

11209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

RELACION DE CANCER GASTRICO CON
HELICOBACTER PYLORI EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO.

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL
PRESENTA:

DR. OSWALDO CARDENAS GUTIERREZ

TUTOR DE TESIS: DR. EDUARDO E. MONTALVO JAVE



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. S. DE

MEXICO, D. F.

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

**RELACION DE CÁNCER GÁSTRICO CON
HELICOBACTER PYLORI EN EL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO**



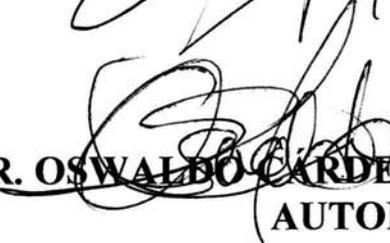
**DR. RAFAEL GUTIERREZ VEGA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN DE CIRUGÍA GASTROENTEROLÓGICA**



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM



**DR. EDUARDO MONTALVO JARAMA
TUTOR DE TESIS**



**DR. OSWALDO CÁRDENAS GUTIÉRREZ
AUTOR**

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

NOMBRE

Oswaldo Cardenas Gutierrez

2

FECHA:

22/09/04

FIRMA:

Oswaldo

Agradecimientos

A mis padres, por el amor y apoyo incondicional que siempre me han brindado, y por el ejemplo que me dieron para llegar hasta aquí.

A mis hermanos, por la paciencia y fé que han tenido en mi.

A Fátima, por el gran amor, paciencia, comprensión y por estar a mi lado en todo momento.

ÍNDICE

Antecedentes:	5
Justificación:	18
Objetivo:	18
Material y métodos:	18
Resultados:	20
Discusión:	27
Conclusiones:	29
Bibliografía:	29

RELACIÓN DE CÁNCER GÁSTRICO CON *HELICOBACTER PYLORI* EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

ANTECEDENTES:

ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS

Distribución geográfica

El cáncer gástrico es la segunda causa de neoplasias malignas a nivel mundial, en la década de los 90's, siendo conjuntamente con el carcinoma de colón, los de mayor prevalencia a nivel gastrointestinal, anualmente se diagnostican cerca de 800,000 casos nuevos ⁽¹⁾. El 60% de los casos nuevos se presentan en los países en desarrollo y los rangos de fatalidad son altos (con una mortalidad general alrededor de 70-90%, a excepción de Japón con rangos alrededor del 40%), y como causa de muerte por cáncer, el de estomago se ubica en segundo lugar a nivel mundial ⁽²⁾

Recientemente se ha observado una disminución en su frecuencia, comparativamente con otras patologías como el cáncer de mama, colon, pulmón y próstata, por mencionar algunos ejemplos. Sin embargo el número absoluto de nuevos casos esta aumentando cada año, principalmente por el envejecimiento de la población. ^(1,3)

La mayor incidencia se observa en países orientales como Japón, China y la antigua Unión Soviética, con 78 casos por cada 100,000 habitantes, y en Latinoamérica en Costa Rica, Chile y México ^(4,5,6). Hay una diferencia aproximada de 15 a 20 veces mas entre las cifras reportadas en Japón, con las de la población en Estados Unidos y la población de algunos países africanos ⁽¹⁾ Así mismo, hay variaciones substanciales en incidencias en cáncer gástrico según la región geográfica, incluso en un mismo país, un buen ejemplo es Italia, donde las cifras de incidencia donde las cifras en hombres oscilaban en 1990 desde 36.3 por 100000 en Florencia hasta 13.2 por 100000 en Ragusa. En el año 2001, según estadísticas mexicanas, el cáncer de estómago se ubicó en el lugar 14 entre las principales causas de mortalidad general, registrando un total de 4,986 casos en ese año ⁽⁶⁾, siendo la mayor incidencia en Chiapas ⁽²⁾.

Tendencias a través del tiempo.

Se ha observado en el mundo una disminución sostenida en las últimas décadas en la incidencia y mortalidad del adenocarcinoma gástrico (AG), pero el número absoluto de nuevos casos por año aumentan, principalmente por el crecimiento y mayor esperanza de vida de la población. ⁽⁷⁾ El análisis de las estadísticas muestra que la disminución en la incidencia se debe principalmente a la reducción en la frecuencia del tipo intestinal. ⁽⁸⁾ Por otro lado un aumento en la incidencia de adenocarcinoma en la región del cardias se ha reportado en Canadá y Estados Unidos, algunos países europeos y Australia ⁽⁹⁾. En algunos lugares este incremento se acompaña de un aumento en la incidencia de cáncer esofágico.

Distribución por edad y sexo

El cáncer gástrico es extremadamente raro en individuos menores de 30 años, después aumenta rápida y continuamente y alcanza el pico máximo en la edad geriátrica, tanto en hombres como en mujeres.

Hay estudios que muestran que en la mayoría de los países hay una incidencia de 2 a 3 veces mayor en hombres que en mujeres, este predominio de sexo es más evidente en áreas de alto riesgo, incluyendo resultados de estudios mexicanos.⁽⁸⁾

La relación en cuanto a sexo es mas alta (4:1) para el cáncer localizado en la unión esofagogástrica, comparado con cáncer del estomago distal, siendo el tipo intestinal más frecuente en hombres que en mujeres.

Factores de riesgo

Factores dietéticos

Mas de 30 estudios de casos y controles y 6 de cohortes alrededor del mundo han mostrado que las dietas con alto contenido de frutas y verduras ofrecen una marcada protección contra el desarrollo de cáncer gástrico⁽¹⁰⁾.

Los estudios se realizaron en una gran variedad de lugares, y cada estudio difirió en cuanto al tipo de verduras y frutas seleccionadas para el cuestionario. Sin embargo, con algunas excepciones, se encontraron asociaciones negativas con el consumo elevado de la mayoría de los vegetales (principalmente los que se consumen crudos) y las frutas más comunes (sobre todo cítricos). La consistencia de estos estudios es notable, en vista de las limitaciones de los cuestionarios usados en la obtención de los datos.

De acuerdo a medicina basada en evidencias, podemos decir:

- La evidencia que la dieta a con alto contenido de frutas y vegetales disminuye el riesgo de cáncer gástrico es convincente o nivel 1. las frutas y vegetales contienen muchos compuestos que pueden ser responsables del efecto protector revelado en los estudios epidemiológicos. Los anticarcinogenos más probables con las vitaminas antioxidantes. Varios estudios epidemiológicos han mostrado un efecto protector consistente asociado a gran consumo de vitamina C y beta carotenos. Sin embargo la mayoría de la evidencia no ha relacionado a la vitamina E con este factor protector.

- La evidencia de que la refrigeración prolongada para preservar los alimentos asociada a riesgo reducido también es convincente o nivel 1. Este efecto probablemente es mediado por un consume disminuido de sal o a un aumento concomitante de consumo elevado de vegetales crudos o frutas

- El alto consumo de sal es asociado a un riesgo elevado, probablemente por la inducción de gastritis crónica. La evidencia de la asociación con la sal y la evidencia de que la vitamina C reduce el riesgo de cáncer gástrico es considerada probable, nivel 2.

La evidencia de que la ingesta elevada de cereales integrales, té verde, y carotenoides disminuyen el riesgo de cáncer gástrico, así como la evidencia de que gran consumo de carne asada o con gran contenido en almidones esta asociado con un riesgo incrementado también es posible, nivel 3. La asociación con alimentos ricos en almidón es explicada por que estas dietas carecen de factores protectores.⁽¹⁰⁾

- La evidencia de que la fibra, el selenio, y el ajo disminuyen el riesgo de cáncer gástrico se considera insuficiente, nivel 4; así como la sugerencia de que la carne en salmuera y los compuestos N-Nitroso incrementan el riesgo.

Infección por Helicobacter pylori

Epidemiología del Helicobacter pylori

La infección por Helicobacter pylori (Hp) se adquiere en la niñez y usualmente persiste a menos que se reciba el tratamiento específico. La incidencia de la infección en adultos es muy baja, con rangos de menos de 1% por año ⁽¹¹⁻¹⁵⁾. La forma de transmisión del Helicobacter pylori es oral, orofecal y vía urinaria, pero probablemente sea el hacinamiento y el contacto primario persona a persona, su principal medio de transmisión. El riesgo mayor para adquirir la infección por Helicobacter pylori es el nivel socioeconómico bajo durante la niñez ⁽¹⁶⁻²⁰⁾. En países en desarrollo, la prevalencia de la infección puede ser de más de 80% de los niños de menos de 10 años ⁽²¹⁻²⁶⁾. En países desarrollados la prevalencia global de Hp en niños es de menos de 10%, con 50% en los niños viviendo en condiciones socioeconómicas adversas pueden presentar la infección. La prevalencia de la infección por Hp en países desarrollados varía de entre 10% en niños hasta 60% en personas de 60 años. Sin embargo, el aumento en la prevalencia de infección por Hp con la edad parece ser atribuida a un efecto de cohorte. Los adultos en el presente tiempo adquirieron la infección por Hp en la niñez por las condiciones socioeconómicas adversas de la época. ⁽²⁷⁾ Existe una evidencia sustancial de que Hp es la causa principal de la gastritis crónica ⁽²⁸⁾, metaplasia intestinal ⁽²⁹⁻³¹⁾ y la úlcera péptica ⁽³²⁾. Así como un cofactor importante en el desarrollo del adenocarcinoma gástrico ⁽³³⁻³⁶⁾ y con menos frecuencia del linfoma. La prueba final de esta asociación se derivó de algunos experimentos en humanos que muestran que la ingestión de Hp causa gastritis aguda y de estudios controlados que muestran que la erradicación de Hp consistentemente lleva a una resolución de la gastritis y la úlcera péptica. ^(37,38) La evidencia epidemiológica que relaciona Hp con cáncer gástrico, aunque altamente sugestiva, es menos directa. Es basada en estudios seroepidemiológicos que tienen muchas limitaciones metodológicas. Desde 1994 se ha considerado al Hp como carcinógeno tipo I en humanos, sin embargo, se han realizado múltiples estudios posteriores en los que se han obtenido resultados diferentes y no concluyentes. Basado en el conocimiento actual, según artículos de nuestro país, la infección por Hp podría estar involucrado en el 35-60% de los casos con cáncer gástrico ^(39,40), sin embargo se considera una causa etiológica necesaria pero no suficiente en el desarrollo de cáncer gástrico ⁽⁴¹⁾, ya que solo las cepas de Hp que expresan el gen CagA presentan mayor riesgo para desarrollar cáncer gástrico ⁽⁴²⁾.

Infección por Helicobacter pylori y cáncer gástrico

Los estudios prospectivos de Forman, Parsonnet y Nomura, mostraron que había un riesgo relativo de 2.8 a 6.0 para el desarrollo de cáncer gástrico en pacientes con infección por Hp. Los estudios de casos y controles en Japón demostraron que los riesgos relativos en pacientes japoneses infectados con Hp no eran altos, sin embargo, un estudio de Kikuchi demostró un Riesgo Relativo (RR) de 13.3 en una población joven. Watanabe dirigió un análisis multivariado y demostró que la infección por Hp no se asociaba a cáncer gástrico (RR 1.84; 95% Intervalo de confianza [IC], 0.59 a 5.72; $P < .05$), pero la gastritis atrófica se asoció con un incremento significativo para cáncer (RR, 3.38; 95% IC, 1.54 a 7.42; $P = .0025$). Fukao estudió las prevalencias de la infección por Hp y gastritis crónica en 4 localidades de Japón en relación a varias tasas de mortalidad estandarizadas para cáncer gástrico. Reportando que la prevalencia de gastritis atrófica era paralela a tasa estandarizada de mortalidad para cáncer gástrico, pero la prevalencia de la infección por Helicobacter pylori no era diferente entre las cuatro localidades. Estos hallazgos sugieren que la gastritis atrófica per se se asocia

fuertemente al desarrollo de cáncer gástrico en pacientes japoneses, pero la infección por helicobacter no. Cabe destacar que la multiplicidad de factores para el desarrollo del cáncer gástrico, explica el por que solo el 1% de las personas con Hp desarrollan neoplasias gástricas malignas. ⁽⁴³⁾

TABLA 1 – Riesgo relativo para la asociación de cáncer gástrico y seropositividad a *Helicobacter pylori* en Japón.

