo es de los pocos que pueden sobrevivir en un medio ambiente ácido como el del estómago, siendo este órgano su medio ideal, visto fuera de él cuando existen áreas de mucosa gástrica metaplásicas en duodeno, y esófago, o ectópicas como en los divertículos de Meckel. Sin embargo, las áreas de metaplasia intestinal no son colonizadas, esto se demuestra en duodeno en donde se colonizan únicamente las zonas de metaplasia gástrica (23, 24. 25).

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

El Grupo EUROGAST estudio a 3194 personas asintomáticas de 17 poblaciones para determinar los factores de riesgo y epidemiología para la infección de *H. pylori*. encontrando en todas la poblaciones que la prevalencia es mayor en personas adultas (62 . 4 %), en relación a los jóvenes (34 . 9 %), no existió diferencia en la prevalencia de infección entre hombres y mujeres. El factor de riesgo más importante según este grupo de estudio fue el grado de educación, las personas con educación profesional, tuvieron bajo porcentaje de infección (34 . 1 %), las personas con educación secundaria un porcentaje intermedio (46 . 9 %) y aquellas solo con educación primaria un porcentaje mayor (61 . 6 %). Otro aspecto importante fue el índice de masa corporal, por ejemplo las personas de menor masa corporal presentaron mayor prevalencia de infección por *H. pylori*. Por último el alcoholismo, tabaquismo y cirugías gástricas previas no tuvieron importancia estadística (26).

El modo de transmisión de el *H. pylori* no es de todo conocido actualmente, no obstante se piensa que ocurra a través del contacto persona a persona (25). La edad de adquisición de la infección es en personas jóvenes, esto se ha demostrado en un estudio de seguimiento por 21 años en 141 personas, con muestras de sangre almacenada de 1969 a 1990, a los que se

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

practicó pruebas serológicas para demostrar la presencia de H. pylori (ELISA). La prevalencia de H. pylori en 1969 fue del 39 %, en 1978 de 40 . 9 % y en 1990 de 34 . 8 %. De 86 personas seronegativas en 1969, solo 6 fueron seropositivas en 1990, confirmando que la infección en el adulto es rara (27).

La demostración histológica característica del bacilo espirulado, curvado o cocoide es considerado el estándar de oro para el diagnóstico; no obstante en algunos casos el test de urea o estudios serológicos pueden ser positivos. La correlación interobservadores para el diagnóstico histológico de H. pylori en biopsias gástricas es excelente como lo demuestran algunos estudios. Genta y Cols. sugieren que las biopsia tomadas sean preferentemente del antro ya que son más sensibles para el diagnóstico de H. pylori. En su serie informan menos del 3 % de falsos negativos en las biopsias antrales, comparadas con el 6 - 9 % en las biopsias del cuerpo.

La identificación histológica del H. pylori se puede hacer con tinciones de hematoxilina y eosina. Sin embargo las tinciones de Warthin - Starry y Giemsa tienen mayor sensibilidad y especificidad que la tinción de hematoxilina y eosina (28. 29. 30).

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

METODOS PARA DEMOSTRAR LA PRESENCIA DE HELICOBACTER PYLORI

TINCIONES NO ESPECIFICAS

- * Warthin - Starry
- * Giemsa
- * Steiner
- * Cresyl fast violet
- * Carbol Fuchsin
- * Gimenez
- * Brawn - Hopps
- * “ Half “ Gram

TECNICAS ESPECIFICAS:

- * Immunoperoxidasa
 - Anticuerpos Policlonales
 - Anticuerpos Monoclonales
- * Hibridización in situ

Histopatology 1995; 26: 1-15

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

Los hallazgos endoscópicos más frecuentes en la infección por H. pylori, son : (31)

- * Gastritis 38 . 1 %
- * Úlcera gástrica 53 . 4 %
- * Úlcera duodenal asociada 34 %
- * Gastritis y úlcera gástrica 28 . 7 %

Se considera que el H. pylori ejerce su influencia carcinógena mediante el siguiente mecanismo: existen cuando menos dos cepas de bacilos, unos que muestran el gen Cag A que codifica una cetotoxina y otra cepa que no tiene este gen; la primera es más eficiente para inducir elevación de interleucina 8 y factor alfa de necrosis tumoral, y es un efectivo agente mitotático de los neutrófilos; ambos factores se han encontrado en la mucosa antral de pacientes con úlcera duodenal.

El H. pylori favorece la inflamación y la secuencia, gastritis crónica - atrofia - metaplasia intestinal - displasia. La atrofia conduce a disminución en la secreción de ácido y pepsina con elevación del pH gástrico y desarrollo de anaerobios, los cuales tienen reductasas y convierten nitratos en nitritos, con efectos carcinógenos (33). Por otra parte el H. pylori tiene efectos mitógenos a través de la producción de amonio, el cual estimula la replicación celular (34).

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

La atrofia gástrica y la elevación de pH reduce la cantidad de ácido ascórbico en la luz gástrica, este elemento es un antioxidante que reduce el daño producido por compuestos de oxígeno reactivo que puedan ocasionar daño y mutación al DNA (35).

Como resultado de la infección linfocitos, células plasmáticas, monocitos y polimorfonucleares infiltran la mucosa gástrica, estos últimos durante el proceso denominado fagocitosis frustrada, mueren y se desintegran, durante su desintegración producen oxígeno reactivo, liberando óxido nítrico y radicales hidroxilo los que tienen efectos mutágenos y podrían transformar a las células epiteliales. El óxido nítrico y radicales asociados a través de su acción de diaminación de aminoácidos pueden inducir mutación en el DNA, así como en el p53 y otros genes (36).

Los datos anteriores permiten afirmar que el H. pylori es un factor importante en la génesis del carcinoma gástrico, sin embargo existen algunos elementos que están en contra de esta teoría los cuales señalan que esta neoplasia tiene un origen multifactorial; por ejemplo se ha visto que el hombre presenta con mayor frecuencia que la mujer cáncer gástrico en una proporción de 2 : 1, en cambio la infección por H. pylori se presenta en una proporción de 1 : 1, por lo que la infección no explica por sí sola la mayor frecuencia de cáncer gástrico en el hombre; además solamente de 1 - 5 % de los infectados desarrollan cáncer lo que

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

contradice que el bacilo sea la única causa de esta neoplasia. La gastritis atrófica es un factor de riesgo bien conocido en el desarrollo de cáncer, sin embargo en los sitios de gastritis atrófica el *H. pylori* está ausente; por lo tanto en estos sitios existe una relación inversa entre la colonización por *H. pylori* y el desarrollo de cáncer gástrico (37).

