

HELICOBACTER PYLORI EN CÁNCER GÁSTRICO CON PACIENTES  
GASTRECTOMIZADOS EN LA CLÍNICA AURORA – PASTO 2014 – 2017

ARAUJO PRADO LAURA MARÍA  
PORTILLO MIÑO JOSE DARIO

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTÍN  
FACULTAD DE MEDICINA  
SAN JUAN DE PASTO  
2018

HELICOBACTER PYLORI EN CÁNCER GÁSTRICO CON PACIENTES  
GASTRECTOMIZADOS EN LA CLÍNICA AURORA – PASTO 2014 – 2017

ARAUJO PRADO LAURA MARÍA  
PORTILLO MIÑO JOSE DARIO

TRABAJO DE GRADO

Dr. LUIS ANDRES SALAS ZAMBRANO  
Asesor metodológico

Dr. JORGE MAURICIO MELO YEPES  
Asesor científico

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTÍN  
FACULTAD DE MEDICINA  
SAN JUAN DE PASTO  
2018

## AGRADECIMIENTOS

En primera instancia agradecer a Dios por su bondad, por brindarme constancia y persistencia necesaria para continuar paso a paso mi carrera desde el inicio y culminar con éxito.

Infinitas gracias al Doctor Jorge Mauricio Melo Yepes, gracias por brindarnos total apoyo desde el inicio del proyecto, por sus consejos y recomendaciones, por estar presente en cada decisión, por su conocimiento y su guía como asesor científico. Muchas gracias por la confianza y el respeto.

De igual manera al Doctor Andrés Salas Zambrano por su paciencia y compromiso con nosotros, por sus incontables horas tolerando nuestra impaciencia, gracias por enseñarnos, por su asesoría en todo el proceso metodológico a largo de estos años. Desde la idea de investigación hasta el día de su sustentación.

Gracias al Doctor Leonel Delgado por su continua dedicación en cada aspecto del proceso del proyecto.

A la Clínica Oncológica Aurora por abrir sus puertas, por su constante apoyo, gracias por permitir el desarrollo del proyecto en su totalidad. Por ser partícipe de nuestra formación profesional.

Para finalizar mi total gratitud con la Fundación Universitaria San Martín, quien vio mi crecimiento personal y profesional a lo largo de estos años. En la cual hizo posible cumplir uno de mis mayores sueños.

*Laura María Araujo Prado*

## AGRADECIMIENTOS

A un excelente maestro, Dr. Jorge Mauricio Melo; mi respeto y admiración, quien nos brindó su orientación en el proyecto de Investigación colocando todo su conocimiento y calidad humana al servicio de éste trabajo.

Al Dr. Yeison Carlosama, por guiarme en la disciplina de la Investigación e histopatología y despertar mi interés por el cáncer, las ciencias básicas y moleculares.

Al Dr. Andrés Salas por contribuir en el desarrollo y culminación de éste gran proyecto.

A mi amiga y compañera de trabajo de grado; Laura Araujo, quien fue la energía de este proyecto, su voluntad inquebrantable fue esencial para culminar con él.

*José Darío Portillo Miño*

*“Sí no conozco una cosa, la investigaré”* Luis Pasteur.

## DEDICATORIA

A mi Madre quien me dio el regalo de la vida, me enseñó a creer y a luchar por los sueños, a continuar día a día con perseverancia y humildad, su apoyo incondicional en mi formación académica, sus consejos, sus palabras, su alegría y su amor, siempre son parte de mi esencia y de mi profesión.

Mi tío quien nunca deja de creer, quien me enseñó el valor de la honestidad y el compromiso. A él por confiar en mí y exigir dar el máximo de mí misma; para ser y hacer, lo mejor en mi profesión.

A mi tía y mi abuela, son como madres, su paciencia y dedicación en mi formación con valores y actitudes me llevan a ser la profesional que quiero ser, llena de competencias y sueños.

A todos ellos, por su esfuerzo, por no dudar, por su ánimo, por su energía; total admiración, son mi inspiración para crecer y dar lo mejor; ser de gran orgullo. Infinitas gracias.

*Laura María Araujo Prado*

## DEDICATORIA

A mis padres, por no interrumpir mis sueños en sus noches de desvelo, de ellos he recibido el regalo de la vida, amor incondicional y el acto más valeroso que se puede enseñar; el hábito de la lectura.

A mis maestros, quienes me han forjado un espíritu curioso y con su ejemplo han inculcado la disciplina y compromiso por vivir día a día la Medicina como una verdadera profesión, avocada al esfuerzo insoslayable y dedicación inexpugnable que merece la más noble de todas las ciencias.

A mi hermana, por sus oraciones, paciencia y comprensión.

Todos juntos han permitido consumir en sus manos y perseguir éste extraordinario sueño, que florece en el crepúsculo diáfano e impoluto de mi existencia.

*José Darío Portillo Miño*

*“La ciencia siempre será una búsqueda, jamás un descubrimiento real. Es un viaje nunca una llegada” Karl Popper.*

## NOTA DE ACEPTACIÓN

---

---

---

---

---

Presidente del Jurado

---

Jurado 1

---

Jurado 2

San Juan de Pasto, Agosto de 2018

## **NOTA DE RESPONSABILIDAD**

Las opiniones expresadas en esta investigación son responsabilidad de los autores y no comprometen a la FUNDACION UNIVERSITARIA SAN MARTIN.

## CONTENIDO

RESUMEN .....	16
INTRODUCCIÓN .....	18
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	19
1.1 Formulación del Problema .....	19
1.2 Pregunta de Investigación .....	22
2. JUSTIFICACIÓN .....	23
3. MARCO TEORICO .....	24
3.1 Introducción .....	24
3.2 Agente Infeccioso .....	25
3.3 <i>Helicobacter pylori</i> Y la Patología Gástrica.....	27
3.4 La anatomía del estómago humano normal Y la transmisión de <i>H. pylori</i> .....	28
3.5 Adenocarcinoma Y el Precursor de las lesiones.....	29
3.6 Infecciones humanas con otras especies de <i>Helicobacter</i> .....	31
3.7 Patogénesis de cáncer en el remanente gástrico .....	31
3.8 El Cambio del Microambiente en el estómago después de Gastrectomía .....	33
3.9 Fenómeno de aclaramiento espontáneo de <i>H. Pylori</i> después de la Gastrectomía .....	34
3.10 Efectos de <i>H. Pylori</i> en Atrofia Gástrica Y Metaplasia Intestinal después de la Gastrectomía .....	35
3.11 Incidencia Y Hallazgos Clínicos en el desarrollo de Ulceras después de Gastrectomía .....	36
3.12 La erradicación de <i>H. pylori</i> reduce el riesgo de cáncer gástrico en el remanente del estómago .....	37
3.13 Manejo de <i>H. Pylori</i> posterior a la cirugía gástrica.....	39
3.14 Tiempo y regímenes óptimos para la erradicación de <i>H. pylori</i> , herramientas de diagnóstico y estrategias de seguimiento para pacientes sometidos a Gastrectomía .....	40
3.15 Cascada Precancerosa .....	41

3.16	Cáncer gástrico: el enigma colombiano .....	46
3.17	Marco Contextual.....	49
3.18	Marco conceptual .....	52
3.19	Marco legal .....	54
4.	OBJETIVOS.....	58
4.1	Objetivo General.....	58
4.2	Objetivos Específicos .....	58
5.	METODOLOGÍA .....	59
5.1	Enfoque .....	59
5.2	Tipo de estudio .....	59
5.3	Población y Muestra .....	59
5.4	Recolección de la información .....	59
5.5	Criterios .....	60
5.5.1	Criterios de Inclusión .....	60
5.5.2	Criterios de Exclusión.....	60
5.6	Sesgos.....	60
5.7	Plan de análisis estadístico.....	61
5.8	Consideraciones Éticas .....	61
6.	RESULTADOS .....	62
7.	DISCUSIÓN .....	75
8.	CONCLUSIONES.....	78
9.	RECOMENDACIONES .....	79
10.	BIBLIOGRAFÍA .....	80
	ANEXOS .....	94

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Prevalencia de la Infección por <i>H. Pylori</i> alrededor del mundo.	28
<b>Figura 2.</b> Anatomía estomago humano.	28
<b>Figura 3.</b> <i>H. Pylori</i> y la progresión a cáncer gástrico	30
<b>Figura 4.</b> Foto clínica oncológica Aurora	52

## LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
<b>Gráfica 1.</b> Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según ciudad de procedencia.	62
<b>Gráfica 2.</b> Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según género de pacientes.	63
<b>Gráfica 3.</b> Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según la edad.	63
<b>Gráfica 4.</b> Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según etnia de pacientes.	64
<b>Gráfica 5.</b> Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según estado civil de pacientes.	64
<b>Gráfica 6.</b> Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la clínica oncológica Aurora, según escolaridad de pacientes.	65
<b>Gráfica 7.</b> Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según seguridad social de pacientes.	65
<b>Gráfica 8.</b> Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según Presencia de <i>Helicobacter pylori</i> en pacientes con cáncer gástrico.	66
<b>Gráfica 9.</b> Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según localización anatómica.	67
<b>Gráfica 10.</b> Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según tipo de cáncer.	68
<b>Gráfica 11.</b> Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la clínica oncológica Aurora, según la relación de presencia de <i>Helicobacter pylori</i> con tipos de cáncer gástrico.	69
<b>Gráfica 12.</b> Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la clínica oncológica Aurora, según relación de presencia de <i>Helicobacter Pylori</i> con localización anatómica.	70

- Gráfica 13.** Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según recaída a cáncer gástrico. 71
- Gráfica 14.** Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según alteraciones histopatológicas. 72
- Gráfica 15.** Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según diagnósticos de recaída. 72
- Gráfica 16.** Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la clínica oncológica Aurora, según relación de recaída a Cáncer Gástrico con alteraciones histopatológicas. 73
- Gráfica 17.** Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la clínica oncológica Aurora, según la relación de recaída a cáncer gástrico con presencia de *Helicobacter pylori*. 74

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
<b>Anexo A.</b> Variables Utilizadas	95
<b>Anexo B.</b> Formato recolección de datos	98

## RESUMEN

**Objetivo.** El presente estudio pretende evaluar la prevalencia de *H. pylori* en pacientes gastrectomizados.

**Fundamento:** La Clínica Oncológica Aurora, es un centro de referencia en el Suroccidente colombiano en el manejo holístico de los pacientes oncológicos. Debido al interés recíproco y mancomunado por desarrollar un proyecto de Investigación que comprenda valorar el comportamiento y las bases moleculares y biológicas del cáncer gástrico en los pacientes gastrectomizados, quienes son vulnerables a la recaída. En ese entendido, se ha propuesto discernir entre los factores que pueden desempeñar un papel fundamental en la recaída a cáncer, especialmente; un factor muy bien conocido y sobresaliente en la progresión a cáncer gástrico, denominado *H. pylori*

**Método.** Se realizó un estudio observacional descriptivo de temporalidad retrospectiva transversal que consiste en evaluar la prevalencia de *H. pylori* en pacientes gastrectomizados en un en la población objeto de estudio de 92 pacientes de la Clínica Oncológica Aurora en los años 2014-2017, diagnosticados con cáncer gástrico. A partir de los registros del Servicio de Cirugía Oncológica Y Patología se llevó a cabo un cuestionario previamente consultado y revisión del historial médico con el consentimiento debidamente adscrito e informado de los pacientes. El análisis estadístico se llevó a cabo bajo el método chi-cuadrado.

**Resultados.** La prevalencia de *H. pylori* en pacientes sometidos a gastrectomía se definió alrededor del 33%. La bacteria *H. pylori* fue un factor determinante e independiente en la recaída a cáncer gástrico. El tipo de cáncer asociado con mayor frecuencia fue el de tipo intestinal. La localización que fue predominante en el estudio reciente fue el cuerpo del estómago.

**Conclusiones.** Del presente estudio es necesario más investigaciones que abarquen un conocimiento más profundo en la comprensión de los fenómenos biológicos asociados a *Helicobacter pylori*.

### **PALABRAS CLAVE**

*Helicobacter pylori*, gastrectomía, cáncer gástrico, tipo de cáncer.

## SUMMARY

**Objective:** The present study aims to evaluate the prevalence of *H. pylori* in gastrectomized patients

**Background:** The Aurora Oncology Clinic is a center of reference in the Colombian Southwest in the holistic management of cancer patients. Due to the reciprocal and joint interest in developing a research project that includes assessing the behavior and molecular and biological bases of gastric cancer in gastrectomized patients, who are vulnerable to relapse. In this understanding, it has been proposed to discern among the factors that can play a fundamental role in relapse to cancer, especially; a very well-known and outstanding factor in the progression to gastric cancer, called *H. pylori*

**Method:** A transversal retrospective cross-sectional descriptive observational study was conducted was carried out was carried out to evaluate the prevalence of *H. pylori* in gastrectomized patients in a population of 92 patients of the Aurora Oncology Clinic in the years 2014-2017, diagnosed with gastric cancer. From the records of the Oncology and Pathology Surgery Service a previously consulted questionnaire and review of the medical history was carried out with the consent duly ascribed and informed by the patients. The statistical analysis was carried out under the chi-square method.

**Results:** the prevalence of *H. pylori* in patients undergoing gastrectomy was defined around 33%. The *H. pylori* bacterium was a determinant and independent factor in the relapse to gastric cancer. The type of cancer most commonly associated was the intestinal type. The location that was predominant in the recent study was the body of the stomach.

**Conclusions:** Present study that is more necessary for the biological knowledge associated with helicobacter pylori

## KEYWORDS

Helicobacter pylori, relapse, gastrectomy, gastric cancer, type of cancer

## INTRODUCCIÓN

Es ineludible comprender de forma perentoria el abordaje epidemiológico, clínico e histopatológico del cáncer gástrico en la actualidad, siendo una de las entidades que conciben mayor carga de morbimortalidad en nuestro entorno.

Es de interés científico, propiciar el escenario clínico en los pacientes gastrectomizados, una población vulnerable quien es asolada por factores de riesgo previos como lo es la infección por *Helicobacter pylori*. Por lo tanto; se ha estimado el abordaje de los factores correspondientes que pueden estar involucrados en cáncer gástrico con pacientes gastrectomizados; en ese orden de ideas, cual es el pronóstico de los pacientes que exhiben patología tumoral en el muñón gástrico después del sometimiento a acto quirúrgico, valorando si es conveniente instaurar la terapia antibiótica para erradicar el microorganismo como elemento en el manejo holístico en el paciente postquirúrgico para evitar o retrasar la aparición de cáncer gástrico.

El siguiente estudio tienen como objetivo establecer una posible relación del factor de riesgo en pacientes gastrectomizados, según la presencia de *Helicobacter pylori*. Para ello se estudian pacientes gastrectomizados de la Clínica Oncológica Aurora en la ciudad de Pasto, dando como resultado los siguientes hallazgos sociodemográficos; en el total de la población se encuentra una distribución por género liderada por el masculino, la población se caracteriza por ser en su mayoría mestiza, con respecto al régimen de salud se encuentra que el contributivo es el predominante, el estado civil casado representa la mayoría de la población y por último la escolaridad de mayor prevalencia es básica secundaria; la presencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con cáncer gástrico gastrectomizados fue de 32,6%, el tipo de cáncer intestinal el más frecuente en pacientes con recaída a cáncer gástrico; la localización anatómica con mayor reincidencia fue en el antro pilórico.

**Línea de Investigación:** Clínica (Diagnóstico y tratamiento)

# HELICOBACTER PYLORI EN CÁNCER GÁSTRICO CON PACIENTES GASTRECTOMIZADOS EN LA CLÍNICA AURORA – PASTO 2014 – 2017

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Formulación del Problema

El cáncer gástrico es un problema en la salud pública mundial consistente en un tipo histológico específico de adenocarcinoma gástrico y particularmente en una región y variación temporal relacionado al desarrollo de una condición maligna(1), su CIE 10 es C16 (Tumor maligno del estómago)(2).

El cáncer gástrico es la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos en el mundo(3). Se calcula que en 2012 se produjeron 8,2 millones de muertes por cáncer, de las cuales 723,000 defunciones anuales correspondieron a cáncer gástrico (8,8% del total)(4). Según la Sociedad Americana del Cáncer, se estima que para el año 2018 en los Estados Unidos el cáncer de estómago será diagnosticado aproximadamente 26.240 nuevos casos, entre ellos 16.520 hombres y 9.720 mujeres. En ese entendido, alrededor de 10.800 personas morirán por causa del cáncer; siendo 6.510 hombres y 4.290 mujeres (5)Para el año 2012, de acuerdo con el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), en Colombia murieron 35.400 personas por todos los tipos de cáncer, el 17,5% de la mortalidad general. La mortalidad específica por cáncer gástrico en el país fue la primera causa en los hombres (17,5/100.000 habitantes) y la tercera en las mujeres (10,5/100.000 habitantes)(6).

En Colombia, las tasas de incidencia han aumentado tres veces en los últimos 50 años(7) y para el 2012 se estimaron 71.442 nuevos casos por cáncer total (160,6 casos por cada 100.000 adultos), de los cuales 3.688 correspondieron a cáncer de estómago en hombres (5.2% del total) y 2.209 en mujeres (3,1% del total). Los departamentos en Colombia con mayores tasas ajustadas de incidencia por cáncer de estómago en hombres entre el 2007-2011 fueron, en orden decreciente: Tolima, Caldas, Boyacá y Huila(8). En el municipio de La Cruz , departamento de Nariño, se ha reportado una de las tasas de incidencia más altas a nivel mundial(9).

