



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

HELICOBACTER PYLORI COMO AGENTE CAUSAL DE
CARCINOMA Y LINFOMA GÁSTRICO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

LISSETTE BERENICE LORENZO SALMERÓN

TUTORA:

MTRA. ALBA HORTENSIA HERRERA SPEZIALE



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 mis padres que son los seres más maravillosos de este mundo, gracias por darme la vida, gracias por confiar en mí, por perdonar mis errores y celebrar mis virtudes y triunfos. Esta meta que logre se las debo a ustedes y es para ustedes, que siempre me han brindado su apoyo, su amor, sus regaños y sus consejos. Gracias por enseñarme a vivir el día a día, que la vida no es fácil, pero que se hace más liviana si aprendemos a lidiar con ella y estamos juntos. Gracias por ser los mejores padres del mundo, nunca los defraudaré y siempre estaré con ustedes. Los amo con todo mi corazón.

A mi hermano, que es el que me recuerda que tengo que ser mejor persona y mejor profesionalista para dejarle y brindarle un mejor ejemplo y futuro, te quiero Cris.

A mis abuelos que me dieron y me dan tantas alegrías, pero sobre todo, a ti abuelito Carlos, que aunque ya no estas conmigo siempre me ayudas desde el cielo, te lo prometí y aquí esta, he terminado mi carrera y este logro te lo dedico.

A toda mi familia, por que siempre hemos estado unidos, mejor familia no me pudo tocar, gracias por todo su apoyo.

A la C.D. Yhett Muzule por brindarme su amistad, por confiar en mí, por enseñarme a ser mejor persona y no dejarme caer nunca, por enseñarme que en la vida se viene a trabajar para conseguir lo que uno quiere, gracias doctora por dejarme conocer a esa gran y extraordinaria mujer que es usted, de verdad es un gran ejemplo para mí, tanto profesional como personalmente, doctora la quiero siempre en mi vida; le doy gracias a Dios por haberla puesto en mi camino, doctora mil gracias por todo, mil gracias por su apoyo, pero sobre todo gracias por ser mi amiga, la quiero mucho y siempre contará conmigo: en las buenas, en las malas y en las peores. Siempre estará en mi corazón.

A todos mis amigos que fueron parte fundamental de toda mi carrera, gracias a todos por estar en mi vida, por escucharme y por hacerme pasar momentos muy divertidos y especiales, espero tenerlos siempre en mi vida, todos tienen un lugar en mi corazón. Ana, Sandra y Kenia; mis amigas a lo largo de este viaje, que es la vida, muchas

gracias por sus consejos, gracias por su apoyo, pero sobre todo gracias por brindarme su amistad, por confiar en mí, y hacerme ver que yo puedo confiar en ustedes, se pide a Dios que siempre seamos amigas.

A ti Lore mi gran y mejor amiga. Gracias por llegar a mi vida, por enseñarme el verdadero significado de amistad, gracias por estar conmigo en las buenas y en las malas, gracias por darme tantas alegrías y uno que otro enojo, tú fuiste parte fundamental para que yo pudiera lograr esta meta, sin tu apoyo, sin tu amistad, no hubiera sido lo mismo y ahora a pesar de la distancia, estas presente en mi vida y siempre lo estarás, siempre podrás contar con mi amistad, gracias por todo. Solo se pide a Dios que un día nos vuelva a poner en el mismo camino.

A la gente con la que realicé mi servicio, muchas gracias por su apoyo, pero sobre todo al C.D. Sergio Gómez C. que aparte de ser mi jefe fue y es mi amigo.

A mi tutora Maestra Alba H. Herrera Speziale, muchas gracias doctora por creer en mí y brindarme todo su apoyo en este proyecto, por guiarme y ayudarme a concluir esta meta. De todo corazón mil gracias.

A la C.D. Lila Domínguez Sandoval, gracias doctora por su apoyo en la culminación de esta tesina sin sus buenos consejos y su apoyo no la hubiera terminado. Muchas gracias.

Por último quiero agradecer a la vida y a Dios por permitirme llegar a este momento, gracias por dejarme lograr esto que es mi gran meta, la primera de tantas que tengo en la vida.

No es que tengamos poco tiempo, solo es, que desperdiciamos demasiado.

Índice:

1. Introducción.....	1
2. Origen del nombre: <i>Helicobacter pylori</i>	2
3. Historia.....	2
3.1. Primeras evidencias	2
3.2. Redescubrimiento y caracterización	3
4. Estructura de la bacteria.....	4
5. Infección.....	6
5.1. Vía de infección	6
5.2. Modo de infección de <i>Helicobacter pylori</i>	7
Epidemiología	8
6. Factores de Virulencia del <i>Helicobacter pylori</i>	11
7. Algunas Enfermedades Relacionadas con <i>Helicobacter pylori</i>	18
7.1. <i>Helicobacter pylori</i> y estrés psíquico	18
7.2. <i>Helicobacter pylori</i> y estado nutricional	19
7.3. <i>Helicobacter pylori</i> y anemia	19
7.4. <i>Helicobacter pylori</i> y migraña	21
7.5. <i>Helicobacter pylori</i> como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares	22
8. Principales Enfermedades de <i>Helicobacter pylori</i>	26
8.1. Gastritis	26

8.1.1. Gastritis Aguda.....	26
8.1.2. Gastritis Crónica.....	27
8.1.3. Gastritis Atrófica Metaplásica.....	28
8.1.4. Gastritis por <i>Helicobacter pylori</i>	28
8.2. Enfermedad Ulceropéptica.....	31
8.2.1. Características de una úlcera péptica.....	31
8.2.2. Síntomas.....	32
9. Métodos de diagnóstico para la detección de <i>Helicobacter pylori</i>	35
10. Tratamiento de la infección por <i>Helicobacter pylori</i>	37
11. Carcinoma y Linfoma Gástrico Asociado a <i>Helicobacter pylori</i>	40
11.1. Introducción.....	40
12. Carcinoma Gástrico.....	42
12.1. Definición.....	42
12.2. Etiología.....	42
12.3. Epidemiología.....	43
12.4. Modelo de Carcinogénesis Gástrica.....	45
12.5. <i>Helicobacter pylori</i> y Carcinoma Gástrico.....	46
12.6. Susceptibilidad del huésped a la inflamación que causa <i>Helicobacter pylori</i>	48
12.7. Histopatología.....	48
12.8. Clasificación por etapas TNM.....	51
12.9. Diferencia entre Carcinoma Gástrico Incipiente y Carcinoma Gástrico Avanzado.....	53
12.10. Cuadro Clínico.....	53
12.11. Carcinoma gástrico temprano.....	54
12.12. Diagnóstico.....	55
12.13. Tratamiento.....	57
12.13.1. Resección endoscópica de la mucosa.....	58
12.13.2. Gastrectomía subtotal o total.....	58
12.13.3. Linfadenectomía.....	59
12.13.4. Quimiorradioterapia adyuvante.....	60
12.13.5. Tratamiento multimodal: neoadyuvante paliativo...	60

13. Linfoma Gástrico.....	62
13.1. Etiopatogenia.....	63
13.2. Cuadro Clínico.....	66
13.3. Diagnóstico y Clasificación.....	67
13.3.1. Linfomas gástricos de bajo y alto grado de malignidad	68
13.4. Tratamiento.....	74
13.4.1. Tratamiento erradicador de la infección por <i>Helicobacter pylori</i>.....	75
14.4.2. Tratamiento quirúrgico.....	76
14.4.3. Tratamiento oncológico no quirúrgico.....	76
14. Conclusiones.....	78
15. Referencia Bibliográficas.....	80

1. Introducción.

Helicobacter pylori es una bacteria que afecta el mucus del epitelio estomacal humano. El *Helicobacter pylori* esta presente en el 50 % de la población mundial afectando más a hombres que a mujeres con una relación 2:1. En muchos casos, los sujetos que presentan dicha bacteria nunca llegan a desarrollar algún tipo de síntoma. Esta bacteria vive exclusivamente en el estómago humano, siendo el único organismo conocido que puede subsistir en un ambiente tan extremadamente ácido, coloniza el estómago del hombre y como característica especial es la colonización en forma de parches en la mucosa gástrica, permaneciendo en ella por años o décadas. Es una bacteria espiral (de esta característica morfológica deriva el nombre de *Helicobacter*) y puede "atornillarse" literalmente por sí misma para colonizar el epitelio estomacal (fig. 1).

Las personas infectadas por esta bacteria tienen una inflamación crónica, superficial y difusa que involucra tanto al antro como al fondo gástrico; la asociación de *Helicobacter pylori* con diferentes enfermedades gástricas es altamente significativa.



Fig 1. Vista microscópica de *Helicobacter pylori*.⁶

2. Origen del nombre: *Helicobacter pylori*.

La bacteria fue llamada inicialmente ***Campylobacter pyloridis***, después ***C. pylori*** (al corregirse la gramática latina) y en 1982, después de secuenciar su ADN, se vio que no pertenecía al género *Campylobacter*, y se le reemplazó dentro del género *Helicobacter*. El nombre *pylori* viene del latín *pylorus*, que significa "guardabarrera", y hace referencia al píloro (la apertura circular del estómago que conduce al duodeno).²

3. Historia.

3.1. Primeras evidencias.

En 1875, científicos alemanes descubrieron bacterias espirales en el epitelio del estómago humano. Estas bacterias no podían ser cultivadas, y por consiguiente este descubrimiento se olvidó en aquel momento. En 1892, el investigador italiano Giulio Bizzozero describió una serie de bacterias espirales que vivían en el ambiente ácido del estómago de perros.¹

El profesor Walery Jaworski, de la Universidad de Jagiellonian en Cracovia, investigó sedimentos de lavados gástricos obtenidos de humanos en 1899. Además de unas bacterias alargadas, también encontró bacterias con una característica en forma de espiral, a las cuales llamó *Vibrio rugula*. Este investigador fue el primero en sugerir la participación de esta bacteria en enfermedades gástricas. Aunque este trabajo fue incluido en el *Manual de enfermedades gástricas*, no tuvo mucho impacto, debido a que estaba escrito en polaco.¹

2. Origen del nombre: *Helicobacter pylori*.

La bacteria fue llamada inicialmente *Campylobacter pyloridis*, después *C. pylori* (al corregirse la gramática latina) y en 1982, después de secuenciar su ADN, se vio que no pertenecía al género *Campylobacter*, y se le reemplazó dentro del género *Helicobacter*. El nombre *pylori* viene del latín *pylorus*, que significa "guardabarrera", y hace referencia al píloro (la apertura circular del estómago que conduce al duodeno).²

3. Historia.

3.1. Primeras evidencias.

En 1875, científicos alemanes descubrieron bacterias espirales en el epitelio del estómago humano. Estas bacterias no podían ser cultivadas, y por consiguiente este descubrimiento se olvidó en aquel momento. En 1892, el investigador italiano Giulio Bizzozero describió una serie de bacterias espirales que vivían en el ambiente ácido del estómago de perros.¹

El profesor Walery Jaworski, de la Universidad de Jagiellonian en Cracovia, investigó sedimentos de lavados gástricos obtenidos de humanos en 1899. Además de unas bacterias alargadas, también encontró bacterias con una característica en forma de espiral, a las cuales llamó *Vibrio rugula*. Este investigador fue el primero en sugerir la participación de esta bacteria en enfermedades gástricas. Aunque este trabajo fue incluido en el *Manual de enfermedades gástricas*, no tuvo mucho impacto, debido a que estaba escrito en polaco.¹

3.2. Redescubrimiento y caracterización.

El patólogo Robin Warren a principios de junio de 1979, observó por primera vez a *Helicobacter pylori* en una biopsia gástrica proveniente de un paciente con gastritis crónica activa. Sus observaciones en estudios histopatológicos, continuaron por un par de años, asociando la presencia de esta bacteria con la gastritis. Durante este tiempo hubo intentos de aislar a la bacteria, sin ningún éxito. En 1981, el médico gastroenterólogo Barry Marshall se une a la investigación realizada por Warren confirmando esta asociación (fig.2). La bacteria morfológicamente semejaba a un *Campylobacter*, razón por la cuál fue llamada *Campylobacter pyloridis*, sin embargo fue hasta 1982 que *Helicobacter pylori* fue aislado por primera vez observándose su ADN y crecimiento después de 5 días de incubación, así que en este año se confirma el descubrimiento de *Helicobacter pylori*, siendo aquí cuando Warren y Marshall afirmaron que muchas de las úlceras estomacales y gastritis estaban causadas por la colonización del estómago por esta bacteria, y no por estrés o comida picante, como se sostenía hasta entonces. Finalmente fue en 1984, que se publica en la revista Lancet la asociación de *Helicobacter pylori* con la gastritis crónica y por primera vez se sugirió que la úlcera péptica pudiera ser de etiología infecciosa.³



Fig. 2. Dr. Robin Warren y Dr. Barry Marshall ³

4. Estructura de la bacteria.

Helicobacter pylori es una bacteria gramnegativa, curva espirilada, que mide aproximadamente 3.5 por 0.5 micrómetros, posee múltiples flagelos en uno de sus polos (de 5 a 6) lo que la hace altamente móvil (fig.3). Posee un glucocalix de 40 nm en un grosor que le permite unirse a las microvellosidades de las células epiteliales, dando un aspecto de estar unidas por hilos. Es una bacteria de crecimiento lento, toma de 5 a 7 días para poder apreciar las colonias en medios sólidos, para su crecimiento en el laboratorio se requiere de condiciones de microaerofílica, es decir, requiere oxígeno pero a más bajas concentraciones de las encontradas en la atmósfera (10% de CO₂) y medios artificiales ricos en nutrientes como: peptona triptona, extracto de levadura, glucosa y sales como cloruro de sodio y bisulfito de sodio, complementados con sangre de caballo, suero fetal bovino (SFB) o ambos.³

Su característica bioquímica más sobresaliente es la abundante producción de la enzima ureasa (fig. 4), que cataliza la hidrólisis de la urea en amonio y bióxido de carbono; la producción de amonio es un mecanismo importante para la supervivencia de la bacteria en un ambiente con pH tan bajo como el del jugo gástrico. Usa hidrógeno y metano como fuente de energía. Además es oxidasa y catalasa positiva.⁴

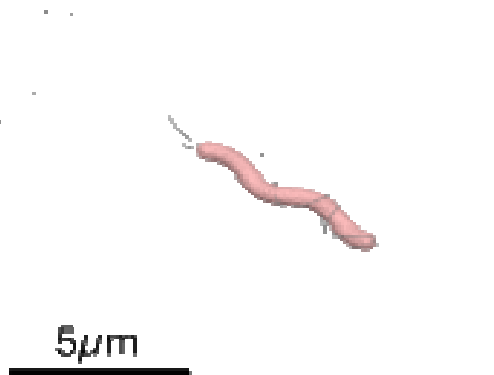


Fig. 3. Estructura de la bacteria *Helicobacter pylori*⁴

Con su flagelo y su forma espiral, la bacteria "taladra" literalmente la capa de mucus del estómago, y después puede quedarse suspendida en la mucosa gástrica o adherirse a células epiteliales. *Helicobacter pylori* produce adhesinas, proteínas que se unen a lípidos asociados a membranas y a carbohidratos.^{5,6}

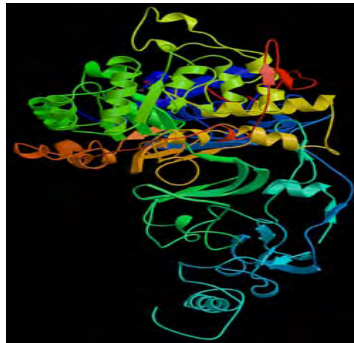


Fig.4. Modelo molecular de la enzima ureasa de *Helicobacter pylori*⁵

5. Infección.

La presencia por *Helicobacter pylori* puede ser sintomática o asintomática (sin efectos detectables en el enfermo); se estima que más del 70% de las personas que presentan esta bacteria son asintomáticas. En ausencia de un tratamiento basado en antibióticos, el *Helicobacter pylori* puede persistir aparentemente durante toda la vida. El sistema inmune humano es incapaz de erradicarla (fig.5).^{3,5}

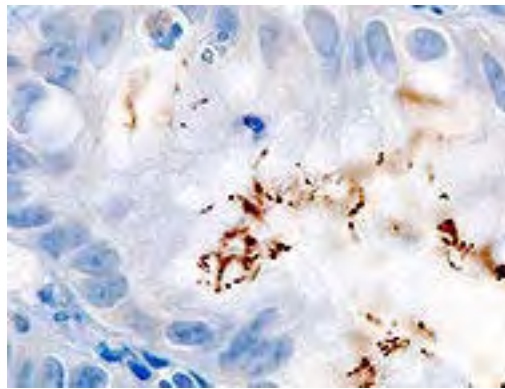


Fig. 5. Tinción inmunohistoquímica de *Helicobacter* procedente de una biopsia estomacal después de un fallido tratamiento.⁵

5.1. Vía de infección

La bacteria ha sido aislada de las heces, de la saliva y de la placa dental de los pacientes infectados, lo cual sugiere una ruta gastro-oral ó fecal-oral como posible vía de transmisión. Otros medios de infección son ingerir agua y alimentos contaminados o incluso el cambio de fluidos de forma oral con una persona contaminada.^{3,10}

5.2. Modo de infección de *Helicobacter pylori* (fig. 6):

1. *Helicobacter pylori* penetra la capa mucosa del estómago y se adhiere a la superficie de la capa mucosa epitelial gástrica.
2. Produce amoníaco a partir de la urea, para neutralizar el ácido gástrico.
3. Migración y proliferación de *Helicobacter pylori* al foco de infección.
4. Se desarrolla la ulceración gástrica con destrucción de la mucosa, inflamación y muerte de las células mucosas.³