Las publicaciones más recientes tienden a señalar la relación estrecha entre la infección por *H. pylori* y los linfomas gástricos. Los linfomas deben originarse de la mucosa gástrica paradójica porque no existe tejido linfoide en el estómago normal (38, 39). No obstante múltiples estudios han demostrado acumulos de tejido linfoide en la mucosa gástrica casi siempre o exclusivamente, secundario a la infección por *H. pylori* y de estos tejidos se ha postulado el origen del linfoma MALT (38).

En los estómagos con linfomas se ha encontrado la presencia de acumulos, o folículos linfoides residuales, los cuales son más frecuentes en los linfomas de bajo grado que en los de alto grado, detectados en un 82 . 7 % de la mucosa antral y en un 85 % de la mucosa corporal de las biopsias estudiadas; en todas las biopsias analizadas se demostró la colonización por *H. pylori* (39). Estos hallazgos sugieren que el *H. pylori* provee el poder del estímulo antigénico para el desarrollo de los linfomas gástricos MALT (38, 39).

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

El estudio del Dr. Robert M. Genta apoya la asociación H. pylori y linfoma MALT; es éste, se tomaron biopsias a pacientes sintomáticos, pacientes con úlceras gástricas o duodenales, encontrando que todas las biopsias con presencia de folículos linfoides mostraron también infección por H. pylori. A los pacientes infectados se les administró triple esquema, tomándose biopsias de control uno, cuatro y doce meses después de la biopsia inicial, si bien se logró erradicar al H. pylori, la presencia de folículos linfoides disminuía más no desaparecía, esto apoya el hecho de que el H. pylori tiene un efecto antigénico que probablemente persista aún sin la presencia del bacilo (40).

La incidencia de linfoma gástrico es importante en comunidades con alta prevalencia de H. pylori y en estudios de casos control se ha demostrado que el linfoma es más frecuente en individuos infectados por este microorganismo (38).

Otros estudios de laboratorio han demostrado que el crecimiento de células neoplásicas de linfomas gástricos de bajo grado pueden ser estimuladas por H. pylori (38).

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

ESQUEMA QUE SUGIERE LA PATOGENESIS DE LOS LINFOMAS GASTRICOS

DE CELULAS B

Infección por H. pylori

células B

estimulación

células T

Trisomía 3 ?

Estimulación

Clona anormal

Linfoma MALT de bajo grado. H. pylori dependiente

1 ; 14 traslocación ?

Linfoma MALT de bajo grado. H. pylori independiente

p53

Linfoma MALT de alto grado

Am J Surg Pathol 20(Suppl 1): S1-S7, 1996

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

MATERIAL Y METODOS:

Para este estudio se seleccionaron de los archivos de la Unidad de Patología del Hospital General de México, 50 casos de carcinoma gástrico (CG) diagnosticados durante el periodo de 1960 - 1970 y 50 casos más en el periodo de 1980 - 1990; de cada uno de estos 100 casos se obtuvieron los cortes histológicos y los bloques de parafina, de estos últimos se realizaron nuevos cortes que se tiñeron con hematoxilina y eosina y con Warthin - Starry. Cada corte fue examinado con microscopio fotónico para efectuar diagnóstico histológico del tipo de CG y demostrar la presencia de H. pylori. Los bacilos no se demostraron en áreas de estómago con tumor o con metaplasia intestinal, por lo tanto se seleccionaron las áreas de mucosa gástrica vecina al tumor con la idea de que si el bacilo es causante del CG la transformación celular debe efectuarse en tejidos asociados a la presencia de H. pylori.

En los 100 casos objeto de este estudio se investigaron en los expedientes respectivos datos clínicos que incluían: edad y sexo.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

JUSTIFICACION.

De haber una relación directa entre la infección por H. pylori y el cáncer gástrico, el control de esta infección permitirá reducir substancialmente la incidencia esta neoplasia.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

H I P O T E S I S .

La incidencia de infección por H. pylori guarda una estrecha relación con la presencia de cáncer gástrico.

Hipótesis nula

La infección por H. pylori y el cáncer gástrico son dos eventos concomitantes que no guardan relación causa \ efecto.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

O B J E T I V O S .

- 1) Determinar la relación existente entre infección gástrica por H. pylori y la aparición de cáncer.

- 2) Si se encuentra una relación causa \ efecto entre la infección por H. pylori y cáncer gástrico, podrá disminuirse la incidencia de este último, estableciendo control y prevención de la infección gástrica.

- 3) Establecer si la infección con H. pylori guarda una relación de un factor más en el ambiente multifactorial de la génesis del cáncer gástrico.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

RESULTADOS:

En los 50 casos de CG de la década 1960 - 1970, se encontraron 28 casos (56%) no asociados a H. pylori y 22 (46%) relacionados a Hp (cuadro 1); de los 22 casos asociados a H. pylori, 12 correspondieron al sexo masculino, 9 al sexo femenino y 1 caso no fue consignado el sexo; 14 se relacionaron a CG de tipo intestinal, de éstos, 8 se presentaron en hombres y 4 correspondieron a mujeres.

En 28 casos de CG no se encontró relación con H. pylori, de este total 15 correspondieron a hombres y 13 a mujeres; en cuanto al tipo de CG 18 casos fueron de tipo intestinal, de estos 10 ocurrieron en hombres y 8 en mujeres. El CG de tipo difuso se presentó en 10 casos, 5 de los cuales se encontraron en mujeres y los otros 5 en hombres (cuadro 2).