Autor	RR (95% IC)
Fukuda	1.7 (1.01-2.81)
Blaser	2.1 (0.72-6.4)
Asaka	2.6 (1.5-4.2)
Kikuchi	13.3 (5.3-35.6)
Watanabe	1.84 (0.59-5.72)

IC = Intervalo de confianza

El efecto de la infección por *Helicobacter pylori* en el riesgo para cáncer gástrico.

La evidencia que sugiere una asociación entre la infección por Hp y el riesgo de cáncer gástrico proviene de tres estudios epidemiológicos ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

En un estudio en Inglaterra, un estudio de casos y controles, usando estudios serológicos 6 años antes del diagnóstico de cáncer gástrico, se encontró un riesgo 2.8 veces mayor en los infectados por Hp que aquellos sin infección. (95% IC 1.0-8.0). Así mismo, Parsonnet ⁽⁴⁵⁾ Reporto un exceso de riesgo de 3.6 de un estudio de casos y controles en California (1.8-7.3) Nomura y colaboradores reportaron un exceso de riesgo de 6.0 (2.1-17.0) en un estudio de casos y controles en 7498 hombres japoneses que viven en Hawaii. De acuerdo con un meta-análisis de 19 estudios, el riesgo de cáncer gástrico entre la gente infectada con Hp fue mayor en individuos más jóvenes que en individuos de una edad mayor ⁽³⁴⁾ con un exceso de riesgo de 9.29 para los individuos de menos de 29 años y de 1.05 para los de 70 años o más.

Los factores de virulencia de *Helicobacter pylori* y el riesgo de cáncer gástrico.

Se ha sugerido que las diferencias en la virulencia que caracteriza a las cepas de Hp pueden influenciar en el desenlace clínico de la infección. Los factores de virulencia mas extensamente estudiados incluyen la citotoxina formadora de vacuolas (Vac A), Inducida por el contacto con el epitelio (IgA) y la citotoxina asociada a genes (Cag A). Las cepas CagA+ han mostrado inducir niveles mas altos de interleucina 8, comparado con las cepas Cag negativas resultando en mayor inflamación de la mucosa gástrica ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Las cepas que producen la proteína CagA están asociadas a un riesgo mayor de carcinoma gástrico, probablemente por que estas cepas causan una mayor inflamación y daño en la mucosa. Los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* expresan una mayor cantidad de sintetasa del oxido nítrico, y niveles aun más altos en pacientes con infección por cepas CagA positivas. ⁽⁵¹⁾

Los factores dependientes del huésped, así como la dieta y otros factores ambientales parecen ser especialmente importantes en el desenlace final de la gastritis por Hp y tal vez son más importantes que el factor de virulencia de la cepa infectante ⁽⁵²⁾.

La historia natural de la infección por *Helicobacter pylori* y el riesgo para cáncer gástrico.

El Hp es un bacilo Gram- negativo, microaerofílico con la habilidad de colonizar e infectar el estómago humano, reside entre la capa mucosa que cubre el epitelio gástrico superficial y las porciones más altas de los folículos gástricos. La infección se adquiere típicamente en la niñez. La presencia de Hp en el estómago siempre se asocia con daño tisular y los hallazgos histológicos de gastritis, crónica o aguda. La de leucocitos polimorfonucleares en la mucosa gástrica es diagnóstica de gastritis activa.

Los casos típicos de infección, desarrollan inicialmente gastritis crónica activa, y aunque la infección por Hp esta presente tanto en el cuerpo como en el antro, los microorganismos usualmente son más numerosos en el antro. Los polimorfonucleares infiltran la lamina propia, glándulas, epitelio superficial y epitelio foveolar. Ocasionalmente se observan folículos bien desarrollados que expanden la lamina propia de la mucosa, y frecuentemente permeabilizan el epitelio. En enfermedad de larga duración, se puede observar pérdida significativa de las glándulas gástricas, lo que se conoce como atrofia gástrica.

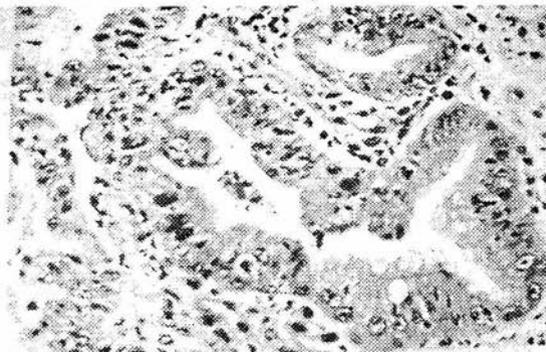
La atrofia gástrica puede resultar de la pérdida de células del epitelio gástrico que no se reemplazan con una proliferación celular apropiada o por que el epitelio se convierte por tipo intestinal (metaplasia intestinal)

En etapas avanzadas de atrofia asociada con infección por Hp, el antro y el cuerpo muestran un reemplazo extenso por metaplasia intestinal y también se asocia al desarrollo de hipoclorhidria. Con la expansión de la metaplasia intestinal, el número de microorganismos de Hp detectables en el estómago disminuye, ya que el *Helicobacter pylori* generalmente se excluye de áreas con epitelio metaplasico. ⁽⁵³⁾ En atrofia de larga evolución, el Hp puede desaparecer. El riesgo de cáncer gástrico incrementa exponencialmente con el aumento de atrofia gástrica y metaplasia intestinal, siendo el riesgo de cerca de 90 veces más alto en pacientes con gastritis atrófica multifocal que afecta el antro y el cuerpo del estómago que en individuos con estómagos normales no infectados. Así mismo, los individuos con gastritis no atrófica, tienen un riesgo 2 veces mayor para cáncer gástrico comparados con los individuos sanos no infectados.

La interacción del Hp con la superficie mucosa resulta en la liberación de citocinas proinflamatorias. Las células del epitelio gástrico expresan moléculas de clase II, que pueden incrementar la respuesta inflamatoria presentando antígenos de Hp, llevando más liberación de citocinas y más inflamación. Se han detectado altos niveles de citocinas en pacientes con gastritis crónica por Hp, particularmente el TNF- α y algunas citocinas (IL-6, IL-8, IL-10).

Los niveles de leucotrienos también están elevados, especialmente el leucotrieno B₄, que se sintetiza en los neutrófilos y es citotóxico al epitelio gástrico. La respuesta inflamatoria lleva a cambios funcionales en el estómago, con cambios específicos en las áreas de estómago involucradas. Cuando la inflamación afecta el cuerpo gástrico, las células parietales son inhibidas, llevando a la secreción ácida disminuida que permanece cuando se atrofia la mucosa, perdiendo las células oxínticas y con la aparición de metaplasia intestinal. La

Figura 1: Gastritis crónica por *Helicobacter pylori* con actividad intensa



gastritis crónica asociada a Hp progresa con dos patrones topográficos principales, con consecuencias clínicas diferentes. El primero, incluye la gastritis de predominio antral, que se caracteriza por inflamación, y después atrofia glandular y metaplasia intestinal, limitada al antro. Este patrón es típico de los individuos con úlcera duodenal. El segundo patrón es el de una pangastritis progresiva o gastritis atrófica multifocal, que se caracteriza por infección activa del cuerpo y antro, con desarrollo progresivo de atrofia gástrica y metaplasia intestinal. Los individuos con infección por Hp que desarrollan cáncer gástrico y úlceras gástricas, por lo general desarrollan este patrón.^(31,53,54,55,56) La carcinogénesis gástrica es un proceso multifactorial y secuencial, que comienza en la mayoría de los casos con gastritis inducida por Hp^(53,57). La infección por Hp junto con factores ambientales y la susceptibilidad del huésped, determinan el riesgo final para el desarrollo de cáncer gástrico y hay evidencia epidemiológica de que la población infectada con Hp tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer gástrico en comparación con los no infectados^(34,58,59).

La magnitud del riesgo se incrementa significativamente con la duración de la infección⁽⁵⁹⁾. Aunque la mitad de la población adulta del mundo está infectada con Hp, solo una pequeña parte desarrolla cáncer gástrico. Los resultados de un estudio prospectivo reciente de población reporto que solo el 2.9% de 1246 personas infectadas con Hp desarrollaron cáncer gástrico después de un periodo de seguimiento endoscópico de 7.8 años⁽⁶⁰⁾.

También hay evidencia que sugiere que diferentes cepas de Hp pueden jugar un rol en determinar el riesgo de cáncer gástrico y los pacientes infectados con las cepas citotóxicas CagA positivas tienen un riesgo mayor que los pacientes con cepas CagA negativas.⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾ Sin embargo, no es claro si la infección con cepas CagA positivas incrementan el riesgo de cáncer gástrico sobre el riesgo existente asociado a la infección por Hp por sí sola.⁽⁶²⁻⁶⁴⁾

Mecanismos biológicos de la carcinogénesis gástrica inducida por la infección por *Helicobacter pylori*

La infección por Hp es muy común, pero solo una pequeña proporción de los individuos infectados desarrollan cáncer gástrico. Tal infección es por tanto, no suficiente por sí misma capaz de causar cáncer gástrico. Una explicación posible es que la infección predispone a cambios patológicos en la mucosa gástrica, tales como gastritis atrófica y metaplasia intestinal, las cuales aumentan el riesgo de cáncer gástrico. Varios estudios han mostrado una asociación entre la infección por Hp y la prevalencia aumentada de gastritis crónica atrófica y la metaplasia intestinal. En un estudio transversal de 634 hombres en Japón, la presencia de anticuerpos IgG a Hp se asociaron a riesgo aumentado de padecer gastritis atrófica^(65, 66). En un estudio de 308 pacientes que se sometieron a endoscopia gastrointestinal en Nueva Orleans, en Estados Unidos, la infección por Hp se asoció positivamente con atrofia y metaplasia intestinal de la mucosa gástrica. (Con exceso de riesgo de 6.4 y 4.7, respectivamente)⁽⁶⁷⁾. Esta asociación fue confirmada por estudios longitudinales de seguimiento. En un estudio prospectivo de 49 pacientes negativos a Hp y 58 positivos la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal se desarrollaron en 4% de los no infectados y 28% de los infectados en un plazo de 11.5 años⁽⁶⁸⁾. En otro estudio la progresión de la zona atrófica se observó en 22% de 50 pacientes japoneses con infección por Hp mientras que la no progresión se encontró en 14 casos con un seguimiento de 3 años⁽⁶⁹⁾. Así mismo, la gastritis atrófica se desarrolló en el 50% de los casos con infección por Hp CagA-positivos y solo en el 29% de los pacientes con Hp CagA-negativo, aunque esta diferencia no fue significativa⁽⁷⁰⁾. Esto sugiere que la virulencia de Hp asociado a CagA influye en la progresión de la gastritis crónica.

Debido a que la gastritis crónica atrófica y la metaplasia intestinal predisponen a cambios patológicos que llevan al desarrollo de carcinoma gástrico intestinal, la asociación entre la infección por Hp y esta patología parece ser directa. Esta explicación es muy simplista, sin embargo, la relación entre Hp y cáncer gástrico fue similar para ambos tipos, intestinal y difuso. En el estudio de Parsonnet y colaboradores⁽⁴⁸⁾ el exceso de riesgo

para el tipo intestinal de cáncer gástrico fue de 3.1 (95% IC 1.5 -- 6.6) y para el tipo difuso fue de 8.0 (1.0 -- 64). De manera similar, Nomura y colaboradores encontraron un exceso de riesgo para el tipo intestinal de 4.5 (1.5--13), aunque el exceso de riesgo para el tipo difuso fue indeterminado debido al pequeño número de casos y controles, el IC de 95% fue de 1.1 -- 64. Estos resultados también se han obtenido en estudios de casos y controles. Un riesgo relativo similar para la infección por Hp fue confirmado por metanálisis de estudios epidemiológicos⁽³⁴⁾. En un estudio de 119 pacientes con cáncer gástrico que eran positivos para infección por *Helicobacter pylori* y 119 controles apareados, hubo una asociación estadísticamente significativa entre la positividad para CagA y carcinoma gástrico distal para los dos tipos, intestinal y difuso, pero sin asociación a carcinoma gástrico proximal⁽⁷¹⁾. La razón de esta inconsistencia permanece oscura, pero muchas líneas de evidencia han sugerido que la infección por Hp *per se*, puede disparar respuestas biológicas complejas, llevando a una transformación maligna del epitelio gástrico. Un posible mecanismo la respuesta proliferativa del epitelio gástrico infectado. También la proliferación aumentada en la célula gástrica es más prominente en pacientes con cepas CagA positivas. La proliferación epitelial incrementada se compensa por apoptosis aumentada normalmente en estas condiciones. En el caso de proliferación aumentada debido a la infección por Hp CagA positivo, la apoptosis no aumenta⁽⁷²⁾.

