



Cuba Salud

IV Convención
Internacional de Salud
17-21 de octubre, 2022

Lesiones precursoras del cáncer gástrico y sus características en pacientes dispépticos con infección por *Helicobacter pylori*

Ludmila Martínez Leyva¹

Teresita de Jesús Montero González²

Felipe Neri Piñol Jiménez³

Oswaldo Miranda Gómez⁴

¹ HMC “Dr. Carlos J. Finlay”, La Habana, Cuba, ludmila@infomed.sld.cu

² HMC “Dr. Luis Días Soto”, La Habana, Cuba, teremg@infomed.sld.cu

³ CNCMA, La Habana, Cuba, fpinol@infomed.sld.cu

⁴ HMC “Dr. Carlos J. Finlay”, La Habana, Cuba, omiranda@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El sistema *Operative Link on Gastritis Assessment* enfatiza a la atrofia como la lesión histopatológica representativa de progresión de la gastritis crónica y permite evaluar el riesgo de cáncer gástrico.

Objetivo: Caracterizar las lesiones inflamatorias de la mucosa gástrica precursoras del cáncer gástrico en pacientes dispépticos con infección por *Helicobacter pylori* con el sistema *Operative Link on Gastritis Assessment*.

Métodos: se realizó una investigación analítica, de corte transversal (a una muestra de 167 pacientes). Se emplearon técnicas de la estadística descriptiva (porcentaje y medidas de tendencia central) y de la estadística inferencial (X^2 de Pearson de Homogeneidad y riesgo relativo, con nivel de confiabilidad de 95 %).

Resultados: como resultados principales, del total de pacientes estudiados, el 77 % tenía gastropatía eritematosa; de estos 69 % atrofia, 16 % acúmulos linfoides, 71 % reacción linfoepitelial y 18 % metaplasia intestinal. La displasia tuvo tendencia a prevalecer en los menores de 45 años (20,35 %) y en el sexo femenino (22,75 %). La atrofia predominó en los menores de 45 años (53,3 %). El estadio II de atrofia gástrica fue el más frecuente (56 %). El 68 % de los pacientes con atrofia tenía CagA y 55 % VacA s1ml.

Conclusiones: la gastropatía eritematosa fue el diagnóstico endoscópico más frecuente y la prevalencia de etapas avanzadas de atrofia gástrica fue baja.

Palabras clave: atrofia gástrica, *Helicobacter pylori*, cáncer gástrico.

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es una enfermedad con una alta tasa de mortalidad. Diagnosticar esta enfermedad en estadios iniciales es un reto para la comunidad médica, pues los pacientes en etapas avanzadas tienen peor sobrevida (1).

En Cuba, el cáncer gástrico es el octavo tumor como causa de muerte (2). A pesar de que existe un programa de atención integral para el control del cáncer vigente en el país que incluye diferentes acciones preventivas, no existen reportes nacionales que caractericen los grupos de riesgo para el cáncer gástrico, ni tampoco hay consenso nacional para el diagnóstico de lesiones precursoras del cáncer gástrico en pacientes con estas condiciones: reflujo biliar e infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ni de su seguimiento sistemático y protocolizado con carácter preventivo. Por tales hechos se justifica esta investigación, que a su vez responde a las prioridades insertadas en el programa nacional: “Determinantes de salud, riesgo y prevención de enfermedades en grupos vulnerables”.

La gastritis crónica atrófica es una entidad clinicopatológica relacionada con cáncer gástrico de tipo intestinal. Su principal causa es *H. pylori*. En este momento, además del diagnóstico, se recomienda evaluar la extensión de la atrofia gástrica o de la metaplasia intestinal, para estadificar el riesgo de cáncer gástrico. El método más preciso para la atrofia es el *Operative Link on gastritis assesement* (*OLGA*, por sus siglas en inglés) (3). Los pacientes con infección por *H. pylori*, son considerados grupos de riesgo de lesiones gástricas premalignas y malignas. Habitualmente, no existe un control sistemático de ellos, ni están incluidos en las acciones de prevención de cáncer gástrico en el país.

En este estudio se determinaron, mediante endoscopia digestiva alta (EDA) e histopatología, las lesiones inflamatorias de la mucosa gástrica, causadas por *H. pylori* en los pacientes dispépticos infectados y su relación con lesiones precursoras de cáncer gástrico. Se aplicó el sistema *OLGA* para determinar las lesiones histopatológicas como método predictivo de lesión premaligna. En Cuba, es primera vez que se evalúa, en pacientes dispépticos infectados con *H. pylori*, el diagnóstico de lesiones inflamatorias de la mucosa gástrica precursoras del cáncer gástrico mediante la aplicación del sistema *OLGA* y se dan las bases científicamente argumentadas para su inclusión en las acciones de pesquisaje de lesiones endoscópicas e histopatológicas premalignas gástricas.

