

Helicobacter pylori y cáncer gástrico

AH. Dr. Raúl León Barúa

Antes de comenzar quiero agradecer mucho a la Academia Nacional de Medicina, nuestra querida academia y en forma muy especial también al Dr. Javier Aria Stella por su invitación para tratar sobre este tema que hemos tenido oportunidad de estudiar desde tiempo atrás.

En el año 1983, Warren y Marshall, dos investigadores australianos habían descubierto esta bacteria que al principio se llamaba campylobacter pilórico y después el nombre fue cambiado a Helicobacter pylori y profesores de la Universidad John Hopkins, Robert Gilman y William Spey, que estaban trabajando mucho con nosotros en una serie de aspectos interesantes de gastroenterología, me contaron lo que habían escuchado expuesto por Warren y Marshall y me dijeron qué te parece lo que dicen estos investigadores australianos de Perth en Australia, que esta bacteria puede producir gastritis, puede producir úlcera. ¿Te parece interesante? Esto fue poco tiempo después del descubrimiento hecho por Warren y Marshall. Entonces mi respuesta fue: me interesa muchísimo porque acá en el Hospital Cayetano Heredia, cuando estudiamos el estómago en nuestros pacientes encontramos lesiones bastante severas, o sea que sería muy interesante estudiar esto. El mismo día en que nos comunicaron esto, con los profesores del Hopkins, el Dr. Sixto Recavarren, Alberto Ramírez Ramos, que desafortunadamente gran amigo nos ha dejado ya, y muchos otros más, Carlos Rodríguez Ulloa, después ha entrado también Roberto Seminario

y también el Dr. Alejandro Bussalleu , con el cual estamos planeando también hacer algunos trabajos. Entonces, con este grupo que le llamamos el Gastrointestinal Physiology Work Group of Cayetano Heredia and John Hopkins University, comenzamos a trabajar inmediatamente.

A las pocas horas habíamos encontrado ya efectivamente, al hacer una limpieza de la mucosa del estómago en pacientes, Helicobacter pylori en gran cantidad. Comenzamos a encontrar relación con gastritis y úlcera duodenal.

Esta es una presentación que hicimos en Argentina y cosas que suceden, nadie nos creía, están diciendo que una bacteria puede producir gastritis, que puede producir úlcera duodenal, y el que era editor de la Revista "El Acta Gastroenterológica Latinoamericana", Mauricio Sheier se acercó y me dijo: yo sí te creo, escribe un artículo para sacarlo en nuestra revista. Y este fue el primer artículo en un editorial que publicamos en una revista Latinoamericana.

Poco tiempo después nos dimos cuenta que haciendo una coloración, por ejemplo de plata, Warthin Starry veíamos muy bien las bacterias Helicobacter pylori que atacaban el epitelio mucinoso de superficie y lo destruían en esta forma y se producía una reacción inflamatoria con linfocitos y células plasmáticas, a esto se le llama gastritis crónica, y cuando aparecen polimorfos nucleares se llama gastritis crónica activa

que al principio era solamente superficial, o sea que tocaba toda la parte más superficial de la mucosa gástrica. En cambio, las glándulas acá y aquí está la muscular y mucosa no eran invadidas por el proceso inflamatorio. Pero poco tiempo después el proceso inflamatorio progresa un poco, entra más en la mucosa y separa las glándulas, como se ven acá, sin embargo, las glándulas todavía no están atacadas, la muscular y mucosa siempre quedan en esta zona.

No voy a hablar de duodenitis, úlcera duodenal, porque el tema es hablar sobre cáncer gástrico o sea que vamos a pasar a tratar el tema en forma específica para no tomar mucho tiempo.

Poco tiempo después nos dimos cuenta de que los radicales libres producidos durante la inflamación, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos, desempeñaban un papel bien importante.

Los radicales libres, voy a explicar en forma muy breve. Los átomos o las moléculas que están perfectamente bien, tienen en su órbita externa siempre electrones pareados, o sea en pares, pero cuando falta un electrón y hay uno solo entonces esto es un radical libre, y lo que hace el radical libre es pasar este electrón a una molécula vecina o tomar un electrón de la órbita externa de alguna molécula vecina para aparear su electrón que está solo. Pero de todas maneras, ya sea que aporte un electrón o tome un electrón, esto desestabiliza a estas células vecinas, y esta desestabilización se va a produciendo así en forma secuencial.

Los radicales libres son removidos por vitaminas antioxidantes: beta-carotenos o pro-vitamina A, retinol (vitamina A), ácido ascórbico (vitamina C), tocoferol (vitamina E); y también hay enzimas en los tejidos: la superóxido dismutasa que tienen manganeso, cobre y zinc y que también ayuda a combatir la exageración de radicales libres. Y otra enzima es la glutatión peroxidasa que contiene selenio que también es muy importante. Y estos

radicales libres son removidos por este conjunto. Poco tiempo después trabajando con el laboratorio UNIMED creamos allí una fórmula con una cantidad bien estudiada de manganeso, de cobre, de zinc, de selenio y de vitaminas, tocoferol por ejemplo, vitamina E no pasarnos de 400 mg, que es el supravital antioxidante, que lo usamos bastante para evitar una serie de problemas.