En el año 2016 se ha contemplado que el cáncer gástrico es el responsable de 11 muertes por día de forma silenciosa, es el que más muertes produce en todas las edades y es el cuarto más frecuente; en consecuencia, ha causado en los últimos siete años el deceso de cerca 30.000 personas (10). De acuerdo al Observatorio Nacional de Cáncer (ONC), después del cáncer de próstata, colon, recto y mama, el cáncer de estómago es el más común en Colombia y cada año presenta 4.118 casos aproximadamente siendo más común en hombres que en mujeres. En ese mismo informe al revisar la distribución geográfica, se pueden apreciar unas tasas más elevadas de este tumor en las zonas Andinas, donde se concentra casi el 72% y en la mayoría de los casos, 9 de cada 10 tumores son diagnosticados en etapas tardías(11).

El departamento de Nariño, localizado en el suroccidente colombiano presenta una situación geográfica, social y étnica muy especial: una zona Andina con una elevada incidencia de cáncer gástrico y otra costera con baja incidencia de cáncer gástrico y tal vez único en el mundo, si se tiene en cuenta que este pequeño territorio de 33.265 Km presenta zonas muy definidas de incidencia de cáncer gástrico: dos zonas conocidas como rojas al norte y suroccidente con una incidencia de las más altas del mundo (150 por 100.000 habitantes) con alta prevalencia de lesiones precursoras de malignidad (gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia leve) e infección por *Helicobacter pylori* conocida actualmente como enigma colombiano (12). Según el reporte del Instituto Nacional de Cancerología en el año 2014 la mortalidad en Nariño originada por cáncer gástrico es de 232 por cada 100.000 habitantes en ambos sexos, con predominio en los hombres (139/100.000) y en mujeres (90/100.000) (13).

Diferentes factores de riesgo se han asociado con el desarrollo de cáncer gástrico entre ellos está el consumo pesado de alcohol, un alto consumo de sal, consumo de carnes rojas, carnes preservadas, uso de cigarrillo, infección por *Helicobacter pylori* y por virus de Epstein Barr .(14-16). El cáncer gástrico presenta también un componente de susceptibilidad genética que se expresa en los individuos con grupo sanguíneo tipo A que tiene un 20% más de riesgo para desarrollar cáncer comparado con las personas que poseen otros grupos sanguíneos (14). También se presenta en las personas con mutaciones de la proteína de adhesión celular E-cadherina en las que se ha encontrado una predisposición para el desarrollo de cáncer gástrico de tipo difuso con presentación familiar (17), además; los polimorfismos de los genes de la interleucina 1 $\beta$  y su receptor antagonista IL - 1RN se han asociado con el desarrollo de cáncer gástrico en caucásicos (18).

En el escenario clínico; el cáncer gástrico se ha caracterizado principalmente por los siguientes síntomas referidos por los pacientes en el momento del diagnóstico los cuales fueron; epigastralgia, pérdida de peso, vomito, dolor abdominal, adinamia, melenas, pirosis y disfagia(19).

El cáncer gástrico representa la causa más frecuente y la cuarta causa en incidencia de cáncer, aunque más del 95% de cáncer gástrico son adenocarcinomas (20). Se ha estimado que el 5.5% del número de casos de cáncer y el 63% de los casos de cáncer gástrico alrededor del mundo son atribuidos a infección por *Helicobacterpylori*(21).

El cáncer de remanente gástrico (*RGC; según sus siglas en Inglés*) después de gastrectomía distal ha sido reportado en un grado de 1-8% de todos los cánceres gástricos (22, 23). En comparación con cáncer gástrico, el RGC es diagnosticado en fases avanzadas resultando en una baja frecuencia de resección curativa con pronóstico deplorable(24). Los factores superiores con mayor influencia en el progreso de patogénesis son el reflujo duodenogástrico y la infección por *H. pylori*, el cual ambos son asociados con gastritis crónica.

El efecto de la erradicación de *H. pylori* después de la gastrectomía distal en cáncer gástrico aún se encuentra incipiente, a pesar de las recomendaciones de expertos en las guías de efectuar esta acción terapéutica, se ha reportado resultados desalentadores a largo plazo en pacientes quienes resultaron con negatividad para infección por *H. pylori* después de gastrectomía (25-27). En los anteriores estudios, el estatus negativo de *H. pylori* es un factor independiente de pronóstico de supervivencia en general (25-27), supervivencia específica de cáncer gástrico (26) y supervivencia libre de recurrencia (25). De hecho, el cáncer gástrico en pacientes sin evidencia de infección por *H. pylori* poseen hallazgos clinicopatológicos insignificantes comparados en pacientes con infección por *H. pylori*, incluyendo tumores de gran tamaño, estadio avanzado, nodos linfáticos reactivos y metástasis distantes (26-30). Además; la erradicación de *H. pylori* después de la resección quirúrgica subtotal para cáncer gástrico ha sido asociado con una reducción en el factor de riesgo para desarrollar cáncer metacrónico en el remanente del estómago (31, 32). En complemento, la erradicación de *H. pylori* conduce al mejoramiento de las lesiones precursoras de malignidad como; la atrofia de la mucosa y metaplasia intestinal en el remanente del estómago después de gastrectomía (33, 34) y se obtienen efectos benéficos que incluyen; la potencial prevención de cáncer metacrónico después de gastrectomía. En un ensayo clínico controlado aleatorizado se reportó que la erradicación de *H. pylori* optimizo los cambios histopatológicos de la mucosa

del remanente gástrico después de gastrectomía subtotal para cáncer (35). En un estudio ulterior, la erradicación de *H. pylori* en pacientes con cáncer gástrico quienes fueron sometidos a gastrectomía distal no fue comprometida la supervivencia a largo plazo y la frecuencia de recurrencia después de la cirugía (36).

Las recomendaciones actualmente sugieren que en pacientes sometidos a gastrectomía con cáncer gástrico y con presencia de *Helicobacter pylori*, es adecuado instaurar el tratamiento antibiótico para el manejo del *H. pylori*; la literatura ha reportado resultados controversiales respecto al continuo seguimiento y medidas terapéuticas en pacientes posquirúrgicos quienes en sospecha de la presencia microorganismo, se ha demostrado que es beneficioso para disminuir el riesgo de recaída a cáncer gástrico disminuyendo las condiciones precancerosas en el remanente gástrico secundario a la gastrectomía subtotal.

## 1.2 Pregunta de Investigación

¿Determinar la presencia de *Helicobacter pylori* en pacientes gastrectomizados en la Clínica Aurora Pasto 2014 – 2017?

## 2. JUSTIFICACIÓN

Es importante conocer la prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con cáncer gástrico en la población que reside en la ciudad de San Juan de Pasto; teniendo en cuenta que esta enfermedad representa un problema de salud pública a nivel nacional y mundial, las cifras son concluyentes en que cada vez aumenta su prevalencia sin establecer una causa que determine dicho incremento; que a pesar de que diferentes organismos de salud han trabajado colectivamente en ello, no han logrado definir una estrategia óptima para frenar el crecimiento del cáncer gástrico. Además, las implicaciones personales del paciente ya que no solo se ve afectado su calidad de vida en cuanto a su salud física y emocional, simultáneamente el impacto integral que se genera en su entorno familiar, sin dejar de mencionar el costo financiero del paciente y del servicio de salud.

El presente estudio está orientado a discriminar uno de los factores de riesgo más importantes en el comportamiento biológico de cáncer gástrico y los alcances de *H. pylori*; sin embargo, no es el único para su desarrollo. En ese orden de ideas, se intenta avanzar en la agudeza de *H. pylori* en los pacientes con gastrectomía, lo que amerita instaurar un manejo integral en el tratamiento y un seguimiento estricto en estos pacientes para evitar su presencia luego de la gastrectomía, el incremento de carga fiscal en el sistema de salud y mejorar la calidad de vida del paciente.

Es menester de la Clínica Oncológica Aurora impulsar la investigación científica y clínica de la región, proyectándose como una entidad a la vanguardia en el diagnóstico y tratamiento integral del paciente oncológico, de esa forma; forjando nuevas facetas debido a la deficiente área de investigación de esta zona del país, fuerza motiva que es suficiente para el desarrollo de esta investigación que se sustenta en descubrir los axiomas que gobiernan el cáncer gástrico, el microorganismo *H. pylori* y su comportamiento biológico en pacientes gastrectomizados.

### 3. MARCO TEORICO

#### 3.1 Introducción

El cáncer gástrico es un problema permanente alrededor del mundo; la incidencia del cáncer gástrico y la frecuencia de la mortalidad han tenido lenta declinación durante la última década en muchos países; a pesar de esto, este tipo de cáncer es todavía un problema de gran magnitud en la salud a nivel mundial. El cáncer gástrico, representa un estimado de un millón de nuevos casos por año y 720.000 muertes, es el líder de morbilidad alrededor del mundo y la tercera causa más común concerniente a mortalidad(37).

Se ha logrado establecer, que más del 95% de los casos de cáncer gástrico son adenocarcinomas, el cual fueron clasificados dentro de los tipos intestinal y difuso por *Lauren Y Jarvi*, dos eminentes patólogos finlandeses; quienes propusieron que al menos la mitad de los carcinomas gástricos se originan en islas de epitelio intestinal en la mucosa gástrica (38)(39). Los dos tipos de cáncer se diferencian desde el punto de vista epidemiológico, histopatológico, endoscópico, clínico y patogénico (40). La mayoría de los cánceres gástricos son esporádicos, pero aproximadamente el 10% tiene agrupación familiar y del 10% al 30% de estos son hereditarios (41). El tipo intestinal son los más predominantes en los sitios de alta prevalencia de cáncer gástrico, tienen mejor pronóstico y ocurren más a menudo en hombres a partir de los 50 años; aunque, en sitios de alta prevalencia aparece a menor edad (42)(43). En sitios de baja prevalencia; como en muchos países desarrollados, su incidencia ha disminuido en las últimas décadas (43). Este tipo de cáncer gástrico aparece en el estómago que tiene lesiones premalignas como gastritis atrófica y metaplasia intestinal, el mayor número de casos ocurre en países subdesarrollados (42)(43)(44). El tipo difuso; por el contrario, no muestra variación geográfica, es más frecuente en mujeres, aparece en personas jóvenes, con frecuencia hay historia familiar positiva, tiene peor pronóstico y no se acompaña de lesiones precursoras de malignidad como atrofia gástrica ni metaplasia intestinal (42)(44); su incidencia no ha variado e incluso al parecer está en incremento (45)(46). La endoscopia digestiva alta, que es el mejor método para el diagnóstico de cáncer gástrico, con frecuencia tiene dificultades en cáncer gástrico difuso, ya que este no forma masas exofíticas sino sigue un patrón de infiltración submucosa (46)(47). El diagnóstico se dificulta con mayor ímpetu cuando se presenta la linitis plástica.

Más allá de las observaciones de guiar y proponer el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal; como el estadio final de procesos inflamatorios a largo plazo caracterizados por sucesiones de cambios histológicos en la mucosa gástrica, es inexcusable no comprender la denominada cascada precancerosa de Correa, eminente patólogo colombiano que definió los antecesores del cáncer gástrico; como: gastritis no atrófica, gastritis atrófica multifocal sin metaplasia intestinal, metaplasia intestinal de tipo completo, metaplasia intestinal de tipo incompleto, displasia, adenocarcinoma (48)(49). Esta secuencia precancerosa es desencadenada por la infección de *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*), el cual ocurre usualmente durante la infancia en países desarrollados (50)(51). Eso ha sido estimado en el 5.5% del número total de casos de cáncer y el 63% de los casos de cáncer gástrico alrededor del mundo son atribuibles a infección por *H. pylori*(52). Por estas razones; el cáncer gástrico es considerado una enfermedad infecciosa (53). Además de esto; una amplia variedad de factores de riesgo interaccionan para determinar el resultado de infección por *H. pylori* y la frecuencia de progresión de lesiones precancerosas, incluyendo; la virulencia de *H. pylori*, la respuesta del huésped, los factores medioambientales, dietéticos y sistema sanitario.

Múltiples estudios han demostrado que aquella población con alto riesgo de cáncer, tienen alta prevalencia de lesiones precancerosas (54)(55). Igualmente los pacientes con lesiones gástricas premalignas son considerados de alto riesgo para cáncer gástrico. Un estudio prolongado que incluyó 92.250 pacientes sospechosos con lesiones premalignas gástricas mostraron que en 1.5 y 10 años de seguimiento después del diagnóstico inicial, el cáncer gástrico fue diagnosticado en 0.3%, 0.6% y 0.8% de pacientes con gastritis atrófica; 0.7%, 1.2% y 1.8% de los pacientes con metaplasia intestinal; 2.1%, 3.1% y 3.9% de los pacientes con media a moderada displasia; y 24.9%, 29.5% y 32.7% los pacientes con displasia severa (56).

### 3.2 Agente Infeccioso

El reconocimiento e identificación del agente etiológico de la gastritis, ulcera péptica y cáncer gástrico es dominante e influyente en la comprensión del desarrollo de la carcinogénesis gástrica. El *Helicobacter pylori*, es una bacteria quien infecta la mucosa gástrica de más de media población alrededor del mundo, con alta frecuencia a nivel mundial (57). El primer aislamiento de *H. pylori* se llevó a cabo en 1982 y la identificación en su desempeño como agente causal en la gastritis y ulcera péptica se logró conseguir en Australia por Marshall Y Warren (58) quienes fueron galardonados con el Premio Nobel de Medicina en 2005 por su vital descubrimiento. Estudios más concluyentes, han asociado el desarrollo de

cáncer gástrico con la primoinfección de *H. pylori*(59)(60) y en 1994; la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer reconoció la infección de *H. pylori* como cancerígeno tipo I en el humano (61).

La prevalencia de *H. pylori* ha demostrado gran variabilidad en su determinación en las regiones de diferentes países y las diferencias entre las poblaciones urbana y rural debido a múltiples factores, como localización geográfica, edad, etnicidad y condiciones socioeconómicas. Por estas razones, la prevalencia es usualmente alta en aquellas regiones, donde la infección por *Helicobacter pylori* representa un problema de salud pública.

La bacteria *H. pylori* posee una forma espiral, con coloración Gram negativa abastecida con una serie de mecanismos con la garantía de sobrevivir en un nicho de ácido gástrico. La *H. pylori* tiene una extraordinaria diversidad genética (62) que particularmente explica el hecho por el cual el 1% de las personas infectadas con *H. pylori* alguna vez desarrollará cáncer gástrico. Son múltiples los factores que se reconocen en la virulencia, incluyendo CagA, vacA, BabA, iceA y sabA(63)(64). Probablemente el estudio con mayor vigor ha constatado los determinantes de virulencia del gen de la isla de patogenicidad asociada a citotoxina (Cag PAI). Uno de los genes que codifica para la isla de patogenicidad (Cag PAI) es Cag A, el cual es una oncoproteína que es translocada en el huésped dentro de las células epiteliales por un tipo de sistema de secreción tipo IV (65)(66). La Cag A interactúa con numerosos efectores intracelulares resultando en una respuesta proinflamatoria y mitogénica, la disrupción de las uniones célula-célula, pérdida de la polaridad celular y transformación de las células epiteliales (63). En adición, el CagA de *H. pylori* induce la producción de la enzima espermina oxidasa, el cual induce injuria y estrés oxidativo en células epiteliales, creando una subpoblación de células que son resistentes a la apoptosis y por consiguiente; con alto potencial de transformación maligna (67). Los sujetos sometidos a infección con cepas de *H. pylori* que contienen el gen CagA se asocian con patología gástrica más severa y adenocarcinoma gástrico que los sujetos infectados con cepas CagA negativas (68)(69). Se ha estimado, que CagPAI está presente aproximadamente en 60-70% de las cepas de *H. pylori* occidental y 100% en las cepas de *H. pylori* de Asia oriental (70). En Colombia un país con alta incidencia de cáncer gástrico, se ha estimado que más del 80% de la población adulta está infectada con *H. pylori*; y 70-80% de las cepas obtenidas de los pacientes sintomáticos son CagA positivos (71)(72).

Una cuestión con bastantes tribulaciones que se ha relacionado al riesgo de padecer cáncer gástrico y a pesar de los resultados contradictorios y un mecanismo biológico inexplicado; es el grupo sanguíneo A. Un estudio reciente realizado en Venezuela encontró que en los portadores de cepas de

*H. pylori* CagA positivos poseen un riesgo aumentado de metaplasia intestinal y displasia asociado con el grupo sanguíneo A (73).