En los 50 casos de este periodo, se determinó la edad en 49 de ellos; los límites variaron de 38 a 83 años, con una edad promedio de 54 . 04 años y una desviación estándar de 11 . 58. En aquellos casos de CG relacionado a H. pylori, la edad se determinó en 21 de los pacientes; el promedio de edad fue de 57 . 38 años con una desviación estándar de 14 . 53 años.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

De los 50 casos de CG de la década de 1980 - 1990, 30 de ellos (60 %) fueron del tipo difuso (fig. 1) y en 20 (40 %) de tipo intestinal (fig. 2). En 47 de los 50 pacientes se pudo conocer la edad, con una edad promedio de 55 . 06 años y una desviación estándar de 12 . 63.

El H. pylori estuvo relacionado al CG en 21 casos (fig. 3, 4), 14 de éstos fueron hombres y 7 mujeres; el CG intestinal se encontró en 11. 8 de los cuales fueron hombres y 3 mujeres.

El CG de tipo difuso se encontró en 10 casos, 6 ocurrieron en hombres y 4 en mujeres. En 19 de los 21 casos de este grupo, se determinó la edad, el promedio de ésta fue de 52 años con una desviación estándar de 10 . 68.

El CG no asociado a H. pylori se encontró en 29 casos, 18 fueron hombres y 11 mujeres. El CG de tipo intestinal se encontró en 9 casos, 5 hombres y 4 mujeres. El CG de tipo difuso se encontró en 20 , 13 fueron hombres y 7 mujeres (cuadro 2). La edad se determinó en 28 de 29 casos, el promedio de ésta fue de 57 . 03 años con una desviación estándar de 13 . 47 años.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

CUADRO N° 1 CARCINOMA GASTRICO Y HELICOBACTER PYLORI

NEOPLASIA	1960 - 1970	1980 - 1990
	n = 50	n = 50
CG con Hp	22 (44 %)	21 (42 %)
CG sin Hp	28 (56 %)	29 (58 %)

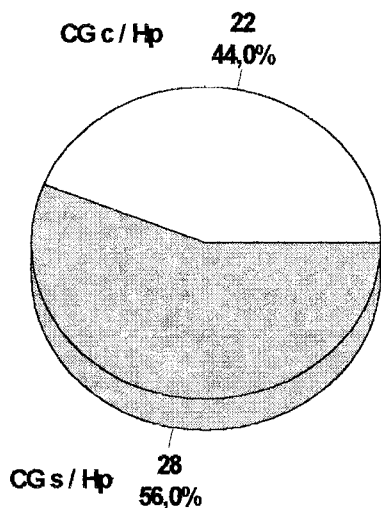
CG = Carcinoma gástrico.

Hp = H. pylori.

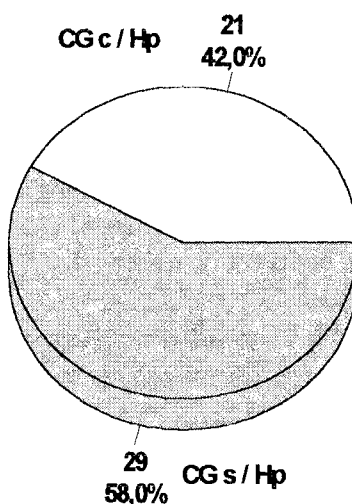
INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

CARCINOMA GASTRICO Y HELICOBACTER PYLORI

1960 - 1970



1980 - 1990



CGI = Carcinoma gástrico de tipo intestinal CGD = Carcinoma gástrico de tipo difuso Hp = H. pylori

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

CUADRO N° 2 CARCINOMA GASTRICO Y HELICOBACTER PYLORI

NEOPLASIA	D E C A D A S	
	1960 - 1970	1980 - 1990
	n = 50	n = 50
	N° DE CASOS	N° DE CASOS
CGI con Hp	14	11
Hombres	8	8
Mujeres	5	3
Se ignora	1	
CGI sin Hp	18	9
Hombres	10	5
Mujeres	8	4
CGD con Hp	8	10
Hombres	4	6
Mujeres	4	4
CGD sin Hp	10	20
Hombres	5	13
Mujeres	5	7

CGI = Carcinoma gástrico de tipo intestinal

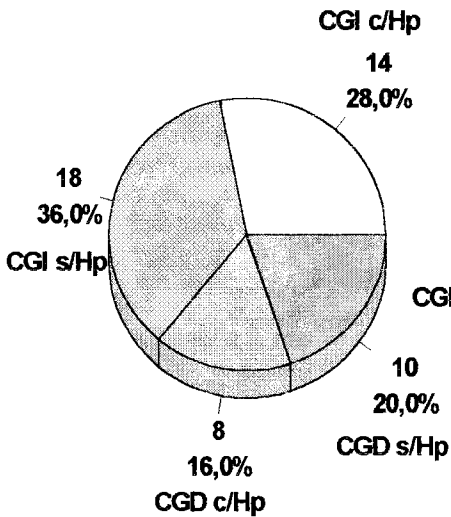
CGD = Carcinoma gástrico de tipo difuso

Hp = H. pylori

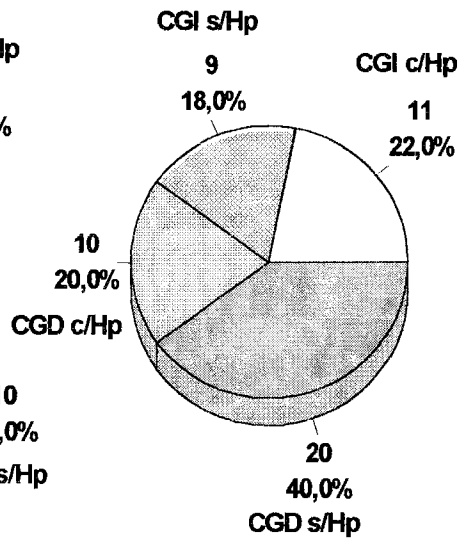
INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

CARCINOMA GASTRICO Y HELICOBACTER PYLORI

1960 - 1970



1980 - 1990



CGI = Carcinoma gástrico de tipo intestinal CGD = Carcinoma gástrico de tipo difuso Hp = H. pylori

DISCUSION:

Warren y Marshal en 1982 llamaron la atención hacia la presencia de bacterias en la cavidad gástrica, estos microorganismos fueron clasificados posteriormente como *H. pylori* (22, 41). El *H. pylori* corresponde a un bacilo espirulado gram negativo con 4 a 6 flagelos que le permiten gran movilidad y con la capacidad de producir enzimas y toxinas; entre las primeras están las proteasas, las cuales modifican el moco gástrico y reducen la capacidad del ácido para difundir a través de éste; también produce ureasa la cual desdobra la urea del jugo gástrico produciendo amoniaco, amortiguando así el ácido gástrico. La movilidad del *H. pylori* le permite desplazarse entre el moco y llegar a la superficie epitelial en donde el pH es de 7.4 en lugar del pH de 1 a 2 que es característico de la luz gástrica.