Otro posible mecanismo asociado a la inflamación crónica comienza con la inducción por la infección por *Helicobacter pylori* de citocinas proinflamatorias, como la IL-8, que es un factor quimiotáctico activador de neutrófilos, esta interleucina está presente en el epitelio de la mucosa gástrica normal e inflamada infectada por Hp. Las citocinas proinflamatorias estimulan la reclutación y activación de células inflamatorias, incluyendo neutrófilos y macrófagos, que producen mediadores inflamatorios como radicales libres de oxígeno y nitrógeno. Aunque estos oxidantes se depuran por la acción de los antioxidantes, como el ácido ascórbico, la formación excesiva de oxidantes sobrepasa y depleta a los antioxidantes. Si los oxidantes entran en la célula gástrica, pueden causar daño al ADN y causar transformación maligna. La función mitocondrial en la mucosa gástrica, que se relaciona al daño por oxidación del ADN, está disminuida significativamente en tejido tumoral y mucosa normal de pacientes con cáncer comparado con controles⁽⁷³⁾.

Tabaco

Hay más de 50 estudios que han evaluado el consumo de tabaco como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, de estos estudios, 10 son de cohortes y encontraron una relación positiva entre el uso de tabaco y cáncer gástrico, mientras otros dos estudios parecidos no encontraron esta asociación. 8 estudios de cohorte evaluaron la relación dosis respuesta, tres estudios encontraron una relación dosis respuesta y otros 5 estudios no.

De los estudios de casos y controles la mayoría han encontrado una relación del tabaco y el cáncer gástrico y algunos no la han encontrado, en cambio la mayoría no encontró relación con dosis respuesta. Después de todo, estos estudios han encontrado que el tabaco juega un papel en el desarrollo de cáncer gástrico⁽⁹³⁾.

En cuanto a los mecanismos propuestos el efecto directo carcinógeno del tabaco puede incluir el desarrollo de lesiones precursoras como la gastritis, úlcera péptica y la metaplasia intestinal. Los efectos de la inhalación directa en la génesis del cáncer pueden incluir las nitrosaminas encontradas en el humo y las nitrosaminas endógenas que se forman en los fumadores.

Alcohol

El consumo de alcohol se relaciona estrechamente a cáncer en el tracto digestivo superior, y el riesgo relativo estimado para cáncer de la cavidad oral, faringe y esófago se elevan 10 veces en bebedores que en no bebedores. El patrón de riesgo es claramente diferente para el cáncer gástrico, pero alguna relación biológica es posible. Al alcohol puede actuar como un factor para producir irritación crónica de la mucosa gástrica. La gastritis crónica, que se piensa es una lesión precursora, es más frecuente en alcohólicos⁽⁹⁴⁾.

Ocupación y clase social.

Se ha observado una relación inversamente proporcional al nivel socioeconómico; la frecuencia en los grupos con bajo nivel socioeconómicos de dos a tres veces mayor que en niveles más altos. Un riesgo excesivo se ha relacionado a algunas industrias, como mineros de carbón, pescadores y agricultores. Como las ocupaciones van ligadas al nivel socioeconómico, el riesgo excesivo se puede deber a patrones de vida o hábitos dietéticos ⁽⁷⁾.

Factores genéticos

Aunque la evidencia epidemiológica sugiere que los factores ambientales tienen un papel muy importante en el origen del cáncer gástrico, también es de importancia el papel de los factores genéticos, sugeridos por el estudio de grupos sanguíneos y determinantes de gastritis crónica. Individuos con grupo sanguíneo A tienen una incidencia 20% veces mayor para cáncer gástrico que los individuos con otros grupos sanguíneos. También muestran una incidencia mayor de anemia perniciosa. Algunos datos sugieren que el grupo sanguíneo A puede asociarse particularmente al tipo difuso. También se ha reportado una etiología genética para la gastritis atrófica crónica, una lesión precursora de cáncer gástrico, con una transmisión autosómica recesiva con penetrancia dependiente de la edad y si la madre presenta gastritis crónica. Finalmente se ha observado una tendencia familiar, diez por ciento de los casos de cáncer gástrico tienen un componente familiar. Mutaciones somáticas del gene que codifica la E-caderina (CDH1) llevan a una predisposición autosómica dominante a desarrollar cáncer gástrico de tipo difuso ^(105,106).

PATOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS GÁSTRICAS

Las neoplasias gástricas siguen siendo un reto para el patólogo y el cirujano. Cuando las neoplasias gástricas se comparan con las colónicas (neoplasia mejor estudiada), existen varias presentaciones de tumores gástricos que contribuyen a la dificultad desde el punto de vista del patólogo. Primero, los tumores gástricos comprenden un amplio espectro de patología, comparado con los tumores del colon. Algunos tumores, como los tumores del estroma gastrointestinal y la hiperplasia de células endocrinas, tienen un comportamiento biológico incierto. Segundo, los tumores gástricos comparten nosología similar con los tumores colónicos (pólipos hiperplásicos y pólipos adenomatosos), pero estos tienen diferentes implicaciones clínicas y presentaciones histológicas. Tercero, el cáncer de estómago tiene una prevalencia menor que el cáncer de colon. Así mismo, la secuencia adenoma-carcinoma y otras lesiones precancerosas en el estómago son menos conocidas en el estómago que en el colon. Finalmente, la patología molecular ha dilucidado recientemente la histogénesis y defectos genéticos en algunos tumores gástricos, como los tumores del estroma gastrointestinal y pólipos juveniles.

A continuación se presentan algunas de las lesiones gástricas más comunes, así como lesiones precancerosas.

Gastritis crónica por *Helicobacter pylori* (Gastritis folicular).

Aproximadamente 90% de los casos de gastritis crónica son secundarios a Hp ⁽⁷⁴⁾. La lesión se localiza principalmente en antro, se ha denominado también gastritis antral difusa, sus características histológicas son

- Infiltración de linfocitos o células plasmáticas con la formación de folículos linfoides.
- Infiltración de neutrófilos en la lamina propia y el epitelio foveolar y glándula
- *Helicobacter pylori* en el moco que cubre el epitelio foveolar
- Disminución del moco en las células foveolares con cambios degenerativos.

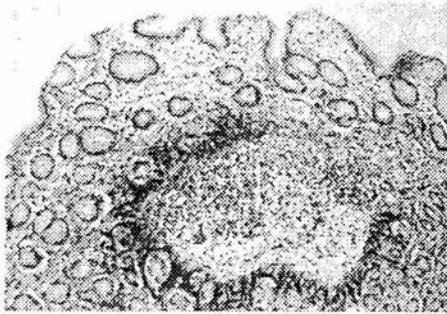


Figura 2: Gastritis crónica por Helicobacter pylori. Infiltración de mononucleares y un folículo linfoide con centro germinativo

La presencia de neutrófilos es característica de esta variedad de gastritis y los folículos linfoides se encuentran en forma prácticamente constante ⁽⁷⁵⁾. La coexistencia de neutrófilos y folículos linfoides tiene elevado valor predictivo positivo de infección por Hp ⁽⁷⁶⁾, sin embargo el bacilo se puede observar en biopsias sin estas alteraciones. En pacientes tratados con omeprazol, los bacilos migran del antro al cuerpo ⁽⁷⁷⁾, por esta razón se recomienda tomar biopsias de ambas regiones en todos los casos. Sin embargo, cabe destacar que el Hp no se encuentra en áreas de mucosa con metalpasia, displasia o carcinoma ⁽⁷⁸⁾.

Gastritis atrófica.

La gastritis crónica atrófica multifocal se inicia en la zona de la incisura angularis, la lesión alterna con zonas de mucosa normal, forma placas confluentes que se extienden al cuerpo o al antro. Esta variedad de gastritis se asocia con displasia gástrica y carcinoma gástrico de tipo intestinal.

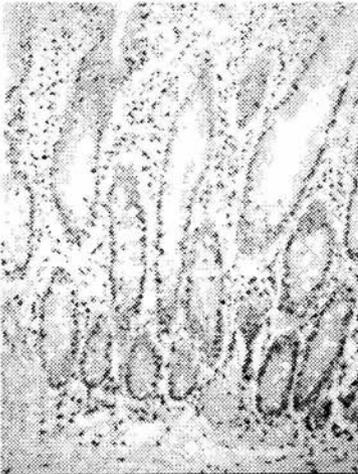


Figura 3: Gastritis atrófica multifocal

Prevalencia de infección por Helicobacter pylori y gastritis atrófica.

En 1992 Asaka y colaboradores reportaron la prevalencia de infección por Hp en la población japonesa asintomática usando IgG anti Hp. La prevalencia fue de menos de 10% en personas de 0 a 9 años, cerca de 20% entre 10 y 19 años, se incremento con la edad y alcanzo una meseta de 80% en personas de 40-49 años ⁽⁷⁹⁾.

La prevalencia en personas nacidas después de 1950 incremento aproximadamente en 1% al año, y la prevalencia en personas nacidas antes de 1949 fue mas alta, relativamente constante y aproximadamente el doble del grupo de 30-40 años. Hay dos cohortes que difieren en el riesgo para Helicobacter pylori en Japón. En 1993 Fukao estudio muestras de suero de 1815 individuos sanos y reporto la prevalencia de Hp y gastritis atrófica (basada en la producción de pepsinogeno). La prevalencia de gastritis atrófica fue de 11% entre sujetos de 16 a 29 años 28% en sujetos de 30 a 49 años, y 43% en sujetos de 50 a 64 años. Aunque la prevalencia de Hp fue consistentemente de alrededor de 85% entre los sujetos con gastritis atrófica en todos los subgrupos, la prevalencia aumento con la edad de los sujetos sin gastritis atrófica (del 26% en los de 16 a 29 años a 61% entre los de 50 a 64 años) Kimura ⁽⁸⁰⁾

reporto que la gastritis atrófica aumenta su frecuencia con la edad. Satoh et al ⁽⁸¹⁾ examinaron previamente el numero de casos con gastritis atrófica de 76 pacientes sin ulcera, con y sin infección por Hp, usando endoscopia y biopsias tomadas en 6 sitios en cada pacientes, y reportó la relación entre la edad y la extensión de la gastritis atrófica, en los pacientes positivos para Hp, la extensión moderada de la gastritis atrófica apareció en los

pacientes de 40 a 49 años, y la extensión severa de la gastritis atrófica apareció entre los pacientes de 50 a 59 años. En contraste, la mayoría de los pacientes sin Hp no tuvieron atrofia o tuvieron atrofia antral solamente sin importar la edad. Por lo tanto se considera que la gastritis atrófica se desarrolla en presencia de Hp y se presenta a lo largo de los años.

Gastritis autoinmune

La gastritis autoinmune o asociada a anemia perniciosa es rara, afecta en forma exclusiva la mucosa oxíntica. La atrofia de la mucosa precede al desarrollo de metaplasia intestinal completa. El hallazgo de gastritis crónica atrófica limitada al cuerpo debe hacer sospechar en gastritis autoinmune⁽⁵⁵⁾.

Gastritis química.

La gastritis química o reactiva es ocasionada por AINES y reflujo biliar y ambas se presentan principalmente en el antro. Se caracteriza por ausencia de células inflamatorias e hiperplasia foveolar. También se considera una gastritis crónica.^(55,107)

Lesiones que predisponen al carcinoma gástrico.