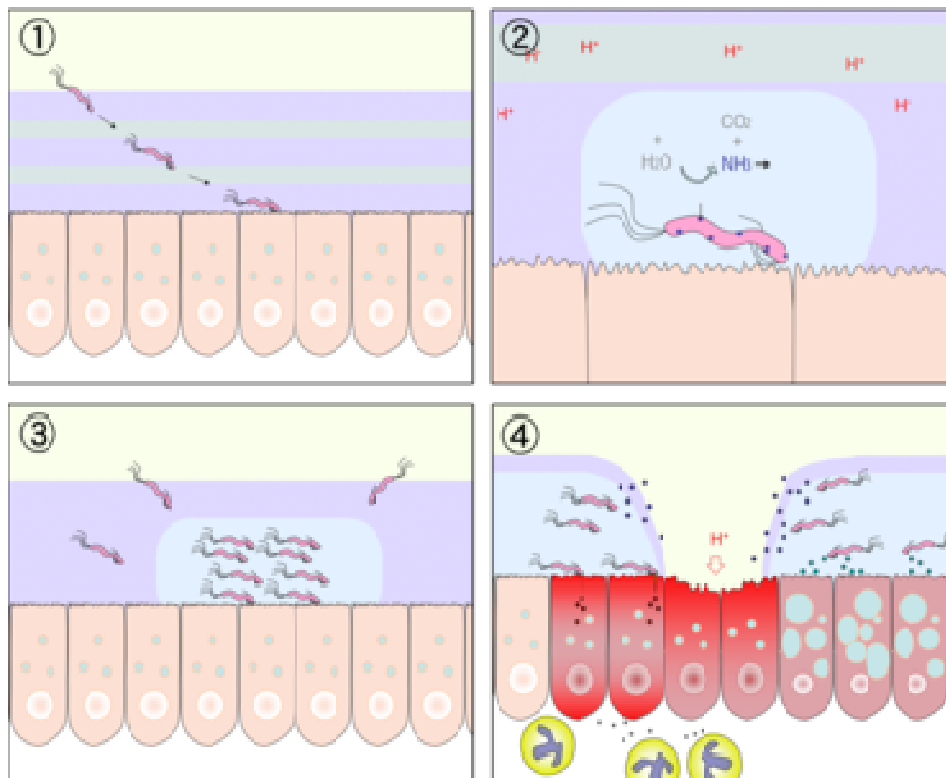


Figura 6. Esquema de Modo de Infección Helicobacter Pylori.³

5.3. Epidemiología.

Los estudios epidemiológicos muestran que *Helicobacter pylori* está presente en la población mundial. Sin embargo, la incidencia de la infección entre países desarrollados y en vías de desarrollo es muy diferente. Por ejemplo, en los Estados Unidos la incidencia anual de infección ocurre entre el 0.5% y el 1% para menores de 10 años y la infección aumenta hasta en un 50% en adultos. Por otro lado, se ha observado que entre el grupo de afroamericanos, hispanos e indios nativos de ese país, la infección por este microorganismo se presenta en edades tempranas y la transmisión intrafamiliar es alta.⁸

Por el contrario, se estima que en los países en vías de desarrollo la mayoría de las personas (el 80% aproximadamente) presenta *Helicobacter pylori* desde los 10 años. Se han investigado factores predisponentes, pero todos tienen como denominador común el bajo nivel económico. El hacinamiento, la vivienda insalubre y el agua contaminada, la promiscuidad y la consanguinidad están involucradas. El residir en comunidades cerradas tales como hogares para pacientes con retardo mental, hospitales de estancia prolongada para enfermos crónicos y orfanatos son otros factores que aumentan la incidencia; en estas circunstancias, el contacto entre individuos es más cercano que el normal y las normas de higiene pueden ser menores. De hecho, se ha insistido en que la infección por *Helicobacter pylori* es un mejor indicador de las carencias (fig. 7).^{8,9}

En países de Latinoamérica como Costa Rica y Brasil se reporta una incidencia anual de 45 enfermos de cáncer gástrico asociado a *Helicobacter pylori* por cada 100 000 habitantes. En algunos países como en México se han observado regiones de mayor riesgo, como las zonas altas del estado de Chiapas donde existen grupos indígenas que presentan una alta incidencia de cáncer gástrico asociado a la bacteria. En un estudio seroepidemiológico

realizado en 2006, se trabajó con un banco de sueros representativos de la población de todos los estados de la República Mexicana (11,605 sueros) procedentes de personas cuya edad fluctuó entre 1 a 90 años. Los resultados muestran que el 20% de los niños de 1 año de edad presentan anticuerpos contra *Helicobacter pylori* y que la seropositividad aumenta hasta un 50 % en los niños de 10 años de edad, lo que indica que la infección por la bacteria en nuestro país se adquiere a edades tempranas. La tasa de seropositividad es aproximadamente del 5% anual durante los primeros 10 años de la vida y aumenta en un 80% en los adultos jóvenes entre los 18 y 20 años de edad.⁹



Fig.7. Incidencia de *Helicobacter pylori* y la edad en que se adquiere en países tercer mundistas⁹

En la actualidad no se conoce un reservorio no humano, lo que hace suponer que la infección es específica para el hombre, aunque se ha documentado la infección experimental por *Helicobacter pylori* en primates, los cuales desarrollan un cuadro clínico de gastritis y úlcera muy parecido a la del humano. Los mecanismos específicos de transmisión de la bacteria siguen sin determinarse, pero por lo común como se había ya mencionado en vías de infección, su amplia distribución se postula que ocurre de persona

a persona, por las vías oral-oral y oro-fecal. La familia del enfermo en la transmisión vertical es probablemente un factor de riesgo importante para perpetuar la infección. Dentro de las consideraciones epidemiológicas se debería de tomar en cuenta el diagnóstico y tratamiento de los miembros de la familia ya que frecuentemente el tratamiento es personal y no se investiga si hay otros miembros de la familia que presenten síntomas similares, lo que repercutiría en la eficacia del tratamiento haciendo difícil de valorar si la infección en un individuo que ha recibido tratamiento se debe a: 1) reinfección por el tipo de cepa que predomina en el grupo familiar (donde puede transmitirse la infección) ó por una cepa externa, o bien, 2) si se trata de recrudescencia de la enfermedad por cepas resistentes al tratamiento antimicrobiano elegido.^{9,10}

6. Factores de Virulencia del *Helicobacter pylori*.

A pesar de la presencia de *Helicobacter pylori* en todo el mundo, no todas las personas que presentan esta bacteria desarrollan una enfermedad como ya se mencionó antes, al parecer el tipo de cepa bacteriana que se encuentra colonizando la mucosa gástrica tiene una función determinante en el desarrollo de la enfermedad. Se han propuesto varios mecanismos de virulencia para *Helicobacter pylori*, uno de ellos es la producción de ureasa. Esta enzima se caracteriza por tener un peso molecular de 550 kDa y está formada por dos subunidades UreA y UreB; es una de las proteínas más abundantes, ya que constituye el 5% del total de proteínas que origina la bacteria. La ureasa hidroliza la urea, ésta necesita que dos iones de níquel (Ni^{2+}) se fijen en su sitio activo reduciendo amonio y bióxido de carbono. El amonio es un agente neutralizante del ácido hidroclorehídrico del estómago, que ocasiona transitoriamente aclorhidria con un pH gástrico neutro. Este proceso permite que *Helicobacter pylori* se mueva rápidamente y atraviese la capa de moco para llegar al epitelio gástrico. Estudios indican que cepas mutantes de *Helicobacter pylori* son incapaces de producir ureasa, pierden la habilidad de colonizar el estómago, lo que sugiere que la producción de ureasa participa en la colonización de la mucosa gástrica y en la sobrevivencia del microorganismo en el pH ácido del estómago. Más aún, la ureasa *per se* y el amonio como producto final del desdoblamiento, tienen una función importante en la inflamación induciendo la respuesta inmune ya que el amonio actúa como un factor quimiotáctico que activa a los monocitos y leucocitos polimorfonucleares para liberar citocina y ocasionar una respuesta inflamatoria localizada con daño del tejido del epitelio gástrico.^{3,17}

Otro factor de virulencia es el lipopolisacárido (LPS) que posee en su antígeno "O" los carbohidratos de Lewis "X" (Le^x) o Lewis "Y" (Le^y) o ambos. Los niveles de expresión de estos antígenos (Le) son diferentes entre cepas

y muestran variación de fase estimulada por un pH ácido en el medio y el tipo de antígeno de Lewis que exprese en la superficie de las células epiteliales y en la superficie de las células sanguíneas. Los genes involucrados en esta variación de fase son dos glucosiltransferasa y un fucosiltransferasa. Los antígenos Lewis son glucoconjugados con diferente número de residuos de fucosa y pueden ser de 4 tipos: Le^a, Le^b, Le^x, Le^y. Los antígenos Lewis tienen una participación dual en la patogénesis; por un lado, producen un mimetismo molecular, que probablemente ayuda a la bacteria a evadir la respuesta inmune en el momento de la colonización en el estómago y con ello favorece su permanencia por tiempo prolongado en el nicho gástrico y por otro lado la inducción de una respuesta autoinmune contra los antígenos Lewis que expresa *Helicobacter pylori* y que son compartidos por las células eucariotas contribuyendo al daño directo o indirecto.^{3,17}

Aproximadamente el 60% de las cepas de *Helicobacter pylori* producen proteínas codificadas por genes (pic^B y cag^E) localizados en una isla de patogenicidad denominada *cag* (PAI-*cag*). Estos genes se encuentran involucrados con la respuesta inflamatoria, favoreciendo la inducción de la interleucina-8 la cuál es un potente mediador inflamatorio que recluta y activa neutrófilos. Esta isla tiene un tamaño aproximado de 40kb, con alrededor de 40 genes.^{3,17}

La PAI-*cag* puede estar organizada de forma diferente dependiendo de la cepa que se estudie. Sin embargo la variabilidad existente entre las cepas de *Helicobacter pylori* no sólo está dada por la organización de PAI-*cag*, sino por otras regiones en el cromosoma.^{3,17}

Otro factor de virulencia importante es una proteína de membrana externa denominada Proteína Asociada a la Citotoxina (CagA), la cual es codificada por el gen *cagA* que se encuentra localizado en el extremo 3' de PAI-*cag*, esta proteína tiene un peso molecular que varía entre 120 y 140 kDa, es

altamente inmunogénica y cuya función se desconoce. Sin embargo, la detección de anticuerpos contra CagA de *Helicobacter pylori* está bien documentada. Cover y col., realizaron los primeros estudios donde detectaron niveles elevados de anticuerpos IgG por ELISA contra CagA en pacientes con úlcera duodenal en un 85.5%, con úlcera gástrica en un 76% y con dispepsia no ulcerosa en un 56.4%, con una diferencia estadísticamente significativa de pacientes menor que 0.001 para pacientes infectados con cepas CagA⁺ y úlcera péptica por lo que propusieron la expresión del gen cagA como un marcador de virulencia. En pacientes infectados con cepas que expresan la proteína CagA, se aprecia una asociación en el desarrollo de gastritis activa crónica, gastritis atrófica, úlcera péptica y aumenta el riesgo para desarrollar carcinoma o linfoma gástrico. Las infecciones con cepas que carecen de la expresión de esta proteína se han asociado con patologías menos graves.^{3,7}

La producción de una citotoxina vacuolizante (VacA) es, sin lugar a dudas, otro factor de virulencia importante de *Helicobacter pylori*. VacA es responsable de la formación *in vivo* de vacuolas en células del epitelio gástrico, así como en diferentes líneas celulares *in vitro*. La administración oral de la citotoxina a ratones lactantes es capaz de producir degeneración de la mucosa gástrica.^{3,17}

La citotoxina vacuolizante está codificada por el gen vacA que es constitutivo y se encuentra en una sola copia en el cromosoma *Helicobacter pylori*. En 1994 se realizaron los primeros estudios de secuenciación completa del gen vacA en la cepa de *Helicobacter pylori* (60190 tox⁺) y en la cepa 85-203 (tox⁻). Con base en sus secuencias en la región media del gen, las cepas se clasificaron en dos familias de alelos; alelo tipo m¹ (para cepas con actividad citotóxica) y alelo tipo m² (para cepas sin actividad citotóxica). El análisis de secuencias de la región secuencia señal del gen vacA muestra

diferencias importantes entre las cepas tox^+ y tox^- , clasificando a las cepas en tres familias de alelos; alelo tipo s^{1a} , tipo s^{1b} y s^2 .^{3,17}

En 1995 Atherton y cols. realizaron la caracterización del gen *vacA* de 59 cepas de *Helicobacter pylori*, aisladas de pacientes con úlcera péptica, gastritis y asintomáticos en los Estados Unidos, reportando que los pacientes presentaron cepas con los genotipos s^{1a}/m^1 , s^{1a}/m^2 , s^{1b}/m^1 , s^{1b}/m^2 y s^2/m^2 . Las cepas con genotipo s^{1a}/m^1 son las que presentan mayor actividad citotóxica en ensayo de cultivo de células HeLa (línea celular de cáncer cervicouterino humano); las cepas con genotipo s^{1b}/m^1 , s^{1a}/m^2 y s^{1b}/m^2 presentan una actividad media; mientras las cepas con el genotipo s^2/m^2 no presentan actividad citotóxica. Reportaron además que las cepas s^{1a}/m^1 se aislaron con mayor frecuencia en pacientes con úlcera péptica, que las cepas tipo s^{1b}/m^1 se encontraron fundamentalmente en muestra de pacientes con gastritis; mientras que las cepas s^2/m^2 se aislaron en mayor número de pacientes asintomáticos.⁷

Atherton y cols. Señalaron que el tipo de secuencia señal del gen *vacA* es responsable del grado de inflamación (infiltración de neutrófilos y de linfocitos) en mucosa gástrica y la región media del gen es responsable del daño en el tejido epitelial (degeneración epitelial, depleción de moco y erosiones microscópicas en el tejido) y que son las cepas tipo s^{1a} , las que se asocian a mayor infiltrado celular en comparación de las cepas tipo s^{1b} y s^2 , las cepas con región media tipo m^1 se asocian con mayor daño a tejido que las cepas tipo m^2 . Está bien documentado que los genotipos de *vacA* son buenos predictores de enfermedad ulcerosa, en un estudio realizado con úlcera duodenal tuvieron cepas tipo s^1 , donde los pacientes infectados con cepas tipo s^{1a} de *vacA* presentaron mayor probabilidad de desarrollar úlcera péptica que pacientes con cepas tipo s^{1b} y mucho menos probable cuando presentaron cepas tipo s^2 , las que se aíslan en mayor frecuencia de pacientes asintomáticos. La distinción entre cepas tipo s^{1a} y tipo s^{1b} puede

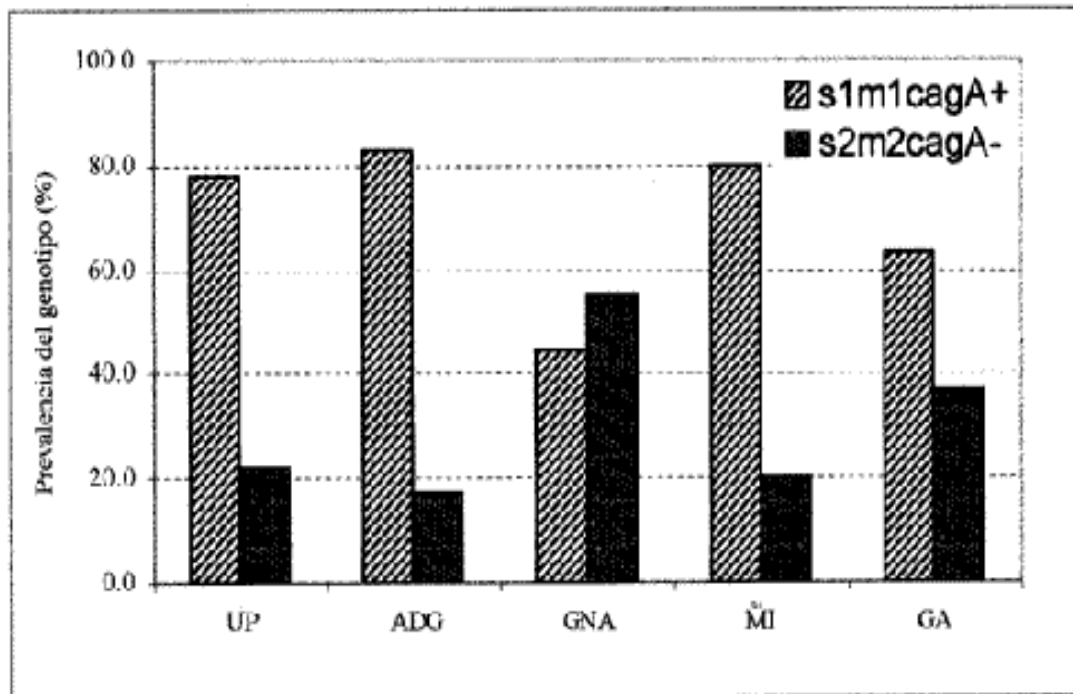
ser principalmente académica: ya que en términos prácticos todas las cepas tipo s¹ son potencialmente ulcerogénicas.^{3,7,17}

Un estudio realizado en México (2007) muestra que el 60% de los pacientes mexicanos presentan infección múltiple con cepas de *Helicobacter pylori* con diferentes alelos de *vacA*, sugiriendo que la infección múltiple en la población estudiada es común. En este mismo estudio se reportó la distribución de los genotipos *vacA*, refiriendo que el genotipo secuencia señal s^{1b} de *Helicobacter pylori* esta presente en el 80% de los pacientes estudiados, el genotipo s² en el 45% de éstos y el genotipo s^{1a} en el 10%, además se detectó en estos pacientes el genotipo s²/m¹.³