Además, es inexorable mencionar los factores de virulencia de *H. pylori*, el origen filogeográfico de las cepas parece ser esencial en la presencia y gravedad de las lesiones precancerosas gástricas. Una secuenciación multilocus de la tipificación de siete genes para identificar el origen ancestral de 64 CagA positivos de *H. pylori*. Se aisló *H. pylori* en de dos poblaciones en Colombia ambas con la capacidad de padecer cáncer gástrico. En el departamento de Nariño, al suroccidente de Colombia, los habitantes de Tuquerres, en la Cordillera de los Andes (3.000 metros sobre el nivel del mar), son de origen amerindio y tienen un elevado riesgo de cáncer gástrico. La ciudad de Tumaco, en la costa del Pacífico, unos 200 kilómetros de Tuquerres, está habitada por descendientes africanos que tienen un bajo riesgo de cáncer gástrico. Todos los aislamientos de *H. pylori* de los habitantes de las montañas mostraron un origen filogenético predominantemente europeo. Por el contrario, dos tercios de los aislamientos de *H. pylori* procedentes de afrodescendientes que vivían en la costa tenían un origen preferentemente africano y una tercera parte de origen europeo. En general, los sujetos portadores de cepas de *H. pylori* de origen europeo mostraron lesiones precancerosas gástricas más avanzadas y mayor riesgo de daño oxidativo en la mucosa gástrica que los sujetos que albergan cepas de genotipo africano (74). Otros estudios revelaron que las cepas colombianas de origen filogeográfico europeo expresaron niveles más altos de la oncoproteína CagA que las cepas de origen africano (75) y una cadena de DNA bacteriano se asoció con lesiones precancerosas más avanzadas (75). La presencia de los factores de virulencia en la infección por *H. pylori* conducen el proceso de carcinogénesis gástrica.

### 3.3 *Helicobacter pylori* Y la Patología Gástrica

La *H. pylori* es una bacteria que se despliega con una estrecha asociación hacia el estómago y sus variables enfermedades; esta causa es significativa en la morbilidad y mortalidad alrededor del mundo. Globalmente, se encuentran amplias variaciones en los reportes de prevalencia de *H. pylori*. Particularmente, se evidencia altos niveles observados en Sur América (76), África Subsahariana y Europa del Este (77)(78)(79)(80)(81).

El medio ambiente gástrico es hostil para la bacteria comensal, porque posee una presión parcial de oxígeno baja y la presencia de altas concentraciones de ácido gástrico y enzimas digestivas. El *H. pylori* es una bacteria Gram negativa con forma espiral que le permite añadirse y sobrevivir al medio ambiente mediante adaptaciones a las ulteriores condiciones que incluyen; la habilidad para tolerar el medio ambiente microaerofílico, la expresión de la

enzima ureasa que modula el entorno con la elevación del pH y los flagelos que le proporcionan movilidad permitiendo el acceso hacia capas profundas de la mucosa de la pared del estómago, más allá de usar las defensas del huésped para desarrollar un nicho de supervivencia.

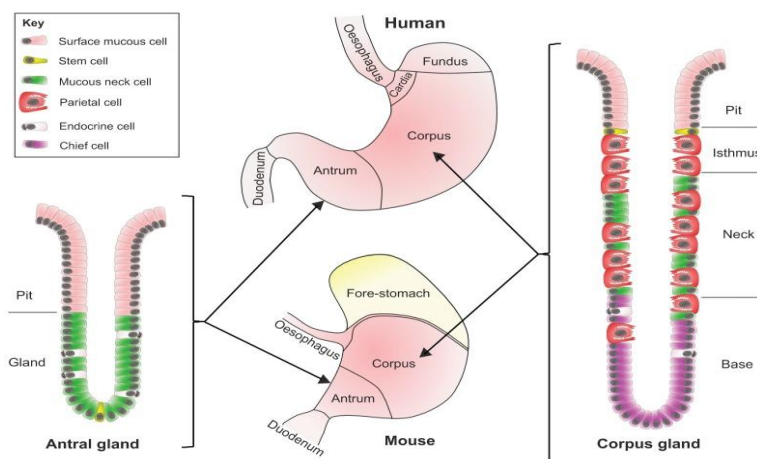
Figura 1. Prevalencia de la infección por *H. pylori* alrededor del mundo.



Tomado de [DisModelMech. 2017 Feb 1; 10\(2\): 89–104.](#)

### 3.4 La anatomía del estómago humano normal Y la transmisión de *H. pylori*

Figura 2. Anatomía estómago humano



Tomado de [DisModelMech. 2017 Feb 1; 10\(2\): 89–104.](#)

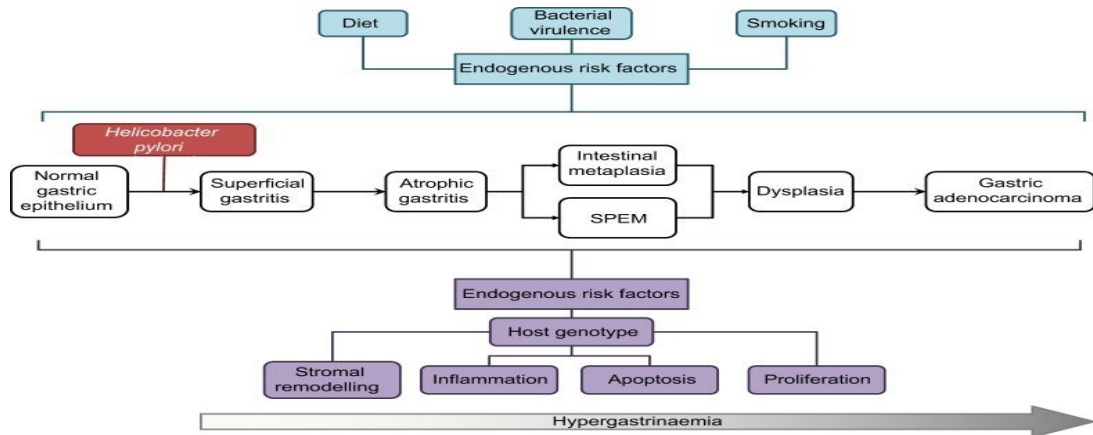
La transmisión de la infección por *H. pylori*, se considera que ocurre a través de la ruta oro-oral y oro-fecal. Los datos también indican que la transmisión vertical de familiares a los niños es común. Un estudio reciente en la población iraní, examinó que la transmisión por la identificación de DNA de *H. pylori* de la subunidad ribosomal de DNA 16S obtenida de muestras fecales. Esta evaluación ha detectado que el DNA de *H. pylori* en 26 de 30 casos y demostró la transmisión vertical de *H. pylori* en 46.1% de familias con 38.4% de casos fueron colonizados con una cepa de *H. pylori* filogenéticamente idéntica a la cepa de la madre y el 7.7% con una cepa idéntica a la de su padre (82). Estos hallazgos se encontraron en estudios similares con grado representativos en otras poblaciones (83)(84).

La prevalencia global de la infección por *H. pylori* en humanos ha estimado ser del 50%. La asociación de *H. pylori* con los humanos es de larga duración, los estudios filogenéticos sugieren que las cepas de *H. pylori* tienen coevolución con poblaciones de humanos desde antes de la migración temprana de África 58.000 años antes (85).

### 3.5 Adenocarcinoma Y el Precursor de las lesiones

En 2012, el cáncer gástrico es la quinta causa común de malignidad alrededor del mundo y es la tercera causa de mortalidad relacionada con cáncer con un estimado de 720.000 muertes causados por la enfermedad (86). La colonización por *H. pylori*, es el factor de riesgo mayor para la carcinogénesis gástrica y es el que conduce al 80% de los casos de cáncer gástrico (87). Además; solo un pequeño porcentaje de las personas afectadas por *H. pylori* va a desarrollar cáncer gástrico.

Figura 3. H. pylori y la progresión a cáncer gástrico



Tomado de [DisModelMech. 2017 Feb 1; 10\(2\): 89–104.](#)

El desarrollo de cáncer gástrico, ocurre a través de una vía patológica estereotípica, el cual fue propuesta por el eminente patólogo colombiano Pelayo Correa; lo que se denomina la enunciación de Correa (88). En el transcurso de varias décadas, algunos individuos con gastritis crónica superficial desarrollan atrofia gástrica, caracterizada por la pérdida irregular de células parietales en el cuerpo mucoso gástrico. Esto disminuye la secreción de ácido lo que lleva a un pH intraluminal más alto, disminución de la secreción de somatostatina y la consecuente secreción de gastrina. En adición, a la estimulación de la secreción de ácido gástrico por las células parietales, la gastrina también mejora la proliferación en la zona de células madre epiteliales gástricas (89) lo que conlleva a un aumento en el recambio celular epitelial.

Una proporción de personas con atrofia gástrica establecida desarrolla metaplasia de tipo intestinal de la mucosa gástrica con el transcurso del tiempo, donde las glándulas oxínticas son reemplazadas por CDX2 (Homeobox-2 de tipo caudal) que expresan unidades glandulares, que son morfológicamente similares a la cripta intestinal. La metaplasia intestinal en el estómago está relacionada con la displasia gástrica. Hasta el 20% de los individuos afectados con metaplasia intestinal presenta displasia concurrente (90). La displasia epitelial gástrica se asocia con un riesgo 10 veces mayor de desarrollar cáncer gástrico (91), pero ha sido difícil representar este riesgo con precisión a partir de estudios basados en la población.

### 3.6 Infecciones humanas con otras especies de *Helicobacter*

Mientras que la infección de la mucosa gástrica por *H. pylori* es la infección gástrica más frecuentemente observada en humanos. Las infecciones por *Helicobacter pylori* huéspedes humanos (NHPH; *por sus siglas en Inglés*) se han identificado desde al menos mediados de la década de 1990. La identificación de estos organismos sigue siendo un desafío, y se basa en técnicas microbiológicas moleculares que no están disponibles de forma rutinaria.

Aunque con frecuencia se informa que las infecciones por NHPH ocurren en asociación con gastritis, diferentes estudios han arrojado resultados contradictorios en cuanto a su significado más profundo(92)(93). Comprender la contribución de las especies de NHPH a la gastritis se complica aún más por la aparición de infecciones mixtas de NHPH, por la heterogeneidad de las cepas de NHPH, la nomenclatura de estas especies y la incapacidad de cultivar muchas de ellas. Por ejemplo, las bacterias prolongadas en forma de espiral que se reconocieron por primera vez microscópicamente diferentes de *H. pylori* se aislaron a partir de biopsias gástricas humanas y se denominaron *Gastrospirillum hominis*(94). Posteriormente, estos organismos se reclasificaron como *Helicobacter heilmannii* en base al análisis de ARN 16S, del que existen al menos dos cepas (95). Desde entonces se han encontrado muchas especies de NHPH en forma de espiral en el estómago de los animales.

Los datos más robustos para la patogenicidad de NHPH implican la formación de linfoma MALT. El linfoma MALT asociado a *Helicobacter heilmannii* se describió por primera vez en el año 2000. Después de esto, se desarrolla un estudio que examinó la prevalencia del linfoma MALT en 263,680 personas infectadas por *H. pylori* y 543 infectadas por NHPH, el cual demostró una odds ratio de 2,2 (IC del 95%, 1,1 - 4.5) para el desarrollo de linfoma MALT gástrico en individuos infectados con NHPH en lugar de *H. pylori*(96). Este microorganismo también se ha descrito en asociación con individuos con gastritis crónica (95). Estas observaciones sugieren que los NHPH desempeñan un papel en el desarrollo de la enfermedad humana y; en algunos casos, podrían ser tan patógenos como *H. pylori*. El desafío adicional de equiparar estos organismos sugiere que podría haber un grupo de individuos con patología gástrica debido a NHPH no identificados, lo que representa una necesidad clínica no integrada en su totalidad.

### 3.7 Patogénesis de cáncer en el remanente gástrico

El cáncer en el remanente gástrico del estómago, debe ser clasificado en las siguientes categorías: a) cáncer de origen desconocido desarrollado en el

remante del estómago; b) cáncer que permanece en el remanente del estómago después de cirugía gástrica inicial; c) cáncer gástrico metacrónico y; d) cáncer recurrente en el remanente gástrico del estómago (8). Estos son considerados los mecanismos de carcinogénesis en el cáncer del remanente gástrico, después de que la gastrectomía distal difiere entre la causa inicial de la operación; enfermedad benigna o cáncer gástrico.

La enfermedad inicial ha demostrado que el riesgo de cáncer en el remanente gástrico es alto en la mucosa normal (97, 98). Algunos autores han investigado cáncer en remanente de gastrectomía distal en patología benigna, en orden de elucidar la progresión de este tipo de cáncer. Como corolario, se ha reportado dos factores significativos responsables en el cambio del medio ambiente afectando la mucosa del remanente gástrico después de gastrectomía y el daño crónico atribuido al reflujo duodenogástrico y denervación de la mucosa gástrica (97, 98)(99). *Miwa et al*(100) ha logrado demostrar que el reflujo duodenogástrico ostenta potentes actividades carcinogénicas. *Kaminishi et al*(101) evidencio que la denervación de la mucosa gástrica promueve carcinogénesis en el remanente gástrico en un modelo de roedores.

Varios estudios han demostrado divergencias clinicopatológicas en la forma cómo se desarrolla el cáncer del remanente gástrico después de enfermedad benigna y el cáncer del remanente del estómago secundario a cáncer gástrico (102). En estos estudios compararon reconstrucción con Billroth I (B-I), el cáncer del remanente gástrico fue observado con mayor frecuencia en el sitio de anastomosis en la reconstrucción de Billroth II (B-II). La razón más probable de esta diferencia es que el sitio de anastomosis es continuamente abordada por el reflujo enterogástrico, obteniendo como resultado inflamación en la mucosa y regeneración después de la reconstrucción de B-II. La activación sucesiva de la proliferación celular producto de la inflamación crónica en el sitio de anastomosis ha sido asegurado, lo cual sugiere que en un intervalo corto de la gastrectomía distal se han encontrado lesiones precancerosas como los son gastritis atrófica y metaplasia intestinal, las cuales deben vigilarse de forma juiciosa con examen endoscópico (103).

El método de reconstrucción es un factor predisponente de cáncer en el remanente gástrico, la reconstrucción de Billroth II (B-II) es generalmente considerada por exhibir un alto riesgo de desarrollar cáncer en el remanente gástrico que la reconstrucción por Billroth I (B-I), porque se ha demostrado una significativa correlación entre la cirugía (B-II) y cáncer del remanente gástrico después de gastrectomía distal para enfermedades benignas. Además, se ha visto en algunos reportes, alto riesgo de desarrollo de cáncer del remanente gástrico para enfermedad ulcero-péptica en (B-II) en comparación con (B-I) (104).

En ese entendido, tal vez el principio que más aporta a la progresión de cáncer del remanente gástrico es la infección por *H. pylori*. En la infección primaria por cáncer gástrico, se ha aceptado incuestionablemente que su presencia desencadena y es un elemento definitorio como cancerígeno (105) y su erradicación puede reducir la prevalencia de este tipo de cáncer (31). Sin embargo, el significado de la infección por *H. pylori* en la carcinogénesis del cáncer en el remanente gástrico después de gastrectomía distal permanece controversial. La frecuencia de la infección por *H. pylori* en el remanente del estómago ha sido reportado con un amplio espectro de (17.4%-68.2%) (106). La infección por *H. pylori* ha generado gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal, el cual son consideradas posibles condiciones precursoras de malignidad para cáncer gástrico en el remanente del estómago(107). Algunos autores han reportado que la inflamación activa de la mucosade forma crónica está asociada con *H. pylori* como mecanismo desencadenante en el remanente gástrico. Por ende, se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* en el remanente del estómago mejora el grado de gastritis crónica activa (108). Así mismo, la erradicación de *H. pylori* se ha vinculado que puede prevenir el avance de cáncer en el remanente gástrico después de gastrectomía distal. Se ha mencionado, que en los pacientes jóvenes con gastritis atrófica moderada y en ausencia de reflujo duodenogástrico puede ser el mejor candidato para la terapia de erradicación de *H. pylori*, porque ellos conservan un alta probabilidad de colonización de *H. pylori* en el remanente del estómago (109). Empero; todavía es incierto si la erradicación del *H. pylori* reduce el riesgo de carcinogénesis.

### 3.8 El Cambio del Microambiente en el estómago después de Gastrectomía

En los pacientes con cáncer gástrico, quienes han sido sometidos a gastrectomía subtotal, la retención de comida y el reflujo biliar han sido con frecuencia observados (110). Después de la cirugía gástrica, el perfil bioquímico, microbiológico, el pH del jugo gástrico es alterado. Un estudio previo evaluó la presencia de componentes de N-nitrosamina y bacterias en el jugo gástrico después de cirugía gástrica (111) y demostró que aquellos pacientes quienes se sometieron a la resección gástrica Billroth tipo (B-I y B-II), las gastrectomías tuvieron un pH medio más alto, concentraciones de N-nitrosamina, recuentos bacterianos positivos de nitrato reductasa y recuentos bacterianos anaeróbicos. En un microambiente de pH más alto, el estómago posteriormente reducirá las concentraciones de ácido ascórbico, que es un antioxidante que elimina las N-nitrosaminas cancerígenas y las especies reactivas del oxígeno. Los radicales de oxígeno inducidos por la inflamación pueden contribuir al riesgo de desarrollar cáncer gástrico y la variación en el microambiente microbiológico y bioquímico que también juegan un papel trascendental.

La mucosa residual en el estómago después de la gastrectomía se considera un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en el remanente gástrico. La inflamación crónica debida al reflujo enterogástrico biliar produce cambios hiperplásicos en el epitelio del remanentegástrico. *Bechiet al*(112) encontraron que los cambios hiperplásicos disminuían gradualmente al aumentar la distancia desde la anastomosis, lo que significa que los hallazgos histológicos gástricos después de la gastrectomía parcial se vieron afectados por el reflujo. *Fukuhara et al*(113) evaluaron la asociación entre reflujo biliar y gastritis en 62 pacientes sometidos a gastrectomía curativa por cáncer gástrico. El período de reflujo biliar en el remanente gástrico se midió con el Bilitec-2000, y la gastritis residual se semicuantificó usando la puntuación de infiltración de neutrófilos basada en el sistema Sídney actualizado 12 semanas después de la cirugía. Los resultados mostraron que la correlación fue independiente para la infección por *H. pylori*, y los investigadores concluyeron que el reflujo enterogástrico biliar después de la gastrectomía distal puede causar gastritis residual.