El *H. pylori* crece a un pH de 6 ó 7, esto se logra por dos mecanismos: la amortiguación del ácido y el desplazamiento de la bacteria hacia la superficie epitelial a la cual causa daño. El *H. pylori* daña la mucosa gástrica por la liberación de varios factores y la producción de inflamación, entre los primeros se encuentra el amoniaco, los liposacáridos y la toxina vacuolizante codificada por el gen *Cag. A* (42).

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

En cuanto a la inflamación se ha demostrado que el *H. pylori* contiene sustancias quimiotácticas para neutrófilos y macrófagos (43, 44).

Los pacientes infectados con *H. pylori* producen IgM como respuesta inicial a la infección posteriormente liberan IgG e IgA, éstas persisten tanto en la circulación como en la mucosa a títulos altos en individuos con infección crónica (45, 46). También se encuentra aumento de linfocitos T CD8 y CD 27 lo cual indica activación de linfocitos T superiores, y explica la dificultad en la erradicación del *H. pylori*.

Morfológicamente el *H. pylori*. se presenta en dos formas una de ellas es bacilar y la otra cocoide, esta última parece corresponder a etapas de adaptación del microorganismo ante ambientes hostiles (47).

El *H. pylori* está presente en la mucosa gástrica en menos del 20 % de las personas menores de 30 años y aumenta su prevalencia al 60 % hacia los 60 años de edad. En los países del tercer mundo la frecuencia en adultos puede ser mayor del 80 % (48).

El *H. pylori* se ha relacionado con la gastritis antral, no así con la gastritis fúndica, la cual parece tener una etiología autoinmune. Esta bacteria se haya implicada también en la patogenia de la úlcera duodenal. La ingestión de *H. pylori* produce gastritis o

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

hipoclorhidria y la administración de antimicrobianos mejora la gastritis al eliminar la bacteria (49).

Para el diagnóstico de H. pylori se dispone de una batería de pruebas entre las que se encuentra el serodiagnóstico (50), con éste se detectan anticuerpos; sin embargo, la prueba tarda en negativizarse después de la curación de la infección lo que representa un inconveniente. Las pruebas de respiración y excreción aprovechan el hecho de que el germen desdobla a la urea en bicarbonato y amoniac, el primero se puede detectar en la respiración y el segundo en la orina utilizando carbono o nitrógeno radioactivos respectivamente (51).

Otra prueba es la relación amoniac-urea, esta se realiza en el jugo gástrico y la presencia de una alta cantidad de amoniac es diagnóstica de la existencia del microorganismo.

Un procedimiento diagnóstico de gran utilidad es la biopsia gástrica la cual se obtiene por vía endoscópica; en ella se puede hacer una prueba rápida de ureasa, que permite el diagnóstico de H. pylori en dos o tres horas; también se puede realizar la reacción en cadena de polimerasas que tiene una sensibilidad del 96 % y una especificidad del 100 %. Por supuesto el diagnóstico se puede hacer histológicamente utilizando diferentes métodos

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

histoquímicos que van de la hematoxilina y eosina, Giemsa y Warthin - Starry; las dos últimas son más sensibles. La tinción de Warthin - Starry tiene una sensibilidad del 94.5 % (52, 53, 54, 55). En este trabajo usamos la técnica histoquímica de Warthin - Starry por ser fácil de realizar y lo suficientemente sensible.

En lo que respecta al CG, éste se refiere como la etapa final de una cadena de sucesos de origen multifactorial relacionados principalmente con un microambiente anormal (56). Entre otros factores asociados al CG están los nutricionales, como son: excesiva ingestión de sal, aporte inadecuado de vegetales y frutas frescas (33, 56), alimentos condimentados con chile (10) la presencia de *H. pylori* (34). El *H. pylori* al inducir gastritis puede ocasionar disminución en la cantidad de glándulas mucosas, llevando a la atrofia y como consecuencia a la elevación del pH gástrico, lo que favorece la proliferación de bacterias, éstas a través de las enzimas reductasa convierten nitritos a nitratos culpables de la aparición de mutaciones en el DNA de las células de la mucosa gástrica; también producen aminación, lo que se traduce en mutaciones de la proteína p53 y de otros genes favoreciendo la transformación celular (34, 37, 56).

El *H. pylori* disminuye también la concentración de ácido ascórbico, esta vitamina tiene funciones antioxidantes,

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

esta oxidación en caso de producirse, puede inducir a mutaciones y transformación neoplásica (57).

El H. pylori es culpable de la quimiotaxia de los neutrófilos y macrófagos, estas células producen oxido nítrico y radicales hidroxilo causantes de mutaciones en el DNA. Las células inflamatorias con frecuencia se observan en la vecindad de células que están sintetizando activamente DNA (37, 58).

Epidemiológicamente la mayor contundencia en la relación del H. pylori con la aparición de CG proviene de estudio efectuados en pacientes de Inglaterra, Estados Unidos y de japoneses - americanos en Hawai; de éstos se concluye que el mayor riesgo para desarrollar cáncer ocurre en individuos infectados por H. pylori (38, 59).

En contraste a lo señalado anteriormente hay otros estudios que dan un menor peso causal al H. pylori en la génesis del carcinoma así, se ha señalado que la incidencia de CG es mayor en el hombre con una proporción de 2 : 1 y que en cambio, la infección por H. pylori tiene una relación de 1 : 1; además se encontró que la incidencia de infección en países subdesarrollados va del 60 al 80 % en la población adulta y que el CG se desarrolla en el 1 al 5 % de estos sujetos infectados (38).