Objetivo: Caracterizar las lesiones inflamatorias de la mucosa gástrica precursoras del cáncer gástrico en pacientes dispépticos con infección por *H. pylori* con el sistema *OLGA*.

II. MÉTODO

Se realizó una investigación analítica, de corte transversal. El universo estuvo constituido por todos los pacientes, de 18 o más años de edad, de uno u otro sexo, procedentes de la consulta externa de Gastroenterología, con síntomas dispépticos, que acudieron a realizarse EDA a la unidad de endoscopia digestiva del HMC “Dr. Carlos J. Finlay” en el periodo comprendido entre 2011 hasta 2019 y que cumplían los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Criterios de inclusión: adultos con sintomatología dispéptica, sin contraindicaciones para la EDA; firma del consentimiento informado y diagnóstico confirmado de infección por *H. pylori*.

Criterios de exclusión: intervención quirúrgica previa del tracto digestivo superior; procedimiento endoscópico incompleto o toma inadecuada de muestras de biopsia; haber recibido tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, antibióticos o derivados del bismuto, en los seis meses previos a la exploración. Aquellos que en el momento del estudio recibieran corticoides, inmunosupresores, quimioterapia o radioterapia; así como los pacientes con várices esofágicas y/o gástricas; pacientes con hemorragia digestiva (aguda o reciente) y con reflujo duodenogástrico.

Descripción del estudio

A los pacientes estudiados se les realizó determinación de anticuerpos IgG contra *H. pylori*, realizado por el método de ELISA, mediante la toma de una muestra de suero sanguíneo (estudio serológico). Posteriormente, se realizó el estudio endoscópico por la investigadora. Luego de la aplicación de spray de xilocaína, se procedió a la introducción del videoendoscopio Evis LUCERA. El protocolo de biopsias se realizó con base en el sistema de Sydney. Las biopsias se enviaron por separado y fueron identificadas como correspondió a cada sitio. Las muestras para estudio histopatológico se procesaron en el departamento de Anatomía Patológica del HMC “Dr. Carlos J. Finlay”.

Las muestras para cultivo se realizaron a nivel de la incisura angular. A 62 pacientes con cultivo positivo se les realizó determinación de CagA y VacA. No fue posible realizarlo en todos los sujetos por no disponibilidad para todos los pacientes y no en todos los casos, a pesar del cultivo ser positivo, se pudo conservar la cepa.

Para la confirmación de la infección por *H. pylori* se tuvo en cuenta el cultivo positivo o en su ausencia la coincidencia del diagnóstico positivo mediante serología y estudio histopatológico.

Las muestras para estudio histopatológico se procesaron en el Departamento de Anatomía Patológica del HMC. Dr. Carlos J. Finlay. Un patólogo sin información ni datos clínicos examinó todas las muestras. La atrofia mucosa, de ambos subtipos (metaplásica y no metaplásica), se graduó de acuerdo al sistema *OLGA* en ausente, leve, moderado o intenso. El estadio de gastritis de acuerdo a *OLGA* se obtuvo por combinar las calificaciones de antro (que se combina con el resultado de la biopsia de incisura) y cuerpo.

Variables del estudio: edad, sexo, diagnósticos endoscópicos, diagnósticos histopatológicos (severidad de las gastritis, atrofia, displasia, acúmulos linfoides, reacción linfoepitelial y estadios de *OLGA*), diagnóstico de infección por *H. pylori* y genotipos (CagA y VacA).

Consideraciones éticas: esta investigación se realizó bajo los principios establecidos en la Declaración de Helsinki.

Técnicas de procesamiento y análisis de la información: los resultados se presentaron en forma de texto (informe final) con el empleo de tablas y gráficos.

- De la estadística descriptiva: se utilizó, como medida de resumen para las variables cualitativas, el porcentaje. Para las variables cuantitativas se emplearon las medidas de tendencia central: mediana y media aritmética; mientras que se utilizó la desviación estándar como medida de variabilidad.

- De la estadística inferencial: χ^2 de Pearson de Homogeneidad, con el objetivo de conocer si la distribución de la variable estudiada difiere en las "r" poblaciones subyacentes de las cuales se obtuvieron las muestras. Para explorar la relación entre dos variables dicotómicas se utilizó el riesgo relativo (RR).

En cada caso se trabajó con un nivel de confiabilidad (IC) del 95 %.