### 3.9 Fenómeno de aclaramiento espontáneo de *H. Pylori* después de la Gastrectomía

El *H. pylori* puede sobrevivir en el entorno alterado después de la gastrectomía, por lo tanto; sigue siendo un problema interesante. *Suh et al*(114) informaron una tasa de aclaramiento espontáneo global de infección por *H. pylori* del 38,6% (27/70 pacientes) durante un período medio (desde la cirugía hasta las pruebas de seguimiento) de  $1,02 \pm 0,5$  años. La actividad y las puntuaciones de inflamación crónica disminuyeron significativamente en el grupo de eliminación espontánea.

La influencia de los diferentes procedimientos y la duración después de la cirugía en el aclaramiento espontáneo de *H. pylori* se ha abordado. En general, con anastomosis (B-I), el tracto gastrointestinal tiene una continuidad normal y el duodeno restante ofrece más resistencia a la ulceración recurrente que el yeyuno. La prevalencia de la infección por *H. pylori* fue significativamente mayor en los pacientes que tuvieron una resección parcial en cuña en comparación con la gastrectomía subtotal, ya que la resección en cuña produce un reflujo enterogástrico biliar menor debido a la preservación del píloro (115). La menor tasa de infección por *H. pylori* encontrada en pacientes que se sometieron a (B-II) puede reflejar el papel del reflujo biliar, que puede interferir con la colonización de *H. pylori*(116). Se ha observado una tendencia decreciente en la prevalencia de colonización por *H. pylori* a medida que aumentaba el tiempo después de la cirugía. En un estudio previo, la prevalencia de *H. pylori* 1 a 15 años después de la cirugía fue del 29.5%, después de 16 a 30 años fue del 13.6%, y después de más de 30 años fue del 10% (116). La tasa de eliminación

espontánea global de *H. pylori* después de una gastrectomía parcial fue del 43%. También se confirmó que (B-II) se asoció con una mayor tasa de reflujo enterobiliar y menor prevalencia de infección por *H. pylori* que el procedimiento (B-I).

Se supuso que el microambiente para la colonización de *H. pylori* después de intervenciones quirúrgicas cambia drásticamente y por lo tanto influye en su supervivencia. En primer lugar, el ambiente hipoclorhídrico debido a la antrectomía es un factor desfavorable para el crecimiento de *H. pylori*(117). En segundo lugar, surge el reflujo enterogástrico biliar debido a la pérdida del anillo pilórico, que puede inhibir el crecimiento de *H. pylori*. En tercer lugar, la sustitución del epitelio de tipo intestinal por células parietales gástricas hace que la mucosa sea más resistente a la infección por *H. pylori*(118). Finalmente, la pérdida del sitio habitual de infección juega un papel importante porque la prevalencia de *H. pylori* permanece alta después de la vagotomía, que solo lleva el ambiente hipoclorhídrico (119). Todos estos factores pueden hacer que el microambiente sea pernicioso para *H. pylori*.

### 3.10 Efectos de *H. Pylori* en Atrofia Gástrica Y Metaplasia Intestinal después de la Gastrectomía

Después de la gastrectomía, una posible causa de gastritis residual es la infección por *H. pylori* acompañada de reflujo enterogástrico biliar (120). Si la erradicación de *H. pylori* en pacientes después de la gastrectomía es beneficiosa, ¿Cuál sería el efecto de la erradicación de *H. pylori* sobre la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal en el remanente gástrico? *Fukuhara et al*(121) investigaron las concentraciones de interleucina (IL-8), un marcador sensible de inflamación en la mucosa gástrica 3 meses después de la cirugía. En ausencia de infección por *H. pylori*, las concentraciones de IL-8 fueron 13, 56 y 87 pg/mg en los grupos A (en Y de Roux) y Billroth (B-I y B-II), respectivamente ( $P < 0.05$ ). En presencia de infección por *H. pylori*, las concentraciones de IL-8 fueron de 61, 161 y 234 pg/mg de proteína en los grupos A, B y C, respectivamente ( $P < 0,01$ ) (121). Tanto el reflujo biliar como la infección por *H. pylori* son factores de riesgo independientes para el desarrollo de gastritis y metaplasia intestinal en el remanente del estómago después de la gastrectomía distal. *Cho et al*(35) encontraron que; en ausencia de *H. pylori*, independientemente de la erradicación, el tratamiento o el aclaramiento espontáneo pueden conducir a la regresión de la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal en el remanente del estómago con el tiempo. Es difícil separar los factores causales relevantes del reflujo biliar y la infección por *H. pylori* de las incidencias conjuntas o colaterales. *Abe et al*(122) examinaron la gravedad de la gastritis remanente en 184 pacientes sometidos a gastrectomía distal realizada con (B-I: n = 106) y (B-II: n = 36) y la interposición yeyunal (n = 42). La infección por *H. pylori* se confirmó en el

55,6% de los pacientes con (B-I) y en el 76,1% de los pacientes con interposición yeyunal. La tasa de infección por *H. pylori* fue mayor para pacientes con interposición yeyunal que para (B-I) ( $P < 0.05$ ) (122). La gravedad de la infiltración celular inflamatoria crónica y activa posee una tendencia a una relación inversa proporcional a la severidad endoscópica de la gastritis remanente. Todavía no se conoce con certeza, si el reflujo biliar con su subsecuente disminución de la incidencia de *H. pylori* puede neutralizar el efecto sobre el desarrollo del cáncer. *Ando et al*(123) encontraron que las puntuaciones de inflamación crónica y atrofia mejoraron después de la erradicación y no se encontró cáncer de estómago secundario en la endoscopia.

### 3.11 Incidencia Y Hallazgos Clínicos en el desarrollo de Úlceras después de Gastrectomía

La necesidad de realizar gastrectomía en pacientes con úlcera péptica ha disminuido desde el descubrimiento de *H. pylori* y el desarrollo de inhibidores de la bomba de protones. Las secuelas de la gastrectomía son úlceras recurrentes, especialmente úlceras marginales o cáncer del remanente gástrico. Se ha informado que la incidencia de úlceras marginales varía de 0.6% a 16% (124). El desarrollo de una úlcera marginal después de la gastrectomía por una úlcera sangrante es una grave amenaza para el paciente. La infección por *H. pylori* es el principal factor de riesgo de úlceras gástricas. Sin embargo, su papel en las úlceras marginales después de la cirugía no está esclarecido. Un estudio de *Chung et al*(125), que incluyó una serie consecutiva de 78 pacientes con úlceras endoscópicas y 759 pacientes sin úlceras después de la gastrectomía, mostró que la incidencia de úlceras después de la gastrectomía fue del 9,3% y la mayoría (92%) fueron úlceras marginales. Las úlceras fueron más frecuentes en pacientes con anastomosis B-I y anastomosis péptica preexistente.

En un estudio de *Leivonen et al*(126) 41 de 155 pacientes tenían una úlcera en el sitio de la anastomosis o en el muñón gástrico después de un intervalo medio entre cirugías de 4 años. La tasa de recurrencia fue mayor después de (B-II), alrededor del 34%, después en Y de Roux 14% y (B-I) alrededor del 24%. Curiosamente, la úlcera recidivante se encontró con menos frecuencia en aquellos con gastritis positiva a *H. pylori* (18%) que en la gastritis por *H. pylori* negativa (26%). Parece que la infección por *H. pylori* juega un papel menor en la patogénesis de la recurrencia de la úlcera después de una gastrectomía parcial. La erradicación de *H. pylori* del remanente del estómago presumiblemente no es efectiva para prevenir la recurrencia de la úlcera. Por lo tanto, sigue siendo necesario un estudio controlado aleatorizado a mayor escala para evaluar la relevancia clínica.

### 3.12 La erradicación de *H. pylori* reduce el riesgo de cáncer gástrico en el remanente del estómago

Se cree que el cáncer gástrico temprano se desarrolla a partir de lesiones precursoras como gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia. *Uemura et al*(127) proporcionaron la primera evidencia de que la erradicación de *H. pylori* tuvo un efecto directo en la disminución de la aparición de cáncer gástrico metacrónico secundario en pacientes sometidos a resección endoscópica. Sin embargo, los resultados fueron limitados por un diseño de estudio no aleatorizado.

El efecto de la erradicación de *H. pylori* en la prevención del cáncer gástrico metacrónico sigue siendo un tema controvertido. Revisamos los ensayos controlados aleatorios recientes para resaltar la controversia. *Fukase et al*(128) confirmaron que la erradicación de *H. pylori* después de la resección endoscópica de cáncer gástrico temprano fue beneficiosa después de 3 años de seguimiento en un ensayo clínico controlado aleatorizado. Sin embargo, los resultados fueron limitados por el estudio abierto y por la endoscopia de seguimiento no cegada. Muchos cánceres sincrónicos, que se detectaron en un año se incluyeron en el estudio. Un estudio reciente retrospectivo realizado por *Maehata et al*(129) en pacientes con cáncer gástrico metacrónico después de la resección endoscópica de cáncer gástrico temprano mostró que las tasas de cáncer metacrónico fueron del 14,3% en el grupo de infección persistente y 8.5% en el grupo erradicado ( $P = 0.262$ ). Debido a que el período medio de seguimiento en el estudio retrospectivo fue de 3 años, hubo incertidumbre en función del tamaño de la muestra pequeña y el seguimiento a corto plazo. Cuando el período de seguimiento fue de 5 años, la tasa de incidencia en el grupo erradicado fue inferior a la observada en el grupo de infección persistente ( $P = 0,007$ ). Hay resultados controvertidos para demostrar que no hubo diferencias significativas en el desarrollo de cánceres metacrónicos en un ensayo prospectivo aleatorizado, realizado por *Choi et al*(130). En este estudio, la incidencia de carcinoma metacrónico entre los 2 grupos no difirió significativamente a 1, 2, 3 y 4 años después de la erradicación de *H. pylori*. Para determinar el efecto a largo plazo de la erradicación de *H. pylori* en el desarrollo de cáncer gástrico, es necesario un seguimiento de esa índole. Durante un período medio de seguimiento de 5 años, el carcinoma metacrónico gástrico se desarrolló en 22 pacientes en el grupo de erradicación y 43 en el grupo control ( $HR = 0,497$ ;  $P = 0,008$ ). Estos hallazgos sugieren que la erradicación de *H. pylori* previno el desarrollo de cánceres gástricos metacrónicos durante el período de seguimiento a largo plazo.

Un estudio prospectivo bien diseñado reveló que los pacientes *H. pylori-positivos* sometidos a gastrectomía por cáncer tenían un mayor riesgo de

lesiones malignas precursoras en comparación con los pacientes *H. pylori*-negativos en el grupo de cáncer (OR = 4.20, IC 95%: 1.10-15.96) y la odds ratio fue menos significativa en comparación con la de *H. pylori*-positivos y *H. pylori*-negativo en pacientes sometidos a gastrectomía por úlcera duodenal (OR = 1,59, IC 95%: 0,44-5,73) (131). Esta puede ser una evidencia indirecta de que la terapia de erradicación de *H. pylori* previene el desarrollo de cáncer gástrico metacrónico después de una gastrectomía previa (131).

Por el contrario, un ensayo clínico aleatorizado reciente en Corea, mostró que 4 de 190 pacientes tenían cáncer gástrico metacrónico en el remanente del estómago después de la gastrectomía durante una mediana de seguimiento de 5 años (35). No hubo diferencias en el desarrollo de cáncer gástrico metacrónico de acuerdo con la erradicación de *H. pylori* (3 pacientes) o no (1 paciente). Una posible limitación de este estudio fue el pequeño número de pacientes diana, corto período de observación y las condiciones basales de la mucosa difieren en muchos aspectos. Además, los pacientes con cáncer gástrico avanzado y el estado negativo de *H. pylori* tenían un mal pronóstico que puede haber estado relacionado con el reflujo biliar postoperatorio que erradicó *H. pylori* y destruyó las células parietales. Tomados en conjunto estos resultados, indican que la incidencia de cáncer gástrico metacrónico después de la resección endoscópica no disminuye a menos que exista una erradicación temprana antes de la progresión de la atrofia de la mucosa gástrica (130). Para determinar el efecto a largo plazo de la erradicación de *H. pylori* en el desarrollo de cáncer gástrico metacrónico después de la resección endoscópica de forma temprana, parece ser necesario un seguimiento a largo plazo. Este enfoque también evitó el desarrollo de cáncer gástrico metacrónico en el remanente del estómago después de la gastrectomía subtotal (132, 133).

El Consenso Maastricht IV/Florence recomendó la erradicación de *H. pylori* en pacientes con neoplasia gástrica previa tratada con resección gástrica endoscópica o subtotal, que parece ampliar la indicación de incluir adenoma o displasia bajo la terminología de neoplasia (129). El riesgo de cáncer gástrico puede ser más efectivo si la erradicación ocurre antes del desarrollo de condiciones preneoplásicas (129, 134). Estudios recientes mostraron que la erradicación de *H. pylori* en el remanente del estómago disminuyó significativamente los puntajes de inflamación y actividad (108, 135). La IL-1 $\beta$  se confirmó como un potente inhibidor de la secreción de jugo gástrico, y *Kato et al*(136) demostraron que los niveles de ARN mensajero de IL-1 $\beta$ , que conducen a displasia gástrica, se correlacionaron con el pH en el remanente del estómago después de la erradicación de *H. pylori*. Sin embargo, una meta-análisis valoró el papel de los polimorfismos del gen antagonista de los receptores IL-1 $\beta$  e IL-1 sobre el riesgo de cáncer gástrico que mostró solo una asociación en pacientes blancos, pero no en pacientes asiáticos (137).

Los efectos de la erradicación de *H. pylori* en la prevención del cáncer gástrico metacrónico deben evaluarse cuidadosa y continuamente en estudios de seguimiento bien diseñados y a largo plazo.

### 3.13 Manejo de *H. Pylori* posterior a la cirugía gástrica

En 2012, el Consenso de Maastricht IV/Florence reforzó el hallazgo de que la infección por *H. pylori* es el factor de riesgo generalmente más probado para el cáncer gástrico en humanos (138). Se ha demostrado que la erradicación de *H. pylori* previene el cáncer gástrico en pacientes con esta infección; un análisis conjunto de 6 estudios con participantes en su mayoría asiáticos seguidos durante 4-10 años evidenció que el riesgo relativo de cáncer gástrico después de la erradicación de *H. pylori* fue de 0,65 (IC 95%: 0,43-0,98) y una reducción significativa en los casos del cáncer gástrico se observó en sujetos con erradicación antes del desarrollo de gastritis atrófica o metaplasia intestinal (139). Los autores sugieren que el tratamiento de erradicación para *H. pylori* reduce el riesgo de cáncer gástrico; sin embargo, el riesgo no se elimina.

Actualmente, la erradicación de *H. pylori* se recomienda encarecidamente en pacientes con enfermedades gastroduodenales tales como enfermedad de úlcera péptica y linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica de bajo grado (MALT); (139) pacientes con gastritis atrófica; parientes de primer grado de pacientes con cáncer gástrico hereditario; pacientes con anemia ferropénica inexplicada; y pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática crónica (140). La erradicación profiláctica de *H. pylori* después de la resección endoscópica del cáncer gástrico temprano se debe utilizar para prevenir el desarrollo de carcinoma gástrico metacrónico (127). Sin embargo, el efecto de la erradicación de *H. pylori* en el remanente gástrico después de la resección quirúrgica no se ha determinado claramente (123). Existe alguna evidencia nueva al respecto, y el Informe del Consenso de Maastricht IV/Florence y las Nuevas Directrices de Consenso de Asia-Pacífico recomiendan con insistencia la erradicación de *H. pylori* en pacientes con neoplasia gástrica previa sometidos a resección gástrica subtotal (140, 141). Sin embargo, los preceptos no mencionan la sincronización óptima, regímenes de erradicación, herramientas de diagnóstico y estrategias de seguimiento a los pacientes sometidos a una gastrectomía y no indican si la erradicación de *H.pylori* reduce el riesgo de úlcera o cáncer de muñón en el estómago residual después de la gastrectomía.

