

Papel del *Helicobacter pylori* en el cáncer gástrico tras gastrectomía parcial por úlcera benigna

A. Seoane, X. Bessa, F. Alameda¹, A. Munné¹, M. Gallen², S. Navarro³, E. O'Callaghan, A. Panadès, M. Andreu¹ y F. Bory

Servicios de Aparato Digestivo, ¹Anatomía Patológica, ²Oncología y ³Cirugía General. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona

RESUMEN

Objetivo: determinar la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes gastrectomizados por enfermedad no neoplásica, y que han desarrollado posteriormente cáncer gástrico.

Material y métodos: estudio retrospectivo con reclutamiento de todos los pacientes con gastrectomía parcial por enfermedad péptica benigna que han sido sometidos a una exploración endoscópica entre 1995-2001. Se ha realizado una comparación de las principales características clínicas e histológicas y de la presencia de *Helicobacter pylori* en los pacientes con y sin cáncer del remanente gástrico.

Resultados: se han estudiado un total de 73 pacientes en este periodo. Se han encontrado 15 pacientes (20,5%) con cáncer en el remanente gástrico, 14 adenocarcinomas (71% tipo intestinal y 29% tipo difuso) y un linfoma. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de cáncer gástrico y la gastrectomía previa ha sido de 32 (14-48) años. Se ha detectado un alto porcentaje de infección por *Helicobacter pylori* (100% en los pacientes con cáncer vs. 81,5% en los pacientes sin cáncer, $p < 0,07$). No se ha observado relación entre el tipo de reconstrucción gástrica (Billroth I o II) y el porcentaje de infección por *Helicobacter pylori*.

Conclusiones: la infección por *Helicobacter pylori* es frecuente en pacientes gastrectomizados por patología benigna. Los resultados de este estudio sugieren que la infección por *Helicobacter pylori* podría jugar un papel en el cáncer gástrico.

Palabras clave: Cáncer de muñón gástrico. *Helicobacter pylori*.

INTRODUCCIÓN

En 1994 el grupo de consenso de la Organización Internacional de la Salud y la Agencia Internacional de la Investigación del Cáncer establecieron que existen suficientes evidencias epidemiológicas e histológicas para clasificar al *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) como un carcinógeno (1). En este sentido, varios metanálisis han sugerido que la infección crónica por *H. pylori* induce a un incremento dos o tres veces superior en el riesgo de desarrollar cáncer gástrico (2-4), y un reciente estudio prospectivo ha evidenciado que la infección por *H. pylori* está asociada con el desarrollo de cáncer gástrico (5).

En los pacientes sometidos a gastrectomía parcial por enfermedad péptica benigna se ha descrito que, después de un largo periodo de tiempo, existe un riesgo aumenta-

do para desarrollar cáncer en el remanente gástrico (6,7) y un metanálisis sugiere que el riesgo es más alto una vez han transcurrido quince años desde la cirugía gástrica (8). En contraste con el cáncer gástrico desarrollado en el estómago intacto, donde el *H. pylori* representa el factor carcinógeno más importante, tras una gastrectomía parcial, el papel carcinógeno principal lo desempeña el reflujo biliar, una consecuencia invariable de las operaciones que resecan o provocan un *by-pass* del píloro (9).

El papel del *H. pylori* en el cáncer del remanente gástrico se ha valorado en diferentes estudios, pero este no ha quedado aún clarificado. Existen estudios donde se describe que el reflujo biliar y el *H. pylori* tienen un papel sinérgico en la proliferación celular. Se ha sugerido que el pH alcalino intragástrico inducido por el reflujo biliar produce un microambiente desfavorable para la colonización por el *H. pylori* (10,11). En este sentido, se ha descrito que las sales biliares tienen un efecto bactericida en el *H. pylori*, y tras la resección tipo Billroth, la infección por *H. pylori* desaparece rápidamente del remanente gástrico (12). Estos datos, junto a la baja incidencia de la infección por *H. pylori* detectada en el remanente gástrico en estudios previos, apoyan la hipótesis de que la proliferación celular resultante del reflujo biliar es el principal factor implicado en la patogénesis de cáncer en el remanente gástrico (13-15).