Se han reportado tres mecanismos de acción de la citotoxina vacuolizante. (I) La formación de grandes vacuolas en el citoplasma de las células epiteliales, que se originan a nivel perinuclear hasta llenar completamente el citosol de la célula lo que origina su muerte. (II) Otro mecanismo de acción independiente de la formación de vacuolas de VacA es el aumento en la permeabilidad de las células polarizadas *in vitro* al paso de la moléculas de bajo peso molecular, un fenómeno que, al parecer, aumenta el flujo de nutrimentos del interior de la célula hacia la submucosa favoreciendo la sobrevivencia de *Helicobacter pylori*. (III) Otro mecanismo que se le ha atribuido a la citotoxina es la formación de canales a través de la capa de lípidos de la membrana celular. Ciertos estudios muestran que la citotoxina se activa por un pH ácido, formando canales selectivos de baja conductividad de aniones y dependientes del voltaje. El aumento de la conductividad de iones en las membranas endosomales activa la ATPasa V electrogénica favoreciendo el flujo de H⁺ y Cl⁻ del citosol al lumen del endosoma, ocasionando cambios osmóticos que aumentan la entrada de agua y por consiguiente, un hinchamiento del comportamiento endosomal.³

Además de estos factores de virulencia que participan claramente en el desarrollo de enfermedad, *Helicobacter pylori* cuenta con otros mecanismos por los cuales produce daño directo al tejido gástrico como son: la producción de una proteína de 150kDa que favorece la adherencia de neutrófilos a células endoteliales. La inhibición de la respuesta secretora de moco por las células productoras de moco. Produce fosfolipasas tipo A² y C que rompen la capa protectora rica en fosfolípidos de las membranas apicales de las células de moco. Produce una mucinasa muy parecida a la de *Vibrio cholerae* que probablemente este involucrada con la ruptura de la mucosa gástrica. *Helicobacter pylori* induce la síntesis de radicales libres (especies oxígeno reactivo). Induce la muerte celular programada (apoptosis), produce superóxido dismutasa, catalasa y proteínas de choque térmico.^{3,17}

Con todos estos mecanismos de *Helicobacter pylori* con que cuenta, como son factores de virulencia y producción de diversas enzimas, el papel de la bacteria en las diferentes enfermedades gástricas en la actualidad no tiene dudas. Sin embargo, la historia de la infección por *Helicobacter pylori* sugiere ser diferente en países desarrollados, con respecto a los países en vías de desarrollo, ya que está documentado que los factores de riesgo como el nivel socioeconómico, las prácticas de higiene, el hacinamiento, el tabaquismo, el consumo alto de sal en la dieta, el consumo de alcohol entre otros, así como también, factores del huésped como la predisposición genética, el tipo complejo mayor histocompatibilidad y el tipo de antígeno Lewis etc., influyen en la infección y determinan el desarrollo de la enfermedad (fig.8).³



GNA: Gastritis No-Atr6fica; GA: gastritis atr6fica; MI: Metaplasia intestinal;
 ADG: Adenocarcinoma g6strico; UP: Ulcera p6ptica

Fig. 8. Frecuencia de cepas con genotipos citot6xicos (*vacAs1m1cagA+*) y no citot6xicos (*VacA s2m2cagA-*) en las diferentes patologías.

GNA: Gastritis No-Atr6fica; GA: Gastritis atr6fica; MI: Metaplasia intestinal;
 ADG: Adenocarcinoma g6strico; UP: Ulcera p6ptica.³

7. Algunas Enfermedades Relacionadas con *Helicobacter pylori*.

7.1. *Helicobacter pylori* y estrés psíquico.

Existen pocas evidencias empíricas sobre una posible relación del estrés psíquico y la contaminación por *Helicobacter pylori*, y estas se encuentran limitadas a estudios del estrés psicológico en pacientes de gastroenterología. En sujetos con dispepsia no diagnosticada, en los deprimidos y ansiosos se detecta una menor infección con *Helicobacter pylori*. En pacientes afectados de úlcera péptica, mientras más elevados son los títulos de anticuerpos anti-*Helicobacter pylori*, menos ansiedad se detecta. Para no ignorar todos los estudios anteriores a la detección del *Helicobacter pylori* como agente causal de la úlcera péptica se ha propuesto que la contaminación con *Helicobacter pylori* y el estrés psíquico promueven la patogénesis de la úlcera por vías patofisiológicas que son mayormente aditivas y por lo tanto independientes y complementarias más que sinérgicas.⁷

Las relaciones entre muchos de los factores clásicos contribuyentes a la aparición de úlceras pépticas y la contaminación por *Helicobacter pylori* han sido estudiadas y no se ha encontrado relación para el consumo de alcohol, tabaco, antiinflamatorios no esteroideos o grupo sanguíneo O en poblaciones sin úlcera. Sin embargo, el estrés puede facilitar la evolución de la infección por *Helicobacter pylori* hacia una úlcera a causa de la hiperclorhidria gástrica, el estrés puede reducir las defensas de la mucosa del estómago a la invasión por *Helicobacter pylori* mediante factores contribuyentes como el hábito de fumar, o incluso la hiperclorhidria gástrica inducida por el estrés puede promover la colonización del duodeno por *Helicobacter pylori* mediante la neutralización del efecto inhibitorio de la bilis.⁷

7.2. *Helicobacter pylori* y estado nutricional.

En estudios con escolares escoceses e italianos en 2005, se detectó una mayor infección con *Helicobacter pylori* en los niños con una baja estatura y reducido peso corporal y en niños franceses que se examinaron a causa de su baja estatura se detectó el 55 % de positividad para *Helicobacter pylori*. Otros estudios informan sobre la ausencia de asociación y hasta el presente el vínculo no se encuentra completamente establecido.⁷

7.3. *Helicobacter pylori* y anemia.

El *Helicobacter pylori* se propone en la actualidad como agente causal del desarrollo de la deficiencia de vitamina B₁₂ en el adulto. La sola erradicación de esta bacteria es capaz de corregir los niveles de vitamina B₁₂ y la anemia.⁷

En 2002, *Brieva y otros* del Servicio de Neurología del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, España, describieron el caso de una paciente con manifestaciones patológicas del sistema nervioso central y periférico debido a una deficiencia de vitamina B₁₂. Los motivos de consulta de la señora de 54 años fueron parestesia y debilidad en miembros inferiores, las cuales habían sido progresivas en los últimos 2 años y se presentaban conjuntamente con hipoestesia, hipoparestesia, hipereflexia distal, marcha atáxico-espástica y signo de Romberg positivo. Los estudios neurológicos fueron compatibles con una polineuropatía motora desmielinizante. La prueba de Shilling mostró un déficit en la absorción de vitamina B₁₂ que se corrigió con la administración de factor intrínseco. La gastroscopia reveló una gastritis atrófica. Se encontró una contaminación masiva con *Helicobacter pylori* y *Giardia lamblia*. El solo tratamiento con antibióticos anti- *Helicobacter pylori* produjo una total remisión de este cuadro clínico.⁷

Como una de las manifestaciones no gastrointestinales de la infección por *Helicobacter pylori* ha sido referida la anemia ferropénica. En 2794 adultos daneses, los niveles de ferritina sérica se encontraron reducidos en personas con títulos elevados de anticuerpos anti- *Helicobacter pylori*. La curación de la infección por *Helicobacter pylori* se encuentra asociada con la regresión de la dependencia del hierro y la recuperación de la anemia ferropénica. El tratamiento de erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* mejora la anemia aún en pacientes que no reciben terapia de hierro.⁷

En el 2000, *Diez-Ewald y col.* encontraron 54 % de prevalencia de anemia, 28 % de valores bajos de hierro sérico, 20 % de niveles bajos de ferritina y 91 % de deficiencia de ácido fólico y vitamina B₁₂ en 406 indios Bari de Venezuela. Una dieta inadecuada y una elevada contaminación con *Helicobacter pylori* fueron los hallazgos adicionales de este estudio.⁷

La mayor parte de los estudios publicados indican, sin embargo, que los pacientes de anemia perniciosa están contaminados con *Helicobacter pylori* menos frecuentemente que sus controles pareados. A pesar de ello, la contaminación por *Helicobacter pylori* pudiese estar presente mucho antes de la instauración de la anemia perniciosa. Por ello son necesarios estudios prospectivos sobre la infestación con *Helicobacter pylori* en el estadio de gastritis atrófica preanemia perniciosa.⁷

Una interesante correlación entre la autoinmunidad y la infección ha sido informada en pacientes afectados de macroglo-bulinemia de Waldestrom con úlcera gástrica y autoanticuerpos de células parietales, en los cuales la infección estaba causada por el *Helicobacter pylori*.⁷

La proliferación inflamatoria y miofibroblástica del estómago (IMP) es una entidad extremadamente rara que se menciona sólo en reportes de casos de revistas internacionales. En el noveno caso pediátrico anunciado en la

literatura internacional, se repite los síntomas de dolor abdominal, hemorragias del aparato gastrointestinal superior y engrosamiento de las paredes del estómago, ulceraciones de la superficie luminal y anemia ferropénica. En este caso se encontró una infestación masiva por *Helicobacter pylori*.^{7,11}

7.4. *Helicobacter pylori* y migraña

Las primeras indicaciones sobre una posible relación entre dolor abdominal recurrente y migraña fueron informadas en 1995. En esta observación inicial, los vínculos con la infección por *Helicobacter pylori* no fueron demostrados.⁷

La migraña ha sido asociada con desórdenes del tono vascular. El *Helicobacter pylori* ha sido asociado con típicos desórdenes funcionales vasculares, tales como el fenómeno de Raynaud. La infección por *Helicobacter pylori* se diagnostica frecuentemente en sujetos con migraña y la erradicación de la infección genera una reducción considerable de la frecuencia de los ataques; la reducción de las sustancias vasoactivas producidas durante la infección se postula que sea el factor patogénico. Los pacientes afectados de infartos miocárdicos y coronariopatías refieren tener más ataques febriles previos al ataque miocárdico y la frecuencia de migraña y prevalencia de anticuerpos anti- *Helicobacter pylori* en ellos es también significativamente superior cuando se les compara con controles pareados sanos.⁷

7.5. *Helicobacter pylori* como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

La infección por *Helicobacter pylori* ha sido asociada con un riesgo, hasta 2 veces mayor de padecer enfermedades cardiovasculares. La asociación es independiente de otros factores, como hábito de fumar, hipertensión arterial e hiperlipidemias. A pesar de informes contradictorios, la infección por *Helicobacter pylori* ha sido relacionada en estudios prospectivos, con el infarto del miocardio y con la enfermedad coronaria. En diabéticos, la presencia de *Helicobacter pylori* en el aparato gastrointestinal se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.¹²

Una de las hipótesis se centra en la modificación del metabolismo lipídico. En un estudio de casos y controles en Finlandia se detectó una asociación entre la presencia de *Helicobacter pylori* y una concentración elevada de triglicéridos en suero y una menor concentración de HDL-colesterol. La infección crónica por *Helicobacter pylori*, acompañada de inflamación persistente de la mucosa gástrica, incrementa la concentración de proteínas de fase aguda, como fibrinógeno y ácido siálico, los cuales son predictores de la enfermedad coronaria.¹²

Una interesante hipótesis con la vinculación a la deficiencia de vitaminas del complejo B, propone a los elevados niveles de homocisteína como factor generador del elevado riesgo prematuro de arteriosclerosis y trombosis venosa. En estudios en animales se ha demostrado el daño epitelial generado por la homocisteína. La homocisteína inhibe la secreción de óxido nítrico por las células endoteliales y esta acción facilita la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. La homocisteína puede además alterar el balance entre agentes favorecedores e inhibidores de la coagulación sanguínea. Existen informes de hiperhomocisteinemia en adultos (asiáticos y caucásicos) con enfermedad coronaria y que no tenían otras características

de la homocistinuria homocigótica. Una fuerte correlación ha sido encontrada entre la baja ingestión o bajos niveles plasmáticos de vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico. La deficiencia de estas vitaminas se acompaña de hiperhomocisteinemia y sus niveles regresan a la normalidad con la suplementación vitamínica. A causa de la diferenciada participación de estas vitaminas en los pasos de remetilación y transulfuración de la homocisteína, los niveles inadecuados de ácido fólico y vitamina B₁₂ conducen generalmente a niveles elevados de homocisteína en ayunas o después de la sobrecarga con metionina respectivamente.¹²

Una infestación con *Helicobacter pylori* durante un tiempo muy prolongado es capaz de generar afectaciones del crecimiento en niños por modificaciones gástricas que desembocan en una absorción deteriorada de nutrientes. Los pacientes infectados con *Helicobacter pylori* sufren además de una absorción disminuida de ácido fólico y cobalamina, la cual puede generar incluso las manifestaciones polineuropáticas de la deficiencia de vitamina B₁₂ por la infestación con *Helicobacter pylori* asociada a giardiasis. Por lo tanto, hipotéticamente, la infestación con *Helicobacter pylori* es capaz de generar una deficiencia nutricional de esas vitaminas y predisponer a la acumulación de homocisteína. Ya que la infestación con *Helicobacter pylori* generalmente ocurre en la infancia y persiste durante un tiempo muy prolongado, un estado subclínico de deficiencia de estas vitaminas puede permanecer silente durante un tiempo prolongado y condicionar así el desarrollo de la arteriosclerosis.¹²

Los fenómenos de inflamación crónica se encuentran posiblemente relacionados etiológicamente con la arteriosclerosis, aunque las evidencias son equívocas. En las placas arterioscleróticas de los vasos sanguíneos no se detecta al *Helicobacter pylori*. En muestras de suero de 880 adultos varones que participaron en la encuesta de salud del Norte de Finlandia en 2007 se analizó la contaminación por *Helicobacter pylori* por métodos

serológicos. El 52 % mostró resultados positivos. Las concentraciones séricas de colesterol fueron significativamente superiores en hombres infectados por *Helicobacter pylori*. Esta asociación continuó siendo positiva después de ajustar los valores por edad, índice de masa corporal y clase social. Estos resultados soportan la hipótesis de que las infecciones crónicas modifican el perfil lipídico favoreciendo el desarrollo de la arteriosclerosis, aunque el agente infeccioso no se aísla directamente del órgano afectado. La infección crónica puede además agravar el desarrollo de placas de ateromas ya en existencia aumentando la activación de las células T, como una respuesta inflamatoria adicional que puede participar en la desestabilización de la íntima de las arterias, resultando en la ruptura de las placas y la precipitación de los síndromes isquémicos agudos y el resultante engrosamiento de la íntima. Una deficiencia de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y especialmente el ácido gamma linolénico, dihomo-gamma linolénico, araquidónico y eicosapentaenoico pueden ser factores responsables de la úlcera duodenal. Pacientes afectados de úlceras duodenales activas tienen bajas concentraciones de estos ácidos grasos en la fracción de los fosfolípidos del plasma, la cual regresa a valores normales después del tratamiento con bloqueadores de la bomba de protones.¹²

Adicionalmente, estos PUFAs tienen la habilidad de inhibir el crecimiento del *Helicobacter pylori*, suprimir la producción de ácido por el estómago y tanto en animales de experimentación como en el hombre, tienen la facultad de curar las úlceras y proteger a la mucosa gástrica del daño que puede generar la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos. Como adicionalmente son conocidos por su capacidad para reducir los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, se encuentran indicados en el tratamiento ulceroso.¹²

Es un tema actual desde hace varios años el hecho de que la exposición al *Helicobacter pylori*, la *Clamidia pneumoniae* y el Citomegalovirus puede

conducir a un elevado riesgo de manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria mediada por procesos autoinmunes.¹²

8. Principales Enfermedades de *Helicobacter pylori*.

8.1. Gastritis.

La gastritis se define como aquella condición de la mucosa gástrica que se caracteriza por inflamación y cuyo agente etiológico más común es *Helicobacter pylori*, aunque también puede ser causada por otros agentes infecciosos, reacciones de hipersensibilidad, alergia, etc. Un aspecto clínico importante es distinguirla de la gastropatía, trastorno en el que hay daño epitelial y endotelial con regeneración pero sin inflamación, como la congestiva por hipertensión portal y otras.^{13,15}

La clasificación más reciente de la gastritis es el sistema de Sydney, que se revisó y actualizó en 2004. Esta clasificación establece una división histológica y una endoscópica, ambas basadas en características topográficas, morfológicas y etiológicas. Desde el punto de vista nosológico, las divide en *gastritis aguda, crónica y grupos especiales*.^{13,15}

8.1.1. Gastritis Aguda.

* Gastritis erosiva y hemorrágica.

Las erosiones son lesiones superficiales de la mucosa, no penetran en la capa muscular de la mucosa y miden menos de 5mm de diámetro. La causa de la gastritis erosiva y hemorrágica aguda es una lesión epitelial producida por:

- Hipoxia.
- Lesión directa de fármacos otros agentes lesivos (antiinflamatorios no esteroideos, etanol).
- Reducción del flujo sanguíneo (estrés, traumatismos, quemaduras, agentes físicos o sepsis).