### 3.14 Tiempo y regímenes óptimos para la erradicación de *H. pylori*, herramientas de diagnóstico y estrategias de seguimiento para pacientes sometidos a Gastrectomía

El momento óptimo para la erradicación de *H. pylori* en pacientes gastrectomizados no está claro. La eficacia de la terapia de erradicación de *H. pylori* depende del pH gástrico, las cargas bacterianas, el nivel de penetración del fármaco en la mucosa gástrica y la resistencia adquirida. *Liou et al*(142) demostraron que la resistencia a los antibióticos, en lugar de los polimorfismos del huésped CYP2C19 y la virulencia bacteriana, son el factor más importante para la erradicación exitosa de *H. pylori*. Las bacterias pueden producir  $\beta$ -Lactamasa en el jugo gástrico de pacientes con remanente del estómago, lo que lleva a la transferencia de genes de resistencia a los medicamentos y la interferencia con la eficacia de la erradicación (143). La tasa de erradicación en el remanente del estómago fue del 90% después de la terapia triple de primera línea, que fue comparable a las tasas de 85-88% en pacientes no quirúrgicos (144). Después de la gastrectomía, el jugo duodenopancreático alcalino neutralizó el ácido gástrico, lo que inhibió el crecimiento de *H. pylori*. La carga bacteriana de *H. pylori* se consideraría pequeña en los pacientes con gastrectomía, por lo que un régimen de triple terapia breve podría ser eficaz. Además, no hubo diferencias en las tasas de erradicación entre los grupos de tratamiento de 3 días y 7 días (90.9% frente a 93.8%) (145). Se observaron efectos secundarios leves temporales en 3 de 20 casos (144). Para una buena herramienta de diagnóstico con una sensibilidad de más del 80%, una prueba histológica es mejor que la prueba de aliento de urea (*UBT*; *por sus siglas en Inglés*) o la prueba de ureasa rápida (*RUT*; *por sus siglas en Inglés*) después de la gastrectomía (146). El tamaño reducido del estómago y el reflujo biliar disminuyen las posibilidades de supervivencia de *H. pylori* después de la gastrectomía. Además, debido a que la prueba de aliento de urea pasa más rápido por el estómago residual, no se recomienda la UBT en pacientes sometidos a gastrectomía (147). Aunque el RUT es superior al UBT, la sensibilidad combinada fue del 79%, que todavía es inferior al 80% (146). Cuando se considera la RUT, el sitio preferido para la biopsia es el fundus (148, 149) o el corpus (150). El reflujo biliar altera el ambiente para la colonización por *H. pylori* en el remanente gástrico distal y conduce a una menor densidad de *H. pylori*.

De acuerdo con el presente reporte del Consenso de Maastricht IV/Florence, la serología es la única prueba que no se ve afectada por los cambios locales en el estómago, lo que puede evitar resultados falsos negativos (138). Esto es atribuible al hecho de que los anticuerpos contra *H. pylori* y especialmente contra su antígeno más específico CagA, permanecen elevados a pesar de las disminuciones transitorias en la carga bacteriana y durante largos

períodos (meses, incluso años) después de la desaparición de *H. pylori* del estómago (151). Al seleccionar un valor de corte adecuado de 0.14, la prueba de antígeno de heces de *H. pylori* es también una herramienta de diagnóstico confiable no invasiva con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 100% (145).

En conclusión, se ha sugerido que los perfiles bioquímicos y microbiológicos del jugo gástrico cambian drásticamente después de la cirugía gástrica. Se supone que este procedimiento quirúrgico podría aumentar la aparición de reflujo enterogástrico biliar y potencialmente inhibir el crecimiento de *H. pylori* en el estómago. Comparado con el procedimiento (B-I), el procedimiento (B-II), tuvo una mayor tasa de reflujo biliar y se asoció con una menor prevalencia de infección por *H. pylori*. Hubo una tendencia hacia una disminución en la prevalencia de la colonización por *H. pylori* con el tiempo después de la operación. El reflujo biliar y la infección por *H. pylori* parecen tener un efecto sinérgico sobre la proliferación celular en el remanente gástrico y pueden explicar el aumento del riesgo de cáncer después de la gastrectomía. La *H. pylori* no es un factor importante en la ulcerogénesis después de la gastrectomía. La erradicación de *H. pylori* en el remanente del estómago presumiblemente no es efectiva para prevenir la recurrencia de la úlcera. Es necesario un estudio de cohorte para evaluar la relevancia clínica de la erradicación de *H. pylori*. Las recomendaciones del Consenso de Maastricht IV/Florence consisten en la erradicación de *H. pylori* en pacientes con neoplasia gástrica previa ya tratada con resección gástrica endoscópica o subtotal, lo que parece ampliar la indicación de incluir adenoma o displasia. La triple terapia de primera línea es efectiva en la erradicación de *H. pylori* en pacientes gastrectomizados. La serología es la única prueba que no se ve afectada por los cambios locales en el estómago, se puede utilizar una combinación de serología con una prueba histológica o una prueba de antígeno de heces *H. pylori* para evitar resultados falsos negativos.

### 3.15 Cascada Precancerosa

La secuencia de los eventos asociados con la progresión de cáncer gástrico es un proceso dinámico e inclusivo que circunscribe gastritis intestinal, metaplasia y displasia. De acuerdo a este modelo, los objetivos de la infección por *H. pylori* en la mucosa gástrica normal causan gastritis no atrófica, la cual es la injuria inicial que desencadena la cascada precedente.

Los estadios de la cascada precancerosa para cáncer gástrico, es una serie de reconocibles cambios histológicos en la mucosa gástrica con la siguiente cronología; 1) gastritis no atrófica, 2) gastritis atrófica multifocal, 3) metaplasia intestinal completa, 4) metaplasia intestinal incompleta, 5) displasia. Las observaciones a largo plazo en poblaciones de alto riesgo de

cáncer gástrico, tienen evidencia que este proceso puede tomar décadas antes de que la transformación maligna sea observada (152)(153). La mucosa gástrica en pacientes con adenocarcinoma gástrico frecuentemente presenta la presencia de todas las fases en esta cascada.

La gastritis no atrófica por infección de *H. pylori* es la condición más común en causar gastritis crónica. La colonización de la mucosa gástrica provoca una respuesta inflamatoria aguda y crónica caracterizada por la infiltración de polimorfonucleares, especialmente neutrófilos y células mononucleares; también predominan los linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia. La gastritis activa es un término usado para denotar la presencia de neutrófilos, el cual es un marcador muy sensible de la presencia de *H. pylori*. Los agregados linfoides con centros germinales son frecuentemente observados y son considerados características de *H. pylori* inducida por gastritis crónica. Otros cambios histológicos incluyen infiltrados intraepiteliales neutrofilicos o linfociticos, absceso, depleción de la mucosa, separación epitelial e hiperplasia foveolar. Cuando *H. pylori* es erradicada, el infiltrado neutrofilico desaparece en unos días, pero el infiltrado crónico puede permanecer por meses o años (154). El sistema Sídney para la clasificación de la gastritis ha sido la herramienta más útil en la comprensión entre patólogos y gastroenterólogos. Esta clasificación combina información topográfica, morfológica y etiológica para gastritis atrófica y no atrófica (no metaplásica y metaplásica) y suministra una escala visual por categorías las variables histológicas (154).

La gastritis atrófica multifocal prolongada e inflamación activa crónica severa puede guiar a daño permanente de células epiteliales y subsecuentemente perdida de las glándulas (atrofia). En adición a esto, es un resultado del proceso inflamatorio permanente, el depósito de tejido fibroso puede ser observado en la lámina propia porque *H. pylori* coloniza inicialmente el antro gástrico, ambos cambios inflamatorio y atrófico son primariamente observados en la mucosa antral. Además; la bacteria puede diseminarse próximamente a la mucosa oxíntica, algunas veces favorecida por la disminución en la secreción de ácido gástrico secundaria a uso intensificado de inhibidor de bomba de protones. La colonización por *H. pylori* y el subsecuente proceso inflamatorio en la mucosa oxíntica puede resultar en la perdida de células parietales, el cual son suplantadas por células con un fenotipo mucoso similar a las células epiteliales del antro pilórico. Esta lesión es evocada como Metaplasia pseudopilórica o Metaplasia Específica de Polipéptido Espasmolítico (*SPEM*; por sus siglas en Inglés). En la metaplasia pseudopilórica, el número de glándulas pueden no estar disminuidas, pero la perdida de epitelio glandular nativo es considerada como un cambio atrófico. La evidencia reciente, justifica la importancia de la metaplasia pseudopilórica en la carcinogénesis gástrica, aunque la transformación o diferenciación de

las células maduras es seguido de la pérdida de células parietales (56). La pérdida de epitelio glandular nativo es observada en múltiples focos pequeños, el cual son frecuentemente encontrados a lo largo de la curvatura menor del estómago, pero sobre ellos puede dispersarse a lo largo de la extensión de la mucosa. La metaplasia intestinal (*IM*; *por sus siglas en Inglés*) consiste en la sustitución del epitelio gástrico con epitelio de fenotipo intestinal, lo que implica la adaptación a estímulos medioambientales.

Los factores de riesgo identificados en la metaplasia intestinal incluyen; infección por *H. pylori*, ingesta de sal, fumar, alta ingesta de alcohol, reflujo biliar crónico (155). Por lo general, se desarrolla en islas o en áreas de gastritis atrófica crónica más frecuentemente a lo largo de la curvatura menor del estómago. Con el tiempo, los focos metaplásicos aumentan de tamaño y pueden coalescer, cubriendo grandes áreas de la mucosa antral y oxíntica. La prevalencia de metaplasia intestinal aumenta con la edad avanzada (152)(156).

La metaplasia intestinal es clasificada dentro de dos tipos principales: completo (tipo I o foco intestinal pequeño) e incompleto (tipo II y III o colónico) (157). La metaplasia intestinal completa es caracterizada por la presencia de células caliciformes maduras, que se alternan con enterocitos que presentan un borde en cepillo bien desarrollado (microvellos). Las células de Paneth pueden ser observadas, usualmente en la parte inferior de las glándulas. Las sialomucinas se observan en células caliciformes; sin embargo, los enterocitos no muestran ningún contenido de mucina. La metaplasia intestinal completa es el tipo más observado con frecuencia en las biopsias gástricas y es el tipo que conduce el menor riesgo de cáncer gástrico. La metaplasia intestinal incompleta es caracterizada por la presencia de células mucosas columnares y células caliciformes en varios estadios de diferenciación que exponen vacuolas de moco de diferente tamaño y la ausencia de células absortivas. La metaplasia intestinal incompleta puede mostrar alteración media o moderada de la arquitectura glandular y con frecuencia se encuentra combinada con metaplasia completa. La metaplasia intestinal completa es subclasificada dentro de los tipos II y III de acuerdo al tipo de mucina expresado (157). En el tipo II, las sialomucinas y mucinas neutras son expresadas en las células columnares y las sialomucinas en células caliciformes. El tipo III expresa; preferentemente, sulfomucinas en las células columnares y sialomucinas o sulfomucinas en células caliciformes.

Múltiples estudios han demostrado que el tipo incompleto de la metaplasia intestinal, especialmente el tipo III (157)(158) y la extensión de los cambios metaplásicos (159)(160) están asociados con alto riesgo de progresión a cáncer gástrico. Además, una fuerte correlación ha sido documentada entre

la extensión y el tipo de metaplasia intestinal, incompleta o metaplasia intestinal tipo III ocurriendo con más frecuencia en algunas lesiones metaplásicas más extensas (160). Adicionalmente, en base de los análisis morfométricos cuantitativos ha sido evidenciado que la metaplasia intestinal tipo III puede ser clasificada como displasia de bajo grado (161). No está esclarecido hasta qué punto los cambios metaplásicos pueden ser revertidos si se restaura el ambiente celular normal, pero no parece ocurrir especialmente cuando los cambios metaplásicos son extensos.

La displasia (también denominada neoplasia intraepitelial y neoplasia no invasiva). La displasia en el estómago es un término que define las anomalías citológicas y arquitecturales del epitelio que son consideradas una fase intermedia entre una neoplasia invasiva y una no invasiva. Las lesiones displásicas son usualmente observadas y surgen en áreas de metaplasia intestinal, especialmente en las de tipo incompleto y al entorno del adenocarcinoma. Solo pequeños fragmentos individuales con metaplasia intestinal desarrollan displasia.

Múltiples sistemas de clasificación para displasia han sido desarrollados. El sistema de clasificación Internacional de Padova (162) que introdujo el término de neoplasia no invasiva para reemplazar el término "displasia". La categoría propuesta fue de la siguiente manera: 1) negativo para displasia, 2) indefinido para displasia, 3) neoplasia no invasiva, 4) sospecha para carcinoma invasivo, 5) adenocarcinoma invasivo. Poco después, la clasificación de Viena que consiste en la clasificación de la neoplasia epitelial gastrointestinal, es un sistema que en su posterior versión modificada, se propuso una nomenclatura para ser utilizada no sólo para displasia gástrica sino también para lesiones displásicas esofágicas y colónicas (163). Recientemente, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud recomienda el término de grado leve y alto grado de neoplasia intraepitelial/displasia (164).

El término indefinido para displasia; es usado ante la presencia de lesiones atípicas de la mucosa gástrica en la cual los patólogos no pueden diferenciar con certeza entre cambios epiteliales reactivos y displasia. Por ende; es un diagnóstico temporal y se debe programar un seguimiento que incluya un nuevo procedimiento endoscópico y el muestreo de la biopsia. El bajo grado de displasia es caracterizado por la saturación de glándulas tubulares en línea y por células columnares que evidencian núcleos alargados hipercromáticos pseudoestratificados con apariencia de cigarrillo, el núcleo preserva su forma basal y polaridad, el epitelio displásico muestra pequeñas o nulas secreciones de mucina, se aprecia una pérdida del estroma interglandular que muestra orientación inversa. El alto grado de displasia se define por cambios arquitecturales prominentes, evidencian glándulas

irregulares con brotes y ramificaciones, el plegamiento intraluminal del epitelio displásico puede desarrollarse en formas complejas, el núcleo es alargado y forma redonda o en forma de cigarrillo como en bajo grado de displasia. Se observan núcleos sobresalientes y la pérdida de orientación nuclear basal, las figuras mitóticas son frecuentes y las formas atípicas pueden estar presentes. El epitelio displásico está confinado al compartimento epitelial y allí no hay evidencia de invasión a través de la membrana basal en la lámina propia. El desacuerdo entre patólogos japoneses y occidentales está presente en este apartado (165), según los patólogos occidentales la invasión a la lámina propia o más allá es el sello distintivo del adenocarcinoma; mientras que para los patólogos japoneses, el epitelio neoplásico definitivo incluso en ausencia de invasión demostrada, son motivos para un diagnóstico de adenocarcinoma.

No obstante, algunos autores sugieren que el proceso de la carcinogénesis gástrica de múltiples pasos es cuestionable; además, en acompañamiento de la metaplasia como condición premaligna, ya que los carcinomas gástricos del tipo difuso como los carcinomas con presencia de células en anillo de sello, aparecen en gastritis no asociada a metaplasia intestinal o atrofia; por lo tanto, serían consideradas alteraciones paraneoplásicas y no preneoplásicas (166). En ese orden de ideas, se ha demostrado que la metaplasia intestinal I y II no tienen riesgo para desarrollar cáncer gástrico, pero el tipo III tiene un riesgo relativo de 4.6 (167). Los estudios que avalan las premisas anteriores fueron los siguientes; *Ectors et al* realizó un seguimiento en 90 pacientes durante 9 años con metaplasia intestinal tipo III, el cual demostró que uno solo de ellos progreso a cáncer gástrico (168). En otro estudio realizado por *El-Zimaity et al*(169) obtuvieron resultados parecidos al no encontrar carcinomas y displasia en ninguno de los 33 pacientes con metaplasia tipo II y 34 con metaplasia tipo III en un seguimiento de 9 años. En Japón, un estudio realizado por *Kakinoki et al*(170) encontraron que en pacientes infectados con *H. pylori*, los adenocarcinomas gástricos se produjeron existiendo atrofia leve o moderada.

En la actualidad, hay evidencia de que las células preneoplásicas y neoplásicas provienen de las células progenitoras de la médula ósea del adulto (CPMO; por sus siglas en Inglés) o las denominadas “stem cells” que son atraídas hacia la inflamación gástrica crónica, inducida e inmortalizada por *H. pylori*(171)(172). Estos nuevos hallazgos, cuestionan el modelo de la carcinogénesis gástrica de Pelayo Correa, y apela a un nuevo escenario en la comprensión de cáncer gástrico, sin embargo; simultáneamente a la luz de esta nueva evidencia, también fortalece el modelo, ya que los diferentes mediadores inflamatorios son fundamentales para la movilización de las CPMO y para la modulación del riesgo de cáncer gástrico. La atrofia y la metaplasia son indicadoras de la inflamación crónica y perpetua, la cual es

determinante para conllevar a cáncer gástrico, produciendo los tres estados de la carcinogénesis como lo son: iniciación, promoción y progresión (173)(171)(172). La inflamación inducida por *H. pylori* se acompaña de múltiples y complejas redes moleculares parcialmente conocidas, que generan destrucción tisular constante, culminando en la atrofia y metaplasia intestinal, en individuos genéticamente susceptibles y condiciones medioambientales favorables para este desenlace. La reparación inicial es asumida sin éxito por “*stem cells*” de sangre periférica que progresivamente es remplazada por las CPMO que serían la segunda forma de respuesta, en el escenario de inflamación severa con destrucción tisular (174). De este modo, las CPMO serían las “*stem cells*” del cáncer gástrico, puesto que poseen un alto grado de plasticidad, pueden diferenciarse en los diversos linajes celulares que originan las diversas estructuras del tumor (175).

### 3.16 Cáncer gástrico: el enigma colombiano

Una publicación realizada por *Pelayo Correa et al*(176),descifrouno de los misterios más importantes alrededor del cáncer gástrico, sus estudios realizados en el departamento de Nariño, Colombia, evidenciaron una correlación estrecha entre la incidencia del cáncer gástrico y la altura sobre el nivel del mar. En las zonas más altas de la cordillera Andina Central, alrededor de Tuquerres y La Cruz, la tasa anual de incidencia fue estimada en 150 por cada 100.000 en 1976. En la cuenca del rio Guaitara se estimó 40 por 100.000; y en la costa pacífica.6 por 100.000 (73).