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

Por otra parte la gastritis atrófica representa un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de CG, sin embargo en estas mucosas atróficas prácticamente no se encuentra H. pylori; en contraposición la gastritis no atrófica casi no da lugar al desarrollo de CG pero si muestra una población importante de H. pylori (34).

En cuanto al tipo histológico de CG se ha dicho que el H. pylori se relaciona fundamentalmente con el carcinoma de tipo intestinal. En nuestro estudio esta relación de CG de tipo intestinal y H. pylori fue cierta en el periodo 1960 - 1970, pero en el lapso 1980 - 1990 la asociación de H. pylori fue casi en la misma proporción en las variantes intestinal y difusa del CG (cuadro 2). Por lo que toca a la edad, nuestro estudio mostró que el CG en el periodo de 1980 - 1990 se presentó a una edad menor cuando se relacionó con el H. pylori, en cambio en el periodo de 1960 - 1970, la infección por H. pylori asociada a CG se presentó a mayor edad.

Ante las opiniones contradictorias de los diferentes autores en lo que se refiere al grado de responsabilidad que tiene el H. pylori en la génesis del CG nuestro estudio parece indicar que el H. pylori no es la causa principal en la aparición del carcinoma ya que si lo fuera seguiría fielmente las fluctuaciones en frecuencia que el CG ha tenido en nuestro país. En México la frecuencia de

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

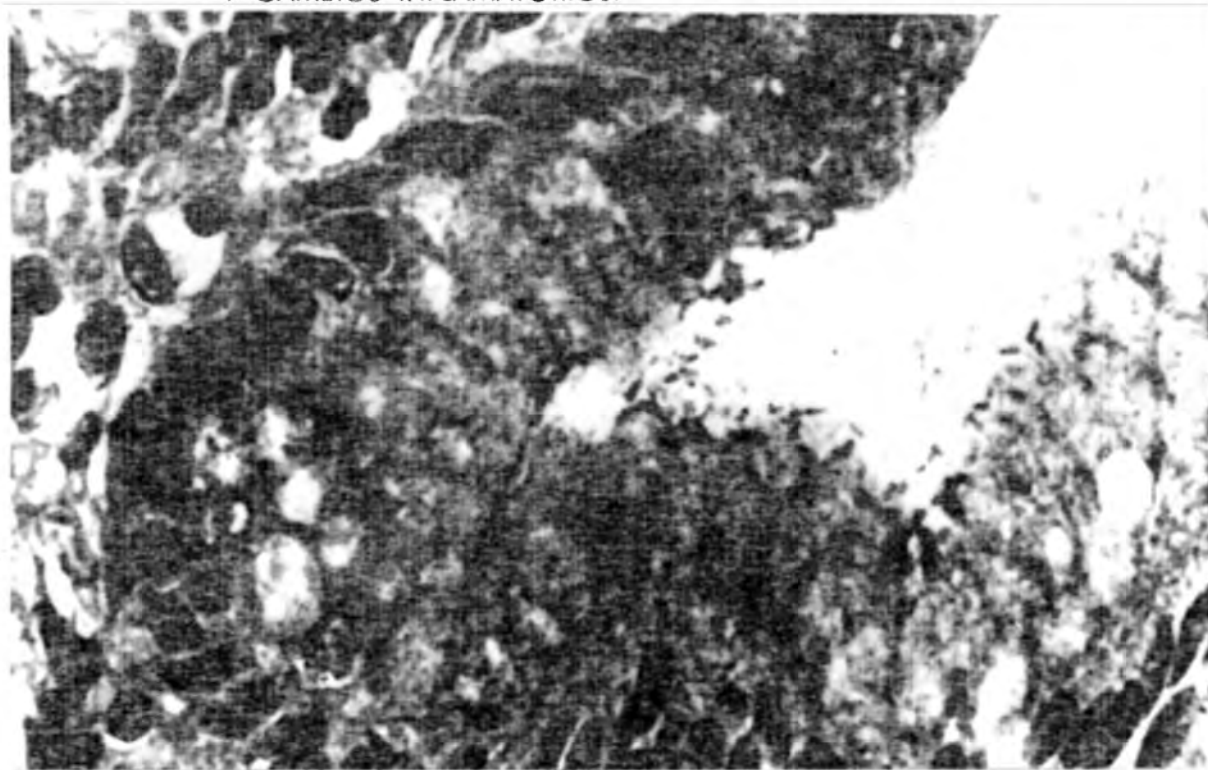
CG ha seguido una curva ascendente como ha sido señalado por varios investigadores y esta variación no se ha presentado con respecto al H. pylori (4, 9, 10, 16). Si bien es cierto que al parecer el H. pylori no es la causa principal del CG, si es un factor en la génesis de la neoplasia, principalmente porque forma parte del cortejo multifactorial que genera la aparición del carcinoma, entre estos factores debemos reconocer a la dieta, la susceptibilidad genética, el tabaquismo y otros aún no completamente identificados (34).

La conclusión a la que se llegó es que hay otros factores importantes en la carcinogénesis gástrica además del H. pylori, por lo tanto, la erradicación de este microorganismo probablemente no conlleve a la prevención del CG (38, 60).

FIGURA 1 MUCOSA GASTRICA SIN ALTERACIONES HISTOLOGICAS CON INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI.



FIGURA 2 MUCOSA GASTRICA CON INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CAMBIOS INFLAMATORIOS.