El objetivo de este estudio retrospectivo ha sido determinar la prevalencia de la infección por *H. pylori* en el remanente gástrico de los pacientes tratados quirúrgicamente por enfermedad ulcerosa péptica benigna.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y selección de pacientes

El estudio se ha llevado a cabo retrospectivamente. Se han revisado los Archivos de la Unidad de Endoscopia correspondientes a las fechas comprendidas entre enero de 1995 y diciembre de 2001, con el fin de detectar a aquellos pacientes sometidos a una endoscopia digestiva alta posteriormente a una gastrectomía parcial por úlcera péptica benigna, reclutando un total de 116 pacientes. En el Servicio de Anatomía Patológica se ha revisado la disponibilidad de muestra histológica de tejido gástrico obtenida entre dichas fechas en estos pacientes (biopsias endoscópicas o especimen quirúrgico), disponiéndose de muestra en 73 de ellos (63%), que han constituido los pacientes incluidos finalmente en el estudio. Los pacientes intervenidos inicialmente por carcinoma de cardias y aquellos sometidos a una endoscopia digestiva alta en un tiempo menor a 10 años tras la gastrectomía han sido excluidos.

En orden a establecer el papel de la infección por *H. pylori* en el cáncer gástrico tras una gastrectomía parcial, se han constituido dos subgrupos para el análisis: grupo 1 (pacientes con cáncer en el remanente gástrico) y grupo 2

(pacientes sin cáncer). Se ha llevado a cabo una comparación de las principales variables clínicas (sexo, edad, causa de gastrectomía y tipo de reconstrucción gástrica) e histológicas (presencia de gastritis, metaplasia e infección por *H. pylori*).

Manejo histológico e identificación de *Helicobacter pylori*

Las muestras de biopsia y los especímenes obtenidos por gastrectomía han sido colocadas en formol al 10%, procesados de forma rutinaria y teñidos con hematoxilina y eosina. La tinción modificada de Giemsa y Tricrómico de Masson fue usada para detectar la infección por *H. pylori*. El tipo histológico de cáncer fue determinado usando la clasificación de Lauren (intestinal, difuso o mixto) (16). La mucosa no neoplásica fue examinada, valorándose la presencia de inflamación crónica, atrofia glandular y metaplasia intestinal, de acuerdo con la clasificación de Sydney. El examen histológico y el estado de infección por *H. pylori* han sido evaluados independientemente por dos patólogos.

Métodos estadísticos

Las variables continuas han sido expresadas como media \pm desviación estándar. Las variables cualitativas han sido evaluadas mediante el test de χ^2 (Chi cuadrado), aplicando la corrección de Yates cuando ha sido necesario. Las variables continuas con distribución paramétrica y no-paramétrica fueron comparadas por medio del test t de Student y del test de Mann-Whitney, respectivamente.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes estudiados se describen en la tabla I. Globalmente, la infección por *H. pylori* ha sido detectada en el remanente gástrico en 63 pacientes (86%). Se ha detectado cáncer gástrico en 15 pacientes (20.5%), todos localizados cerca de la gastroenteroanastomosis, 14 adenocarcinomas (71% tipo intestinal y 29% tipo difuso) y 1 linfoma T. La colonización por *H. pylori* ha sido detectada en todos los pacientes (100%) con cáncer.

El tiempo medio entre la gastrectomía y el diagnóstico de cáncer gástrico ha sido de 32 (14-48) años, sin diferencias con el tiempo transcurrido entre la gastrectomía y el último control endoscópico en el grupo sin diagnóstico de cáncer (Tabla II).