En África, la prevalencia de la infección por *H. pylori* es muy elevada, pero el cáncer gástrico es poco frecuente. A este fenómeno se ha denominado “el enigma africano”. Los estudios en Colombia revelan que la infección por *H. pylori* es muy prevalente en la zona costera y Andina. En la zona costera, la infección por *H. pylori* es bien conocida, pero las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer gástrico son bajas. En ese entendido, es similar a los acontecimientos en África, por lo tanto este fenómeno se ha extrapolado y se ha denominado “el enigma colombiano” lo cual no tiene una explicación ecuánime que describa de forma armónica este evento. Los autores proponen que las diferencias entre los habitantes de la montaña y la costa pueden ser factores cruciales en la comprensión del fenómeno. En ese orden de ideas, las divergencias de las dos zonas son múltiples como: 1) Los habitantes de la montaña son predominantemente mestizos y los de la costa son mulatos; 2) La dieta en la montaña es deficiente en proteínas animales y en frutas y vegetales frescos, y el consumo de sal es excesivo; 3) En la costa, el consumo de pescado fresco es cotidiano; 4) El parasitismo intestinal, sobre todo por helmintos, es mucho más frecuente en la costa que en la montaña.

Hay estudios que demuestran que el parasitismo por helmintos modifica la respuesta inmune a la infección por *Helicobacter* hacia una reacción de índole antiinflamatoria o alérgica mediado por células T colaboradoras tipo 2 (Th2), contrastando en la respuesta inmunológica en ausencia de helmintos, que es de supremacía tipo (Th1) o proinflamatoria(177). Este tipo de respuesta inmunológica se devela con menor grado de atrofia en la mucosa gástrica (177). Los niveles séricos de Inmunoglobulina E (IgE) e indicadores de la respuesta alérgica, poseen unos niveles más altos en individuos de la costa pacífica que en los de la montaña (178). La respuesta inmunológica, se manifiesta en el infiltrado por eosinófilos en la mucosa gástrica infectada por *H. pylori*, varias veces con más elevación en los individuos de la costa que en la montaña (70). No es del todo plausible, que la modulación de la respuesta inmune como consecuencia del parasitismo explique la diferencia categórica entre las tasas de incidencia de cáncer gástrico mayor en las zonas de altitud elevada que en la población de altitud baja.

Los estudios realizados en Nariño, han revelado instintivamente que varios factores participan simultáneamente en la génesis y riesgo elevado de cáncer gástrico en las montañas de Los Andes colombianos como: 1) La susceptibilidad genética de los habitantes es alta. El alelo 511T del gen que codifica la Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) es muy frecuente en la población. Hay estudios en otras poblaciones que arguyen la asociación de este polimorfismo con aumento de riesgo para cáncer gástrico (179).2) El exceso de sal en la dieta aumenta el riesgo. 3) El consumo de frutas y vegetales frescos es insuficiente para obtener la protección antioxidante asociada 3) Las cepas de *H. pylori* con reconocidos factores genéticos de virulencia (CagA positivas y vacA s1m1) son más frecuentes en la zona montañosa que en la costa Pacífica. 4) El ancestro de las cepas de *H. pylori* es europeo. Estas cepas parecen tener mayor potencial oncogénico que las cepas del ancestro africano.

En Colombia, con frecuencia, los resultados de las biopsias gástricas de patología informan de la presencia de metaplasia intestinal presentan un dilema en el manejo médico. Aunque es considerada una lesión precancerosa, la gran mayoría de los pacientes con metaplasia intestinal no desarrolla cáncer gástrico. Por lo tanto; es imperante identificar aquellos pacientes con un alto riesgo de desarrollar cáncer. Existen; varios marcadores de riesgo que se describen a continuación: 1) El tipo de metaplasia intestinal: la metaplasia incompleta (colónica), fácilmente identificable en las preparaciones histológicas por su ausencia de borde en cepillo y por la irregularidad de las vacuolas de mucina en el citoplasma, es un indicador de riesgo elevado. 2) La extensión de la metaplasia, la cual es directamente proporcional a riesgo de cáncer. Se puede considerar que la metaplasia cuando más de una de las biopsias de mucosa gástrica obtenidas

durante un proceso endoscópico contienen metaplasia, o cuando gran parte de una biopsia tiene metaplasia intestinal. La extensión se puede evaluar con los niveles séricos de pepsinógenos como los niveles de pepsinógeno I disminuyen a medida que incrementa la extensión de la metaplasia. Los pacientes con alguna de esas características deben someterse a evaluación endoscópica repetida para toma de biopsias en antro, cuerpo e incisura angularis. Debido a lo anteriormente dicho, *Pelayo Correa et al* propusieron un algoritmo para el manejo de la metaplasia intestinal gástrica (180). 3) La presencia de displasia es un indicador de riesgo elevado. Es recomendable que los tejidos con displasia o sospecha de displasia gástrica debe ser evaluado y clasificado por dos patólogos con la competencia y experiencia suficiente en lesiones del tracto gastrointestinal. Los pacientes con displasia de alto grado debe proceder a realizarse resección quirúrgica (o endoscópica, si existe la disponibilidad), debido a alto riesgo de presentar carcinoma invasivo coexistente o metacromático (181)(182). 4) El manejo de los pacientes con displasia de bajo grado no está claramente definido. Se ha sugerido el seguimiento con endoscopias gástricas y toma de biopsias a intervalos entre 3 y 12 meses (183)(184). La resección endoscópica de los focos de displasia o de cáncer incipiente puede salvar la vida del paciente. Los tratamientos existentes para cáncer invasivo no ofrecen mucha esperanza de curación; la sobrevida a 5 años es generalmente menor al 20%.

La presencia de displasia es un indicador de alto riesgo para cáncer gástrico y esto debe ser confirmado y clasificado por dos patólogos gastrointestinales, para vencer la alta variabilidad entre observadores. El manejo de la displasia gástrica es de igual manera materia de confrontación actual a la aproximación que ha sido usada y propuesta (185). Además; los hallazgos de displasia en algún grado en una biopsia es causa para hacer el debido seguimiento inmediatamente (con endoscopia y mapeo extensivo) y entre 6 y 12 meses después para descartar la coexistencia de cáncer gástrico extraviado en la endoscopia inicial. Si hay displasia con una lesión visible en la endoscopia, se debe clasificar según la etapa y se debe realizar la resección de la lesión (185).

Pruebas de detección no invasivas que se pueden aplicar a grandes poblaciones para evaluar el riesgo de cáncer o detectar casos de cáncer gástrico precoz. En Japón y Corea, donde el cáncer gástrico es muy prevalente, existen programas de detección precoz y masiva. En Japón, se ha observado un descenso de 40 a 60% en la mortalidad por cáncer gástrico en casos detectados en los programas de cribado. El pepsinógeno en suero (PG) ha demostrado poseer un cierto potencial para establecer la extensión de la atrofia en varias poblaciones. La PGI se secreta sólo en la mucosa oxíntica, y la PGII es secretada tanto en la mucosa oxíntica como antro

pilórica. En presencia de atrofia de la mucosa oxíntica, puede haber disminución en tanto PGI como PGII, pero PGI generalmente muestra una disminución más marcada. En Japón, la atrofia gástrica severa se diagnostica cuando los niveles séricos de PGI son  $<70 \mu\text{g/l}$  y una relación  $[\text{PGI/PGII} <3]$ ; estos niveles han demostrado ser útiles para la identificación de sujetos con alto riesgo de cáncer gástrico a quienes es preciso ofrecer seguimiento de la patología. La combinación de los niveles séricos de PG y la serología de *H. pylori* también ha demostrado ser útil en la estratificación de riesgo en algunas poblaciones con cáncer gástrico. Sin embargo, múltiples estudios alrededor del mundo han mostrado resultados inconsistentes con los niveles séricos de PG en la detección de lesiones precancerosas. Los valores de sensibilidad entre 9 y 92% y especificidades entre 10% y 100% se han encontrado para la detección de la atrofia del cuerpo gástrico (185). Del mismo modo, se han reportado valores de sensibilidad entre el 15 y el 75% para la detección de metaplasia intestinal (185). El uso de diferentes métodos para la evaluación de los niveles de PG, diferentes valores de corte y biopsia endoscópica variable para el diagnóstico histológico hace difícil comparar estudios. Otros marcadores serológicos para la detección de lesiones gástricas como el factor trefoil 3, hipermetilación de genes y micro-RNAs son objeto de la investigación actual.

### 3.17 Marco Contextual

Departamento de Nariño.

Departamento al Sur Occidente del país, tiene una extensión de 33.268 km<sup>2</sup> y cuenta con 64 municipios, incluida su capital, San Juan de Pasto.

Limita al norte con el Departamento del Cauca, al este con el Putumayo, al sur con Ecuador y al oeste con el Océano Pacífico. Se distinguen tres regiones fisiográficas: la Llanura Pacífica, la región Andina y la vertiente Amazónica, con condiciones agro climáticas que van desde el nivel del mar hasta alturas superiores a 4,000 m.s.n.m.

#### Fisiografía

En el territorio del departamento de Nariño se distinguen tres regiones fisiográficas:

- Llanura del Pacífico, que se caracteriza por altas temperaturas, abundantes lluvias y exuberante vegetación; se subdivide en la zona de manglar y la llanura del bosque húmedo, que se extiende hasta las estribaciones de la cordillera occidental.
- Región Andina, el rasgo más sobresaliente del departamento y que es la más poblada, donde se encuentra el centro político del departamento. La

cordillera de los Andes forma el nudo de los Pastos, de donde se desprende dos ramales:

- a. La Cordillera Occidental, la cual presenta los volcanes Chiles (4718 m), Cumbal (4764 m), Azufral (4070 m) y una profunda depresión denominada (Hoz de Minamá).
  - b. La Cordillera Centro-Oriental que presenta el altiplano de Túquerres e Ipiales, el valle de Atriz y los volcanes Galeras (4276 m), uno de los volcanes más activos en el mundo y el Doña Juana (4250 m).
- Vertiente Amazónica al Oriente, formada por el piedemonte amazónico, económicamente unida al departamento del Putumayo, y que presenta terrenos abruptos poco aprovechables, cubiertos por bosques húmedos. En ella se encuentra la laguna de La Cocha.

## Hidrografía

Está constituida por dos vertientes:

- La del Pacífico, que comprende los ríos Patía, Guaitara, Junambú, Pasto, Iscuandé, Mira y Mataje.
- La Amazónica, formada por los ríos Guamúez, Churayáco, San Miguel, Patascoy, Afiladores, y La Tola.

Según el último censo reportado por el DANE en el año 2016, la población de Nariño es de 1.766.008 personas, En Nariño la mayoría de la población aún vive en el área rural. El 43 % reside en las cabeceras municipales, el 57 % en el resto del departamento. El número total de habitantes llegará pronto a los 2 millones. La población de 10 años y más, según condición de actividad, está distribuida en: 51% económicamente activa, 20% estudiantes, 24% oficios del hogar, 1% jubilados y pensionados y el 4% en otra situación. De la población económicamente activa, el 56 % trabaja en el sector rural; el 53% son asalariados y el 32% trabajadores por cuenta propia. En la etnografía hay un predominio de Mestizos Y Blancos (70,42%), seguido de los Negros Y Afrocolombianos (18,82%), Indígenas (10,76%) Y Gitanos (0,01%).

## Municipio de San Juan de Pasto.

El municipio de San Juan de Pasto, capital del Departamento de Nariño, ubicada en el suroccidente de Colombia, en medio de la cordillera de los Andes en el macizo montañoso denominado nudo de los Pastos y la ciudad está situada en el denominado Valle de Atriz, al pie del volcán Galeras, muy cercana a la línea del Ecuador. El territorio municipal tiene en total 1181 km<sup>2</sup>

de superficie, de los cuales el área urbana consta de 14,7 km<sup>2</sup>. Debido a que la ciudad se sitúa en un valle interandino, a una altitud de 2527 m s. n. m. y se encuentra al pie del volcán Galeras, la nubosidad es bastante alta. La precipitación varía en todo el municipio, siendo moderada (cerca a 800 mm) en la cabecera municipal, pertinente a la región andina, y media en La Cocha, o Lago Guamúez, conectada fuertemente con la región amazónica. La temperatura promedio anual es de 13,9 °C, la visibilidad es de 10 kilómetros y la humedad varía de 50% a 88%.

El casco urbano (cabecera municipal), cuya población censada en 2005 era de 312 759 habitantes, es la segunda urbe más grande del suroccidente colombiano después de Santiago de Cali. La población total del municipio (urbana y rural) estimada para 2010, según datos de la proyección del DANE, es de 411 706 habitantes.

Según las cifras de DANE en el año 2005, la composición étnica del municipio es Blanco o Mestizo (97,6%), Negro, Mulato o Afrocolombiano (1,6%), Indígena (0.8%) y ROM (0.00%).

#### Clínica Oncológica Aurora

La Clínica Oncológica Aurora SAS es una institución que pertenece al Grupo Medinuclear, presta servicios de salud especializada para el tratamiento Integral del cáncer posicionándose como un centro de referencia en el suroccidente colombiano. Está ubicada en el municipio de Pasto, en el departamento de Nariño. La dirección del domicilio para la prestación de sus servicios es Carrera 34 # 11 A 12 - PISO 2, 3, 4,5 Barrio Aurora. San Juan de Pasto – Colombia, Sur América.

Figura 4. Foto Clínica Oncológica Aurora



### 3.18 Marco conceptual

La Fundación Universitaria San Martín (FUSM), es una institución de educación de carácter privado localizada en la ciudad San Juan de Pasto, que nace en 1981 con el compromiso de formar un nuevo tipo de profesionales, formados en la práctica, en la solución de problemas del sector real y capacitados para ser exitosos en cualquier escenario del mundo.

Sus fundadores son, Mariano A. Alvear Sofán, Gloria Orozco de Alvear y Arturo Ocampo Álvarez. En el año 1998 se abre la facultad abierta y a distancia, con su metodología a través de escenarios múltiples, lo que le permite extender el conocimiento a todas las regiones del país.

La Fundación Universitaria San Martín inicia en el área de las ciencias de la salud con la facultad de odontología, en la actualidad cuenta con medicina veterinaria, medicina, odontología y contaduría. De igual forma se decide abrir los programas presenciales para el primer semestre de 2015, de Medicina y Finanzas para la sede Pasto y se permite abrir el programa presencial para el primer semestre de 2015 de Medicina en la sede Cali.

En el mes de diciembre del año 2014, el Ministerio de Educación (MEN) asume la vigilancia para establecer la viabilidad financiera, académica, administrativa y jurídica de la universidad nombrando un nuevo plenum el 12 de febrero del 2015 conformado por: Germán Sierra, quien se desempeñó como presidente, Ángela Echeverry Arcila, Roberto Zarama y Edna Bonilla.

A raíz de la renuncia de Germán Sierra a la presidencia del plenum y de Ángela Echeverry se nombra un nuevo plenum conformado por Roberto Zarama, como presidente, profesor de la Universidad de los Andes; Edna Bonilla Sebá, profesora de la Universidad Nacional de Colombia; Jaime Cataño Cataño, abogado de la Pontificia Universidad Javeriana y Wilson Daniel Palacios García, par académico externo del Consejo nacional de acreditación de Colombia. El objetivo de este equipo y el del MEN es garantizar a los estudiantes de la FUSM, el derecho a la educación en esa institución o en otras de acuerdo con la ley 1740 de 2014, la cual regula la inspección y vigilancia de la educación superior.

### **MISIÓN**

La facultad de medicina de la FUSM, sede Pasto, trabajara en la formación holística de sus educandos mediante procesos pedagógico-didácticos, impartidos con criterios éticos y de calidad tendiente a que sus egresados

sean profesionales con gran sentido de pertenencia por la universidad y el país, con vastos conocimientos sociales, científicos y técnicos, que les permita actuar de manera analítica, crítica, reflexiva y comprometida frente a los cambios sociales, culturales y profesionales.

## **VISIÓN**

Queremos ser una facultad de medicina reconocida nacional e internacional por la innovación permanente de sus procesos pedagógico-didácticos encaminados a la formación de ciudadanos ejemplares, excelentes profesionales de salud, comprometidos con su liderazgo y desempeño en el mejoramiento de la calidad de vida de su comunidad **Error! Reference source not found..**

## **OBJETIVOS**

- Promover la cultura nacional e internacional con espíritu humanístico, ético y axiológico.
- Transmitir y aplicar en forma pertinente el conocimiento ligado a la realidad.
- Producir y generar nuevos conocimientos dirigidos al mejoramiento de la calidad de vida.
- Divulgar las experiencias educativas, pedagógicas y de investigación que produce la Fundación a nivel nacional e internacional.
- Prestar servicios educativos de calidad hacia la acreditación y la excelencia académica.
- Contribuir a la construcción de un proyecto de país en el que predomine el estado social de derecho y la equidad en todas las dimensiones.
- Promover la consolidación de las comunidades académicas y científicas.
- Contribuir al desarrollo sustentable y sostenible del país.
- Realizar convenios nacionales e internacionales que fortalezcan el desarrollo cultural y científico de la Fundación.
- Contribuir al mejoramiento de la calidad de vida formando profesionales competentes y poseedores de un alto humanismo ético y civil que dignifiquen a nuestro país.