Las alteraciones morfológicas que predisponen al carcinoma gástrico se han estudiado extensamente y su relación con los factores de riesgo ha quedado bien establecida⁽⁴⁶⁾. Encontrar folículos linfoides, atrofia y metaplasia intestinal en una sola biopsia, que son alteraciones que frecuentemente acompañan al carcinoma y linfoma gástricos, deben tomarse como una señal de alerta e incrementar la vigilancia de estos pacientes⁽⁸¹⁾. Una de las lesiones más importantes que predispone al carcinoma gástrico es la gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal. La gastritis atrófica conlleva un riesgo relativo de 29 y la metaplasia intestinal de 17 de desarrollar cáncer gástrico⁽²⁾. De acuerdo con el modelo de carcinogénesis gástrica propuesto por Pelayo Correa^(56,83), la inflamación persistente produce atrofia de la mucosa gástrica que favorece el desarrollo de metaplasia intestinal; en un principio, la metaplasia es completa y posteriormente incompleta⁽⁸⁴⁾.

Otros autores han sugerido que no necesariamente la metaplasia intestinal sigue el camino completa-incompleta, sino que por el contrario, esta puede ir de completa a incompleta. En la metaplasia intestinal es posible encontrar trastornos moleculares como la expresión anormal del gen supresor p53⁽⁸⁵⁾, que reflejan en sí, daño celular grave.

Otras lesiones que predisponen a carcinoma gástrico son la gastritis atrófica autoinmune, que favorece el desarrollo de cáncer en 1-3%⁽⁸⁶⁾ y la gastritis por reflujo alcalino que se presenta en pacientes tratados con gastrectomía subtotal y gastroenteroanastomosis. En estos, la frecuencia de malignización es muy baja y a largo plazo⁽⁸⁷⁾.

Lesiones precursoras de carcinoma gástrico.

La clásica lesión que precede al desarrollo de cáncer gástrico es la displasia. Esta ha sido extensamente estudiada sobretodo en los adenocarcinomas de tipo intestinal. Las displasias se clasifican de acuerdo al grado de atipia celular y glandular. Se han propuesto varios sistemas de gradación, cuyo objetivo principal es tratar de precisar el riesgo que tiene un individuo portador de alguna de estas lesiones para desarrollar carcinoma gástrico.

La displasia gástrica se observa en 40-100% y en 5 a 80% de los carcinomas temprano y avanzado, respectivamente. En los linfomas gástricos esta presente en alrededor de 12% de los casos. En ausencia de neoplasia, se encuentra en 1 a 3% de las biopsias endoscópicas rutinarias. Los porcentajes de regresión, persistencia y progresión, dependen en gran medida del grado de displasia. Por lo regular las displasias leves

desaparecen con el tiempo en 60-70% de los pacientes, en cambio las displasias graves involucionan en 30-45% de los casos. Finalmente, de 10 a 14% de las displasias leves y moderadas progresan a lesiones más graves, mientras que la progresión a carcinoma se ha documentado en 20-80% de los casos de displasia grave⁽⁸⁸⁻⁹¹⁾, de ahí, la importancia de reconocer y clasificar adecuadamente las lesiones en biopsias endoscópicas. Las lesiones precursoras del carcinoma intestinal, pueden aparecer en el contexto de la metaplasia intestinal o bien, como cambios adenomatosos que pueden asentar en una lesión circunscrita plana o en una estructura polipoide. El carcinoma de tipo difuso puede también ser precedido, aunque con menor frecuencia, por cambios displásicos de glándulas gástricas afectadas, estos han sido menos estudiados que en la variedad intestinal.

TUMORES MALIGNOS DEL ESTOMAGO

Carcinoma Gástrico

De todos los tumores malignos que pueden aparecer en el estomago, el adenocarcinoma es, con mucho, el más importante y frecuente (aproximadamente 90-95%). A continuación en frecuencia están los linfomas (4%), Carcinoides (3%) y los tumores del estroma gastrointestinal (2%).

Patogenia.

El proceso de carcinogénesis es una sucesión de múltiples eventos, dependientes tanto del huésped como del medio ambiente. Los principales factores presuntamente implicados en la génesis de esta forma de cáncer se pueden dividir en dietéticas, genéticos, y del huésped.

Los factores adquiridos del huésped conforman el segundo campo de investigación, por orden de importancia. En pacientes con gastritis crónica antral con atrofia, el riesgo de carcinoma gástrico se multiplica por 218, el riesgo acumulado de cáncer en pacientes de más de 50 años es de entre 7 y 10% a los 10 años del diagnóstico.⁽⁹⁵⁾ También está asociada con un gran incremento en el riesgo de cáncer gástrico la gastritis crónica atrófica de cuerpo con anemia perniciosa franca. La mucosa gástrica en cada uno de estos procesos muestra atrofia glandular y metaplasia intestinal, y estos datos histológicos pueden tener que ver con el aumento de riesgo de cáncer gástrico. Los pacientes sometidos a gastrectomía parcial tienen un riesgo ligeramente más elevado de padecer cáncer gástrico en el muñón residual, que se atribuye a la hipoclorhidria, reflujo biliar, y gastritis crónica que se produce en el estado postgastrectomía se sabe que los adenomas gástricos pueden malignizarse, y podrían representar la vía final común de origen del cáncer gástrico (al menos de tipo intestinal).

La infección por Hp parece ser un cofactor en la carcinogénesis gástrica de tipo intestinal.⁽⁴⁸⁾ En países con regiones con alta y baja mortalidad por carcinoma gástrico, como China, la incidencia de la seroprevalencia del Hp corre paralela a la del cáncer gástrico. En países de alta incidencia, la infección por Hp se produce a edades más tempranas que en los países desarrollados. Se debe recalcar, sin embargo, que la mayoría de las personas con infección por Hp nunca padecen carcinoma gástrico. La multiplicidad de factores para el desarrollo del cáncer gástrico, explica el por que solo el 1% de las personas con Hp desarrollan neoplasias gástricas malignas.⁽⁴⁶⁾

Todavía nos queda analizar si el tratamiento contra Hp produce, finalmente, una reducción en la incidencia del carcinoma gástrico.

El papel de los factores genéticos y raciales está aun menos claro. Dentro de Estados Unidos, los negros, indios americanos y hawaianos tienen un riesgo más alto de padecer carcinoma gástrico. Dado que solo un 4% de los

pacientes con carcinoma gástrico tiene antecedentes familiares de esta enfermedad, es poco probable que los factores genéticos influyan de forma importante. Los mecanismos moleculares que subyacen en el origen del cáncer, a partir de influencias tanto genéticas como ambientales, aun no se han definido. ⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁶⁾

Carcinoma gástrico

Ha habido una disminución mundial en la incidencia del cáncer gástrico desde 1930. sin embargo, el pobre pronóstico para el carcinoma gástrico avanzado (sobrevida de 16.3% a 5 años en los Estados Unidos) hace al diagnostico temprano un objetivo importante.

En algunos países la incidencia del cáncer en el cardias ha aumentado recientemente, mientras que el cáncer más distal ha disminuido. El carcinoma en el cardias se asocia a esofagitis por reflujo, mientras que el carcinoma más distal se asocia a infección por Hp . Sin embargo hay muchas controversias alrededor del carcinoma del cardias. Primero, no hay consenso de la definición anatómica del cardias. Segundo, no hay diferencia morfológica entre el carcinoma de cardias y el carcinoma que se origina en esófago de Barret; Algunos tumores malignos del cardias pueden crecer hacia arriba al esófago distal, mientras que carcinomas de Barret se pueden extender por debajo de la unión gastroesofágica hasta invadir el cardias. Tercero, la metaplasia intestinal y carditis, recientemente descritas, podrían jugar un papel en el desarrollo del carcinoma del cardias.

Las lesiones precancerosas del estomago no están bien definidas como las de colon. Varias condiciones se han asociado a riesgo elevado de cáncer, incluyendo infección por Hp, gastritis atrófica, gastrectomía subtotal, síndromes de inmunodeficiencia, enfermedad de Menetrier. Correa reconoció una progresión lógica desde el epitelio normal, a gastritis crónica, seguida de metaplasia intestinal, displasia y carcinoma. ⁽⁵⁶⁾

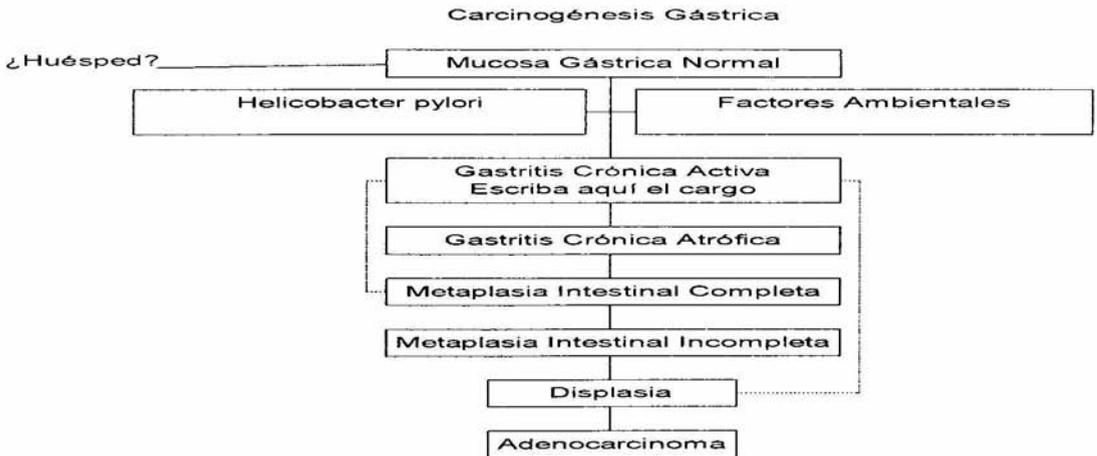


Figura 4: Secuencia en la carcinogénesis gástrica.

La metaplasia intestinal se ha asociado a con el carcinoma gástrico del tipo intestinal en numerosos estudios epidemiológicos, morfológicos y prospectivos ⁽⁹⁶⁾. Sin embargo la incidencia general de cáncer es tan baja en los pacientes con metaplasia intestinal que no se justifica la biopsia de rutina para detección temprana de cáncer gástrico. ⁽⁹⁷⁾

Es notable que el Hp haya sido declarado como carcinógeno del grupo I por la organización mundial de la salud. ⁽⁴³⁾ Los dos tipos de adenocarcinoma, intestinal y difuso, se asocian a Hp, sin embargo, solo se asocia con el cáncer del cuerpo y antro.

Carcinoma gástrico temprano.

Basado en la profundidad de la invasión, el carcinoma gástrico se puede dividir en carcinoma gástrico temprano y carcinoma gástrico tardío o avanzado. El carcinoma gástrico temprano se define como carcinoma gástrico confinado a mucosa y submucosa sin tomar en cuenta las metástasis linfáticas. ⁽⁹⁸⁾ Este concepto es diferente al carcinoma in situ o displasia gástrica, en las que el cáncer no ha penetrado la membrana basal y no tiene potencial metastático. Algunos pacientes con carcinoma gástrico temprano pueden tener metástasis linfáticas. Sin embargo la tasa de curación con cirugía de estos pacientes es mayor que los pacientes con carcinoma avanzado. En Japón, los pacientes con carcinoma gástrico temprano la sobrevivida a 5 años después de resección es de 95%, comparado con el 5- 15% para los demás carcinomas gástricos. ⁽⁹⁹⁾ El carcinoma gástrico temprano fue reconocido primero en Japón, donde la incidencia de cáncer gástrico es alta. En 1962, la sociedad de endoscopia gastrointestinal de Japón reconoció tres tipos principales de carcinoma gástrico temprano: protruido (tipo I), superficial (tipo 2) y excavado(tipo 3). Con subdivisiones subsecuentes. Sin embargo la correlación entre estos hallazgos y la sobrevivida es pobre, pero ayuda a reconocer lesiones temprano.

Carcinoma gástrico avanzado.

Existen varias clasificaciones para el carcinoma gástrico avanzado, basados en su morfología o histopatología. Las clasificaciones basadas en la morfología son menos útiles, por que tienen un bajo valor predictivo para el pronostico del paciente. La clasificación más empleada desde su publicación en el años de 1965, es la de Lauren, que divide en dos tipos: Intestinal y difuso. ⁽¹⁰⁰⁾ Se cree que el de tipo intestinal surge de una mucosa con metaplasia. Estos tumores pueden ser nodulares, polipoides u fungantes. Histológicamente se caracterizan por varios grados de formación glandular y su asociación frecuente con metaplasia intestinal. El hígado es el sitio mas frecuente de metástasis. En contraste el tipo difuso es pobremente diferenciado, y puede tener apariencia de placas o linitis plástica. La histología es notable para el pobremente diferenciado carcinoma de células en anillo de sello. Las metástasis son comunes a la serosa y ganglios linfáticos.