- Infección por *Helicobacter pylori* al que se vincula con gastritis, úlceras duodenales y gástricas y cáncer gástrico.^{13,15}

Clínicamente los pacientes con gastritis aguda pueden manifestar síntomas durante días a semanas que incluyen dolor epigástrico, náusea, vómito y hemorragia de tubo digestivo alto. Algunos episodios están relacionados con la ingestión de alimentos en exceso o alcohol y en otras ocasiones la causa no es evidente. Otras veces puede ser asintomática o encontrarse en el estudio para detectar anemia.¹⁵

Desde una perspectiva endoscópica hay tres tipos de gastritis:

- *Tipo 1.* Se caracteriza por edema generalizado de la mucosa, el antro es estrecho y la mucosa tiene una apariencia aterciopelada sin erosiones.
- *Tipo 2.* Hemorrágico, se caracteriza por pliegues engrosados, disminución de la distensibilidad, puntos de hemorragia y erosiones.
- *Tipo 3.* Ulceroso, caracterizado por erosiones extensas o úlceras acompañadas de hemorragia.¹⁵

Desde el punto de vista histológico no hay una buena correlación con los hallazgos endoscópicos. Puede haber lesiones epiteliales, regeneración e inflamación mínima.¹⁵

8.1.2. Gastritis Crónica.

La gastritis crónica se define como una inflamación crónica del estómago caracterizada por un infiltrado difuso con linfocitos y plasmocitos que se extienden a la lámina propia y el epitelio sin células atípicas. La atrofia se define como la desaparición de las glándulas normales en algún área del estómago. De esta manera la gastritis crónica puede ser *no atrófica* y *atrófica*.¹⁵

8.1.3. Gastritis Atrófica Metaplásica.

En general, la gastritis atrófica metaplásica es asintomática. Presenta síntomas en caso de complicaciones, como deficiencia de vitamina B₁₂ o bien cáncer gástrico secundario. Los tipos principales de gastritis atrófica metaplásica son el autoinmunitario y el ambiental o no autoinmunitario, este relacionado ampliamente con *Helicobacter pylori*.¹⁵

8.1.4. Gastritis por *Helicobacter pylori*.

Helicobacter pylori es la causa más importante de gastritis crónica no autoinmunitaria. En cuanto al cuadro clínico y el diagnóstico, puede haber síntomas típicos o de certeza sólo si está readicionada con enfermedad ulcerosa. Pero los síntomas pueden ser de dispepsia no ulcerosa o bien es posible que curse asintomática en un 80 a 90% de los casos.¹⁵

Los pacientes con alta secreción de ácido tienen gastritis predominantemente de antro, con predisposición a las úlceras duodenales. Los que tienen baja secreción de ácido suelen tener gastritis del cuerpo gástrico, con predisposición a úlcera gástrica y en raras ocasiones puede iniciarse una secuencia de fenómenos que resulta en **cáncer gástrico**. La infección por *Helicobacter pylori* induce a la formación de tejido linfoide vinculado con la mucosa (MALT *mucosa-associated lymphoid tissue*), que es un linfoma maligno.^{15, 16}

En la endoscopia la mucosa del antro (fig.9) puede ser eritematosa y nodular, o bien observarse una úlcera gástrica, carcinoma gástrico y linfoma gástrico. También se pueden encontrar en el duodeno eritema, erosiones o úlcera y en la imagen histológica se pueden observar múltiples *Helicobacter pylori* (fig.10). Los pacientes con gastritis predominantemente antral tienen

mayor predisposición a las úlceras duodenales. Los pacientes con gastritis predominantemente corporal tienen más úlceras gástricas, atrofia gástrica, metaplasia intestinal y cáncer gástrico.^{15,16}



Fig. 9. En la imagen se observa el aspecto de la mucosa del estómago cuando se realiza una endoscopia digestiva en un paciente con gastritis antral asociada a *Helicobacter pylori*.¹⁵

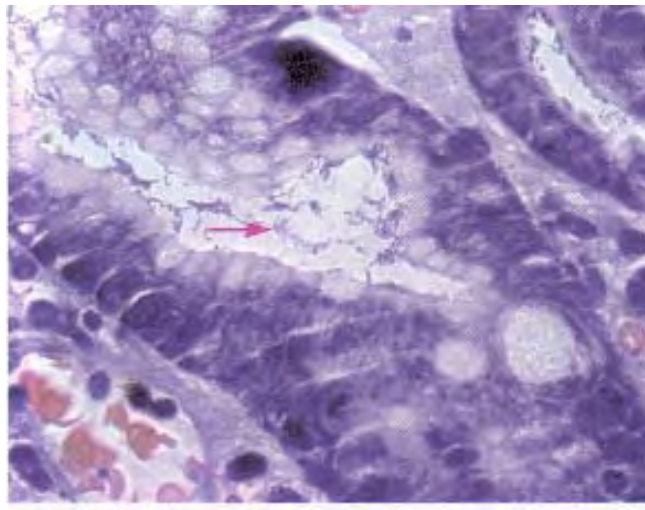


Fig.10. Mucosa gástrica antral con abundantes *Hp* que se observan de color azul intenso.¹⁵

La gastritis por *Helicobacter pylori* (fig.12) se caracteriza por tener múltiples de estas bacterias, inflamación superficial crónica, infiltración de leucocitos, células plasmáticas, macrófagos y eosinófilos (fig.11). En ocasiones esta inflamación crónica se acompaña de inflamación aguda con infiltración de neutrófilos. De igual manera, a menudo se observan folículos linfoides que son agregados de linfocitos con un centro germinal de células mononucleares pálidas patognómicas de gastritis por *Helicobacter pylori*.¹⁵

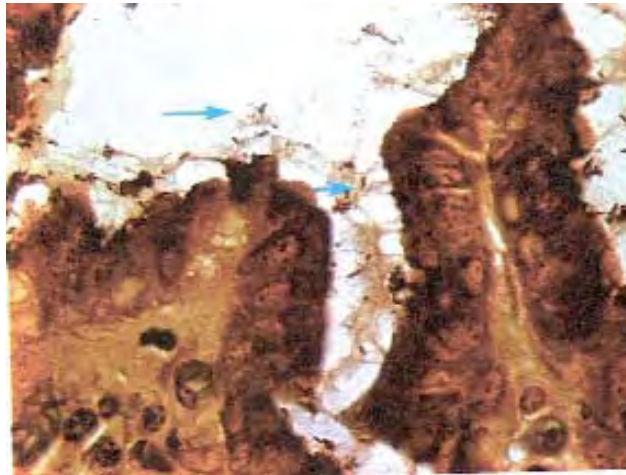


Fig. 11. Tinción argénica que muestra múltiples *Hp* (flecha), inflamación crónica y macrófagos.¹⁵

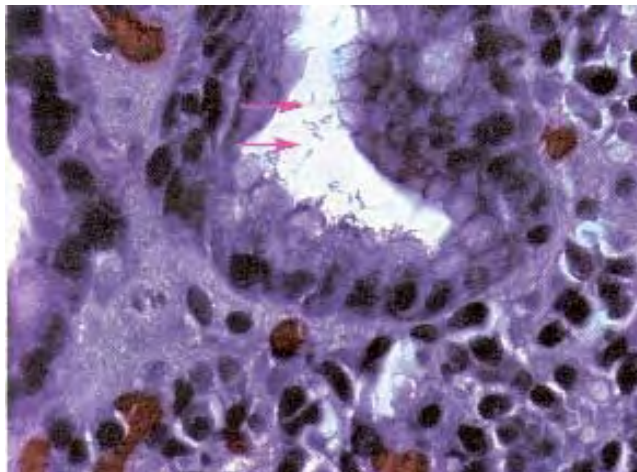


Fig.12. Mucosa gástrica con gastritis por *Helicobacter pylori* (flechas).¹⁵

8.2. Enfermedad Ulceropéptica.

Las úlceras pépticas se definen como defectos de la mucosa gastrointestinal que se extienden por la lámina muscular de la mucosa y que persisten como consecuencia de la actividad acidopéptica del jugo gástrico. Desde 1980 se revolucionó el conocimiento acerca de los mecanismos de las úlceras pépticas. Hay pruebas de que la úlcera péptica ocurre primordialmente en dos formas: la que se relaciona con *Helicobacter pylori* y la vinculada al consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).^{15,20}

8.2.1. Características de una úlcera péptica.

Una úlcera o *ulcus* es una lesión de la piel o membrana mucosa, crateriforme (con forma de un cráter, al perderse parte del tejido), y con escasa o nula tendencia a la cicatrización. Una úlcera péptica es aquella que afecta la mucosa que recubre el estómago o el duodeno (la primera parte del intestino delgado). Las úlceras pueden afectar tanto a las mujeres como a los hombres, sin importar su edad.^{15,20}

Una **úlcera péptica** es una lesión erosiva crónica del revestimiento del estómago o del duodeno, que es el principio del intestino delgado. Las úlceras pépticas son comunes: uno de cada 10 estadounidenses contrae una úlcera en algún momento de su vida. Una causa de la úlcera péptica es una infección bacteriana, pero algunas úlceras son causadas por el uso prolongado de agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como la aspirina (ácido acetilsalicílico) y el ibuprofeno. En contadas ocasiones, tumores cancerosos del estómago o del páncreas pueden causar úlceras. Las úlceras pépticas no son causadas por salsas, alimentos ácidos o muy condimentados pero sí son agravadas por ellos, lo mismo ocurre con el estrés (estrés negativo), no es factor etiológico (causante) pero sí predisponente (al producir un descenso del sistema inmune) y agravante.

Aún cuando anteriormente se pensaba que la comida picante o muy condimentada, el ácido y las tensiones eran las causas principales de las úlceras, ahora se sabe que las úlceras son causadas por la bacteria *Helicobacter pylori*. Las medicinas que reducen el ácido en el estómago pueden ayudar a que la persona se sienta mejor, pero el dolor puede volver a presentarse. Dado que muchas de las úlceras son causadas por esta infección bacteriana, se pueden curar de forma permanente con la ayuda de antibióticos adecuados.^{15,20}

Helicobacter pylori debilita el revestimiento mucoso que protege el estómago y el duodeno, lo cual permite que el ácido afecte la superficie sensible que se halla por debajo de dicho revestimiento. Por efecto tanto del ácido como de las bacterias, esa superficie delicada se irrita y se forma una llaga o úlcera.^{15,20}

Helicobacter pylori puede sobrevivir en el ácido del estómago porque segrega enzimas que lo neutralizan. Este mecanismo permite que *Helicobacter pylori* se abra paso hasta la zona "segura", o sea, el revestimiento mucoso protector. Una vez que llega allí, la forma de espiral que tiene la bacteria le ayuda a perforar dicho revestimiento para así formar a la úlcera.^{3,15}

8.2.2. Síntomas.

Incomodidad abdominal es el síntoma más común. Generalmente, la incomodidad de la úlcera:

- Es de carácter sordo y persistente.
- Se suele encontrar asociada a dolores y ardores gástricos (estomacales).
- Aparece y desaparece durante varios días o semanas.

- Se presenta entre dos y tres horas después de comer.
- Se presenta en mitad de la noche (o cuando el estómago está vacío).
- Se mitiga ingiriendo alimentos.
- Se mitiga ingiriendo medicamentos antiácidos.^{15,20}

Puede haber otros síntomas como:

- pérdida de peso
- anemia (o, mejor dicho, palidez de la piel)
- pérdida del apetito
- distensión del abdomen
- eructos
- náuseas
- vómitos
- reflujo esofágico (acidez en la garganta)
- melenas deposiciones o excrementos negros (las melenas son señales del sangrado en la úlcera).^{15,20}

Algunas personas presentan tan solo un síntoma leve o ningún síntoma. Muchos de estos síntomas son semiologías compartidas por otras afecciones, por ejemplo la gastritis y en especial la gastritis erosiva.^{15,20}

La prevalencia de enfermedad ulcerosa es del 12 al 17% en los países desarrollados, y por lo tanto supone un importante problema clínico. La infección por *Helicobacter pylori* está presente en el 95 al 97% de los pacientes con úlcera duodenal (fig. 14) y en el 83% de pacientes con úlcera gástrica (fig. 13).^{13,15}



Figura 13. Imagen de úlcera gástrica observada mediante endoscopia.¹⁵



Figura 14. Imagen de úlcera duodenal observada mediante endoscopia digestiva.¹⁵

9. Métodos diagnósticos para la detección de *Helicobacter pylori*.

Inicialmente se consideraba como método estándar de confirmación de la infección por *Helicobacter pylori* su identificación mediante pruebas histológicas y cultivo provenientes de una muestra de la mucosa gástrica obtenida por endoscopia. Posteriormente se desarrollaron pruebas alternativas con esta muestra que comprendían a la prueba de ureasa rápida, la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) y la tipificación molecular (PCR-RFLP), pero todos ellos tienen el inconveniente de la invasividad y por tanto no son aplicables a portadores sanos; adicionalmente representan el resultado local de la muestra del estómago utilizada y no de todo el órgano, por lo tanto es posible mostrar falsos negativos.³

Las proteínas bacterianas inducibles por estrés térmico tienen reacción cruzada con algunos antígenos de los tejidos humanos creando las bases de la autoinmunidad; estas macromoléculas están relacionadas también con los procesos inflamatorios producidos por la bacteria.³

Sobre esta base, *Evans* desarrolló en 1988 una prueba ELISA, basado en las proteínas de alto peso molecular asociadas a *Helicobacter pylori*. Esta prueba tiene ventajas de costo en estudios epidemiológicos: su intervalo de sensibilidad oscila entre 63-97 %. Los estudios serológicos, sin embargo, a pesar de su comprobada eficacia en estudios de terreno presentan el inconveniente de que los anticuerpos una vez que se han producido pueden mantenerse elevados hasta 6 meses después de su erradicación, lo que limita la utilidad de la prueba en los controles de tratamiento.³

El *Helicobacter pylori* se encuentra también localizado en la boca. Las placas dentarias actúan como reservorio. Estudios de cuantificación están actualmente en curso.³

El método considerado en la actualidad como el estándar de oro es la prueba del aliento, que utiliza urea marcada con ^{13}C ó ^{14}C . La prueba desarrollada por *Graham y Klein* en 1987 documenta la presencia de la infección momentánea y tiene una respuesta rápida a los efectos de tratamiento y a las reinfecciones que suelen producirse. El *Helicobacter pylori* produce ureasa, una enzima ausente en el aparato digestivo alto. Por ello al suministrar urea marcada a un paciente y medir la excreción del isótopo por el aire espirado, 30 minutos después de su ingestión, puede diagnosticarse la infección por esta bacteria. A diferencia de otros métodos, un resultado positivo con la prueba del aliento es confirmatorio de contaminación. Una modificación de este método ha sido propuesta por el Laboratorio de Radioisótopos de la Universidad de Buenos Aires, en el cual se suministra conjuntamente una solución de urea marcada con ^{14}C y un coloide de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ que no se absorbe en el aparato digestivo. Este coloide permite la visualización de la solución de urea dentro del aparato digestivo mediante la utilización de una cámara gamma, lo cual permite localizar exactamente el sitio donde se está produciendo el CO_2 como consecuencia de la hidrólisis de la urea por el *Helicobacter pylori*. Esta combinación de la prueba del aliento con C-Urea y la visualización del desplazamiento intragástrico de la solución de Urea-C permitió elevar la sensibilidad del método al 98 % y la especificidad al 96 %.³

10. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*.

Los pacientes con úlcera péptica y *Helicobacter pylori*-positivos deben ser tratados con terapia de erradicación, pero no está definido cuanto debe extenderse esta terapia de erradicación.¹⁴

Todos los pacientes con historia de úlcera que hacen uso frecuente de antiácidos necesitan ser identificados y tratados. Se desconoce si los pacientes sin úlcera se benefician del tratamiento antibiótico. Un tratamiento empírico ha sido sugerido para la dispepsia con el objetivo de curar a todos los pacientes con úlcera oculta. En poblaciones con una elevada incidencia de enfermedad ulcerosa debe ser más barato prescribir antibióticos a todos los pacientes dispépticos con prueba de *Helicobacter pylori* positiva que investigar a todos los dispépticos para confirmar el diagnóstico de úlcera.¹⁴

El cambio más significativo de la terapéutica en los últimos 5 años ha sido el desarrollo de tratamientos cortos efectivos. La primera terapia definida en 1988 comprendía el suministro triple de la combinación de bismuto con 2 antibióticos. Este resultó al final ser un régimen complicado con marcados efectos colaterales, variable de un centro a otro e inefectivo con bacterias resistentes al metronidazol. Con el objetivo de simplificar el régimen, se introdujo la terapia dual.¹⁴

La amoxicilina es generalmente más eficaz a pH neutral y mediante su combinación con un inhibidor de la bomba de protones como omeprazol se podían obtener porcentajes de erradicación del 55 % después de 2 semanas y con escasos efectos colaterales. Una terapia dual en la cual se combina el omeprazol con la claritromicina resultó ser más consistente, pero los resultados también variaban y frecuentemente se encontraban por debajo del 70 %. Por todo lo anterior estos procedimientos han caído en desuso en Europa.¹⁴

La introducción del RBC (ranitidine bismuth citrate) vino entonces a aportar nuevas ventajas terapéuticas. La ranitidina como antagonista de los receptores de H₂ genera una disminución de la acidez gástrica mientras que el bismuto, como agente citoprotectivo es activo en contra del *Helicobacter pylori*. El RBC solo es inefectivo cuando se usa en la erradicación del *Helicobacter pylori*, sin embargo, cuando se usa en combinación con la amoxicilina, los resultados son muy favorables. Cuando se desean alcanzar niveles de erradicación superiores al 85 % debe utilizarse el RBC en combinación con la claritromicina, un antibiótico que es particularmente efectivo contra el *Helicobacter pylori*, posiblemente porque se concentra por la mucosa gástrica. En la actualidad se recomienda utilizar RBC con claritromicina 500 mg 2 veces al día durante 2 semanas. Por supuesto, que a estas elevadas dosis, las 2 desventajas del método son su elevado costo y la posibilidad de efectos colaterales. Buenos resultados en comparación con los que se logran usando la terapia triple, se obtienen cuando se utiliza un régimen como este propuesto durante 7 días.¹⁴

Una terapia adicional que reduce el costo y que da buenos resultados con el tratamiento por una semana es la clásica terapia triple con bismuto y en combinación con un inhibidor de la bomba de protones. Algunas veces a esta se la conoce también como terapia cuádruple y tiene todas las desventajas de los regímenes complicados pero la duración es corta y por ello reduce el riesgo de los efectos colaterales.¹⁴

La variante más ampliamente utilizada e investigada es la terapia triple basada en un inhibidor de la bomba ácida que se suministra durante 7 días. Se estructura de forma tal que se suministra un inhibidor de la bomba ácida con 2 de los siguientes 3 antibióticos: metrodinazol, amoxicilina y claritromicina. Su ventaja es que el tratamiento tiene lugar por 7 días con 2 dosis diarias. El inhibidor que se recomienda es el omeprazol, aunque otras drogas similares son igualmente efectivas. La sustitución de un antagonista

de los receptores H₂ por el inhibidor de la bomba ácida ha sido también usado con éxito en algunos estudios.¹⁴