III. RESULTADOS

Fueron incluidos 167 pacientes: 84 (50,29 %) pertenecían al sexo femenino y 83 (45,70 %) al masculino. La edad promedio fue de 44 años, con una desviación estándar de 16. Se estudiaron 74 (44,31 %) pacientes menores de 45 años y 93 (55,68 %) con edad igual o mayor de 45 años.

La mayor parte de los pacientes, 93 (55,68 %), se encontraban en estadio II de OLGA (figura 1).

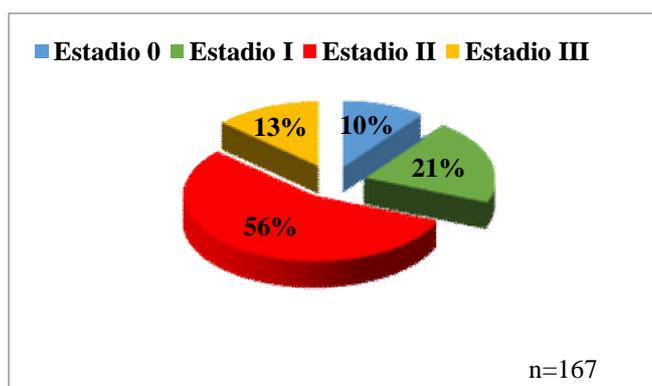


Fig. 1- Distribución de los estadios de atrofia gástrica

La mayor actividad inflamatoria de la bacteria se observó en el antro gástrico, con 63,47 % pacientes con reacción linfocitaria, al mismo tiempo que fue en esta localización donde hubo mayor número de individuos con metaplasia intestinal (14,3 %) y 29,94 % con displasia de bajo grado. El estadio II de OLGA también fue el más frecuente y predominó en la gastritis del antro (40,71 %).

El diagnóstico endoscópico de mayor frecuencia fue la gastritis eritematosa (95,2 %), seguido en orden de frecuencia por la gastritis erosiva (19,2 %), la úlcera duodenal (6,0 %) la gastritis nodular (4,8 %) y la úlcera gástrica (2,4 %).

La mayor proporción de pacientes con diagnóstico histopatológico de atrofia gástrica estuvo presente en los menores de 45 años de edad (53,29 %, $p=0,611$), en los cuales el tipo de atrofia fue: 40,71 % no metaplásica y 1,19 % metaplásica ($p=0,0001$). Mientras que solo el 36,52 % de los mayores e igual a 45

años de edad presentaban atrofia gástrica; de tipo no metaplásica (25,1 %) y 11,37 % metaplásica (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la atrofia gástrica y de la displasia según edad

Lesiones precursoras de cáncer gástrico	n	%	% < 45		% ≥ 45		p RR (IC 95 %)
			n	%	n	%	
Atrofia							
Sí	150	89,82	89	53,29	61	36,52	p=0,611 RR=1,12 (0,70-1,79)
No	17	10,17	9	5,38	8	4,79	
Tipo de atrofia							
Metaplásica	40	23,95	2	1,19	19	11,37	p=0,0001 RR=0,15 (0,04-1,68)
No metaplásica	110	65,86	68	40,71	42	25,14	
Metaplasia intestinal							
Sí	42	25,14	22	13,17	20	11,97	p= 0,4955 RR= 0,90 (0,65 – 1,24)
No	125	74,85	73	43,71	52	31,13	
Estadio de atrofia							
0	17	10,17	10	5,98	7	4,19	p=0,94799 RR=1,01 (0,67-1,54)
I	35	20,95	22	13,17	13	7,78	
II	93	55,68	57	34,13	36	21,55	p=0,34648 RR=1,13 (0,87-1,48)
III	22	13,17	8	4,79	14	8,38	
Displasia							
Sí	66	39,52	34	20,35	32	19,16	p=0,128 RR=1,81 (0,82-1,07)
No	101	60,47	64	38,32	37	22,15	

El estadio III fue más frecuente en los mayores de 45 años (p=0,02670). La displasia estuvo presente en ambos grupos de edades en proporciones semejantes, con tendencia a predominar en los menores de 45 años de edad (20,35 %).

Para identificar pacientes con riesgo elevado para cáncer gástrico se requiere valorar la atrofia gástrica. En la presente investigación se observó que la mayor proporción de pacientes con diagnóstico histopatológico de atrofia gástrica estuvo presente en los menores de 45 años de edad. Estos pacientes se encontraban en estadio II de *OLGA*. Aunque no es un estadio avanzado de atrofia, sí resulta preocupante al valorar que con el transcurso del tiempo la probabilidad de que estos individuos desarrollen cáncer gástrico se incrementará al pasar de un estadio menos avanzado a otro más avanzado de atrofia si no se diagnóstica de manera oportuna y se toman las medidas necesarias para la erradicación de la bacteria, con lo cual debe interrumpirse la secuencia de progresión de lesiones inflamatorias de la mucosa gástrica y con ello el proceso de carcinogénesis.