La clasificación de Bormann se usa ampliamente para clasificar estos tumores microscópicamente ⁽¹⁰¹⁾; el tipo I es un tumor polipoide, el tipo II es polipoide con una ulcera central, el tipo III es el ulcerado, con márgenes infiltrantes y el tipo IV es la variedad linitis plástica.

El carcinoma gástrico usualmente se origina como un tumor localizado y se extiende a estructuras adyacentes por uno de tres modos: invasión linfática, diseminación hematógena y extensión peritoneal. La forma mas común de metástasis es a los ganglios linfáticos, tanto de la curvatura mayor como de la menor. Ocasionalmente se involucran los ganglios supraclaviculares (ganglio de Virchow) a través del conducto torácico. El hígado es el sitio mas frecuente de metástasis hematógenas mientras que los pulmones y cerebro no son sitios comunes de metástasis. La extensión peritoneal puede involucrar muchos órganos; sin embargo, los ovarios (tumor de Krukenberg) y el recto (tumor de Blumer) son típicamente invadidos por extensión peritoneal. Otros sitios son el páncreas, el colon transversal y la cara inferior del diafragma.

Otros tumores

Existen otras neoplasias en el estomago, sin embargo la frecuencia global de todos ellos es menor a un 5%, y solo se menciona con intereses epidemiológicos.

Tumores carcinoides; que surgen de células enterocromafines y pueden producir sustancias vasoactivas. Así mismo se pueden asociar a otras enfermedades y comprenden los siguientes: tumor carcinoide asociado a gastritis crónica atrófica tipo A con o sin anemia perniciosa, tumor carcinoide asociado a síndrome Zollinger-Ellison. Tumor carcinoide esporádico. ⁽⁷⁸⁾

Tumores mesenquimales, que se originan de diversas células, con diferenciación hacia músculo, tejido neural y morfología indefinida. Estos incluyen los tumores del estroma gastrointestinal, leiomiomas, leiomioblastomas, lipomas y neurofibromas; con gran diferencia de comportamiento biológico entre ellos y entre los adenocarcinomas. ⁽⁹⁷⁾

Procesos linfoproliferativos.

El estómago es el sitio más frecuente de linfoma no Hodgkin extraganglionar, y más del 50 % de los linfomas del tracto gastrointestinal se encuentran en el estómago, sin embargo su frecuencia se acerca al 3 % de todos los tumores del estómago. ^(82,97)

HIPÓTESIS.

La infección por *Helicobacter pylori* es factor de riesgo para desarrollar cáncer gástrico.

JUSTIFICACIÓN.

Hay pocos estudios que determinen la relación entre *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico en población mexicana y estos estudios no son concluyentes

OBJETIVOS.

El objetivo de este estudio es determinar los aspectos epidemiológicos del adenocarcinoma gástrico y su asociación causal con *Helicobacter pylori* en la población del Hospital General de México (HGM).

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio clínico, retrospectivo, transversal y observacional de pacientes con patología gástrica que requirieron biopsia para estudio histopatológico. Se revisaron los reportes de las biopsias endoscópicas de estómago tomadas por el servicio de Gastroenterología o de piezas quirúrgicas definitivas obtenidas por los servicios de Oncología, Cirugía General y Gastroenterología del HGM, en la Ciudad de México. Desde el 1° de enero de 1995 hasta el 30 de abril del 2002. También se revisaron los expedientes para buscar los antecedentes positivos en el consumo de alcohol y tabaco.

Se obtuvieron dos grupos de estudio: Grupo 1: pacientes con reporte histopatológico de neoplasia gástrica diagnosticados por primera vez. Grupo 2: pacientes con reporte histopatológico diferente a neoplasia gástrica.

En ambos grupos se analizan las siguientes variables: edad, sexo, consumo de alcohol, tabaco, infección por *Helicobacter pylori* y su localización, tipo de neoplasia, en caso de adenocarcinoma (AG) se registrará el subtipo de Lauren; y la localización anatómica de la neoplasia.

Definición de variables:

Variables demográficas: Edad: edad cronológica al momento de tomar la biopsia.
Sexo: definido como hombres y mujeres.

Variables de estudio:

Infección por *Helicobacter pylori*: registrado en el reporte histopatológico definitivo observando el microorganismo con las tinciones de Hematoxilina y Eosina, Whartin- Starry y Giemsa.

Neoplasia gástrica: se dividirá para fines de este estudio en adenocarcinoma (Intestinal o difuso, según la clasificación de Lauren), linfoma y otros (tumores neuroendocrinos y tumores del estroma gastrointestinal).

Consumo de alcohol y tabaco: registrado como positivo o negativo.

Criterios de inclusión: pacientes con biopsia gástrica con reporte histopatológico completo

Cálculo de la muestra: En el servicio de patología del HGM se tienen registradas 8040 biopsias de estómago del 1° de enero de 1995 al 30 de abril de 2002. por tratarse de una población finita, por existir en el periodo de estudio 8040 biopsias de estómago, se calculará la muestra con la fórmula de estimación de proporción de una población.

Proporción de una población

$$n = \frac{NZ^2PQ}{d^2(N-1) + Z^2PQ}$$

Donde N= población finita, Z= es el valor del intervalo de confianza al 95% (1.96), P= el porcentaje esperado del parámetro buscado, Q= 1-P, d= el margen de error deseado.

Según la literatura, la frecuencia de infección por Hp y AG es de entre el 1% y el 40 %⁽²¹⁾, se tomara en cuenta el promedio de estas cifras (20%) para establecer el calculo de la muestra, con un margen de error del 5%, es decir desde un 15% a 25 % de los pacientes con infección por Hp y AG, a un intervalo de confianza de 95% con un valor de Z de 1.96.

Con esta fórmula se obtiene un tamaño de muestra de 238, con 1 control por cada caso. Esta es la muestra mínima para darle validez al estudio en cuanto al tamaño de muestra sin embargo se estudiarán todos los casos para una muestra mayor y aumentar la fuerza en la misma.

Análisis estadístico

Se utilizará el programa informático SPSS versión 12.2, para calcular la prevalencia de adenocarcinoma gástrico y de la infección por *Helicobacter pylori* entre todos los pacientes con estudio histopatológico de estómago. Se establecerán porcentajes de edad por grupo, sexo. Se usará la Chi cuadrada para obtener significancia estadística de la asociación causal de la infección por *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico y se calculará la razón de momios (RM) para valorar la asociación entre la exposición a Hp y el desarrollo del cáncer gástrico.

RESULTADOS.

Se encontraron 8040 biopsias de estomago en total en el periodo del 1° de enero de 1995 al 30 de abril del 2002. Se obtuvieron los siguientes datos: del total de biopsias registradas, con edades desde los 10 meses de edad hasta los 98 años con un promedio de edad de 48 años, DE 16.60 (Mujeres de 48.0 años [DE 16.33] y hombres con 48.7 años [DE 17.04])

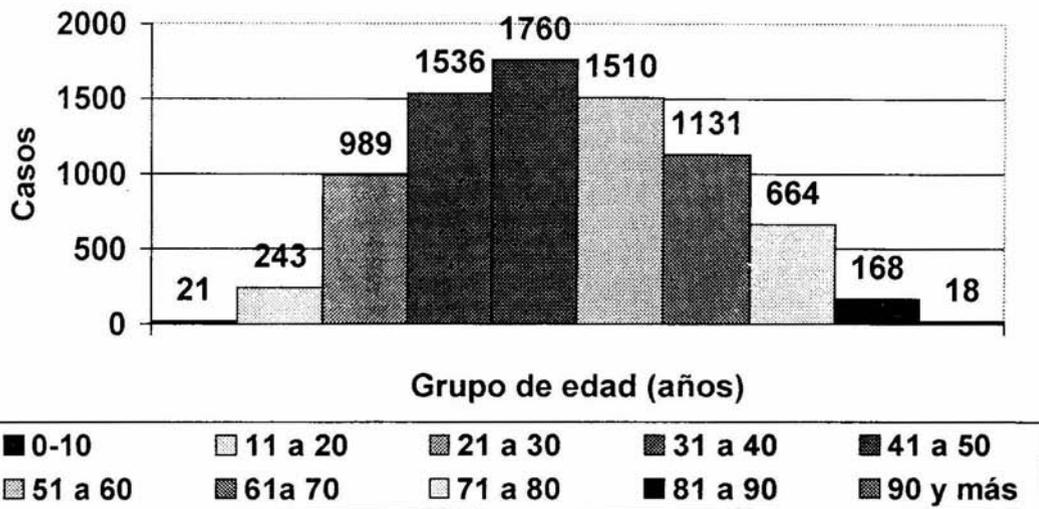


Figura 5. Distribución por grupo de edad de los pacientes estudiados

El sexo se registro solo en 8016 biopsias (99.7% del total) con 4977 mujeres(62.1%) y 3039 hombres (37.9%) con una relación Mujer-Hombre 1.6:1

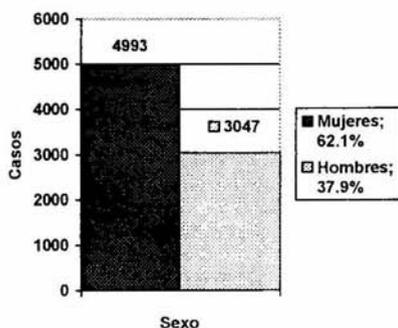


Figura 6. distribución por grupo de sexo de los pacientes estudiados

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Promedio de edad
Mujeres	4993	62.1%	48.0 años
Hombres	3047	37.9%	48.7 años
Total	8040	100%	48 años

Tabla 2. Distribución por grupo de sexo y promedio de edad de los pacientes estudiados

Se encontró en 7983 pacientes el lugar de origen con la siguiente distribución geográfica.

Tabla #3. Distribución geográfica de los pacientes estudiados.

Entidad federativa	Numero de casos y Porcentaje
Distrito Federal	3202 casos (39.9%)
Estado de México	1439 casos (17.9)
Hidalgo	707 casos (8.8%)
Oaxaca	530 casos (6.6%)
Veracruz	498 casos (6.2%)
Guanajuato	353 casos (4.4%)
Michoacán	265 casos (3.3%)
Guerrero	265 casos (3.3%)
Puebla	217 casos (2.7%)
Jalisco	168 casos (2.1%)
Zacatecas	80 casos (1%)
San Luis Potosí	80 casos (1%)
Tlaxcala	79 casos (1%)
Chiapas	34 casos (0.43%)
Baja California Sur	33 casos (0.43%)
Querétaro	33 casos (0.43%)

De los pacientes del grupo uno se encontraron los siguientes resultados:

Se registraron en total 594 biopsias con resultado de neoplasia gástrica, de las cuales se encontró adenocarcinoma gástrico en 529 biopsias (prevalencia de 6.6%), se obtuvo el registro de sexo en 525 de ellas con 255 mujeres (48.6%) y 270 hombres (51.4%) para una relación Hombre-Mujer de 1.05:1 con un promedio de edad de 56.9 años con una DE 15.08 (Mujer 56.6 años [DE 15.67], hombre 57.4 años[DE 14.51]).

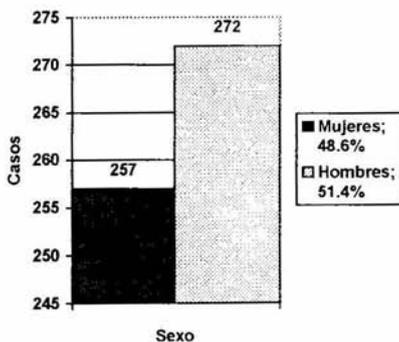


Figura 7. distribución por grupo de sexo de los pacientes con adenocarcinoma gástrico

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Promedio de edad
Mujeres	257	48.6%	56.6 añ
Hombres	272	51.4%	57.4 añ
Total	529	100%	56.9 añ

Tabla 4. distribución por grupo de sexo y promedio de edad de los pacientes con adenocarcinoma gástrico.