Un régimen usado con frecuencia es la combinación de omeprazol con metronidazol 400 mg 2 veces al día y claritromicina 250 mg 2 veces al día. Su mayor crítica es que en muchos países el *Helicobacter pylori* tiene una elevada resistencia al metronidazol y se supone que en los países desarrollados hasta el 80 % de los individuos pueden ser portadores de *Helicobacter pylori* resistentes. Los más recientes estudios en este campo indican que el omeprazol desempeña una función fundamental en la erradicación del *Helicobacter pylori* a pesar de la presencia de cepas resistentes de esta bacteria.¹⁴

Por todo lo anterior la combinación de la terapia triple con omeprazol-amoxicilina-claritromicina, con la cual la mayor parte de los estudios publicados muestran cifras de erradicación superiores al 90 %, elimina las interferencias que pudiese producir la posible resistencia, se ha convertido en la más popular en el momento actual y es tan efectiva como la que incluye al metronidazol (omeprazol-amoxicilina-metronidazol, porcentaje de erradicación 80 %).¹⁴

11. Carcinoma Y Linfoma Gástrico Asociado a *Helicobacter pylori*.

11.1. Introducción.

La historia natural de la infección por *Helicobacter pylori* en relación con la patología gastroduodenal benigna y maligna viene aquí representada esquemáticamente (fig.15). La gastritis crónica antral frecuentemente se asocia con la aparición de folículos linfoides y en algunos individuos susceptibles puede al cabo de muchos años, dar lugar a la aparición de linfomas. La relación con la úlcera péptica ha sido comentada con anterioridad. Su asociación con el cáncer gástrico se establece según la teoría de Pelayo Correa, a través del paso de gastritis crónica activa a gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y desarrollo del carcinoma.²²

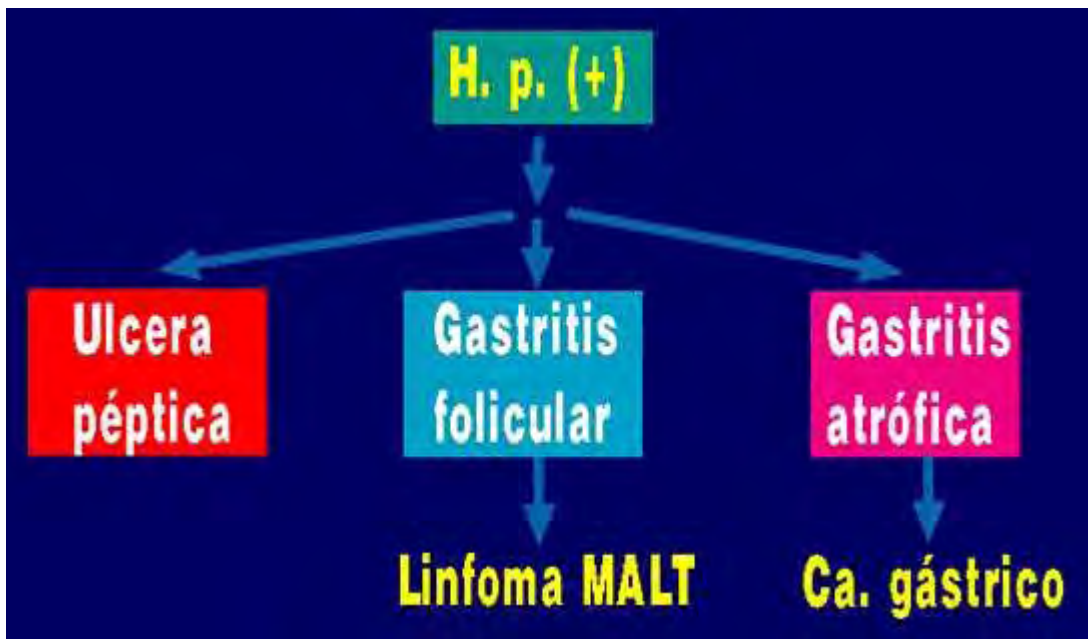


Figura 15. Esquema del desencadenamiento de *Helicobacter Pylori*.²²

Es por esto que *Helicobacter pylori* en 1994 es nombrado por la OMS como carcinógeno tipo 1. Los carcinógenos se clasifican en 5 categorías según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (fig 16). Después de una exhaustiva revisión de la documentación publicada, expertos de la OMS concluyeron que el *Helicobacter pylori* debe ser clasificado como carcinógeno 1, o demostrado, en su relación causal con el cáncer gástrico. Como el *Helicobacter pylori* no es el único agente responsable de la aparición del cáncer gástrico, los expertos llegaron a la conclusión de que "este germen juega un papel causal en la cadena de acontecimientos que conducen a la aparición y desarrollo del cáncer y linfoma gástrico."²¹



Figura 16. Clasificación en grupos de los Carcinógenos.²¹

12. Carcinoma Gástrico.

12.1. Definición.

El carcinoma gástrico es la más común de todas las neoplasias del aparato digestivo en el mundo y representa la segunda causa de mortalidad dependiente del cáncer. Es una neoplasia que se relaciona con factores genéticos y ambientales.^{15,16,18,19}

El carcinoma gástrico es una neoplasia maligna que se desarrolla en el estómago. Desde el punto de vista histológico se distinguen dos tipos de tumores: intestinal y difuso. El primero posee una apariencia glandular, mientras que el segundo se caracteriza por la presencia de células pequeñas que se presentan aisladas o formando aglomeraciones moderadas.^{15,16,18,19}

12.2. Etiología.

El carcinoma gástrico es multifactorial; dentro de éstos se encuentran: la dieta deficiente en proteínas, en grasas, vitaminas A, C y E, siempre deben considerarse los antecedentes familiares de cáncer gástrico, el tabaquismo, el antecedente de resección gástrica parcial, la ingestión de nitritos y nitratos en aguas principalmente de pozos o aljibes, la ingestión de alimentos conservados (salados o ahumados) y el antecedente familiar de cáncer gástrico en ocasiones asociado a mutaciones en caderina E. Un factor causal importante es el *Helicobacter pylori* es por esto que la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo nombro como carcinógeno del grupo 1 (positivo) en 1994.^{15,16,18}

12.3. Epidemiología.

El carcinoma gástrico es el segundo tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en el mundo, después del cáncer de pulmón. Se estima que 800 000 de los casi 10 millones de cánceres que ocurren al año corresponden a cánceres de estómago. Es más frecuente en hombres que en mujeres (razón 2:1), de tal forma que es el segundo tumor masculino más importante, precedido por el cáncer de pulmón, y el quinto entre las mujeres, precedido por los cánceres de mama, cerviz, colon, recto y pulmón.¹⁸

El carcinoma gástrico tiene una amplia dispersión geográfica, pero predomina en los países en desarrollo (fig.17). No obstante, la alta incidencia de carcinoma gástrico en Japón contrasta con la mayor parte de los países africanos. En este contexto, la tasa de incidencia de carcinoma gástrico en México se ubica en un nivel medio-bajo.¹⁸

A través del tiempo, la incidencia del carcinoma gástrico muestra una tendencia decreciente en la mayoría de los países del mundo, situación que no se observa en el caso de México.¹⁸

En cuanto a la mortalidad por carcinoma gástrico, existe también gran variabilidad en los países del mundo, la cual va desde tasas ajustadas menores a 10 por 100 000 habitantes en algunos países de África, sur y este de Asia, oeste de Europa y Australia, hasta tasas mayores a 40 por 100 000 habitantes en El Salvador y Corea. En México, la tasa ajustada de mortalidad por carcinoma gástrico para el año 2002 fue de 13.15 por 100 000. De acuerdo con Tovar y colaboradores la mortalidad por carcinoma gástrico en México mostró un incremento anual de 2.24% en el periodo de 1980 a 1999 y, a nivel nacional, presenta también grandes diferencias geográficas. Los estados con mayores tasas de mortalidad por carcinoma gástrico son Sonora, Chiapas y Yucatán.¹⁸

Después del cáncer de páncreas, hígado, esófago y pulmón, el carcinoma gástrico ocupa el quinto lugar de supervivencia más baja a cinco años. El factor más importante que determina la supervivencia es la etapa del tumor. En Estados Unidos de América, alrededor del 50% de los pacientes con tumores localizados sobreviven cinco años después del diagnóstico de carcinoma gástrico en comparación con menor del 2% de los pacientes diagnosticados con metástasis distantes. En México, el carcinoma gástrico incipiente se diagnostica en menos del 5% de los casos.^{15,16,18}

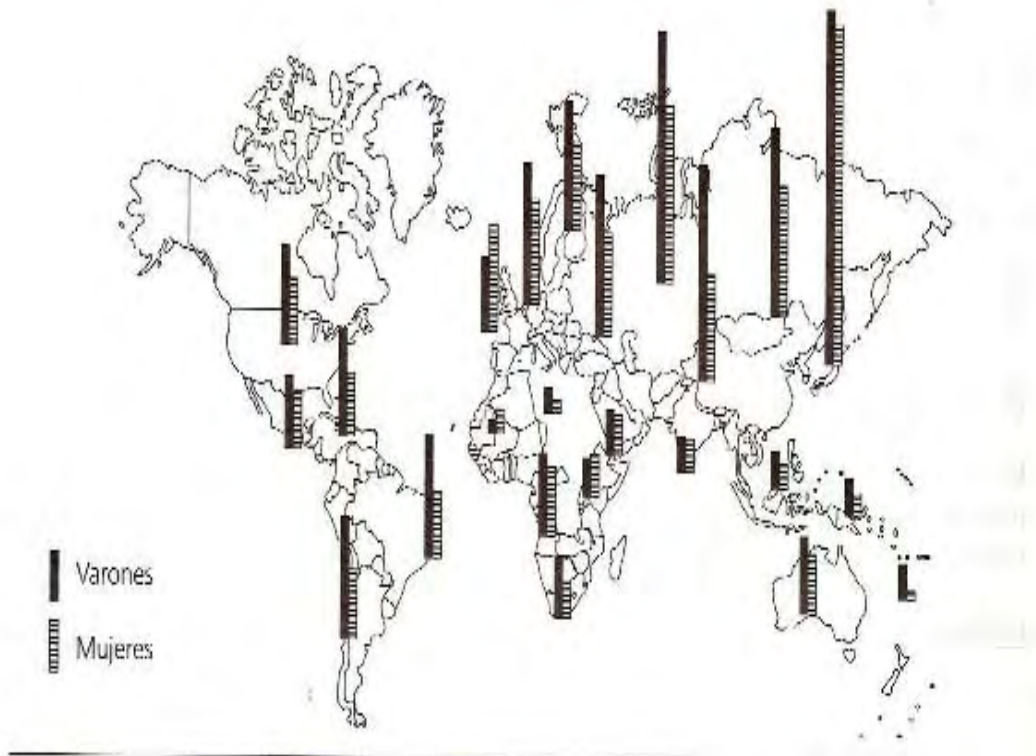
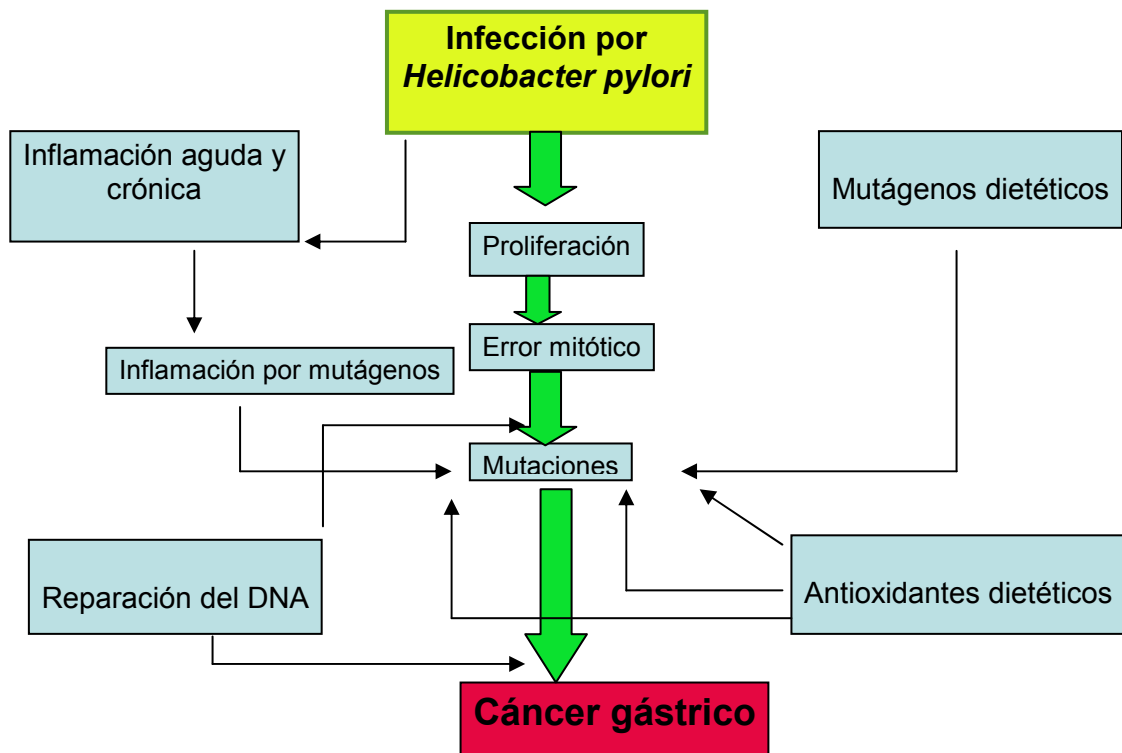


Figura 17. Incidencia del Carcinoma Gástrico en el mundo.¹⁵

12.4. Modelo de Carcinogénesis Gástrica.

De acuerdo con Correa y colaboradores, al Carcinoma Gástrico lo preceden gastritis crónica atrófica (fig. 19), metaplasia intestinal y displasia; este modelo es aplicable para el adenocarcinoma de estómago tipo intestinal, pero no para el tipo difuso. Por lo tanto, Parsonnet y colaboradores opinan que, en el desarrollo de Carcinoma Gástrico, intervinieron la infección por *Helicobacter pylori*, la ingestión de mutágenos dietéticos, así como la susceptibilidad del huésped a la inflamación producida por la bacteria tal como se explica en la siguiente figura:^{15,21,22}



Esquema 1. Esquema del modelo de carcinogénesis gástrica.¹⁵

12.5. *Helicobacter pylori* y Carcinoma Gástrico.

El descubrimiento de *Helicobacter pylori* fue un hecho decisivo para entender la carcinogénesis gástrica. En la actualidad se acepta que la infección por *Helicobacter pylori* genera metaplasia intestinal (inicialmente a nivel del antro y posteriormente de mayor amplitud), favoreciendo la hipoacididad y la sobrepoblación bacteriana y con ello la transformación de nitritos y nitratos en nitrosaminas; consecuentemente, la metaplasia intestinal favorece el mayor efecto de los carcinógenos, que a través de fenómenos secuenciales que con el transcurrir de varios años pudieran contribuir a la iniciación de displasia (fig.20) y crecimiento de neoplasias. No obstante, existe aún una paradoja: por una parte, la infección por *Helicobacter pylori* incrementa el riesgo de úlcera duodenal, que es un padecimiento que se caracteriza por gastritis predominantemente antral, con hiperclorhidia y sin atrofia del cuerpo, pero también con la infección hay un incremento de riesgo de carcinoma gástrico, situación que se caracteriza por gastritis predominante del cuerpo del estómago, atrofia gástrica e hipoclorhidia. Las razones de esta divergencia no son claras; podría ser que algunos factores de virulencia de la bacteria sean los que determinen estos cursos clínicos contrastantes. Al respecto se opina lo siguiente: las cepas de *Helicobacter pylori* más virulentas que producen un daño más agresivo en el tejido son las que se relacionan con los hechos clínicos más extremos, tal es el caso de las que codifican a las proteínas CagA, VacA y BabA.^{17,19}

CagA es una proteína de alto peso molecular (120 a 140 kDa) que se codifica en la isla de patogenicidad *cag* de *Helicobacter pylori*. Se encuentra presente en el 60 a 70% de las cepas de *Helicobacter pylori*. Se ha observado que los individuos infectados con *Helicobacter pylori cagA*⁺ tienen respuestas inflamatorias más graves que los infectados con cepas *Helicobacter pylori cagA*⁻. Por lo que se refiere a la proteína VacA, que la

expresa el 50% de las cepas de *Helicobacter pylori*, ésta induce formación de vacuolas y estimula la apoptosis de las células epiteliales. Aunque ambas proteínas se codifican en diferente *locus* del genoma del *Helicobacter pylori*, su presencia se correlaciona entre sí y con la proteína de membrana BadA. El gen *babA*² codifica la proteína y se une al antígeno de Lewis en las células epiteliales; las cepas de *Helicobacter pylori babA2* se adhieren con firmeza a las células epiteliales, lo cual favorece la patogénesis.¹⁷

En un estudio realizado en tres zonas de México con baja, mediana y alta mortalidad por carcinoma gástrico se encontró que la seroprevalencia de anticuerpos contra proteína CagA fue de 52.4, 64.5 y 71.7%, respectivamente. Esta observación ecológica se confirmó después de un estudio de casos y controles desarrollado en tres zonas de México, con diferentes niveles de mortalidad por carcinoma gástrico y en el cual se estimó que los individuos infectados con cepas *Helicobacter pylori* CagA⁺ tienen 2.53 veces más riesgo de desarrollar carcinoma gástrico que los infectados con cepas CagA⁻. La razón de momios correspondiente fue de 2.53 (IC 95%, 1.49 a 4.30) y se observó que este efecto es predominantemente significativo en el carcinoma gástrico de tipo difuso.^{15,16}

12.6. Susceptibilidad del huésped a la inflamación que causa *Helicobacter pylori*.

La infección por *Helicobacter pylori* produce una respuesta inmunitaria celular en el hombre; la inducción experimental de dicha respuesta atenúa la respuesta atrófica y la gastritis, lo cual indica que la inflamación de la mucosa gástrica podría impulsar el proceso de tumorigénesis. La expresión de la concentración de la citocina TH1-1L-1B se incrementa en individuos infectados con *Helicobacter pylori*. Se han identificado varios polimorfismos en la región promotora del gen 1L-1B que afectan la expresión de la proteína. Los individuos que son colonizados con *Helicobacter pylori* y que poseen los polimorfismos relacionados con una expresión mayor que el promedio de la concentración de 1L-1B tienen significativamente mayor riesgo de padecer hipoclorhidria, atrofia gástrica y consecutivamente carcinoma gástrico distal en comparación con individuos portadores de los polimorfismos relacionados con menores niveles de expresión de dicha proteína.^{15,16}