## **VENTAJAS**

- Enseñanza mediante la práctica.
- Espíritu empresarial.
- Una característica distintiva del proceso de enseñanza-aprendizaje de

la FUSM es llegar al Saber a través del Saber Hacer: aprender la teoría como una necesidad surgida de la práctica.

- En nuestras Facultades, a diferencia de otras instituciones, la participación en experiencias en el sector real se inicia en los primeros semestres. Así, nuestros profesionales salen capacitados para desempeñarse como líderes de sus comunidades.
- La Universidad cuenta con – Incubadora de Empresas- denominada “PRAXIS” que tiene por objeto permitir al estudiante experiencias empresariales en áreas de la publicidad, el turismo, los servicios clínicos y diversas especializadas de las Ciencias de la Salud. De esta forma los estudiantes ponen en práctica sus conocimientos y potencian el desarrollo de sus habilidades y capacidades.
- Algunos programas Académicos incluyen asignaturas que motivan y fomentan el espíritu empresarial de los jóvenes y los prepara para crear sus propias empresas. Este enfoque práctico tiene la doble ventaja de aportar al país profesionales capaces de trabajar en beneficio de sus comunidades, y a los estudiantes la seguridad de un promisorio futuro laboral.
- La Universidad de la Familia. En la FUSM consideramos que, cuando ingresa un nuevo estudiante, su familia, tanto como él mismo, entran a formar parte de nuestra comunidad. Desde que es un aspirante, lo invitamos a conocer nuestra Universidad y decidir la escogencia junto con su familia. Cuando ya es estudiante, sus familiares directos gozan de beneficios exclusivos a través del Círculo Sanmartiniano de Familias que ofrece Servicios de Salud, Campus Deportivo, Bienestar Universitario y Asesorías Empresariales Interdisciplinarias. Asimismo, nuestros profesores y funcionarios están siempre dispuestos a brindarle toda la información y asistencia que necesite sobre su hijo, nuestro estudiante. En la FUSM somos una gran familia, por eso entendemos muy bien lo que significa siempre la familia para nuestros alumnos.

### 3.19 Marco legal

#### **Marco Jurídico en la Investigación Científica Y Tecnológica en Colombia**

La Constitución Política (CP) de 1991 resalta, que el pueblo de Colombia, en ejercicio de su poder soberano, promulga la Constitución con el fin de fortalecer la unidad de la nación y asegurar a sus integrantes, la vida, el trabajo, la convivencia, la justicia, la igualdad, el conocimiento, la paz y la libertad. Se establece, asimismo, el libre desarrollo de la personalidad, como un derecho fundamental, (Art. 16) en donde se podría concebir a la investigación como una forma de materializarla. Según la CP, el trabajo, es

también un derecho y una obligación social que goza de la especial protección del Estado (Artículos 25, 26, 27), se incluye, la libertad de profesión u oficio y por ende la libertad de investigación y cátedra. Puede observarse que dentro de un Estado Social de Derecho, la investigación no constituye un fin en sí mismo, sus límites surgen cuando se vulneran los principios y derechos supremos tutelados por la Constitución y los bienes jurídicos de individuos y comunidades. Se señala que la investigación debe ser promovida como un proceso permanente vinculado con la identidad nacional y que el Estado fortalecerá la investigación científica en las universidades públicas y privadas, y ofrecerá las condiciones para su desarrollo (Art 69). La CP permite establecer, que la investigación, como un derecho al trabajo, está ligada a la dignidad humana (sujetos biológicos y culturales), a la solidaridad (salud pública) y al interés general (medio ambiente). Es pertinente tener en cuenta que los servicios médicos, investigaciones e información asociada, están sujetos a la prescripción constitucional que establece la responsabilidad de quienes atenten contra la salud y el adecuado servicio a consumidores y usuarios (Art. 68). Una de las finalidades constitucionales del Estado consiste en el mejoramiento de la calidad de vida de la población y la solución a las necesidades insatisfechas en salud, por lo cual prevé que ésta se encuentra dentro de las necesidades del gasto público (Art. 366). El derecho a la igualdad no admite discriminaciones en materia de salud, en contra de la condición económica, étnica, cultural o física de las personas. El sistema judicial colombiano en materia constitucional establece una Corte Constitucional (CC) como máxima autoridad de guardar la integridad y supremacía de la Constitución (Art. 241 de la CP). Ésta actúa ante la acción pública que instauran los ciudadanos en defensa de la Constitución. Otra de sus funciones es revisar las acciones judiciales relacionadas con la acción de tutela de los derechos fundamentales. En el campo de la investigación que involucra seres humanos, la regulación ética toma especial importancia. En Colombia la legislación que regula el tema en sus diversos campos es limitada y debido a ello, la jurisprudencia de la CC, ha insertado una nueva figura que permite aplicar sin restricción alguna, normas que no están incluidas en el texto de la CP, sino que pertenecen a normas internacionales. Es el denominado Bloque de Constitucionalidad (BC). El BC se refiere a aquellas normas y principios que, sin aparecer formalmente en el articulado del texto constitucional, son utilizados como parámetros del control de constitucionalidad de las leyes, por cuanto han sido normativamente integrados a la CP, por diversas vías y por mandato de la propia Constitución. El BC es un término que comenzó a utilizar la CC colombiana sólo a partir de 1995, pero como concepto se venía aplicando desde años anteriores utilizando los valores y principios en el texto constitucional para asegurar la permanencia y obligatoriedad del contenido material del mismo. De esta manera, a partir del año 1995 la Corte ha ido moldeando su jurisprudencia para legitimar el valor de ciertas normas y

principios supranacionales que se encuentran incorporados en la CP y que por lo tanto son parámetros del control de constitucionalidad así como parámetros vinculantes de interpretación de los derechos y deberes protegidos por la norma suprema. Son seis los artículos de la Constitución que definen los parámetros de adopción de las normas internacionales en el orden interno 9, 53, 93, 94, 102, 214.

Según la normatividad de la Investigación en Colombia; se adoptan las siguientes disposiciones:

**Resolución 008430 del Ministerio de Salud (octubre 4 de 1993).**

Enmarcada en la Ley 10 de 1990, por la cual se organiza el Sistema Nacional de Salud y en el Decreto 2164 de 1992 que reorganizó el Ministerio de Salud, hoy Ministerio de Protección Social. Esta disposición legal, de carácter administrativo, es de obligatorio conocimiento y cumplimiento por parte de los investigadores que pretendan realizar investigación en salud en Colombia. Tiene por objeto establecer los requisitos para el desarrollo de la actividad investigativa. La investigación para la salud en Colombia, según la Resolución 008430, comprende el desarrollo de acciones que contribuyan al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos; al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; a la prevención y control de los problemas de salud; al conocimiento y evaluación de los efectos nocivos del ambiente en la salud; al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud; a la producción de insumos para la salud, prevaleciendo el criterio del respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de las personas vinculadas a la investigación. La presente Resolución estipula que las instituciones que vayan a realizar investigación en humanos, deberán tener un Comité de Ética en Investigación, encargado de resolver todos los asuntos relacionados con el tema. Esta norma regula el tema de la investigación en seres humanos señalando aspectos éticos como la primacía del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos, la exigencia del consentimiento informado, la necesidad de experimentación previa realizada en animales, y los requisitos de la institución en donde se realice la investigación. Establece además, las disposiciones y requisitos relacionados con la investigación en comunidades, así como criterios para investigación con órganos, tejidos, productos y cadáveres de seres humanos y las previsiones sobre las condiciones de bioseguridad con microorganismos patógenos o material biológico, entre otras.

**Resolución 002378 del Ministerio de la Protección Social (junio 27 de 2008).** Por la cual se adoptan las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) para las instituciones que conducen investigación con medicamentos o biológicos en

vías de desarrollo. La implementación de las Buenas Prácticas Clínicas y su estricto cumplimiento, está bajo la responsabilidad del área de investigación de la institución investigadora, o quien haga las veces. La norma establece que sólo se pueden iniciar ensayos clínicos para demostrar la eficacia y seguridad de un medicamento, siempre que exista justificación. El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, es el encargado de verificar que las instituciones que desarrollen investigaciones en seres humanos con medicamentos, cumplan con las BPC, que se adoptan a través de la presente Resolución, en virtud de lo cual, expedirá un certificado, el cual tiene una validez de cinco años.

**Ley 1374 (enero 8 de 2010).** La presente Ley tiene por objeto crear el Consejo Nacional de Bioética, CNB, determinar su integración, funciones, organización y financiación. El CNB es un organismo asesor y consultivo del Gobierno Nacional, que propende por establecer un diálogo interdisciplinario para formular, articular y resolver los dilemas que plantea la investigación y la intervención sobre la vida, la salud y el medio ambiente, así como la construcción e implementación de políticas en los asuntos referentes a la Bioética.

Según la regulación Internacional de Ética para la Investigación se adoptaron las siguientes disposiciones:

**Código de Núremberg (1945): Publicado el 20 de agosto de 1947. Principios éticos del Código de Núremberg:** el cual declara que el consentimiento informado voluntario para anticipar los beneficios científicos, riesgos vs beneficios y evitar sufrimiento, no muerte intencional o discapacidad, protección del dolor, sujetos libres de parar Investigadores calificados, el investigador se detendrá si ocurre daño.

**Declaración de Helsinki (1964).** Producto de la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki (Finlandia), recoge disposiciones para guiar a los médicos y a otras personas en la investigación biomédica que involucre seres humanos. Se incluye la investigación de material humano o de información identificables. Entendiéndose que la Medicina se basa en la investigación, es claro también que ésta en muchas ocasiones tiene que recurrir a la experimentación en seres humanos. Luego, en este tipo de investigaciones la preocupación principal deber ser siempre el bienestar de los seres humanos, incluso por encima de la ciencia y de la sociedad, aclarándose que el propósito de éstas es mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, como también el comprender la etiología (origen) y patogenia (origen y desarrollo) de las enfermedades.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo General

Determinar la presencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con cáncer gástrico - gastrectomizados en la Clínica Aurora

### 4.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar sociodemográficamente a la población objeto de estudio.
- Identificar pacientes con diagnóstico de *Helicobacter pylori*.
- Describir tipos de cáncer gástrico asociados a *Helicobacter pylori* y su localización anatómica en la población objeto estudio.

## 5. METODOLOGÍA

### 5.1 Enfoque

Cuantitativo

### 5.2 Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo, transversal con temporalidad retrospectiva.

### 5.3 Población y Muestra

Desde una población de 92 pacientes que fueron reportados por el servicio de patología de la Clínica Oncológica Aurora con diagnóstico de cáncer gástrico en el reporte de biopsia; correspondiente a enero del 2014 hasta diciembre de 2017, se definió trabajar con censo poblacional de las historias clínicas de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Por consiguiente la investigación no realizó cálculo de tamaño de muestra ni muestreo.

### 5.4 Recolección de la información

Este trabajo de investigación fue realizado por dos estudiantes de la Facultad de Medicina de la Fundación Universitaria San Martín sede Pasto en la Clínica Oncológica Aurora. La prueba piloto del instrumento de recolección de datos se realizó en la Clínica Oncológica Aurora con historias clínicas correspondientes al año de 2013 con 20 historias clínicas.

La recolección de datos se realizó en conjunto con los servicios de Patología y Oncología, en julio del 2018, por medio de Historias Clínicas mediante un formato de encuesta, el cual consta de 8 variables de características sociodemográficas y 6 variables de características histopatológicas, con resultado de biopsia tomada dentro del plan de diagnóstico del paciente.

Los datos se recolectaron en la Clínica Oncológica Aurora, por disponibilidad de la Institución a facilitar el sistema por la extracción de la información a historias clínicas entre el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.

## 5.5 Criterios

### 5.5.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes con cáncer gástrico en la Clínica Oncológica Aurora
- Pacientes con reporte de Patología en la Clínica Oncológica Aurora.
- Pacientes con gastrectomía total o subtotal en la Clínica Oncológica Aurora

### 5.5.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes que presenten lesiones premalignas en la Clínica Oncológica Aurora.
- Pacientes con cáncer gástrico irreseccable.
- Pacientes con cáncer gástrico en tratamiento integral.

## 5.6 Sesgos

- Hay un factor de error presente en el observador (investigador) por las diferentes formas en las que interpreta y concibe el análisis del reporte histopatológico.
- No está esclarecido el diligenciamiento completo del historial médico, en un número considerable existe omisión de la información que representaba ser trascendental para efectos sustanciales de esta investigación.
- Ausencia en la información de seguimiento de los pacientes, ya que a la mayoría no se realizó seguimiento de tamizaje vía endoscópica, solamente cuando el paciente manifiesta sintomatología de patología tumoral, lo que sin lugar a duda dificulta establecer el diagnóstico de recaída de forma exacta.
- Existe un subdiagnóstico en el reporte de Patología de la presencia de *Helicobacter pylori*, puesto que se observó ausencia de la información. Además; Pasto es una ciudad con alta prevalencia de cáncer gástrico y se estima concibe valores más altos como ya se ha evaluado en

estudios precedentes, y disimiles a los resultados que reportó el presente estudio.

#### 5.7 Plan de análisis estadístico

Se realizó el análisis exploratorio de los datos mediante tablas y graficas descriptivas de frecuencias absolutas y relativas, para conocer el comportamiento de los mismos. Para el cumplimiento del objetivo 1,2 y 3, las variables cualitativas fueron descritas mediante porcentajes y las cuantitativas con medidas de tendencia central.

Se usó el software Excel y STAR GRAPHICS versión demo para la elaboración de gráficas y el análisis comparativos de los datos entre los grupos, y para establecer las diferencias estadísticas entre los grupos, se establecerá un valor de significancia de “p” <0.05 y chi 2 y fue analizado con la prueba estadística paramétrica o no paramétrica que correspondió según el comportamiento de los datos.

#### 5.8 Consideraciones Éticas

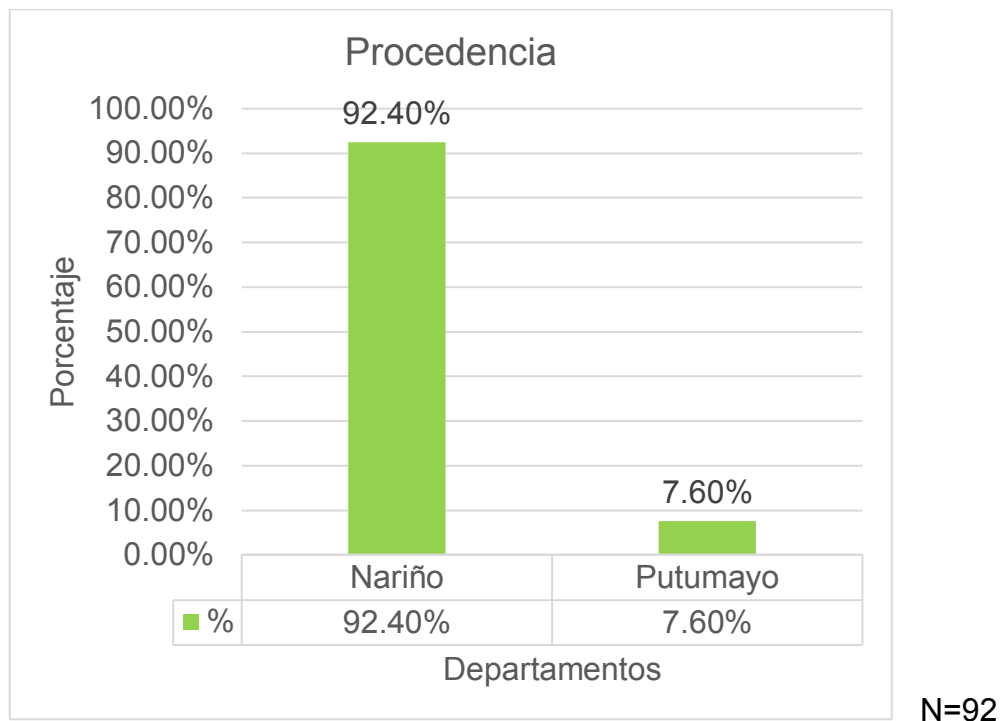
La presente investigación se enmarca en la resolución 8430 de 1993, en el cual se establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. De acuerdo al consenso de Helsinki, este estudio se puede clasificar como una investigación sin riesgo, ya que se hará un análisis detallado de las historias clínicas como un instrumento de recolección de datos, el cual será la fuente de datos de forma confiable; así se evitará la falsedad de los mismos y un sesgo categórico, se manejará la información de manera confidencial, no se incluirán nombres ni identificación de los pacientes y los datos obtenidos se utilizaran simplemente para investigación.

De igual forma se protegerá la privacidad de la información obtenida en el estudio y se garantizará la custodia de la información por parte de los participantes de la investigación por un periodo de 5 años. No se realiza consentimiento informado porque se trabajará únicamente con historias clínicas, pero se contará con el aval institucional de la Clínica Oncológica Aurora, para obtener los datos de las historias clínicas.