Predominó la gastritis crónica moderada (83 pacientes para 49,7 %). De los 22 pacientes en estadio III, 17 (10,2 %) tenían gastritis crónica severa, lo que evidencia que a mayor severidad de la gastritis mayor probabilidad de tener un estadio avanzado de atrofia gástrica. Fue significativa la presencia de acúmulos linfoides en los estadios 0, I y II ($p=0,0001$), contrario a la que se obtuvo para el estadio III ($p=0,6483$). Sin embargo, en ninguno de los casos el diagnóstico de acúmulos linfoides constituyó un factor de riesgo para la distribución de los estadios: estadio 0 (RR=0,14; IC 95 % = 0,04-0,50); estadio I (RR=0,06; IC 95 % = 0,02-0,22); estadio II (RR=0,36; IC 95 % = 0,24-0,53); estadio III (RR=1,22; IC 95 % = 0,53-2,83). El 14 % de los pacientes en estadio II presentaron acúmulos linfoides: en los demás estadios la presencia de estas lesiones fue menor: estadio 0 (1 %), estadio I (1 %) y en el estadio III (3 %).

En ninguno de los estadios fue significativo el diagnóstico de reacción linfoepitelial, ni se comportó como un factor de riesgo. A continuación, se describe cómo se comportó. Para el estadio 0: 16 (10 %) pacientes ($p=0,9243$; RR=0,99; IC 95 % = 0,88-1,13); estadio I: 32 (19 %) ($p=0,5944$; RR=0,97; IC 95 % = 0,87-1,09); estadio II: 87 (52 %) ($p=0,4954$; RR=0,98; IC 95 % = 0,91-1,05); estadio III: 21 (13 %) ($p=0,7595$; RR=1,02; IC 95 % = 0,92-1,13).

En 62 pacientes se realizó cultivo y determinación de CagA. De los pacientes estudiados 46 (74 %) fueron positivos para CagA, de los cuales el 56 % fueron VacA s1m1, lo que constituyó un factor de riesgo ($p= 0,00002$; RR=3,03; IC95 % = 1,28-7,22). Los genotipos VacA s2m2 y VacA s1m2 fueron menos frecuentes (6 % y 11 %, respectivamente).

De los pacientes con CagA, el 6 % ($p=0,2383$) se encontraba en estadio 0 (RR=1,52; IC 95 % = 0,92-2,51); 11 % ($p=0,2792$; RR=0,91; IC 95 % = 0,70-1,19) en estadio I; 40 % en estadio II ($p=0,0570$; RR=0,75; IC 95 % = 0,57-0,99) y 16 % en estadio III ($p=0,1081$; RR=1,36; IC 95 % = 1,04-1,79) (figura 2).

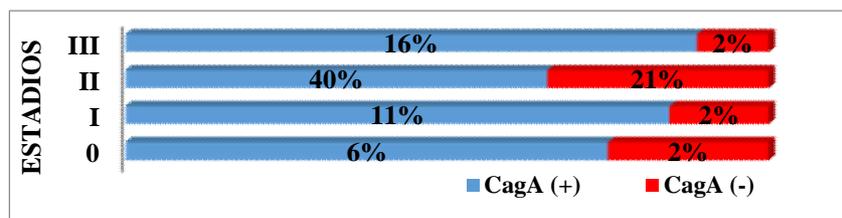


Fig. 2- Relación del genotipo CagA y los estadios de OLGA

El 68 % ($p= 0,2736$; RR= 1,12; IC 95 % = 0,87-1,45) de los pacientes con atrofia gástrica tenían genotipo CagA y el 55 % ($p= 0,6200$; RR= 0,95; IC 95 % = 0,80-1,14) VacA s1m1; resultados que avalan la necesidad de realizar biopsia gástrica a los infectados por *H. pylori*.

La prevalencia de la gastritis crónica atrófica y la metaplasia intestinal se incrementa con la edad y la progresión del daño histopatológico está en relación con el largo tiempo de infección con *H. pylori*. La edad avanzada (4, 5), dietas ricas en sal, la historia familiar de cáncer gástrico y la infección por *H. pylori* están asociados a estadios avanzados de OLGA (estadios III-IV) y al surgimiento de cáncer gástrico (6).