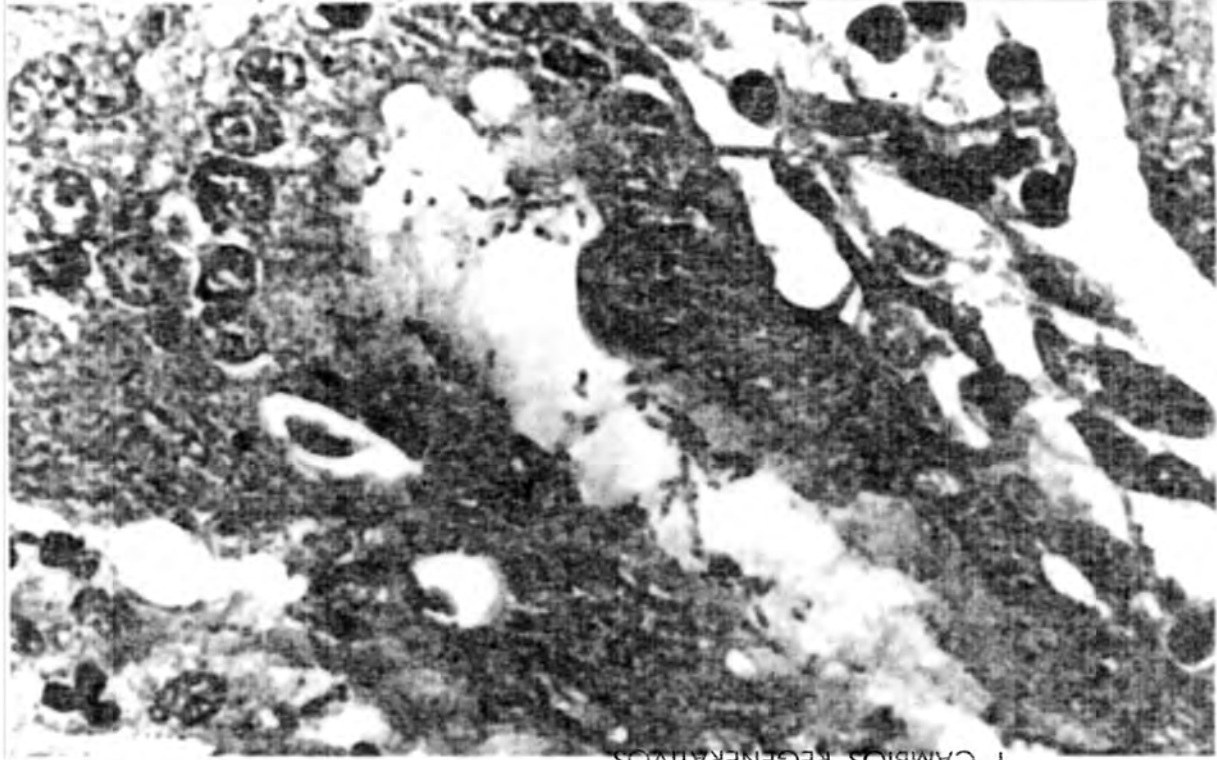


FIGURA 3 MUCOSA GASTRICA CON INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CAMBIOS REGENERATIVOS

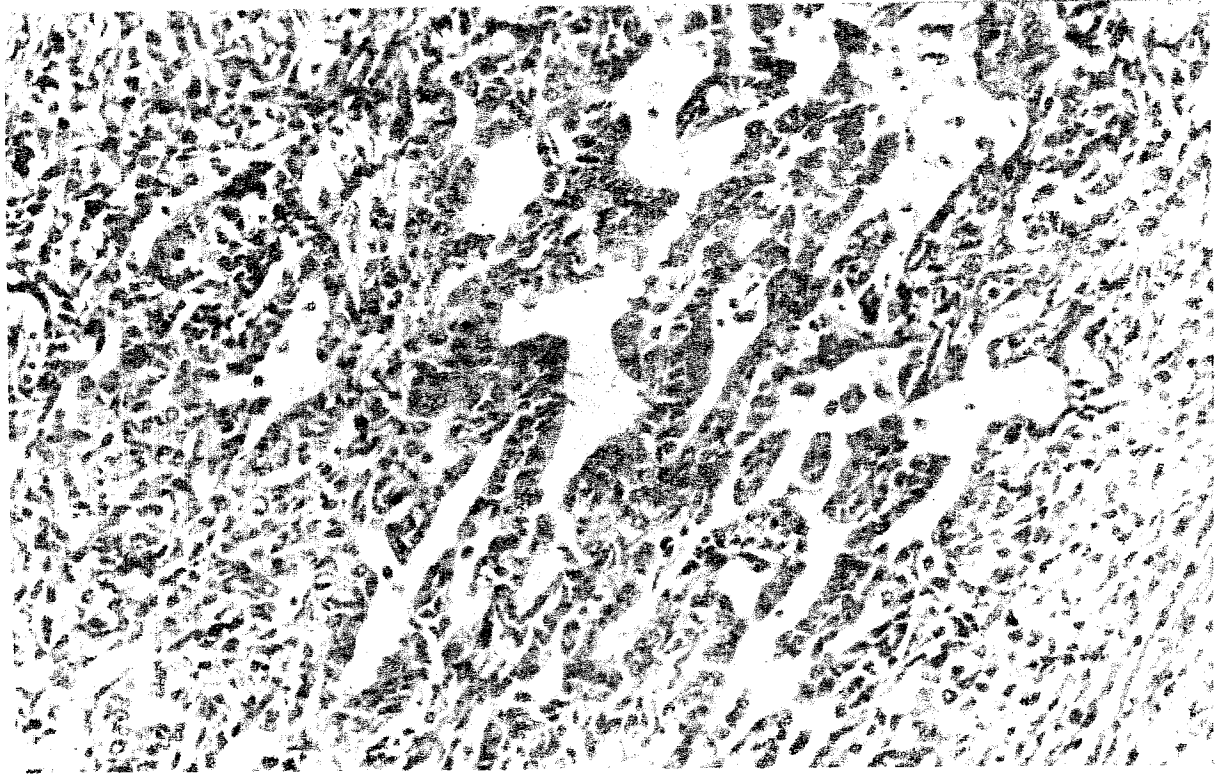


FIGURA 4 MUCOSA GASTRICA CON ADENOCARCINOMA DE TIPO INTESTINAL.