Aunque la condición de fumador ha sido más prevalente en el grupo con cáncer (93 vs. 69%, $p < 0,05$), no se han observado diferencias en cuanto a la edad, sexo, consumo de alcohol, etiología de la gastrectomía y tipo de reconstrucción tipo Billroth entre ambos grupos de pacientes: con

Tabla I. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Edad en el momento de la gastrectomía	38.9 ± 13.6
Sexo (hombre/mujer)	64/9
Consumo de alcohol	50%
Fumadores	75%
Etiología de la gastrectomía	
Úlcera gástrica	20%
Úlcera duodenal	24%
Localización indeterminada	56%
Tipo de gastrectomía	
Billroth I	27%
Billroth II	73%
<i>H. pylori</i> positivo	86%
Cáncer en el remanente gástrico	15 (20%)

Tabla II. Comparativa de datos clínicos de pacientes con y sin cáncer

	Cáncer (n = 15)	No cáncer (n = 58)	p
Edad en la gastrectomía	35 ± 12	39 ± 14	0,5
Tiempo desde la gastrectomía	32 ± 11	29 ± 11	0,86
Sexo (hombre/mujer)	13/2	49/5	0,47
Consumo de alcohol	47%	52%	0,53
Fumadores	93%	69%	0,05
Etiología de la gastrectomía			
Úlcera gástrica	14%	22%	
Úlcera duodenal	13%	26%	
Indeterminada	73%	52%	0,34
Tipo de gastrectomía			
Billroth I	20%	29%	
Billroth II	80%	71%	0,3
Histología de mucosa no neoplásica			
Atrofia	29%	2%	
Metaplasia	57%	26%	
Displasia	0%	2%	
Gastritis crónica	14%	70%	0,03
<i>H. pylori</i> positivo	100%	81,5%	0,07

cáncer y sin cáncer (Fig. 1, Tabla II). La atrofia y la metaplasia intestinal han sido más frecuentes en la mucosa no neoplásica de pacientes con cáncer del remanente gástrico que en la mucosa de los pacientes sin cáncer (29 y 57% vs. 2 y 26%, respectivamente). Aunque no se alcanza significación estadística, la detección de *H. pylori* ha sido más alta en los pacientes con cáncer (100 vs. 81,5%, $p < 0,07$) (Fig. 2). No se ha observado relación entre el tipo de reconstrucción gástrica (Billroth I o II) y el porcentaje de detección histológica de *H. pylori* (Fig. 3).

DISCUSIÓN

Después de una gastrectomía parcial existe un riesgo aumentado de desarrollar cáncer gástrico y este riesgo parece aumentar proporcionalmente con la duración del intervalo de tiempo postoperatorio (6-8). La patogénesis

no está clara, pero el incremento en la proliferación celular de las células de la mucosa gástrica asociado con un reflujo biliar crónico parece ser un factor carcinogénico importante (17,18) habiéndose descrito la presencia de metaplasia intestinal en asociación con el reflujo biliar tras una cirugía gástrica (19). La hipótesis dominante en la actualidad es que la metaplasia intestinal es una condición precancerosa, ocurriendo como resultado de la exposición a mutágenos en un jugo gástrico hipoclorhídrico.

Aunque en el estómago intacto la infección por *H. pylori* se ha considerado como un factor que incrementa el riesgo de cáncer gástrico (2-5), su rol en el desarrollo de cáncer del remanente gástrico en pacientes tratados quirúrgicamente por enfermedad benigna ulcerosa es incierta. Múltiples estudios han evaluado la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con cáncer gástrico (2-5) pero en muy pocos se ha valorado la prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con cáncer del remanente gástrico, en los que ha sido estimada en alrededor de un 38% (14,20-25). Sólo un estudio (26), usando el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de la infección por *H. pylori*, ha observado una alta prevalencia (62,4%), aunque en este estudio se han incluido pacientes con gastrectomía parcial por cáncer gástrico y no solamente por patología benigna.