De los 529 casos de adenocarcinoma gástrico, se registraron los subtipos de Lauren, con un predominio del subtipo difuso.

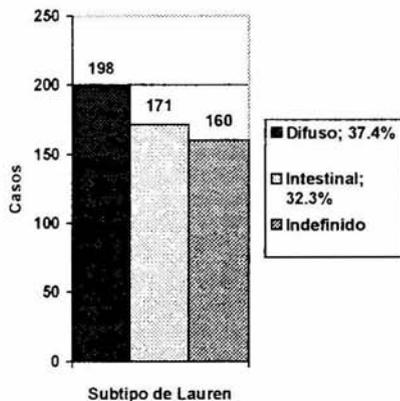


Figura 8. Frecuencia de los subtipos de Lauren.

Adenocarcinoma	Frecuencia	Porcentaje
Casos totales	529	100%
Difuso	198	37.4%
Intestinal	171	32.3%
Indefinido	160	30.2%

Tabla 5. Frecuencia de los subtipos de Lauren

La segunda neoplasia más frecuente fue el linfoma con 47 casos y otros tumores se encontraron en 18 biopsias.

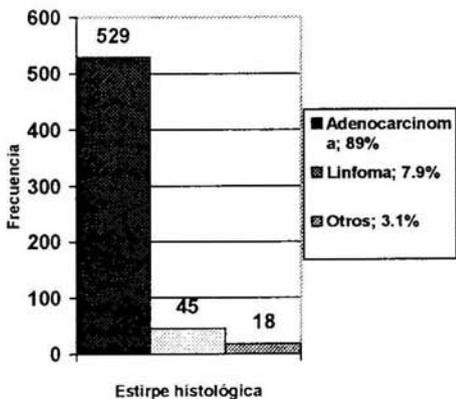


Figura 9. Frecuencia de los tipos de neoplasia gástrica.

Neoplasia	Frecuencia	Prevalencia
Adenocarcinoma	529	89%
Linfoma	47	7.9%
Otros	18	3.1%
Total	594	100%

Tabla 6. Prevalencia de las distintas neoplasias gástricas.

De los pacientes del grupo 2 se obtuvieron los siguientes resultados:

Se encontró gastritis aguda en 86 casos, con un promedio de edad de 54 años (11 - 82 años, DE 17.43), con una relación mujer-hombre de 1.3:1.

Gastritis crónica en 7285 casos con un promedio de edad de 48.1 años (1 - 99 años, DE 16.48), con una relación mujer-hombre de 1.6:1.

Gastritis crónica atrófica en 638 casos con un promedio de edad de 54 años (4 - 97 años, DE 17.12), con una relación mujer-hombre de 1.3:1.

Gastritis folicular en 2578 casos con un promedio de edad de 45.5 años (4 - 90 años, DE 15.37), con una relación mujer-hombre de 1.6:1.

Metaplasia intestinal completa en 198 casos con un promedio de edad de 57 años (15 - 89 años, DE 15.61), con una relación mujer-hombre de 1.2:1.

Metaplasia intestinal incompleta en 912 casos con un promedio de edad de 57.9 años (11 - 94 años, DE 14.85), con una relación mujer-hombre de 1.2:1.

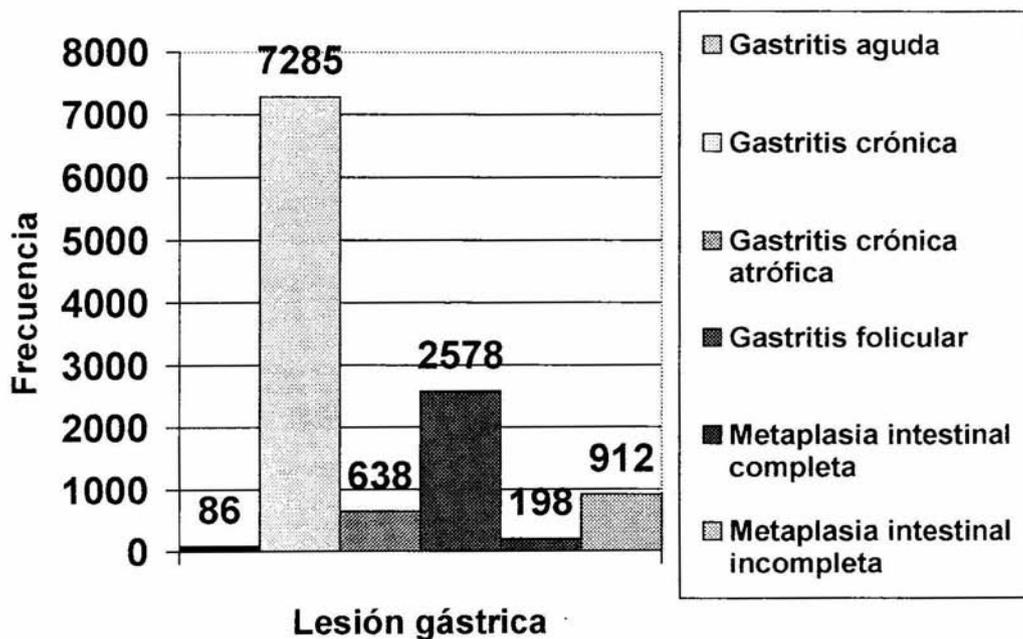


Figura 10. Frecuencia de las lesiones gástricas estudiadas.

TABLA 7. Hallazgos en los pacientes del grupo 2.

Lesión gástrica	Frecuencia	Prevalencia	Promedio de edad	Desviación estándar	Relación M:H
Gastritis aguda	86	0.1%	54 años	17.43	1.3:1
Gastritis crónica	7285	90.6%	48.1 años	16.48	1.6:1
Gastritis crónica atrófica	638	0.7%	54 años	17.12	1.3:1
Gastritis folicular	2578	32%	45.5 años	15.37	1.6:1
Metaplasia intestinal completa	198	0.2%	57 años	15.61	1.2:1
Metaplasia intestinal incompleta	912	11.3%	57.9 años	14.85	1.2:1

Se encontraron 3934 (Prevalencia de 48.9%) biopsias positivas para infección por *Helicobacter pylori*, se registro el sexo y se encontraron 2463 mujeres (62.2%) y 1471 hombres (37.4%) con una relación Mujer-Hombre de 1.67:1 con un promedio de edad de 46.9 años ([4- 99 años, DE 15.8] mujeres 46.8 años (DE 15.47), hombres 47.12 años (DE 16.37), la infección predomino anatómicamente en el antro (82%) .

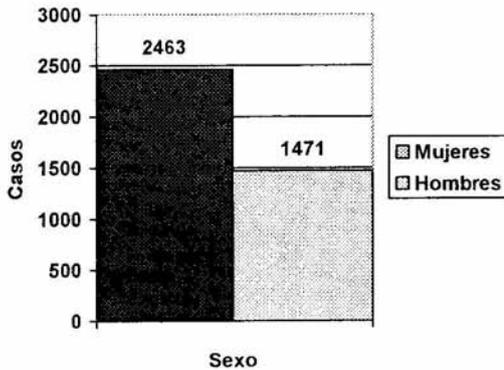
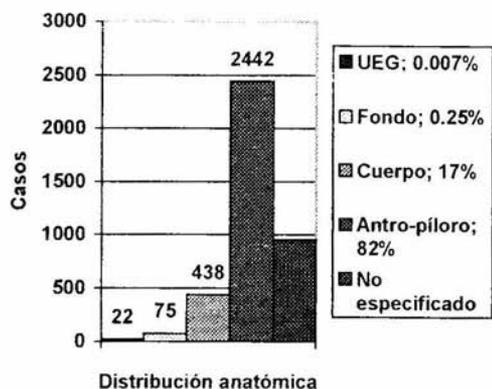


Figura 11. Distribución por grupo de sexo de los pacientes con Infección por *Helicobacter pylori* .

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	Promedio de edad
Mujeres	2463	62.2%	46.8 años
Hombres	1471	37.4%	47.1 años
Total	3934	100%	46.9 años

Tabla 8. Distribución y promedio de edad de los pacientes con infección por *Helicobacter pylori*



Helicobacter pylori	Frecuencia	Porcentaje
UEG	22	0.005 %
Fondo	75	0.19 %
Cuerpo	438	11.1 %
Antro-píloro	2442	62.0%
No especificado	957	24.3%
Total	3934	100 %

Figura 12. Localización anatómica de la infección por Helicobacter pylori

Tabla 9. Localización anatómica de la infección por Helicobacter pylori

De los casos con registrados con AG y además infección por Hp se encontraron 70 casos (prevalencia de 13% de Hp en los casos de adenocarcinoma gástrico). De los 70 casos se encontraron 26 casos de subtipo difuso y 25 de subtipo intestinal. El registro de sexo presento 35 mujeres y 35 hombres para una relación 1:1 con un promedio de edad de 57.3 años (27-82 años, DE 13.8) mujeres 58.0 años (DE 13.54), hombres 56.7 años (DE 14.35).

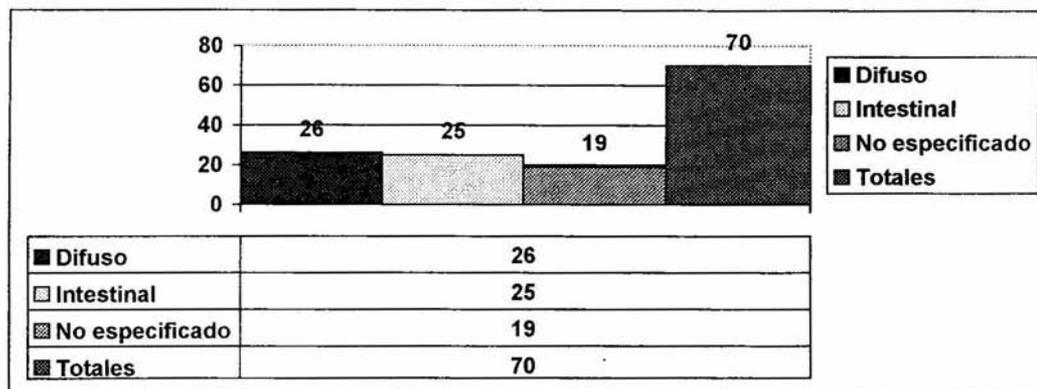


Figura 13. Casos de infección por Helicobacter pylori según subtipo de Lauren de adenocarcinoma gástrico

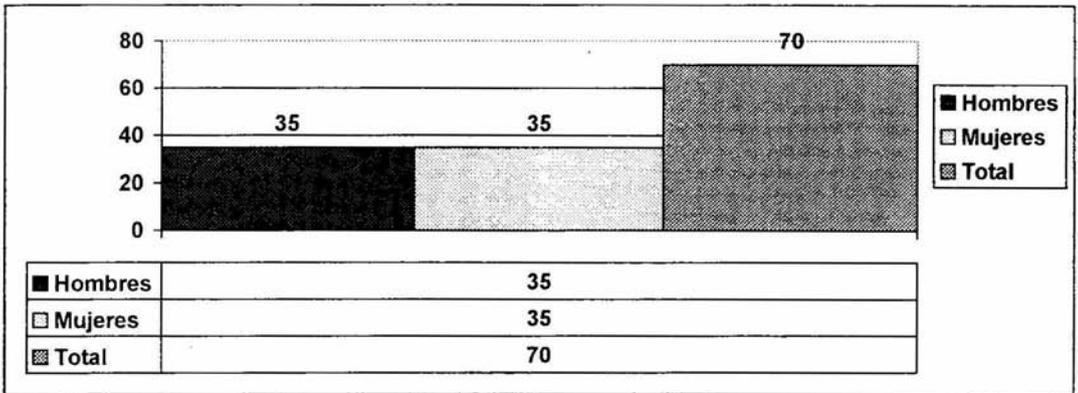
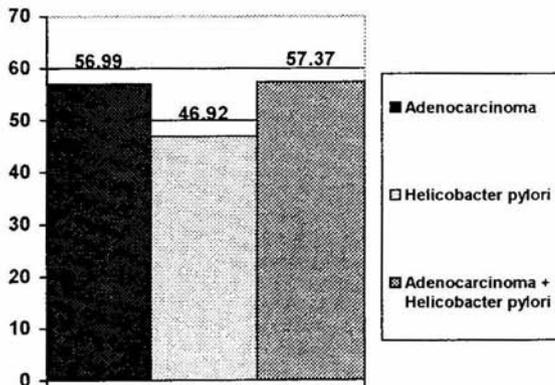


Figura 14. Distribución por grupo de sexo de los casos con adenocarcinoma gástrico e infección por *Helicobacter pylori*.