12.7. Histopatología

En 90% de los pacientes, el cáncer gástrico corresponde a carcinomas. La Organización Mundial de la Salud los clasificó, desde el punto de vista histopatológico, en los siguientes subtipos: carcinoma (intestinal y difuso) (fig.21), carcinoma papilar, carcinoma tubular, carcinoma mucinoso, carcinoma con células en anillo de sello, carcinoma adenoescamoso, carcinoma indiferenciado y carcinoma no clasificable, todas estas con displasia en niveles: leve (fig.22), moderada y severa.^{15,16}

De acuerdo con la clasificación de Hardy y Laurent, existen dos subtipos histológicos: el intestinal y el difuso. El carcinoma de tipo intestinal es bien

diferenciado, es decir, sus células semejan mejor al tejido que le dio origen, mientras que el difuso perdió el patrón estructural glandular, frecuentemente se asocia a células en anillo de sello (lo que le confiere un pobre pronóstico). El subtipo intestinal se encuentra con mayor frecuencia en aquellas zonas donde el carcinoma gástrico es endémico, países del tercer mundo, mientras que el subtipo difuso se encuentra en países donde el cáncer gástrico es esporádico.^{15,16}

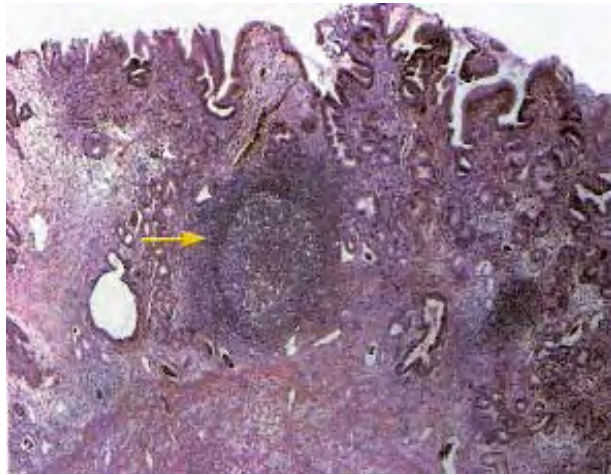


Fig.19. Se identifica mucosa gástrica atrófica, respuesta estromática característica de la infección por *Helicobacter pylori*.¹⁵

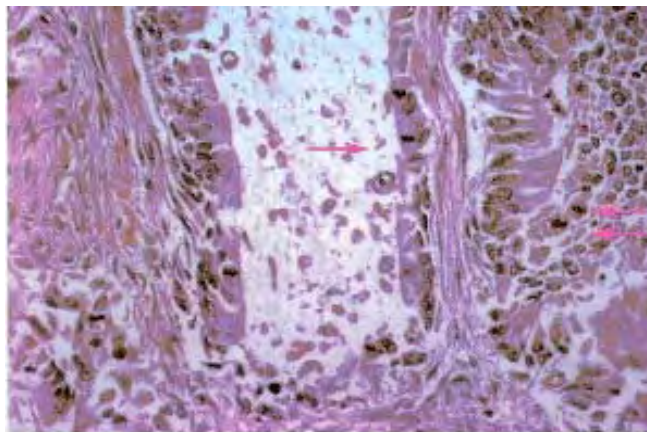


Fig. 20. Displasia de alto grado.

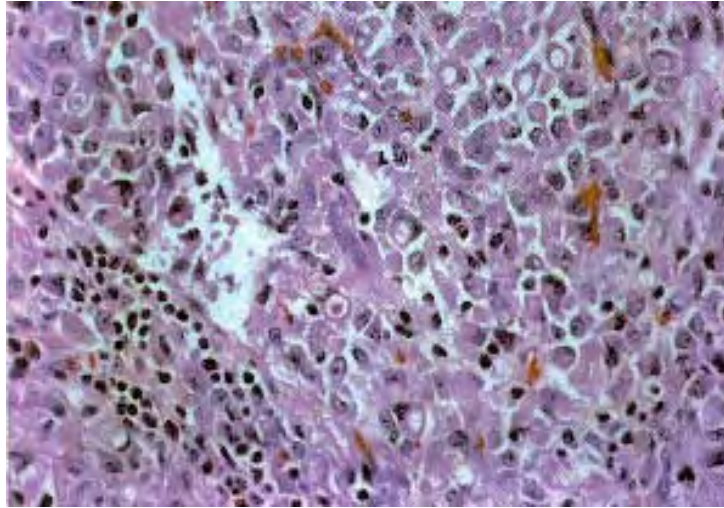


Fig.21. Carcinoma difuso. Nótese ausencia en la formación de estructuras tubulares.¹⁵

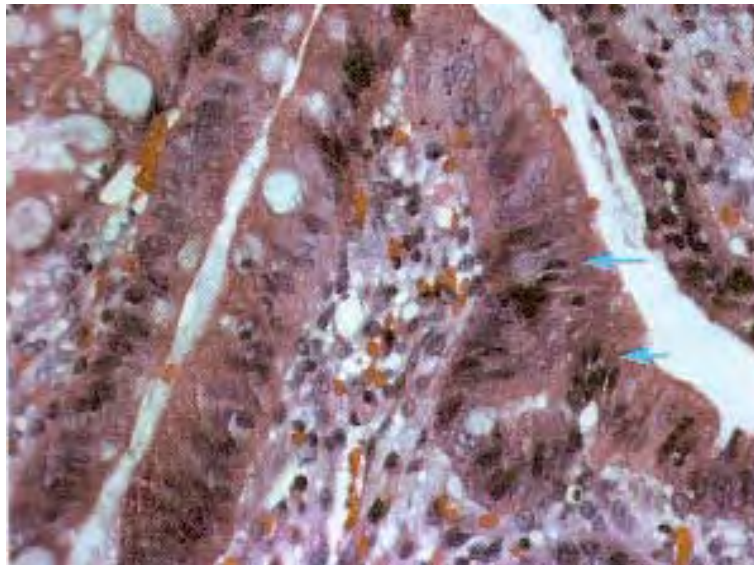


Fig.22. Displasia leve.¹⁵

La clasificación morfológica de Bormann los divide en cinco grupos:

- Tipo I: el de aspecto polipoide , circunscrito, con crecimiento hacia la luz;
- Tipo II: el ulcerado circunscrito, de bordes bien delimitados y con poca infiltración en su base;
- Tipo III: el ulcerado no bien circunscrito, con infiltración a la base y otras capas del estomago;
- Tipo IV: el infiltrante difuso, que abarca varias zonas de la pared gástrica y;
- Tipo no clasificable: cuando no se encuentra en ninguna de las categorías anteriormente descritas.^{15,16}

12.8. Clasificación por etapas TNM.

La clasificación TNM (por iniciales de Tumor primario, Nódulo (ganglio) linfático, Metástasis) es un concepto que combina los tres principales factores predictivos de supervivencia en pacientes con cáncer gástrico, que corresponden precisamente a las vías de diseminación: 1) el grado de invasión a través de la pared gástrica (clasificación T), 2) el número de ganglios linfáticos con metástasis (clasificación N) y 3) la presencia de metástasis a distancia (clasificación M). Las definiciones de cada factor predictivo son las siguientes.¹⁵

T_x: grado de invasión no definido

T₀: sin neoplasia evidente

Tis: carcinoma *in situ*, intraepitelial sin invasión de la lámina propia

T₁: invasión de la mucosa o submucosa

T₂: invasión de la cepa muscular (si hay penetración al epiplón mayor o menor, sin haber perforación del peritoneo visceral de estas estructuras, se clasifica como T_{2a}. Si hay penetración se clasifica como T₃)

T_{2a} invasión hasta la muscular propia

T_{2b} invasión de la subserosa

T₃: invasión de la cepa serosa

T₄: invasión de órganos adyacentes (la invasión del esófago o del duodeno no se clasifica como T₄, sino como la mayor invasión en estas estructuras incluyendo el estómago)

N_x: invasión de ganglio linfático no evaluable

N₀: sin metástasis a ganglio linfático (para que un paciente sea definido como N₀, se deben estudiar al menos 15 ganglios linfáticos, para lo cual se requiere una linfadenectomía D2)

N₁: metástasis desde uno a seis ganglios linfáticos

N₂: metástasis desde siete hasta 15 ganglios linfáticos

N₃: metástasis a 16 o más ganglios linfáticos

M_x: sin definir metástasis a distancia

M₀: sin metástasis a distancia

M₁: con metástasis a distancia.^{15,16}

12.9. Diferencia entre Carcinoma Gástrico Incipiente y Carcinoma Gástrico Avanzado.

Es importante diferenciar entre carcinoma incipiente (que corresponde a la presencia de un carcinoma gástrico limitado a la mucosa o submucosa, independientemente de la presencia de metástasis) y carcinoma gástrico avanzado (que corresponde a un carcinoma con invasión de la capa muscular o más allá, sin que importe la presencia de metástasis), ya que el tratamiento puede ser conservador en el primer caso y debe ser radical en el segundo.^{15,16}

12.10. Cuadro Clínico.

No hay un cuadro clínico característico en la etapa temprana del carcinoma gástrico. Cualquier síntoma gástrico, cuando ha sido persistente por periodos mayores de 4 a 6 semanas, sobre todo en personas mayores de 45 años obligan a investigar (cuando no hay causa aparente) la existencia de una lesión a nivel de estómago ó duodeno.^{15,16}

El carcinoma gástrico puede manifestarse como:

1. Dolor o sensación de llenura postprandial inmediata, generalmente acompañado de hiporexia
2. Síndrome ulceroso, es decir dolor postprandial tardío que en algunas ocasiones disminuye con el alimento o en otras ocasiones aumenta, asociado a distensión
3. Puede haber síntomas de obstrucción pilórica cuando el tumor se encuentra cerca de estas zonas con sensación de distensión, náuseas y vómitos, así como eructos

4. Síntomas sugestivos de lesión a nivel del cardias: disfagia, principalmente con sólidos, dolor u opresión retroesternal baja, así como regurgitaciones y en ocasiones baja de peso, puede haber anorexia, náuseas y vómitos
5. “Historia prolongada de dispepsia”. Ésta generalmente se manifiesta como hiporexia, eructos, regurgitaciones, malestar epigástrico postprandial
6. La anemia, hematemesis y/o melena pueden ser una de las primeras manifestaciones que desde luego obligan a investigar la causa. La pérdida de peso, la astenia, la adinamia, la anorexia y la presencia de una masa palpable, así como la existencia de ganglio supraclavicular son manifestaciones prácticamente evidentes de la presencia de un carcinoma gástrico metastático.^{15,16}

12.11. Carcinoma gástrico temprano.

El carcinoma gástrico temprano se diagnostica en regiones donde existen programas de detección oportuna (como son en Japón o China). Por la frecuencia y características de la presentación del cáncer gástrico en nuestro país, la detección solamente se recomienda en pacientes con antecedentes de cáncer gástrico familiar, en pacientes con antecedentes de 10 ó más años de cirugías de resección gástrica, manifestaciones clínicas de dispepsia de reciente inicio en pacientes mayores de 45 años. Para este tipo de presentación existe una clasificación (japonesa) que los agrupa en: lesión protuyente, lesión plana y lesión excavada.^{15,16}

12.12. Diagnóstico.

El diagnóstico del Carcinoma Gástrico es clínico y requiere estar muy atento para detectarlo cuando se manifieste. La edad del paciente es tal vez el principal factor que debe señalar la conveniencia de hacer estudios diagnósticos en un paciente con signos y síntomas inespecíficos.^{15,16}

La cromoendoscopia consiste en la aplicación transendoscópica de una tinte llamada índigo-carmín o la aplicación intravenosa de fluoresceína con el objeto de teñir lesiones pequeñas que se encuentren en la mucosa del estómago y hacerlas visibles al endoscopista, ya que, de otro modo, pasan desapercibidas. Este método permite el diagnóstico de lesiones muy pequeñas, aún cuando sean lesiones planas.^{15,16}

El diagnóstico de certeza se logra mediante una endoscopia gástrica y estudio histopatológico de las biopsias de la mucosa gástrica. La sensibilidad y especificidad de este diagnóstico son altas, con muy pocos falsos positivos y falsos negativos relacionados con el tamaño de la pinza de biopsia y, por lo tanto, con la profundidad de las biopsias.^{15,16}

En cuanto a la interpretación de las biopsias endoscópicas, existen diferencias importantes en los criterios diagnósticos histopatológicos entre los patólogos occidentales y orientales. La clasificación de Viena para las neoplasias epiteliales del tubo digestivo, que se basa en las características citológicas, las alteraciones estructurales y la presencia de invasión, ha logrado conciliar en gran medida estas diferencias; a continuación se presenta esta clasificación:^{15,16}

**Clasificación de Viena para las neoplasias
epiteliales del tubo digestivo (tabla 1. ^{15,16})**

Categoría	Observaciones
1	Negativo para neoplasia
2	Neoplasia indefinida
3	Neoplasia de bajo grado no invasora
4	Neoplasia de alto grado no invasora
4.1	Adenoma de alto grado
4.2	Carcinoma no invasor
4.3	Sospecha de carcinoma invasor
5	Neoplasia invasora
5.1	Carcinoma intramucoso
5.2	Carcinoma submucoso o mayor invasión

La clasificación de la etapa clínica de la enfermedad se debe realizar siguiendo los criterios ya mencionados de la clasificación TNM de la Unión Internacional contra el Cáncer en su versión 2002: ^{15,16}

Clasificación por etapas TNM de la UICC (tabla 2. ^{15,16}).

		N0	N1	N2	N3
M0	T1	Ia	Ib	II	IV
M0	T2	Ib	II	IIIa	IV
M0	T3	II	IIIa	IIIb	IV
M0	T4	IIIa	IV	IV	IV
M1		IV	IV	IV	IV

Ésta es una clasificación histopatológica que se establece mediante una tomografía axial computarizada (TAC), después de la gastrectomía con linfadenectomía, pero los estudios preoperatorios de extensión pueden dar una muy buena idea de la etapa clínica preterapéutica. ^{15,16}

La TAC ordinaria no es mejor que el ultrasonido endoscópico para la definición de la clasificación T, pero es mejor estudio preoperatorio para evaluar la clasificación M y tiene también gran utilidad para detectar la presencia de ganglios linfáticos con metástasis. La hidro-TAC, la cual consiste en la distensión del estómago mediante la ingestión de agua como medio de contraste, tiene mejor sensibilidad en la definición de la clasificación T.^{15,16}

La laparoscopia es el mejor estudio para definir la presencia de metástasis, sobre todo metástasis transcelómicas o hematógenas no identificadas por TAC. Cuando la laparoscopia se combina con la TAC se puede conseguir una gran certeza diagnóstica de la clasificación M. En México, con una población con alta frecuencia de etapas avanzadas, la laparoscopia preterapéutica es un estudio indispensable para la planeación del tratamiento en los pacientes con TAC negativa para metástasis.^{15,16}

12.13. Tratamiento.

El único tratamiento curativo del Carcinoma Gástrico es quirúrgico, aunque solo el 30% de los pacientes puede ser sometido a resección quirúrgica radical.^{15,16}

Es necesario diseñar el tratamiento de acuerdo con las condiciones clínicas del paciente, de la comorbilidad preexistente, del tipo histológico de la neoplasia, de la ubicación de la misma dentro del estómago y de la etapa clínica de la enfermedad definida según los estudios clínicos (fundamentalmente endoscopia, ultrasonografía endoscópica, tomografía axial computarizada y laparoscopia). En las últimas décadas se definió una

serie de conceptos que permite diseñar un tratamiento para cada paciente como si se diseñara un traje a la medida.^{15,16}

12.13.1. Resección endoscópica de la mucosa.

El Carcinoma Gástrico incipiente se trata mediante resección endoscópica de la mucosa (REM) y se respeta la totalidad del estómago. Este tratamiento conservador se reserva para las lesiones superficiales menores de 3cm que han invadido en forma limitada la mucosa, pero no la submucosa, ni hay microinvasión vascular, ni linfática según estudio de biopsia y estudio histopatológico del producto de la REM.^{15,16}

12.13.2. Gastrectomía subtotal o total.

El Carcinoma Gástrico avanzado se trata con gastrectomía. Las neoplasias localizadas en el antro gástrico se atienden con seguridad mediante una gastrectomía subtotal, siempre y cuando se logre un margen libre de 6cm a lo largo de la curvatura menor del estómago. En varios estudios aleatorios controlados se ha demostrado que la morbimortalidad quirúrgica es menor y que el control local de la enfermedad y la supervivencia son similares a los que se obtienen con una gastrectomía total.^{15,16}

Por otro lado, las neoplasias localizadas en el tercio medio y proximal del estómago deben tratarse con una gastrectomía total.^{15,16}

La gastrectomía proximal, con reconstrucción de tubo digestivo, se reserva para tratar neoplasias incipientes localizadas en el tercio proximal del estómago.^{15,16}

12.13.3. Linfadenectomía.

La gastrectomía radical D1 (subtotal o total) debe incluir en su disección la totalidad del epiplón mayor y menor, porque en éstos se encuentran los grupos ganglionares del primer nivel (grupos 1 a 6). La gastrectomía subtotal constituye una excepción, ya que debe respetar la porción cefálica del epiplón mayor, que abarca los vasos cortos y el fondo gástrico que los nutre (grupos ganglionares 2 y 4s).^{15,16}

La gastrectomía radical D2 (subtotal o total) depende del lugar donde esté localizado el tumor dentro del estómago, según su posición con respecto a los tres tercios, las dos paredes y las dos curvaturas del estómago, y comprende los grupos ganglionares del segundo nivel (grupos 7 a 11). La pancreatoesplenectomía se realiza en bloque con la gastrectomía total en los pacientes con tumores localizados en el tercio proximal. (grupos 10 y 11).^{15,16}

En tres estudios aleatorios controlados se demostró que la linfadenectomía D2 clásica ya descrita genera mayor morbimortalidad que la linfadenectomía D1, y logra supervivencias similares. La nueva clasificación TNM requiere de 15 ganglios linfáticos negativos como mínimo para poder clasificar de modo adecuado a un paciente como NO, lo cual sólo se puede asegurar mediante la linfadenectomía D2. Por esta razón, éste es el tratamiento quirúrgico estándar para Carcinoma Gástrico. El Instituto Nacional de Cancerología de México se tiene cierta experiencia con la linfadenectomía D2 y se considera el procedimiento estándar.^{15,16}

La linfadenectomía D2 con esplenectomía y preservación de páncreas, que en teoría reduce la morbimortalidad secundaria a la pancreatectomía distal y permite la disección adecuada del grupo 11, se describió en Japón. Éste procedimiento en fase experimental que se podría convertir en la

intervención estándar para los tumores que se ubican en el tercio proximal del estómago en la próxima década.^{15,16}

Por lo tanto, la gastrectomía total con pancreatoesplenectomía en bloque se reserva para los pacientes en los que no es posible practicar una gastrectomía total D2 con esplenectomía y preservación de páncreas.^{15,16}

Las linfadenectomías D3 y D4 corresponden a las linfadenectomías superextendidas con disección de los grupos ganglionares mesentéricos y paraaórticos y no se deben ejecutar en la actualidad sino sólo como parte de proyectos de investigación muy bien diseñados, ya que no hay ventajas demostradas.^{15,16}

Quimiorradioterapia adyuvante.