Se ha sugerido que el incremento de reflujo de ácidos biliares después de una gastrectomía parcial, que es más prevalente en pacientes con reconstrucción tipo Billroth II, produce un microambiente desfavorable para la infección por *H. pylori* y su colonización, lo que podría explicar en estos pacientes la baja detección de la infección por *H. pylori*. Además, se ha demostrado que después de la resección tipo Billroth la infección por *H. pylori* desaparece rápidamente de la gastroenteroanastomosis (12,27). En función de estos hechos, la proliferación celular resultante del reflujo de ácidos biliares se ha propuesto como el principal factor implicado en la patogénesis del cáncer del remanente gástrico (13-15). Debido a la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, no ha sido posible establecer la cuantía del reflujo biliar en nuestros pacientes, pero como en todos los pacientes con operaciones con resección o *by-pass* del píloro, nuestros pacientes podrían tener un pH intragástrico alto (9).

Nuestros resultados, con una notoria alta prevalencia de infección por *H. pylori* en el remanente gástrico, argumentan en contra del efecto deletéreo de un pH intragástrico alcalino en la colonización por *H. pylori*. Del mismo modo, puede ser razonable pensar que la infección por *H. pylori* fue adquirida antes de la gastrectomía dado que todos los pacientes fueron intervenidos por una enfermedad benigna ulcerosa intratable o complicada. Por último, teniendo en cuenta que la infección puede ser poco densa e irregular en su distribución en la cavidad gástrica, otra posibilidad es que las diferencias en la prevalencia de la infección por *H. pylori* hayan sido debidas al hecho de que el tamaño de los fragmentos estudiados han sido mucho más grandes en el grupo con cáncer gástrico.

Del mismo modo a como se ha descrito previamente (10,21,28), los pacientes con reconstrucción Billroth I de nuestro estudio han tenido una mayor prevalencia de infección por *H. pylori* que los pacientes con reconstrucción Billroth II, aunque este dato no alcanza significación estadística probablemente en relación con un bajo número de casos incluidos. La colonización por *H. pylori* en el remanente gástrico no se ha correlacionado con ninguna de las variables evaluadas (edad, sexo, causa de gastrectomía, tipo de anastomosis o intervalo de tiempo entre la cirugía y valoración de la infección por *H. pylori*).

En nuestro estudio, la gastritis crónica ha sido detectada en el 70% de los pacientes sin cáncer gástrico. Aunque la infección por *H. pylori* no ha sido implicada en la recidiva ulcerosa en pacientes gastrectomizados por patología péptica benigna (23), la infección persistente produce una gastritis residual en el remanente gástrico y una proliferación celular en el cuerpo gástrico (20). Un estudio sugiere que la erradicación de la infección por *H. pylori* induce a regresión de gastritis del remanente (28), y que la gastritis inducida por *H. pylori* tiene un efecto sinérgico con el reflujo biliar en el estímulo de la proliferación celular en el remanente gástrico (20,21). Además, un estudio de proliferación celular en pacientes con gastrectomía previa, ha mostrado que aquellos pacientes positivos para la infección por *H. pylori* tienen niveles más altos de

proliferación celular que aquellos en los que el test de infección es negativo (22), sugiriendo que ambos factores pueden estar implicados en la carcinogénesis gástrica de estos pacientes.

Aunque en el presente estudio la diferencia de la prevalencia de infección por *H. pylori* entre ambos grupos (pacientes con cáncer y sin cáncer) no ha alcanzado significación estadística, la alta prevalencia de infección por *H. pylori* en pacientes con cáncer gástrico (100% de los pacientes) merece alguna atención. Probablemente, con un mayor número de pacientes, las diferencias podrían alcanzar significación estadística. Por otro lado, la alta prevalencia de infección por *H. pylori*, y la eficacia demostrada de diferentes tratamientos (29), podría reforzar la indicación de la erradicación de la infección por *H. pylori* en pacientes con gastrectomía parcial por enfermedad ulcerosa benigna, ya no sólo por el simple hecho del antecedente ulceroso, sino como medida para prevenir el cáncer gástrico.

En conclusión, la colonización por *H. pylori* en pacientes sometidos a gastrectomía parcial por enfermedad ulcerosa benigna no parece verse influida por el reflujo biliar, y por lo tanto los resultados del presente estudio sugieren que el *H. pylori* podría tener un papel en la carcinogénesis gástrica de los pacientes gastrectomizados.