Si los radicales libres no son removidos en forma adecuada, entonces atacan a moléculas de los tejidos, por ejemplo, ácidos grasos polinsaturados, entonces rompen las membranas de los tejidos y también inducen la expresión celular de una proteína de estrés y esta proteína de estrés causa toda una serie de problemas. Comienzan a aparecer linfocitos citotóxicos y entonces esto, vamos a mostrar, cómo hace progresar la lesión de la mucosa de gastritis crónica superficial a gastritis crónica profunda y gastritis crónica atrófica.

Acá vemos cómo cuando ya comienzan a aparecer gran cantidad de linfocitos citotóxicos. Eso lo encontramos muy bien haciendo coloraciones especiales, con el gran amigo patólogo porque ya lo he mencionado, y entonces se produce infiltración de la mucosa por linfocitos citotóxicos. Estos comienzan a atacar a las células de las glándulas y acá vemos cómo se ha producido ya no se ven las glándulas como se veían antes al mostrarles una mucosa normal, sino que se destruyen las glándulas y se produce gastritis crónica atrófica. Acá hay desaparición de glándulas (de mucosa).

Hicimos un estudio también en pacientes tomando muestras durante endoscopia, con Carlos Rodríguez, Ulloa y otros amigos y entonces fuimos viendo cómo de sujetos que tienen una mucosa completamente normal de gastritis crónica superficial, gastritis crónica atrófica: leve, moderada a severa. Aquí están los números de pacientes. El pH, el jugo gástrico va subiendo poco a poco de 3.5 o sea bien ácido a menos ácido cuando alcanza

4.5 o más de pH, esto ya es una baja significativa en la concentración de ácido clorhídrico y entonces se ve cuando se pasa sobretodo este pasaje de gastritis crónica superficial a gastritis atrófica entonces aumenta mucho la cantidad de nitritos también y esta diferencia es altamente significativa. Y los nitritos se combinan con aminos y amidas como vamos a ver después, que son cancerígenas.

Los compuestos nitrosos pueden ser generados también, no solamente en el lumen del estómago, tomando muestras de la secreción gástrica, con lo cual se detecta bien; sino que también pueden ser producidos por la inflamación que les había mostrado antes en la mucosa. Los eosinófilos, monocitos/macrófagos y el epitelio endotelial producen óxido nítrico a partir de la levo-arginina y el óxido nítrico ya sea que se produce en el lumen gástrico o ya sea que se produzca en la mucosa en la presencia de oxígeno, aminos y amidas, da lugar a nitroso-compuesto, nitrosamidas o nitrosaminas que son cancerígenas.

El Dr. Pelayo Correa, patólogo de Colombia, antes de que comenzáramos nosotros a estudiar y encontrar estas cosas, él pensaba que el cáncer gástrico era precipitado por una ingesta deficiente de verduras o frutas frescas y excesiva cantidad de sal en los alimentos también. Pero él no nos hacía caso, no creía que el *Helicobacter pylori* tuviera una participación en este proceso que va aumentando poco a poco. Pero nosotros habíamos encontrado ya y esto lo dijimos en varios congresos, habíamos encontrado ya como les había dicho el *Helicobacter pylori* arranca todo el proceso inflamatorio y que efectivamente, como había dicho Correa, deficiente ingesta de verduras, frutas frescas o exceso de sal en la comida, esto daba lugar a nitroso-compuesto y entonces se desencadenaba un proceso que iba aumentando poco a poco.

La mucosa gástrica ya no está normal. Aparece metaplasia intestinal de la mucosa gástrica. El *Helicobacter pylori* no puede fijarse a esta zona de la mucosa pero si a otras, sigue atacando y después la metaplasia intestinal de la mucosa gástrica pasa a displasia también con alteraciones nucleares y de displasia ya a cáncer hay un pasaje muy ligero.

Hemos encontrado después en varios estudios que la patología gástrica producida por el *Helicobacter pylori*, puede quedar dando una lesión no tan seria, no tan grave. Esto ocurre sobre todo en países desarrollados como Estados Unidos, países europeos, o puede ir hacia el lado de úlcera duodenal. Pero nosotros en Perú habíamos encontrado una prevalencia muy alta de pasaje en esta zona, que es lo que he descrito antes, o sea, factores moduladores, metabólicos, nutricionales e inmunológicos que dan gastritis crónica atrófica. Esto da lugar a hipoclorhidria, nitros-compuestos, metaplasia intestinal, displasia que lleva a cáncer gástrico de tipo intestinal.

Todavía faltan hacer estudios como habíamos estado conversando antes con el Dr. Arias Stella para precisar el papel del *Helicobacter pylori* no en el cáncer gástrico de tipo intestinal que les he mostrado, sino el cáncer gástrico que no es del tipo que les había mostrado, que es el cáncer gástrico difuso, o sea que eso todavía hay que estudiarlo. No he tocado porque estamos hablando de cáncer, tampoco de los casos de linfoma gástrico, que se produce el maltoma, que también hemos visto algunos casos sobre eso. Eso es todo lo que les quería comentar.

Muchas gracias Dr. León Barúa.