La quimioterapia adyuvante no demostró utilidad alguna durante las últimas tres décadas del siglo pasado. Sin embargo, McDonald y colaboradores demostraron que la quimioterapia con 5-fluoruracilo y leucovorín junto con radioterapia adyuvante producen una importante reducción en las recurrencias locorregionales y mejor supervivencia cuando se usa después de la resección completa en comparación con los pacientes que sólo fueron sometidos a gastrectomía. En la actualidad, este tratamiento adyuvante se considera estándar en los casos de resección con intento curativo para cualquier etapa clínica (excepto T1, N0, M0) y para cualquier sitio en que se encuentre el tumor en el estómago, incluso tumores de la unión esofagogástrica.^{15,16}

12.13.5. Tratamiento multimodal: neoadyuvante y paliativo.

Están en investigación nuevas opciones encaminadas a incrementar la frecuencia de resecabilidad, operabilidad, control local, supervivencia y calidad de vida de los pacientes de Carcinoma Gástrico. Estas alternativas

son, en esencia, la quimioterapia combinada seguida de intervención quirúrgica radical y quimioterapia combinada más radioterapia seguida de procedimiento quirúrgico. Estos enfoques se encuentran todavía en fase experimental, pero representarían una excelente opción para pacientes con Carcinoma Gástrico, avanzando, sin actividad metatástica y con baja probabilidad de curación mediante sólo operación. También serían una excelente opción para el paciente con enfermedad metastásica que requiere tratamiento paliativo. Los esquemas de quimioterapia combinada más utilizados en Carcinoma Gástrico son FAM (5-fluorouracilo-adriamicina-mitomicina C), FAMTX (5-fluorouracilo-adriamicina-metotrexato), ELF (espírrubicina-leucovorín-5-fluorouracilo), EAP (etopósido-adriamicina-cisplatino), ECF (espírrubicina-cisplatino-5-fluorouracilo), pero no existe una combinación que se considere estándar.^{15,16}

13. Linfoma Gástrico.

Isaacson & Wright, en el año 1983, describieron el concepto de Linfoma del Tejido Linfoide Asociado a las Mucosas (MALT, según la sigla inglesa).^{15,16}

Este se encuentra englobado dentro de los linfomas no Hodgkin de células B, extranodal, y encuadrado dentro de los linfomas de la zona marginal, siendo posible el compromiso de los nodos linfáticos y de otros órganos durante su evolución.^{15,16}

En la siguiente revisión se tratara exclusivamente el Linfoma MALT de origen primariamente gástrico, sin hacer referencia a aquellos linfomas situados en otros órganos que afectan secundariamente al estómago. La aceptación de un linfoma gástrico como primario esta dada por la ausencia de adenopatías, tanto periféricas como mediastínicas, sin afectación de sangre periférica ni hepatoesplénica, salvo por contigüidad.^{15,16}

Se puede definir como Linfoma MALT o Maltoma a la proliferación neoplásica monoclonal de linfocitos B que infiltran las glándulas gástricas, con típicas lesiones linfoepiteliales.^{15,16}

Se diagnostica más frecuentemente a partir de los 50 años, con un predominio de los varones sobre las mujeres de 1,7:1. En el momento de su diagnóstico es un tumor de bajo grado en un 70-85% de los casos. Asienta preferentemente en el antro: 41%, pudiendo ser multifocal en un 33%.^{15,16}

El número de diagnósticos de linfoma gástrico primario es cada vez más frecuente; representa aproximadamente 7% de todas las neoplasias malignas del estómago y alrededor del 2% de todos los linfomas, siendo la localización gástrica la más frecuente entre los linfomas MALT.^{15,16}

13.1. Etiopatogenia.

El estómago normal carece de tejido linfoide organizado, siendo la infección crónica por la bacteria *Helicobacter pylori* la responsable de la aparición de tejido MALT en la mucosa gástrica.^{15,16}

Existe una estrecha relación entre la infección por el *Helicobacter pylori* y el desarrollo de linfoma MALT gástrico, demostrado por diferentes estudios.^{15,16}

En estudios epidemiológicos se ha observado una significativa prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en pacientes afectados con el linfoma MALT, con una tasa de infección cercana al 100%.^{15,16}

El proceso comienza con una colonización e inflamación aguda de la mucosa gástrica por el *Helicobacter pylori* con destrucción de foveolas gástricas. El *Helicobacter pylori* se aloja en ellas creando una nube de amonio gracias a que posee una enzima, la ureasa, para defenderse del medio ácido. Allí actúa extracelularmente sobre las vacuolas de mucina, provocando en muchos casos una erosión de la mucosa.^{15,16}

La inflamación aguda evoluciona a una inflamación crónica, con aumento de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Inicialmente puede existir una gastritis antral difusa y los linfocitos emigran al territorio gástrico, hasta los capilares de la lámina propia. En el curso de la gastritis crónica pueden aparecer folículos linfoides y agregados linfáticos en la base de la mucosa gástrica, lo que constituye el llamado tejido MALT. Este es el substrato anatómico necesario para que se desarrolle un linfoma MALT. Wotherspoon estableció una graduación anatómica, que se reproduce en la Tabla III, en la

que se esquematiza la progresión de las lesiones desde una mucosa normal hasta el linfoma MALT de bajo grado.^{15,16}

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

Tabla III: Graduación histológica del proceso: infección por *Helicobacter pylori* - linfoma MALT.^{15,16}

La presencia de tejido MALT en el estómago, parece estar relacionada con fenómenos inmunológicos. La proliferación tumoral de los linfocitos B es secundaria a una activación específica de linfocitos T reactivos. Estos linfocitos T son activados específicamente por el *Helicobacter pylori* y las citoquinas del huésped. Está actualmente en discusión si la activación de los linfocitos B con crecimiento monoclonal, requiere del estímulo antigénico mantenido del *Helicobacter pylori*, o si se debe a un mecanismo autoinmune indirecto, habiéndose demostrado en los linfocitos B especificidad para autoantígenos. Esta conducción inmunológica mediada con efecto local por linfocitos T intratumorales, podría explicar la tendencia del linfoma MALT de bajo grado a permanecer localizado en la pared del estómago y a regresar tras la erradicación del *Helicobacter pylori*.^{15,16}

El potencial rol de los antígenos en la patogénesis del linfoma MALT es sustentado por la observación de que las células del maltoma albergan la guía genotípica de antígenos experimentados en células B.^{15,16}

Estudios citogenéticos han puntualizado severas anormalidades involucradas en estos tumores. La más común de esas anormalidades es t(11;18)(q21;q21). La translocación t(11;18)(2;33) ocurre en aproximadamente el 50% de los Linfomas MALT citogenéticamente anormales, independientemente del sitio de origen. Los genes involucrados para la t(11;18) son el AP12 en el 11q21 y MLT (para la translocación del Linfoma MALT) en 18p21. AP12 pertenece a la familia de proteínas inhibitoras de la apoptosis. Aunque la función del MLT es comúnmente desconocida, existen hipótesis de que la fusión proteica AP12/MLT resultante de la t(11;18)(q21;q21) puede causar el incremento de la inhibición de la apoptosis y por lo tanto, confiere mayor sobrevida al Linfoma MALT.^{15,16}

Otras anormalidades cromosómicas recurrentes de los Linfomas MALT son la trisomía 3 y la t(1;14); los genes involucrados en la trisomía 3 no son conocidos actualmente.^{15,16}

El Bcl-10 es un gen que activa la cascada NF-k B y es capaz de inducir la apoptosis en diferentes tipos de células. Los Bcl-10 mutantes pierden la habilidad proapoptótica de los tipos no aberrantes de Bcl-10 y en algunos casos también fallan la activación de NF-k B. Por lo tanto es esperable que estas alteraciones genéticas puedan tener un efecto incrementado sobre la génesis del linfoma, pues la pérdida de la proapoptosis del Bcl-10 puede conferir mayor supervivencia a las células B del maltoma y la activación del NF-k B puede proveer señales antiapoptóticas y proliferativas.^{15,16}

Otras alteraciones genéticas comúnmente involucradas en los otros tipos de linfomas también se han observado en los maltomas, incluyendo las alteraciones del Bcl-6 y las mutaciones de la proteína p-53.^{15,16}

Posiblemente la relación más evidente entre *Helicobacter pylori* y linfoma MALT venga dada por la regresión de las lesiones tumorales tras la erradicación de la infección, descrita inicialmente por Stolte en 1993 y confirmada posteriormente en múltiples trabajos. Estos resultados serán comentados posteriormente al referirnos al tratamiento del linfoma MALT.^{15,16}

13.2. Cuadro Clínico.

Los Linfomas Gástricos son más frecuentes entre los 59 a los 65 años, aunque pueden desarrollarse desde la segunda hasta la octava década de la vida. Los síntomas incluyen dispepsia, hiporexia y dolor epigástrico (con sensación de llenura ó ardor) (80%), pérdida de peso (53%), anemia (55%), vómito (33%), hemorragia del tubo digestivo (25%) y masa palpable (27%). Síntomas indistinguibles de úlcera péptica se refieren en 35% de los pacientes. Los síntomas sistémicos son infrecuentes a diferencia de los linfomas ganglionares. Una característica de los Linfomas Gástricos es permanecer localizado al estómago por periodos prolongados de tiempo. En etapas avanzadas se disemina principalmente a ganglios linfáticos perigástricos, anillo de Waldeyer, bazo y médula ósea. Los Linfomas Gástricos se dividen en cuatro estadios: I, localizado al estómago, II, abdominales, III, extensión a ganglios supraclaviculares, IV, diseminado.^{15,16}

En la serie esófago-gastro-duodenal las imágenes comunes son las de una masa que puede o no estar ulcerada y engrosamiento de pliegues gástricos. La mayoría asientan en el antro y miden de 6cm al momento del diagnóstico. Las alteraciones endoscópicas son semejantes a las antes mencionadas aunque en etapas tempranas pueden encontrarse solamente cambios

semejantes a gastritis crónica erosiva. Esto último es relativamente común en los linfomas de bajo grado lo cual dificulta el diagnóstico endoscópico e histológico.^{15,16}

13.3. Diagnóstico Y Clasificación:

El diagnóstico de linfoma MALT se basa en la gastroscopía, con toma de biopsias. La radiología baritada aporta datos inespecíficos.^{15,16}

La gastroscopía muestra una mucosa de aspecto "gastrítico" inespecífico, con la presencia de ulceraciones, con pliegues engrosados y/o masas irregulares o polipoideas. El hallazgo de estas lesiones junto a úlceras múltiples, estrelladas y en ocasiones confluentes, (que incluso pueden rebasar el píloro y afectar al duodeno) es sugestivo de lesión linfomatosa.^{15,16}

Ante la simple sospecha de la existencia del linfoma MALT, el endoscopista tomara numerosas muestras desde el antro hasta el fórnix, mapeando la totalidad de la mucosa gástrica. El anatomopatólogo completara el diagnóstico histológico con técnicas de inmunohistoquímica, Southern Blot y de PCR para detectar la monoclonalidad de linfocitos B, particularmente, en el diagnóstico diferencial con los seudolinfomas. Si bien pueden darse falsos positivos y negativos, la monoclonalidad apoya el diagnóstico de linfoma.^{15,16}

Las células tumorales son linfocitos B de tamaño pequeño-mediano con citoplasma algo abundante y núcleo de forma irregular, denominados linfocitos centrocitoides. Menos frecuentemente pueden ser monocitoides, o en forma de linfocitos pequeños. En una misma lesión puede haber un claro predominio de una forma celular, o coexistir varias de ellas.^{15,16}

Se considera como el rasgo morfológico más característico de linfoma MALT a la presencia de lesión linfoepitelial, consistente en la invasión de la cripta por agregados de linfocitos centrocitoides. Otros hallazgos histológicos son la moderada atipia celular de los linfocitos tumorales y la presencia de linfocitos con cuerpos de Dutcher, si bien su ausencia no descarta el diagnóstico.^{15,16}

Los estudios inmunohistológicos muestran positividad a CD20, CD21, CD35 e IgM y negatividad a CD5, CD10, CD23 y ciclina D1(-). La presencia de monoclonalidad no equivale a malignidad, pudiendo haber monoclonalidad sin linfoma o persistir ésta durante un tiempo tras la desaparición del tumor.^{15,16}

13.3.1. Linfomas gástricos de bajo y alto grado de malignidad.

Los Linfomas Gástricos se clasifican en linfomas de bajo y alto grado de malignidad. Los linfomas gástricos de bajo grado ocurren predominantemente en pacientes alrededor de los 50 años de edad aunque también pueden desarrollarse en pacientes menores de 20 años. Los síntomas comunes incluyen dispepsia y dolor abdominal. La presencia de masa palpable es infrecuente. En el estudio endoscópico la mucosa gástrica muestra daño predominantemente antral y alteraciones que incluyen engrosamiento de pliegues, nódulos múltiples (aspecto en empedrado) o erosiones superficiales semejantes a la de la gastritis crónica, y neoplasias que ocasionalmente pueden semejar úlcera péptica.^{15,16}

Histológicamente los Linfomas Gástricos de bajo grado presentan un acentuado incremento de linfocitos en la lámina propia que puede destruir las glándulas gástricas. Debido a que los linfocitos en los linfomas de bajo grado

muestran atipia leve estos infiltrados pueden ser fácilmente confundidos con gastritis crónicas o úlceras pépticas. Cualquier infiltrado linfoide denso en una biopsia endoscópica gástrica debe hacer sospechar linfoma gástrico y otros cambios específicos de los linfomas de bajo grado deben buscarse dirigidamente. El más importante de ellos es la presencia de linfocitos que lesionan las glándulas gástricas produciendo la que se ha denominado lesión linfoepitelial. La lesión linfoepitelial consiste en colección de linfocitos neoplásicos que infiltran y destruyen parcialmente glándulas gástricas aisladas. En todo paciente con síntomas crónicos que tengan antecedentes de varias biopsias con el diagnóstico de “gastritis crónica intensa” debe sospecharse el diagnóstico de Linfoma Gástrico. Esto es particularmente importante porque el diagnóstico temprano se asocia con un excelente pronóstico y la mayoría de los Linfomas Gástricos en estas etapas son curables.^{15,16}

Los linfomas de alto grado se diagnostican en edades más avanzadas (alrededor de los 60 a los 70 años) y esto ha llevado a pensar que los linfomas gástricos se inician como linfomas de bajo grado que con el tiempo sufren desdiferenciación parcial o total a linfomas de alto grado. La pérdida de peso, hemorragia del tubo digestivo y masa palpable son más frecuentes en estos linfomas. Endoscópicamente, además de los cambios antes anotados de los linfomas gástricos de bajo grado. Los linfomas gástricos de alto grado muestran con mayor frecuencia neoplasias ulceradas que pueden ser indistinguibles de las del carcinoma gástrico.^{15,16}

Histológicamente los linfomas gástricos de alto grado se reconocen fácilmente como malignos (fig.23) ya que los linfocitos neoplásicos son de mayor tamaño y presentan atipia acentuada (fig.24), nucleomegalia, nucléolos aparentes, mitosis y multinucleación. Algunos de ellos pueden semejar carcinomas indiferenciados en biopsias endoscópicas y en caso de

duda es necesario establecer la distinción con técnicas inmunohistoquímicas (queratina, y antígeno común leucocitario).^{15,16}