Si se tiene en cuenta que la presencia de CagA se ha relacionado con cáncer gástrico y que estos pacientes ya presentan elementos de atrofia gástrica (estadio II), resulta necesario definir cómo realizar el seguimiento clínico y endoscópico con toma de biopsias gástricas en estos pacientes. Además, una vez confirmada la infección por *H. pylori* debe realizarse el tratamiento erradicador, pues como se planteó anteriormente, la infección por *H. pylori* es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico.

La aplicación del sistema *OLGA* puede contribuir a mejorar el diagnóstico precoz de cáncer gástrico. Hasta la fecha no se disponen de estudios controlados que demuestren el beneficio de un programa de seguimiento endoscópico. La aplicación del sistema *OLGA* en las unidades de endoscopia puede implementarse con los recursos actualmente disponibles, pues solo se requiere de un endoscopio, pinza de biopsia, un endoscopista entrenado y el patólogo, que debe incluir en el reporte la severidad de la atrofia gástrica, metaplasia intestinal y displasia para la estadificación *OLGA*; así como la presencia de acúmulos linfoides y reacción linfopitelial para evaluar la actividad inflamatoria de la mucosa gástrica.

Aunque podría pensarse que el aumento del número de biopsias encarece el procedimiento puede ser más que compensado evitando nuevas endoscopias en el grupo de bajo riesgo. Así se demostró con el estudio de los 167 pacientes incluidos en la investigación en los que solo 11 (18 %) pacientes se encontraban en estadio III (atrofia gástrica intensa), tributario de seguimiento endoscópico anual.

IV. CONCLUSIONES

- El diagnóstico endoscópico de gastropatía eritematosa se relacionó con lesiones precursoras del cáncer gástrico (metaplasia intestinal, displasia y atrofia gástrica) como consecuencia de la presencia de *H. pylori* en pacientes dispépticos, razón por la cual es recomendable realizar el estudio endoscópico con obtención de biopsias en cada uno de los sitios propuestos en el sistema *OLGA*, así como tratar la infección y confirmar su erradicación para interrumpir el proceso de carcinogénesis gástrica.
- La prevalencia de etapas avanzadas de atrofia gástrica fue baja, incluso en presencia de cepas virulentas. Sin embargo, hubo pacientes en estadio III (riesgo incrementado para desarrollar cáncer gástrico).
- El empleo del sistema *OLGA*, en enfermos menores de 45 años con dispepsia, puede aportar información valiosa acerca del riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

REFERENCIAS

1. Zurita-Cruz JN, Manuel-Apolinar L, Arellano-Flores ML, Carranza-Muleiro RA, Gutiérrez-González A, Borja Aburto VH, et al. Mortalidad de cáncer gástrico en México 2005-2015. Perfil epidemiológico. Arch Med [Internet]. 2017 [citado 19 Junio 2022]; 13(4): 1-5. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6278811.pdf>

2. Gámez Sánchez D, Dueñas Moreira O, Varona Pérez P, Alfonso Saguet K. Mortalidad por cáncer gástrico. Cuba. 2011-2015. 2018 [citado 19 Junio 2022]. In: III Convención Internacional de Salud Pública Cuba Salud 2018 Abril 23-27. La Habana, Cuba: Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP); 1-8. Disponible en: <http://www.convencionsalud2018.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/viewPaper/374>.
3. Martínez D, Otero W, Ricaurte O. Impacto del sistema OLGA en la detección de gastritis crónica atrófica en Colombia: un estudio de casos y controles. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. 2016 [citado 19 Junio 2022]; 31(4): 360-7. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=337749741006>.
4. Fang J-Y, Du YQ, Liu WZ, Ren JL, Li YQ, Chen XY, et al. Chinese consensus on chronic gastritis (2017, Shanghai). *J Digest Dis* [Internet]. 2018 [citado 19 Junio 2022]; 19(4): 182-203. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12593>.
5. Nam JH, Choi IJ, Kook M-C, Lee JY, Cho S-J, Nam SY, et al. OLGA and OLGIM Stage distribution according to age and *Helicobacter pylori* status in the korean population. *Helicobacter* [Internet]. 2014 [citado 19 Junio 2022]; 19(2): 81-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12112>.
6. Yun CY, Kim N, Lee J, Lee JY, Hwang YJ, Lee HS, et al. Usefulness of OLGA and OLGIM system not only for intestinal type but also for diffuse type of gastric cancer, and no interaction among the gastric cancer risk factors. *Helicobacter* [Internet]. 2018 [citado 19 Junio 2022]; 23(6): e12542. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12542>.