El promedio de edad de los pacientes con infección por Hp es de 46.9 años, de los pacientes con AG es de 56.99 años y de los pacientes con AG e infección por Hp es de 57.37 años.



Casos	Hallazgo	Promedio de edad
513	Adenocarcinoma	56.99
3828	<i>Helicobacter pylori</i>	46.92
67	Adenocarcinoma + <i>Helicobacter pylori</i>	57.37

Tabla 10. Promedio de edad de los pacientes con distintas lesiones gástricas.

Figura 15. Promedio de edad de los pacientes con distintas lesiones gástricas.

Con estos resultados se realizaron tablas de 2 x 2 para encontrar una asociación causal entre las distintas lesiones gástricas (incluida la infección por Hp) y el AG con los siguientes resultados:

TABLA 11. Razón de momios entre adenocarcinoma gástrico, infección por Helicobacter pylori y otras lesiones gástricas.

Lesiones gástricas analizadas	Riesgo relativo (OR) Intervalo de confianza (IC)
Adenocarcinoma y gastritis crónica	OR 0.4 (IC 0.03-0.05)
Adenocarcinoma y gastritis crónica atrófica	OR 0.58 (IC 0.38-0.88)
Adenocarcinoma y gastritis folicular	OR 0.17 (IC 0.13-0.24)
Adenocarcinoma y metaplasia intestinal completa	OR 2.41 (IC 1.57-3.70) significativo
Adenocarcinoma y metaplasia intestinal incompleta	OR 1.82 (IC 1.43-2.31) significativo
Helicobacter pylori y gastritis crónica	OR 26.6 (IC 18.02-37.90) significativo
Helicobacter pylori y gastritis folicular	OR 4.40 (IC 3.96-4.88) significativo
Helicobacter pylori y gastritis crónica atrófica	OR 0.99 (IC 0.84-1.16)
Helicobacter pylori y metaplasia intestinal completa	OR 0.72 (IC 0.53-0.96)
Helicobacter pylori y metaplasia intestinal incompleta	OR 0.76 (IC 0.66-0.88)
Helicobacter pylori y Adenocarcinoma	OR 0.14 (IC 0.11-0.19) no significativo

Se revisaron los expedientes en el archivo clínico del hospital, sin embargo solo existen desde 1999, y los datos sobre consumo de alcohol y tabaco no están completos, por lo que se omitieron a pesar de ser posibles variables confusorias.

DISCUSIÓN.

En el Hospital General de México se atiende a población abierta, siendo representativa de la situación de salud de México (ver tabla 3). Se encontró que el mayor número de pacientes son de la Ciudad de México, con un 39.9% de los casos. En el periodo del estudio comprendido desde el año 1995 al 2002, se incluyeron posterior a la revisión exhaustiva de los expedientes clínicos un total de 8040 pacientes con biopsia de estómago, para tratar de establecer una asociación causal entre el cáncer gástrico y la infección por Hp.

Nuestros resultados se relacionan con la literatura internacional, la edad promedio de los pacientes fue de 48 años (11-99 años) traduce que la patología gástrica es más frecuente en la 5ª década de la vida (ver tabla 1). Se presentó una mayor frecuencia de mujeres (62%), aunque el promedio de edad entre hombres y mujeres es muy similar (ver tabla 2). La mayor parte de los pacientes proviene de la Ciudad de México, dada la mayor población en el país y localización de la institución.

Entre los pacientes del grupo de estudio I, al igual que en la literatura mundial⁽⁷⁸⁾, la neoplasia más frecuente es el adenocarcinoma gástrico AG (89%), con el linfoma ocupando el segundo lugar (7.9%) y el resto de

neoplasias con un pequeño número de casos (3.1%) (ver tabla 6). En cuanto al AG los datos demográficos mostraron que es ligeramente más frecuente en hombres (51.4 vs. 48.6%) y con promedio de edad de 56.9 años, muy similar en ambos géneros. Cuando analizamos los reportes de patología de acuerdo a la clasificación de Lauren, el tipo difuso (37.4%), fue predominante.^(8,100,102)

En el grupo II, la lesión gástrica más frecuente fue la gastritis crónica en el 90.6% del total de las biopsias, reportes con el diagnóstico de gastritis folicular asociado se evidenció un 32% de los casos estudiados, la gastritis aguda y la gastritis crónica atrófica con un porcentaje menor al 1%. Todas estas lesiones predominaron en el sexo femenino y tienen promedio de edad similares. (ver tabla 7), en relación a la metaplasia intestinal asociada, en los estudios revisados, se presenta la metaplasia incompleta en un 11.3% del total, y la metaplasia intestinal completa en el 0.2%, ambas con promedio de edad de 57 años.

La infección por Hp se encontró con una prevalencia de 48.9% (3,934 casos) con patología gástrica, al que se debe investigar si es un hallazgo, un cofactor o un factor de riesgo de enfermedad gástrica. La infección por Hp se diagnosticó a la edad de 46.9 años en promedio (DE 15.81). Como patología gástrica benigna, es más frecuente en mujeres, encontrándose en el 82% de los casos a este microorganismo Gram (-) en la porción antral del estómago.

La infección por Hp se asoció en el 13% de los casos de adenocarcinoma gástrico, la distribución según el sexo es la misma y el promedio de edad es muy similar al de los pacientes con AG sin infección por Hp (57.3 años DE 13.8) (ver tabla 10) y sin diferencia según el subtipo de Lauren. Se realizó el análisis estadístico y se encontró que el AG se presentó en el 1.7% de los casos con Hp (+), similar a la literatura mundial⁽⁴³⁾. La RM es de 0.14 con un IC al 95% de 0.11- 0.19, sin una relación estadísticamente demostrable, sin embargo se conoce que el Hp generalmente no se observa en las biopsias con metaplasia intestinal o displasia y de acuerdo con los resultados de nuestro trabajo la asociación entre Hp y AG es del 13%⁽⁷⁸⁾, por lo que el significado es incierto, por tanto los datos de 13 %, así como el 1.7% que resulta de todos los pacientes que fueron Hp (+) con AG asociado, probablemente sean unas cifras mayores a las encontradas en este reporte.

Se realizó el análisis estadístico, mostrando un resultado no significativo estadísticamente, dado el diseño retrospectivo del estudio, nuestro interés real es conocer las principales variables epidemiológicas del Cáncer Gástrico en HGM, y para fines de este manuscrito la asociación con Hp, hipotéticamente si el mismo número de pacientes se hubieran obtenido en un estudio prospectivo, el riesgo relativo sería de 2.7, la cual representa una asociación estadísticamente significativa y se demostraría que sí existe una relación directa en el AG y Hp (+), como fue nuestra hipótesis de trabajo. Será recomendable emprender una o más líneas de investigación y estudios prospectivos en el campo, para corroborar nuestras hipótesis y compararlas con las de la literatura mundial.

Lo anteriormente expresado y este proyecto retrospectivo fue decidido para conocer mejor nuestras características de la población en México. Por otra parte se sabe hasta este momento, que solo el genotipo de Hp CagA favorece la aparición de cáncer gástrico⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾, por lo que también sería importante establecer el genotipo de nuestros pacientes, sin embargo se requieren estudios serológicos y marcadores específicos.

Por otro lado el promedio de edad de los pacientes con infección por Hp y los pacientes con AG es diferente, sin embargo la edad de los casos con AG e infección por Hp es muy similar a la de los pacientes con AG y sin infección, coincidiendo con otro estudio mexicano (ver tabla 10), por lo que la infección por Hp no parece acelerar el desarrollo de cáncer gástrico, por lo que deberán seguirse realizando estudios para valorar el papel como carcinógeno⁽³⁹⁾.

Se demostró por el tipo estudio realizado, que es altamente recomendable realizar un estudio prospectivo y aleatorizado, por ejemplo en estudios de casos y controles para establecer una asociación causal, si es que realmente existe o desechar esta hipótesis, dejando al Hp como factor de riesgo solo para patología benigna.

Así mismo, se encontró una asociación causal (OR) significativa estadísticamente entre el *Helicobacter pylori* y la gastritis crónica y entre el *Helicobacter pylori* y la gastritis folicular; por otra parte contrario a lo que menciona la literatura ⁽⁸¹⁾ no se asoció a gastritis crónica atrófica con un OR de 0.99; y tampoco se asoció estadísticamente con metaplasia intestinal completa y metaplasia intestinal incompleta.

Según nuestros resultados se puede concluir que el Hp aumenta el riesgo 26.6 veces de padecer gastritis crónica y 4.40 veces más gastritis folicular (ver tabla 11).

En cuanto al AG se asoció a la metaplasia intestinal completa con un OR de 2.41 y a la metaplasia intestinal incompleta con un OR de 1.82, por lo que se deberían considerar como lesiones premalignas, aunque en algunos estudios no lo consideren así ^(103,104). El AG no se asoció a gastritis crónica, gastritis folicular, y contrario a lo que dice la literatura tampoco a gastritis crónica atrófica ⁽⁹⁵⁾.

Con esto queda demostrado que la infección por Hp y su asociación con adenocarcinoma gástrico e incluso con lesiones premalignas es no contundente y que se deberán realizar estudios, prospectivos aleatorizados de casos y controles para establecer una asociación causal, si es que realmente existe o desechar esta hipótesis, dejando al *Helicobacter pylori* como factor de riesgo solo para patología benigna.

Debemos comentar que no se pudieron ingresar el gran total de pacientes con biopsia de estómago, dado que los expedientes y reportes histopatológicos definitivos, no estaban completos, por lo que no se pudo realizar un estudio completo como se planeó inicialmente. A pesar de estas limitantes propias del servicio de patología y de los servicios clínicos involucrados, tratamos de obtener los datos epidemiológicos confiables y evaluar una asociación causal entre el cáncer gástrico y lesiones premalignas con la infección por Hp.

CONCLUSIONES.

La infección por Hp es una condición común en la población mexicana, y es un factor de riesgo estadísticamente asociado a la gastritis crónica y a la gastritis folicular. Por otra parte, la relación de la infección con el adenocarcinoma gástrico en nuestro estudio retrospectivo de los casos desde 1995 al 2002, no se demostró estadísticamente, aunque se asoció en el 13% de nuestros casos, lo que invita a realizar estudios posteriores.

Las lesiones descritas y estudiadas que se asociaron estadísticamente al adenocarcinoma gástrico son la metaplasia intestinal completa y la metaplasia intestinal incompleta, por lo que se deben considerar como lesiones premalignas y no solo la displasia como sugieren algunos textos; sin embargo hacen falta estudios prospectivos de casos y controles para establecer esta asociación de manera definitiva.