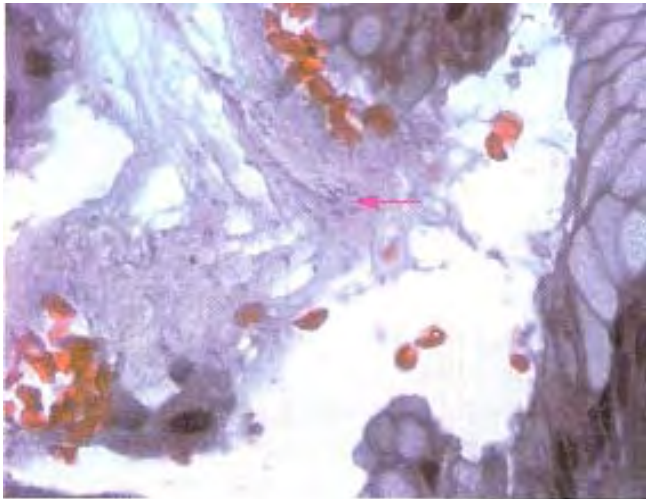


Fig.23. Linfoma Malt de alto grado con *Helicobacter pylori*.^{15,16}

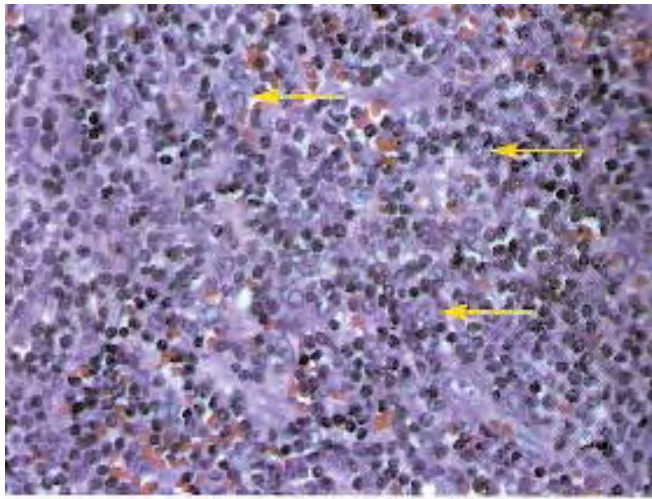
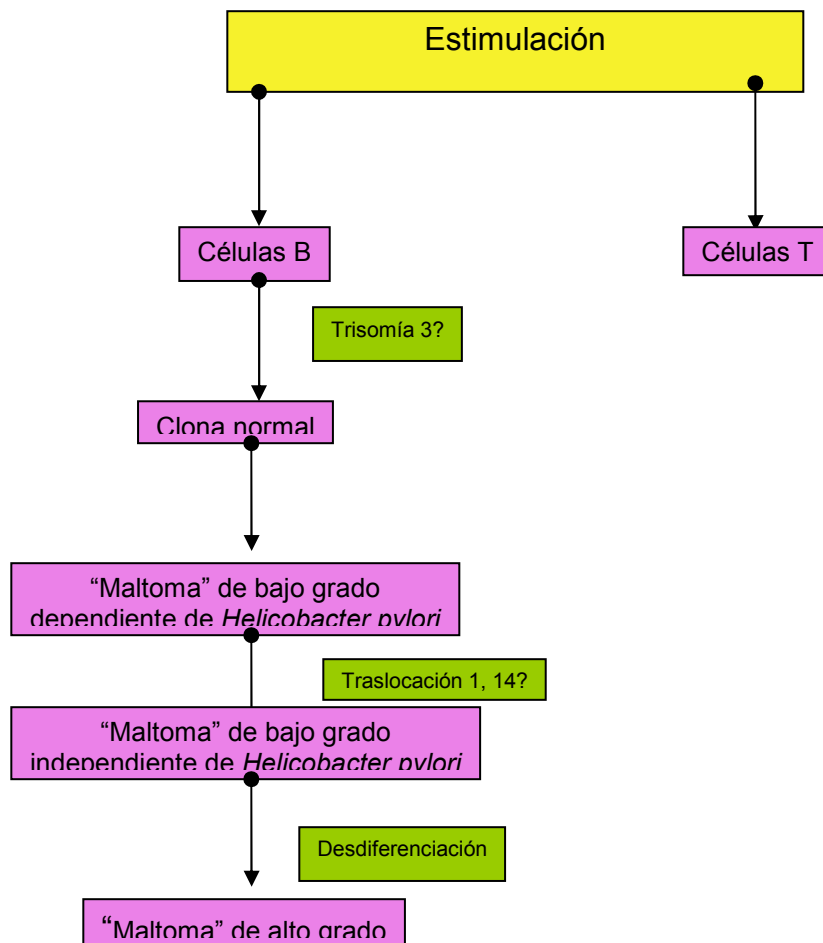


Fig.24. Linfoma de alto grado. Nótese los linfocitos grandes.^{15,16}

Los linfomas gástricos se han denominado en la literatura como “maltomas” por sus siglas en inglés (malignant associated lymphoid tissue). En español un término más adecuado sería el de linfoma derivado del tejido linfoide asociado a mucosas. Los “maltomas” no son exclusivos del estómago y pueden desarrollarse en tiroides, glándulas salivales, pulmón, riñón e intestino delgado, entre otros sitios. Todos ellos tienen en común que están precedidos de hiperplasias linfoides duraderas que probablemente sufren a través del tiempo mutaciones (trisomías y translocaciones) para posteriormente evolucionar de poblaciones monoclonales características de los linfomas. Un modelo de este fenómeno recientemente propuesto (2007) por Isaacson en el linfoma gástrico es:^{15,16}



Esquema 2. Infección por *Helicobacter Pylori* Modificado de P.G. Isaacson. Am J Surg Pathol 2007^{15,16}

El pronóstico de los linfomas gástrico depende principalmente de la extensión de la neoplasia en la pared gástrica y a los ganglios linfáticos y en menor medida de la variedad histológica (tabla IV). Los linfomas de bajo grado tienen un mejor pronóstico que los de alto grado y la mayoría de ellos evolucionan con la erradicación del *Helicobacter pylori*.^{15,16}

Linfoma MALT	
Bajo Grado	Se observa células linfoides maduras tipo B CD 20(+), CD 5(-), CD 10(-), CD 23(-) ciclina D1(-), Bcl 6(-). Además en muchos casos existe trisomía del cromosoma 3 (como en general ocurre con los linfomas de la zona marginal).
Alto Grado	En el ya hay células centroblásticas (y en algunos casos células de tipo inmunoblásticas).

Tabla IV: Clasificación Inmunohistológicos.^{15,16}

Estrategia diagnóstica para el linfoma MALT gástrico:

1. Confirmación de la infección por *Helicobacter Pylori* mediante test rápido de la ureasa y estudio histológico. En los rarísimos casos negativos debe efectuarse un test del aliento con carbono13 para confirmar la negatividad
2. Mapeo exhaustivo de la mucosa gástrica e incluso del duodeno, con toma de biopsias a múltiples niveles para descartar lesiones multifocales
3. Estudio histológico, que puede incluir macrobiopsias en las lesiones vegetantes, para confirmar el linfoma MALT y su grado. Debe realizarse estudio anatomopatológico y con técnicas

inmunohistoquímicas o de PCR para confirmar la monoclonalidad de los linfocitos

4. Estadificación del tumor con exploración física minuciosa del paciente, analítica general que incluya proteinograma, radiología de tórax y abdomen, tránsito baritado intestinal, realización de TAC tóraco-abdominal, eco-endoscopia y biopsia de médula ósea.^{15,16}

Una vez correctamente diagnosticado el linfoma y efectuada la estadificación tumoral, pasaremos a decidir el tratamiento más adecuado.^{15,16}

Además del grado histológico es muy importante la clasificación de los linfomas MALT según su estadio tumoral. La clasificación más empleada es la Ann-Arbor, modificada por Musshoff, que resumo en la siguiente tabla.^{15,16}

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
E I	Linfoma limitado al tracto gastrointestinal, sin rebasar el diafragma
E I-1	Infiltración tumoral limitada a la mucosa y submucosa
E I-2	Infiltración tumoral que rebasa la submucosa
E II	Linfoma que además infiltra los ganglios linfáticos, sin rebasar el diafragma
E II-1	Infiltración de los ganglios linfáticos regionales
E II-2	Infiltración de ganglios linfáticos a distancia
E III	Linfoma con infiltración gastrointestinal y/o de los ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma
E IV	Infiltración localizada de ganglios linfáticos asociada a afectación diseminada de órganos no gastrointestinales

Tabla V: Clasificación de Ann-Arbor de los linfomas extranodales. Modificación de Musshoff.^{15,16}

A diferencia de otros linfomas extranodales, el linfoma MALT gástrico tiende a permanecer localizado en la pared del estómago durante mucho tiempo, incluso años, permitiendo que un tratamiento loco-regional pueda ser curativo. Ocasionalmente el linfoma MALT puede propagarse a través del estómago y tener una progresión tanto loco-regional como a distancia, incluyendo la invasión de intestino delgado, médula ósea y bazo. Actualmente la eco-endoscopia es de gran utilidad para efectuar una correcta estadificación del tumor, que se completará con las habituales técnicas de imagen como la TAC, e incluso con la punción medular.^{15,16}

13.4. Tratamiento.

Se disponemos de varias posibilidades terapéuticas para los linfomas MALT gástricos, que incluyen:

1. Tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori*;
2. Tratamiento quirúrgico;
3. Tratamiento oncológico no quirúrgico con quimio y/o radioterapia.^{15,16}

Estas modalidades de tratamiento pueden complementarse entre sí. En el caso de los linfomas de bajo grado no se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia tras tratamiento erradicador, cirugía, quimioterapia y cirugía más quimioterapia o radioterapia.^{15,16}

13.4.1. Tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter pylori*.

En los tumores de bajo grado se demostró que la erradicación de la bacteria se seguía de la regresión de la neoplasia, al interrumpir el estímulo inmunológico que mantenía su crecimiento. Esta remisión tumoral parece permanente, habiéndose confirmado pasados 5 años de la erradicación. Pudiendo recidivar en casos de reinfección por el *Helicobacter pylori*. La mayoría de los fracasos tras la erradicación del *Helicobacter pylori* corresponden a linfomas de alto grado o de bajo grado con estadio superior a E I-1.^{15,16}

Tras la remisión deben de efectuarse: control endoscópico a los 3, 6 y 12 meses post-erradicación, semestrales durante el segundo año y anuales en lo sucesivo. Se ha propuesto un periodo de seguimiento que abarque hasta 15 años, con biopsias múltiples para estudio morfológico y de monoclonalidad, así como técnicas de ureasa y examen histológico para descartar una recidiva de la infección por *Helicobacter pylori*.^{15,16}

El tratamiento de primera línea recomendado para tratar la infección supone la combinación de cualquier inhibidor de la bomba de protones, gastroprotectores junto a amoxicilina y claritromicina, sustituyendo la primera por metronidazol en caso de alergia (tabla VI).^{15,16}

Inhibidor de la Bomba de Protones	<ul style="list-style-type: none"> - Omeprazol - Lanzoprazol - Pantoprazol
Compuesto de Bismuto (gastroprotectores)	<ul style="list-style-type: none"> - Subsalicilato de Bismuto - Ranitidina – Citrato de Bismuto
Antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina - Macrólidos: Claritromicina - Nitroimidazoles: Metronidazol, Timidazol - Tetraciclinas

Tabla VI: Fármacos eficaces en la erradicación del *Helicobacter Pylori*.^{15,16}

13.4.2. Tratamiento quirúrgico:

Hasta fechas recientes, la resección quirúrgica era el tratamiento empleado para el maltoma.^{15,16}

Actualmente la indicación de la cirugía sería el fracaso confirmado del tratamiento erradicador o el linfoma de alto grado, limitado a las paredes del estómago. Aunque los resultados de la cirugía gástrica siguen siendo buenos, la tendencia ideal es emplear tratamientos no quirúrgicos.^{15,16}

13.4.3. Tratamiento oncológico no quirúrgico:

Tanto la radioterapia como la quimioterapia, en forma de monoterapia con clorambucil o poliquimioterapia CHOP, se han mostrado altamente eficaces en el tratamiento del linfoma MALT gástrico. Aunque su indicación de elección es el linfoma diseminado, obviamente sus resultados son menos favorables en estos casos. La indicación de emplear estas terapias, de modo

aislado o en combinación, es muy variable según las diversas escuelas médicas y el tipo de especialistas que atienden a los pacientes: hematólogos u oncólogos.^{15,16}

14. Conclusiones.

Con la información recabada de las fuentes bibliográficas aquí mencionadas; podemos concluir que *Helicobacter pylori* es una bacteria aparentemente nueva, aunque había indicios de ella desde el año 1875 no fue hasta 1979 que se empezó a estudiar más ampliamente; pudiendo aislarla y reproducirla hasta el año 1982, siendo en este año cuando se confirma su descubrimiento por el patólogo Robin Warren y el médico gastroenterólogo Barry Marshall.

Aunque la bacteria semejaba un *Campylobacter* al inicio de sus estudios fue hasta que se aisló y reprodujo cuando se confirmó que dicha bacteria pertenecía al grupo de *Helicobacter*. El nombre *pylori* viene del latín *pylorus*, que significa “guardabarrera” haciendo referencia al píloro (apertura circular del estómago que conduce al duodeno). Es una bacteria gramnegativa, curva espiralada, que mide aproximadamente 3.5 por 0.5 micrómetros posee múltiples flagelos en uno de sus polos (de 5 a 6) lo que la hace altamente móvil.

Por todas estas características *Helicobacter pylori* afecta el mucus del epitelio estomacal humano, siendo el estómago el único órgano donde esta bacteria puede sobrevivir a pesar del ambiente tan extremadamente ácido, esto se da por su abundante producción de la enzima ureasa, que cataliza la hidrólisis de la urea en amonio y bióxido de carbono; la producción de amonio es lo que hace mediar la acidez y así la sobrevivencia de la bacteria en dicho órgano.

Esta presente en el 50% de la población mundial, afectando más a hombres que a mujeres en una relación 2:1, en la mayoría de los casos los sujetos que la presentan no desarrollan algún tipo de signo o síntoma.

Helicobacter pylori está relacionado con algunas enfermedades las cuales son: estrés psíquico, estado nutricional, anemia, migraña y enfermedades cardiovasculares. Pero las enfermedades que tachan a esta bacteria como agente etiológico son: úlcera péptica y gastritis.

Por lo antes expuesto se puede concluir que *Helicobacter pylori* tiene una participación muy importante como uno de los agentes causales de Carcinoma y Linfoma Gástrico, pasando por una historia natural de carcinogénesis importante, sin embargo la presencia de dicha bacteria no siempre terminará en estos casos, es por eso que tenemos que tener en cuenta los factores de virulencia que pueden desencadenar en tales enfermedades, y así mismo los tratamiento de erradicación de la bacteria, serán importantes para que estas enfermedades tengan o no un buen pronóstico.

Finalmente se puede plasmar una relación con la odontología y esta bacteria ya que ha sido aislada de la saliva y de la placa dental de los pacientes infectados, lo cual sugiere una ruta gastro-oral como posible vía de transmisión.

15. Referencias Bibliográficas.

1. Walter T.S. "Microbiología". Editorial: Mc Graw-Hill Interamericana. México D.F. 2000.
2. Marshall BJ, Warren JR (1984). "Unidentified curved bacilli in the stomach patients with gastritis and peptic ulceration". *Lancet* 1 (8390): 1311–1315. PMID 6145023.
3. Murray P.R., Rosenthaiks, Kobayashi G.S., P. Faller Ma. "Microbiología Médica". 4^a ed. Editorial: Mosby Elsevier Science. Madrid, 2002.
4. Koneman E.W., Allen S.D., Janda W.M. "Diagnóstico Microbiológico". 5^a ed. Editorial: Médica Panamericana S.A. Buenos Aires, 2007.
5. M. Gladwin y B. Trareler. Clinical Microbiology. 12^a ed. Editorial: Med Master. 2004. New York.
6. Blaser Mj (2005). "An Endangered Species the Stomach". *Scientific American* 292 (2): 3845 PMID 15715390.
7. Kounturek JW (2003). "Discovery by Jaworski ok *Helicobacter pylori* and its pathogenetic in gastritis, gastric cancer and other pathologies. *J. Physiol Pharmacol.* 54 Suppl. 3: 24-41 PMID 15075463.
8. Goodman K, Cockburn M (2007). "The role of epidemiology in understanding the health effects of *Helicobacter pylori*", *Epidemiology* 12 (2): 266-71 DOI: 10.10971000016482.
9. Northfield T.C., Mendall M., Goggin P.C. (2004), *H. pylori* infection Pathophysiology, Epidemiology and Management T., Kluwer Academic Press Dordrecht.
10. Brown LM (2000). "Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission" (pdf). *Epidemiol Rev* 22 (2): 283–97. PMID 11218379. 2008-08-03.
11. Wadstrom T. (2000). An update on "*Helicobacter pylori*. Current Opinion in Gastroenterology, 11: 69-75".

12. Pilotto A, Rumor F, Franceschi M, Leandro G, Novello R, Soffiati G, et al. Lack of association between *Helicobacter pylori* infection and extracardiac atherosclerosis in dyspeptic elderly subjects. 2008; 28:367-71.
13. Thomson ABR, Shaffer E.A., eds. First principles of gastroenterology: The basics of disease and an approach management. Alberta: Canadian Association of Gastroenterology. 2002: 171-4.
14. Mirbagheri, Seye Amir, Mehrad Hasibi, Mehoi Abouzariand Armi Rashidi (August 14, 2008). "Triple standard quadruple and ampicillin-sulbactam-based quadruple therapies for *Helicobacter pylori* eradication". *World Journal of Gastroenterology* 12 (30): 4888-4891 PMID 16937475.
15. Nahum Méndez Sánchez, Misael Uribe Esquivel. "Gastroenterología" Editorial: Mc Graw-Hill Interamericana 1ª ed. 2005. México D.F.
16. Philip Rubin , M.D. "Oncología Clínica". Editorial: Elsevier Science. 8ª ed. 2003. Ciudad de México.
17. Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek MR, Chyou PM, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing Cag A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cáncer Res* 2005;55:2111-5
18. Nomura A. Stomach cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 2ed. New York: Oxford University, 2006:707-24.
19. Kato T, Sairo Y, Niwa M, Inoue M, Moroyama N, Ogoshi K, et al. *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;6(Suppl 1):593-6.
20. Lam SK. Etiology and pathogenesis of peptic ulcer. *J Gastroenterol* 1994; 29 (Suppl.7):39-54.
21. Correa P. How does *Helicobacter pylori* infection increase gastric cancer risk? *Eur Gastroenterol Hepatol* 2007;6:1117-8.

22. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zuñala D, Fontha E, Zaruma G, et al. Gastric precancerous process in a high risk population. Cohort follow-up. *Cáncer Res* 2000;50:4737-40.