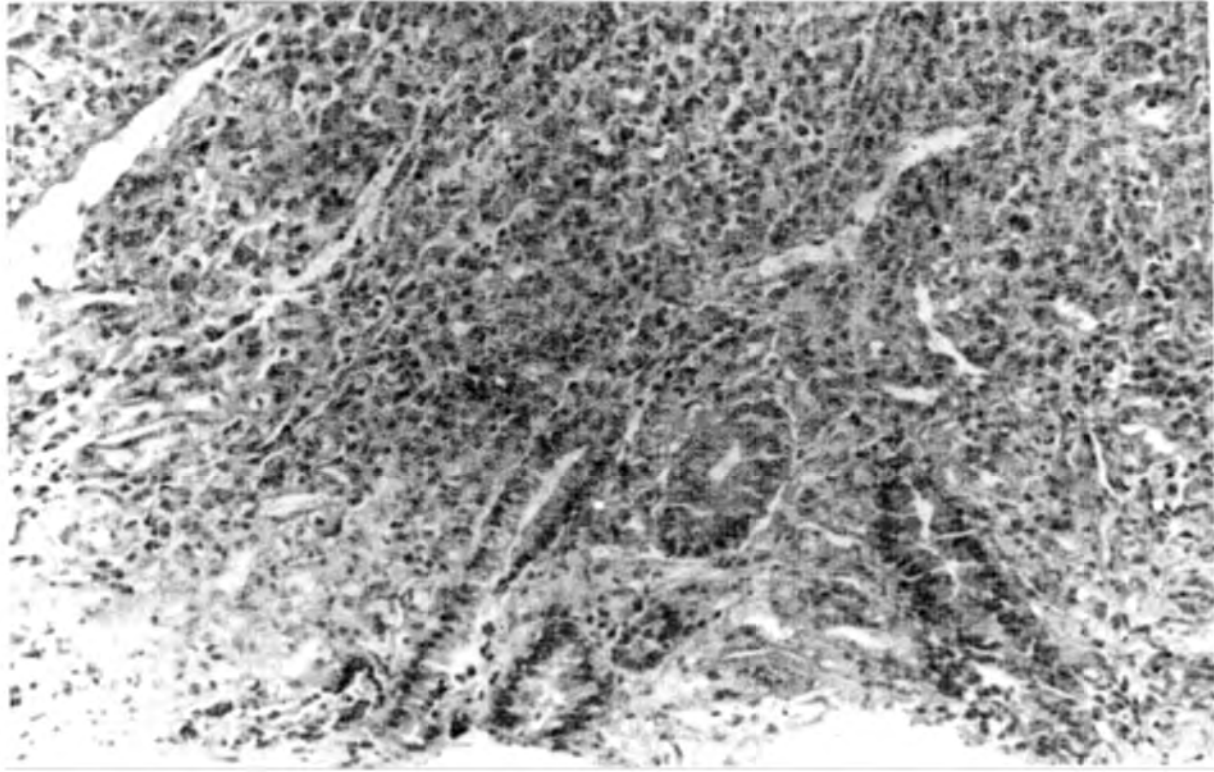


FIGURA 5 MUCOSA GASTRICA CON ADENOCARCINOMA DE TIPO DIFUSO.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

BIBLIOGRAFIA:

1. Magrat L, L, Litva KJ: Cancer in developing countries: Oportunity and challenge. J. Natl. Cancer Inst. 1993; 85:862-874.
2. Villalobos PJJ. Carcinoma gástrico. Introducción a la gastroenterología, 1ª edición, Editor Francisco Mendez Oteo. México D.F. 1989, pags. 247-257.
3. Albores Sj, Altamirano DM: Algunas concideraciones sobre 9412 autopsias realizadas en el Hospital General de México. Rev. Invest. Salud Pública. 1970; 31: 193-203.
4. Larraza HO, Manrique OjJ, Mota GMA at. al.: Patología del subdesarrollo. Análisis comparativo de la mortalidad en el Hospital General. Ciencia 1983; 34: 201-220.
5. López CL: Epidemiología del cáncer gástrico. Rev. Inst.Nal. Cancer. 1995; 41: 34-38.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

6. Muñoz N. Connelly R: Time trends of intestinal and difuese types of gastric cancer in the United States. *Int. J. Cancer.* 1971; 8: 158-164
7. Shiao YH, Correa P, Lehmann HP: p53 Alteration in Gastric Precancerous Lesions. *Am. J. Pathol.* 1994, 144: 511-517.
8. Correa P. Haenzel W. Tannenbaum S: Epidemiology of gastric carcinoma: review and future prospecta. *Monograf. Natl. Cancer. Inst.* 1982; 62: 129-134.
9. Muñoz N. Correa P. Cuello C. Duque E: Histologic types of gastric carcinoma in high and low risk areas. *Inst. J. Cancer.* 1968; 809-818.
10. Aguirre GJ, Roman AJ, Vega RB: Frecuency of gastric intestinal type and diffuese type adenocarcinoma in México. *A. J. Clin. Pathol.* 1992; 98: 141-142.
11. Tumores. Perfiles Estadísticos. Secretaria de Salud N° 7, 1993.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

12. Nomura A , Shottenfeld D, Fraumeni JF, (eds): Stomach Cancer epidemiology and prevention. Philadelphia: WB Saunders, 1982:624-637.
13. Correa P, Sassano N, Stemmermann GN y cols: Pathology of gastric carcinoma in japanese population: coparison between Miyagi Prefecture, Japan and Hawwaih. J. Natl. Cancer Inst. 1973; 51:1449-1459.
14. Lopez CL, Hernandez AM, Dubron R: Clipper consumption and gastric cancer in Mexico. A case control, study. Am J Epidemiol. 1994;139:263-271.
15. Agrawal RC, Wiessler M Hecker E. et. al.: Tumor promoting effect of chilo extracts in balb/c mice. Int. J. Cancer, 1986; 689-695.
16. Boeing H: Epidemiological research in stomach cancer: progres over the lasta ten years. J. Cancer. Res. Clin. Oncol. 1991; 117: 133-143.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

17. Lauren P: Two histological main types of gastric carcinoma diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 1965; 64: 31-49.
18. Correa P, J: Fontham E. et. al.: *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. *Cancer.* 1990: 2569-2574.
19. Talley Nj, Zinsmeister AR, Weacer A. et. al.: Gastric adenocarcinoma and *helicobacter pylori* infection. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1991; 1734-1739. Warren JR,
20. Personet Friedman GD, Vandersteen DP et. al.: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 1991;325: 1127-1131.
21. Warren JR, Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1984; 1: 1273-1275.
22. Moss SF, Calman J: *Helicobacter pylori* and ulcers: The present pision. *Gut* 1992;33:289-292.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