BIBLIOGRAFIA:

1. Cancer facts and figures. American cancer society. <http://www.cancer.org>.
2. Guarner J, Mohar A. La asociación entre *Helicobacter pylori* y neoplasias gástricas. Evidencia epidemiológica. *Rev Gastroenterol Mex* 2000; 65(4s2): 20-24.
3. Terry MB. The epidemiology of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12:111-127
4. Parkin DM, Pisan P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80: 827-41.
5. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, et al. Trends in cancer mortality in the Americas. 1995-1989. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 431-70
6. SSA.gob.mx, estadísticas de mortalidad general. 2001.
7. Muñoz N. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex.* 1997; 39: 318-30.
8. Muñoz N. Descriptive epidemiology of stomach cancer. In: Reed PI, Hill MJ, editors. *Gastric carcinogenesis*. Amsterdam, New York, Oxford: Excerpta Medica; 1988. p 51-69
9. Devesa SS. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049-53.
10. World Cancer Research Fund. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington (DC): World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research; 1997.
11. Cullen DJ, Collins BJ, Christiansen KJ, et al. When is *Helicobacter pylori* infection acquired? *Gut*. 1993;34:1681-1682
12. Kuipers EJ, Pena AS, van Kamp G, et al. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. *Lancet*. 1993;342:328-331
13. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology*. 1992;102:41-46
14. Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamaki T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:546-550
15. Imrie C, Rowland M, Bourke B, Drumm B. Is *Helicobacter pylori* Infection in Childhood a Risk Factor for Gastric Cancer? *Pediatrics*; Volume 107 • Number 2 • February 2001
16. Fiedorek SC, Malaty HM, Evans DL, et al. Factors influencing the epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Pediatrics*. 1991;88:578-582
17. McCallion WA, Murray LJ, Bailie AG, Datzell AM, O'Reilly DP, Bamford KB. *Helicobacter pylori* infection in children: relation with current household living conditions. *Gut*. 1996;39:18-21
18. Sitas F, Forman D, Yarnell JW, et al. *Helicobacter pylori* infection rates in relation to age and social class in a population of Welsh men. *Gut*. 1991;32:25-28
19. Webb PM, Knight T, Greaves S, et al. Relation between infection with *Helicobacter pylori* and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *BMJ*. 1994;308:750-753
20. Correa P, Fox J, Fontham E, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer*. 1990;66:2569-2574
21. Graham DY, Adam E, Reddy GT, et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India. Comparison of developing and developed countries. *Dig Dis Sci*. 1991;36:1084-1088
22. Lindkvist P, Asrat D, Nilsson I, Tsegge E, Olsson GL, Wretling B. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of a high and low prevalence country. *Scand J Infect Dis*. 1996;28:181-184
23. Perez-Perez GI, Taylor DN, Bodhidatta L, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infections in Thailand. *J Infect Dis*. 1990;161:1237-1241
24. Pelsler HH, Househam KC, Joubert G, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in children in Bloemfontein, South Africa. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997;24:135-139
25. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones DM. *H. pylori*, the most common bacterial infection in Africa: a random serologic study. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:28-30
26. Sathar MA, Gouws E, Simjee AE, Mayat AM. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in South African children. *trans. R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:393-395
27. Banat Vala N, Mayo K, Mea Culpa F, Jeannin R, Des JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis*. 1993;168:219-221
28. Bazet C, Escudero A, Sendam M, Morelli D, Wibmer A. *Helicobacter pylori* en biopsias gástricas *Rev Mex Patol Clin* 1997; 44(4): 211-216
29. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992;33:16-20.
30. Correa P: Chronic gastritis and gastric cancer. In Ming SC (ed): *Precursors of Gastric Cancer*. New York, Praeger Publishers, 1984 pp 105-116.

31. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95(6):1431-8.
32. Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989;96:615-25.
33. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Tytgat GN. *Helicobacter pylori* and early gastric cancer. *Gut* 1994;35:1372-4.
34. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114(6):1169-79.
35. Hahm KB, Lee KJ, Kim JH, et al: *Helicobacter pylori* infection, oxidative DNA damage, gastric carcinogenesis, and reversibility by rebamipide. *Dig Dis Sci* 43:72S-77S, 1998.
36. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991;302:1302-5.
37. MarshallBJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Kochs' postulates for *Campylobacter* . *Med J Aust* 1985; 142: 436-9.
38. Valle J, Seppala K, Sipponen P, Kosunen T. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. A morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1057-65.
39. Alcántara VA, Chanona VJ, Amancio CO et al. Cáncer gástrico e infección por *Helicobacter pylori* . *Rev Med Hosp Gen Mex* 1997; 60(1): 60-65.
40. López CL. Epidemiología del cáncer de estómago. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1995; 41(1): 34-38.
41. Komoto K, Haruma K, Kamada T, Tanaka S, Yoshihara M, Sumii K, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric neoplasia: correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1271-6.
42. Garza-González E, Pérez-Pérez GI, Tijerina-Menchaca R, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. Genotipos de *Helicobacter pylori* y su asociación con la respuesta inmune del hospedero. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67(3): 155-160 (26).
43. Fuchs CS, Mayer R. Gastric Carcinoma. *N Engl Med* 1995; 333: 32-41.
44. Forman D. *The etiology of gastric cancer*. In: O'Neill IK, Chen J, Bartsch H. Relevance to human cancer of N-nitroso compounds, tobacco smoke and mycotoxins. IARC Scientific Publications no. 105. Lyon: IARC, 1991: 22-32.
45. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
46. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P-H, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132-6.
47. Naohito Y, Tadao K. Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and diet in gastric cancer. *The Lancet Oncology*. Volume 2 • Number 2 • February 2001
48. Crabtree JE, Wyatt JI, Trejdosiewicz LK, et al. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994;47(1):61-6.
49. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, et al. *Helicobacter pylori*-induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA-positive phenotype. *J Clin Pathol* 1995;48(1):41-5
50. Sepulveda A, Graham Y. Role of *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. *Gastroenterology Clinics*. Volume 31 • Number 2 • June 2002
51. Li CQ, Pignatelli B, Ohshima H. Coexpression of interleukin-8 and inducible nitric oxide synthase in gastric mucosa infected with cagA+ *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 2000;45(1):55-62.
52. Graham DY, Yamaoka Y. Disease-specific *Helicobacter pylori* virulence factors: the unfulfilled promise. *Helicobacter* 2000;5(Suppl 1):S3-9. S27-31
53. Correa P: Human gastric carcinogenesis: Multistep and multifactorial process. *Cancer Res* 52:6735, 1992
54. Sipponen P, Marshall BJ. Gastritis and gastric cancer. Western countries. *Gastroenterol Clin N Am* 2000;29(3):579-92. v-vi
55. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161-81.
56. Kimura K. Gastritis and gastric cancer. *Asia. Gastroenterol Clin N Am* 2000;29(3):609-21.
57. Huang J. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125, vol 6. 1636-1644
58. International Agency for Research of Cancer Monographs with *Helicobacter pylori*. vol 61. Lyon: IARC; 1994. p. 177-240.
59. *Helicobacter* and cancer collaborative group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49:347-353.
60. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schempler Rj. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N engl J Med* 2001; 345: 784-789
61. Enroth H, Kraaz W, Engstran L, Myren O, Rohan T. *Helicobacter pylori* strains types and risk of gastric cancer: a caes control study. *Cancer epidemiol biomarkers prev* 2000;9: 981-985.
62. Rudi j, Kolb C, MaiwaldM, Zuna I, von Herabay A, Galle PR, Stremmel W. Serum antibodies against *Helicobacter pylori* proteins VacA and CagA are associated with increased risk for gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1652-1659.

63. Amaoka Y, Kodama T, Kashima K, Graham DY. Antibody against *Helicobacter pylori* CagA and VacA and the risk for gastric cancer. *J Clin Pathol* 1999; 52: 215-218.
64. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301.
65. Tsugane S, Kabuto M, Imai H, et al. *Helicobacter pylori*, dietary factors, and atrophic gastritis in five Japanese populations with different gastric cancer mortality. *Cancer Causes Control* 1993;4:297-305.
66. Naohito Y, Tadao K. Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and diet in gastric cancer. *The Lancet Oncology*. Volume 2 • Number 2 • February 2001
67. Fontham ET, Ruiz B, Perez A, et al. Determinants of *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1001-94.
68. Kuipers EJ, Uytendaele AM, Pena AS, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-8.
69. Sakaki N, Momma K, Egawa N, et al. The influence of *Helicobacter pylori* infection on the progression of gastric mucosal atrophy and occurrence of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:S59-62.
70. Kuipers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen SG, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of the cagA status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1777-80.
71. Queiroz DMM, Mendes EN, Rocha GA, et al. CagA-positive *Helicobacter pylori* and risk for developing gastric carcinoma in Brazil. *Int J Cancer* 1998;78:135-9.
72. Rokkas T, Ladas S, Liatsos C, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis. *Dig Dis Sci* 1999;44:487-93.
73. Eapen CE, Madesh M, Balasubramanian KA, et al. Mucosal mitochondrial function and antioxidant defences in patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:975-81.
74. Wyatt JL. Histopathology of gastroduodenal inflammation: the impact of *Helicobacter pylori*. *Histopathology*: 1995; 26: 1-25
75. Genta RM. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol*. 1993; 24:577-83.
76. Genta RM. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *Helicobacter pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc*. 1994; 40: 342-5.
77. Logan RPH. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut* 1995; 36: 12-6
78. Robbins S. *Patología estructural y funcional*. 5° ed. . Cap 17. pp 856.
79. Kimura K. Gastritis and Gastric Cancer. *Gastroenterology Clinics*. Volume 29 • Number 3 • September 2000. W. B. Saunders Companion
80. Kimura K: Chronological transition of the fundic-pyloric border determined by stepwise biopsy of the lesser and greater curvatures of the stomach. *Gastroenterology* 63:584-592, 1972
81. Satoh K, Kihira K, Kimura K: Extension of atrophic gastritis in patients with and without *Helicobacter pylori* infection. *Stomach Intestine* 33:1131-1136, 1998
82. Herrera-Goepfert R. Pathologic features of the gastric mucosa adjacent to primary Malt-Lymphomas. *J Clin Gastroenterol*. 1999
83. Correa P. *Helicobacter pylori* and Gastric Carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (Suppl 1): S37- S43
84. Ota H. Intestinal metaplasia with adherent *Helicobacter pylori*: a hybrid epithelium with gastric and intestinal features. *Hum Pathol*. 1998; 29: 846-50
85. Shiao YH. p53 alteration in gastric precancerous lesions. *Am J Pathol* 1994; 144: 511-7
86. Schafer LW. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia. A population – based study in Rochester Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 444-8
87. BogolometzWV. Pathologic features and mucin histochemistry of primary gastric stump carcinoma associated with gastric cystica polyposa. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 401-10.
88. Ming SC. Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. *Cancer* 1984; 54: 1794-801...
89. Antonioli DA. Precursors of Gastric carcinoma: A critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer. *Hum Pathol*. 1994; 25:994-1005
90. Saraga EP. Gastric dysplasia. A histological follow-up study. *Am J Surg Pathol*. 1987; 11: 788.9
91. Ruge M. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: A multicenter prospective follow-up study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1288-96.
92. Correa, P. Diet and gastric cancer: Nutrition survey in a high risk area. *J Natl Cancer Inst*. 70:673, 1983.
93. Kune GA. Smoking tobacco as an aetiologic factor in gastric carcinoma. *Gastrointest Cancer* 1995; 12: 276-89
94. Franceschi S. Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum. *Dig Dis* 1994; 12: 276-89
95. Sipponen, P. Atrophic gastritis as a premalignant condition. *Ann Med*. 21:287,1989.
96. Filipe MI. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57: 324-9
97. Posner M. Cancer of the upper gastrointestinal tract. 206-215, American Cancer Society. 2002

98. Mochizuki T. Method for histopathological examination of early gastric cancer. In: Murakami T, editor. Early gastric cancer. Gann Monogr Cancer Res, No. 11. Tokio: University of Tokio Press; 1971. p 57-65.
99. Kidokoro T. Frequency of resection, metastasis, and five year survive rate of early gastric carcinoma in a surgical clinic. In: Murakami T, editor. Early gastric cancer. Gann Monogr Cancer Res, No. 11. Tokio: University of Tokio Press; 1971. p 45-9.
100. Lauren P: The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. Acta Pathol Microbiol Scand Sect A 64:31-49, 1965
101. Borrmann R. Geschwulste des Magens und Duodenums. In Henke F. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomia und Histologie. Berlin: Springer; 1926. p 865
102. Jarvi O, Lauren P: On the role of heterotopias in intestinal epithelium in pathogenesis of gastric cancer. Acta Pathol Microbiol Scand Sect A 29:26-44, 1951
103. Ming SC, Bajtai A, Correa P. Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. Cancer 1984; 54: 1794-801.
104. Goldstein NS, Lewin KJ. Gastric epithelial dysplasia and adenoma: historical review and histological criteria for grading. Hum Pathol 1994; 25: 994-1005.
105. Guilford P, Hopkins J, Grady W. E- Cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. Hum Mutat.
106. Guilford P., Hopkins J, Harraway J. E- cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature 1998; 392:402.
107. Quinn CM. Gastritis in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs. Histopathology 1993; 23: 341-8.