23. Wyatt JI: Histopathology of gastroduodenal infammation: the impact of Helicobacter pylori. Histopathology 1995; 26: 1-15.
24. Moshkowitz M, Gorea A, Arber N, Konikoff F, et. al: Morphological transformation of Helicobacter pylori during prolonged incubation: Association with decrease acid resistance. J. Clin. Pathol. 1994; 47: 172-174.
25. Wyatt JI: Gastritis and Its Relation to Gastric Carcinogenesis. Seminars in Diagnostic Pathology, 1991; 8: 3, 137-148
26. The EUROGAST Study Group: Epidemiology of, and risk factors for, Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. Gut 1993; 34:1672-1676.
27. Cullen DJE, Collins BJ, Christiansen KJ, et. al: When Helicobacter pylori infection acquired ?. Gut 1993; 34: 1681-1682.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

28. El-Zimaity, Graham DY, Al-Assi, et. al: Interobserver variation in the histopathological assessment of Helicobacter pylori gastritis. Hum. Pathol. 1996; 27: 35-41.
29. Genta RM, Graham DY: Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of Helicobacter pylori: a topographic study of Helicobacter pylori density and distribution. Gastrintest Endosc 1994; 342-5.
30. Ricci V, Somm Y, Fiocca R, et. al.: Cytotoxicity of Helicobacter pylori in human gastric epithelial cell in vitro. Role of citotoxin an ammonia. Eur. J. Gastroenterol. Hepathol. 1993; 5: 687-694.
31. Hui PK, Chan WY, Cheung PS, et. al: Pathologic changes of gastric mucosa colonized by Helicobacter pylori. Hum. Pathol. 1992; 23: 548-556.
32. Moss SF, Legon S, Davies J y cols: Cytokine gene expression in Helicobacter pylori associated antral gastritis. Gut 1994;47:945-950.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

33. Keefer LK, Roller PP: N-nitrosation by nitrite ion neutral and basal medium. *Science* 1973;181:1245-1247.
34. Tahara E.: Molecular mechanisms of stomach carcinogenesis. *J. Cancer Res. Clin. Oncol*, 1993;119:265-273.
35. Correa P: Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19: 537-543.
36. Nguyen T, Bruson D, Crespi J, et. al: DNA damage and mutations in human cells exposed to nitric oxido in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89: 3030-3039.
37. Smoot DT, Hamilton F: Summary of the National Institutes of the Health Consensus development conference on Helicobacter pylori. *Gastr. Dis. Today* 1995; 4: 1-10.
38. Issacson PG: Recent Developments in Our Understanding of Gastric Lymphomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20 (Suppl 1): S1-S7.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

39. Eidt S, Stolte M, Fischer R: Helicobacter pylori gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J. Clin. Pathol.* 1994; 47: 436-439.
40. Genta RM, Wentzell H, Graham DY: Gastric lymphoid follicles in Helicobacter pylori infection. *Hum. Pathol.* 1993; 24: 577-583.
41. Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet.* 1984; 1: 1311-1315.
42. Geis G, Suerbaum S, Forsthoff B, et. al.: Ultrastructure and biochemical studies of the flagellar sheath of helicobacter pylori. *J. Med. Microbiol.* 1993; 38: 371-377.
43. Pérez-Pérez G, Y Gower CB, Blaeser MJ: Effects of cations on Helicobacter pylori urease activity release and stability. *Infect. Immun.* 1994; 199-302.
44. Reymunde A, Deren J, Nachamkin Y, et. al.: Production of chemoattractant by Helicobacter pylori. *Digest. Dis. Sci.* 1993; 38: 1697-1701.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

45. Fan Xi, Chu A, Shahi CN, et. al.: Gastric T lymphocyte response to Helicobacter pylori in patients with H. pylori colonisation. Gut. 1994; 35: 1379-1384.
46. Kosunen TV, Seppala K, Sarna S, et. al.: Diagnostic Value of decreasing IgA and IgM antibody titers after eradication of Helicobacter pylori: Lancet 1992; 329: 893-895.
47. Chan Whan WY, Hui PK, Leung KM, et al Coccoid formes of Helicobacter pylori in the human stomach. Am. J. Clin. Pathol. 1994; 102: 503-507.
48. Dooley CP: Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. New Engl. J. Med. 1989; 321: 1562-1565.
49. Dixon MF: Recent advances in gastritis. Curr. Diagn. Pathol. 1994; 94: 80-89.
50. Alemohammad MM, Foley TJ, Cohem H: Detection of immunoglobulin G antibodies to Helicobacter pylori in urine by enzyme immunoassay method. J. Clin. Microbiol. 1993; 31: 2174-2177.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

51. Klein PD, Graham D.: Minimum analysis requirements for the detection of *Helicobacter pylori* infection by the ¹³C- Urea breath test. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88: 1865-1869.
52. Scharader JA, Pack HV, Notis WM, et. al.: Role for culture in diagnosis of *Helicobacter pylori* related gastric disease. *Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88: 1729-1733.
53. Kolts BE, Joseph B, Achem SR, et. al. *Helicobacter pylori* detection: A quality and cost analysis. *Am. J. gastroenterol.* 1993; 88: 650-655.
54. Wang JT, Lin JT, Sheu JC, et. al.: Detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy tissue by polymerase chain reaction. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1993; 12: 367-371.
55. Cuttler AF, Haustads S, Mach K, et. al.: Accuracy of invasive test to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol.* 1995; 109: 136-141.
56. Correa P: Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial proces. *Cancer Res*, 1992; 52: 6735-6740.

INFECCION POR HELICOBACTER PYLORI Y CANCER GASTRICO
DR. JOSE GREGORIO CHANONA VILCHIS

57. Ruiz B, Rood JC, Fontham ETH, et. al: Vitamin C concentration in gastric juice before and after anti Helicobacter pylori treatment: *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89: 533-539.
58. Preston MS, Pike M, Ross RK, et. al: Division as a cause of human cancer. *Cancer. Res.* 1990; 50: 7415-7421.
59. Nomura A, Stemmerman G, Choyuo MJ. et. al: Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among japonese, americans in Hawai. *New Engl. J. Med.* 1991; 325: 1132-1136.
60. Neugut AL, Hayec M, Howe G: Epidemiology of Gastric of Gastric Cancer Seminars *Oncol.* 1996; 23: 281-291.