## 6. RESULTADOS

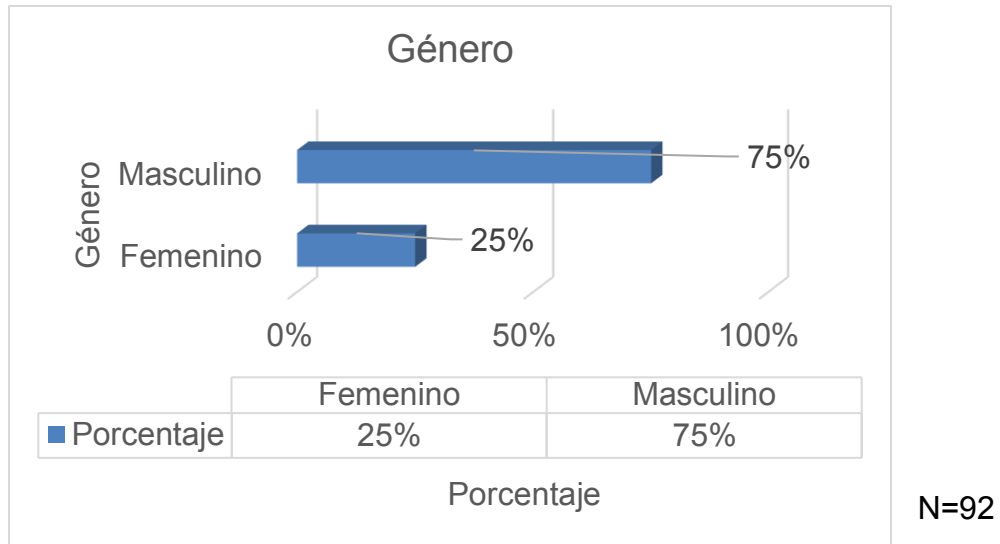
Para el cumplimiento del objetivo específico #1 "Caracterizar sociodemográficamente a la población objeto de estudio" se presentan las siguientes gráficas:

**Grafico No. 1. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según procedencia de pacientes por departamento**



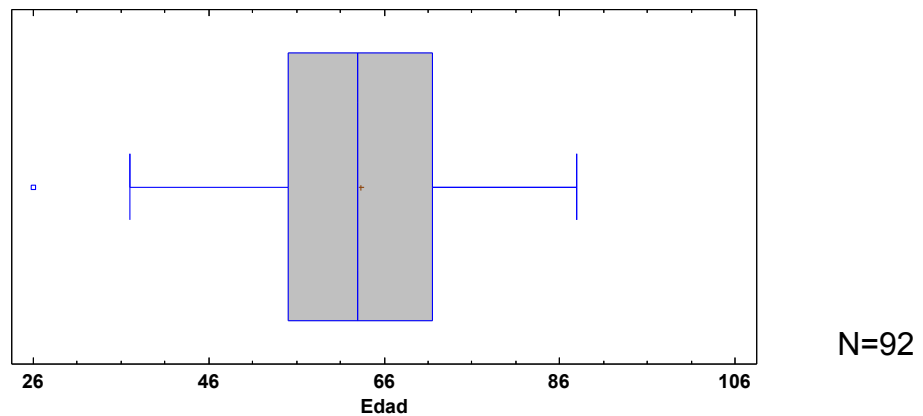
Se determina que la población con mayor afluencia de pacientes es proveniente del departamento de Nariño con 92.40% seguido del departamento del Putumayo con 7.60 %.

**Grafico No. 2. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según género de pacientes**



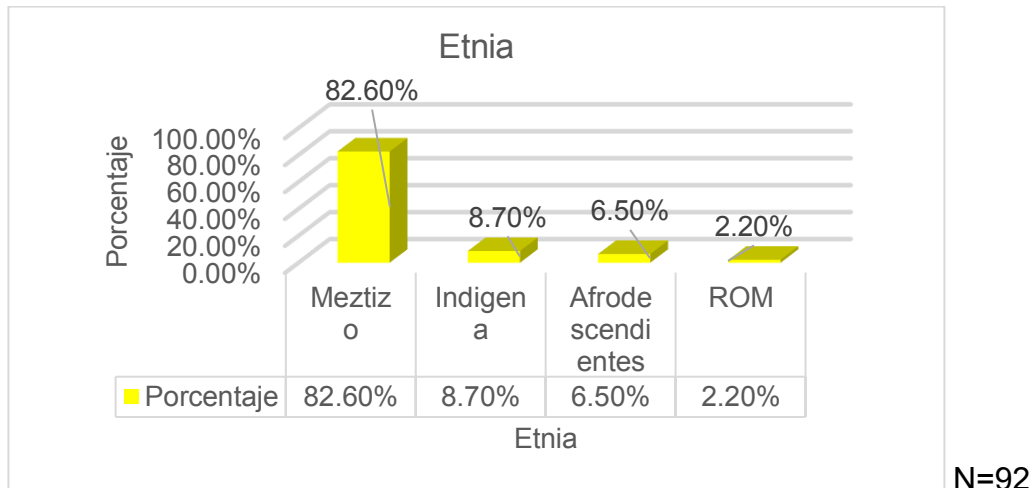
La población de género masculino se más representativa con 69 pacientes (75 %) que los pacientes del género femenino con 23 pacientes (23,9%).

**Grafico No. 3. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según la edad de pacientes.**



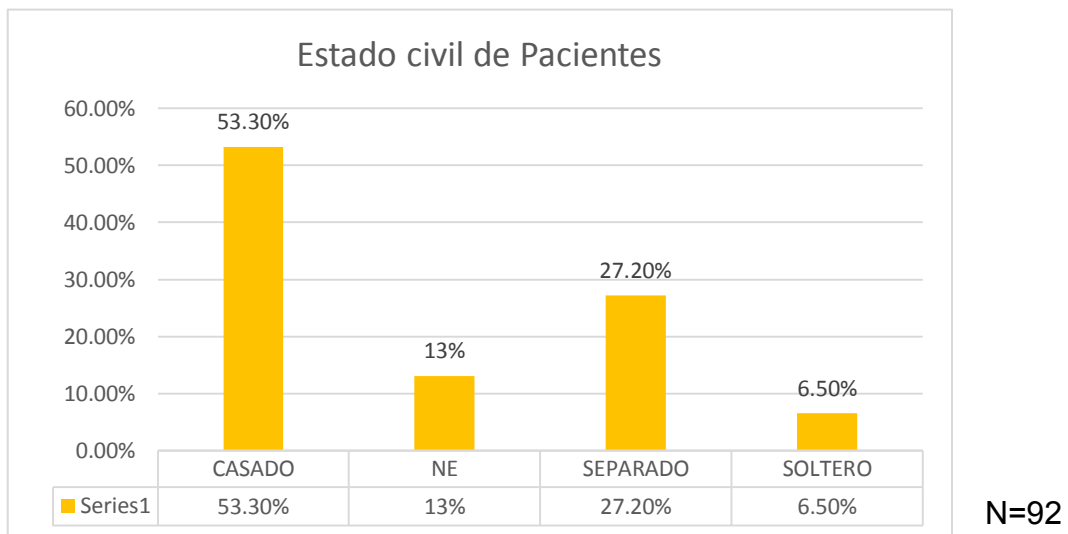
La edad promedio es de 63,39 años; Se observa que el paciente de menor edad es de 26 años y el de mayor edad es de 86 años, el 25 % de los pacientes son menores de 55 años, el 50 % de los pacientes son menores de 63 años y el 75 % de los pacientes son menores de 71,5 años.

**Grafico No. 4. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según etnia de pacientes**



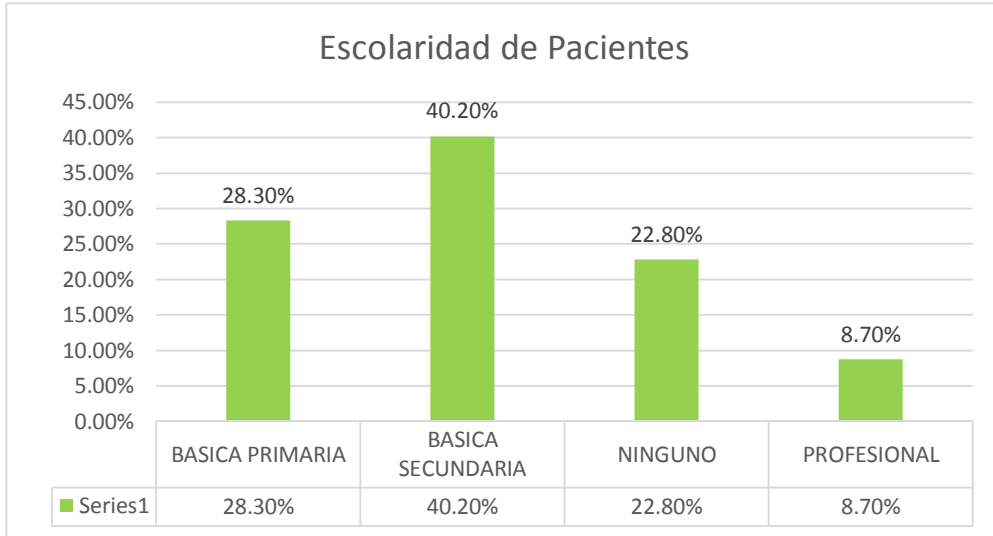
La población con mayor prevalencia pertenece a la mestiza con 82.60% de pacientes seguido de ROM en un 2.20%.

**Grafico No. 5. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según estado civil de pacientes**



Se evidencia que según el estado civil, el de mayor parte de la población son casados con 53.30 %, seguido de soltero en un 6.50%.

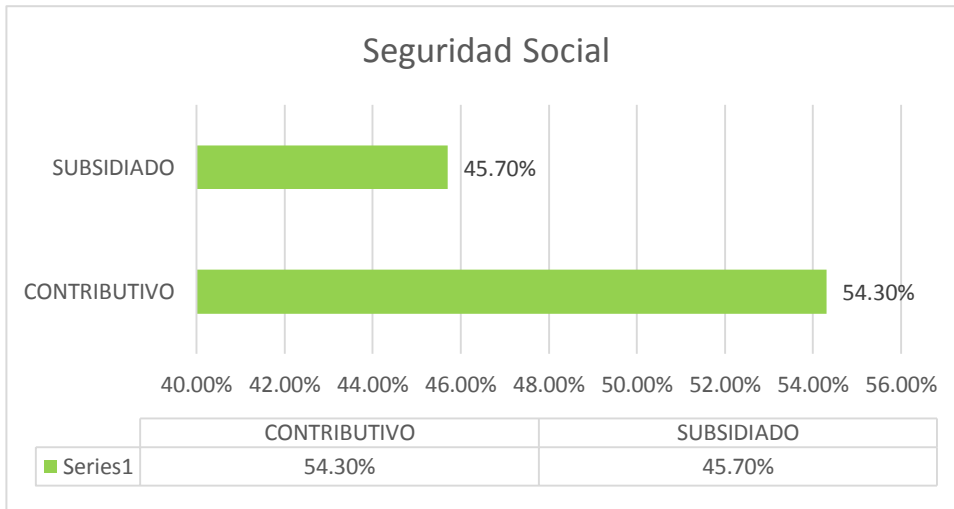
**Gráfico No. 6. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la clínica oncológica Aurora, según escolaridad de pacientes**



N=92

La mayoría de la población presentan escolaridad es básica secundaria con 40.20 %, seguida de profesional con 8.70%, siendo esta la de menor prevalencia.

**Gráfico No. 7. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según seguridad Social de pacientes**

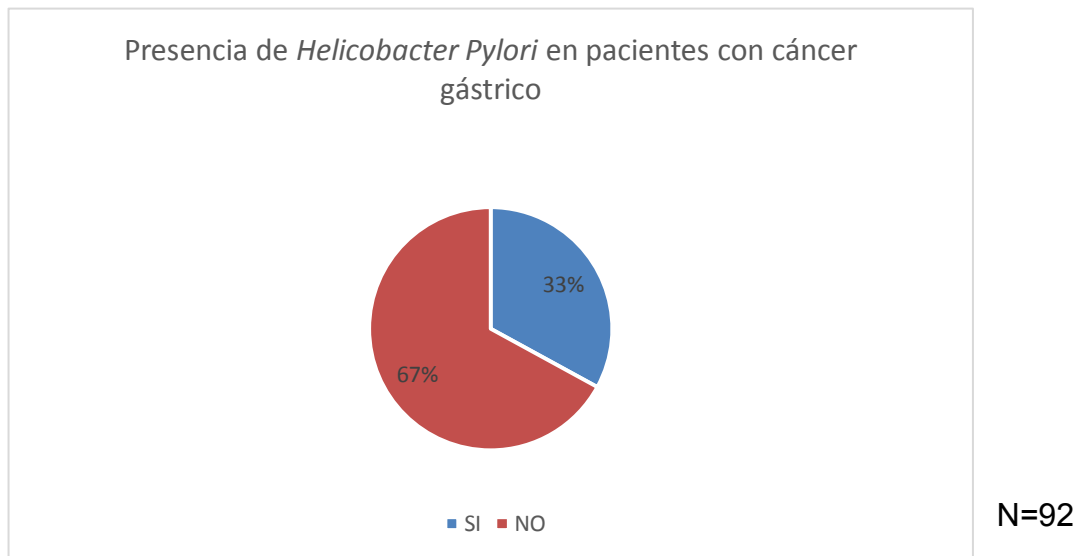


N=92

Se presenta con una mayor cantidad de población en el régimen contributivo con 54.30%, seguido del régimen subsidiado con 45.70%.

Para el cumplimiento del objetivo específico #2 "Identificar pacientes con diagnóstico de *Helicobacter pylori*" se presentan las siguientes gráficas:

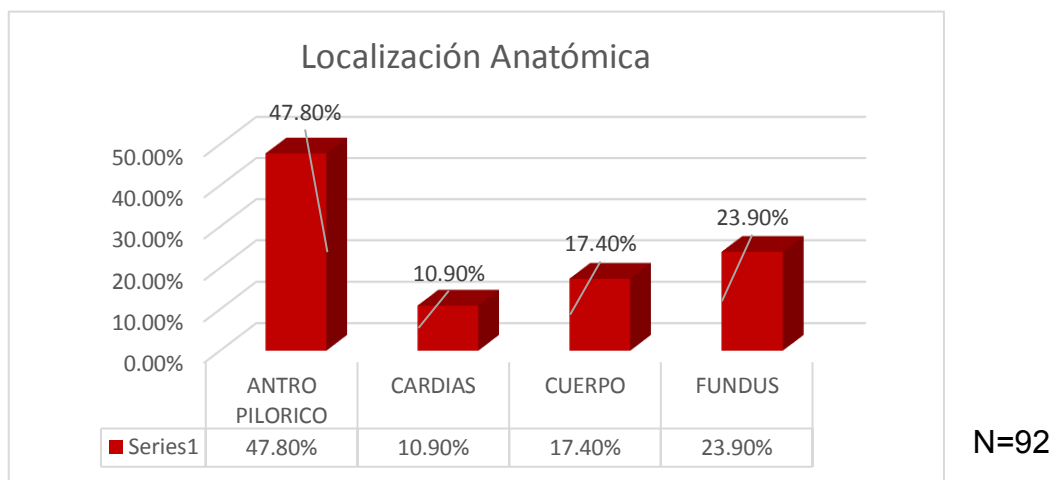
**Gráfico No. 8. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según Presencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con cáncer gástrico**



La presencia de *Helicobacter pylori* en la población, se observa que en el (67%) de los pacientes gastrectomizados está ausente la bacteria, mientras que (33%) si está presente la bacteria.

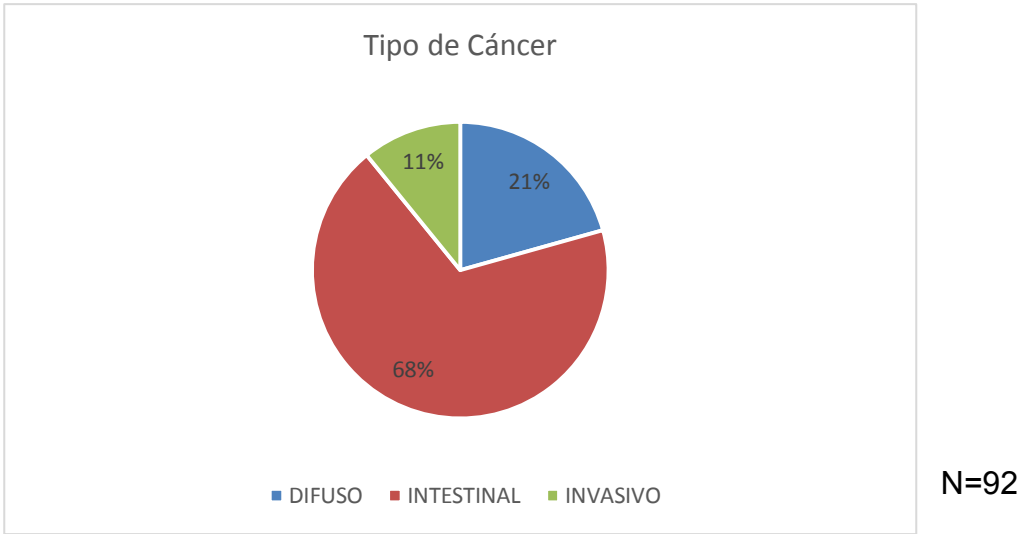
Para el cumplimiento del objetivo específico #3 "Describir tipos de cáncer gástrico asociados a *Helicobacter pylori* y su localización anatómica en la población objeto estudio." se presentan las siguientes gráficas:

**Gráfico No. 9. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según localización Anatómica**



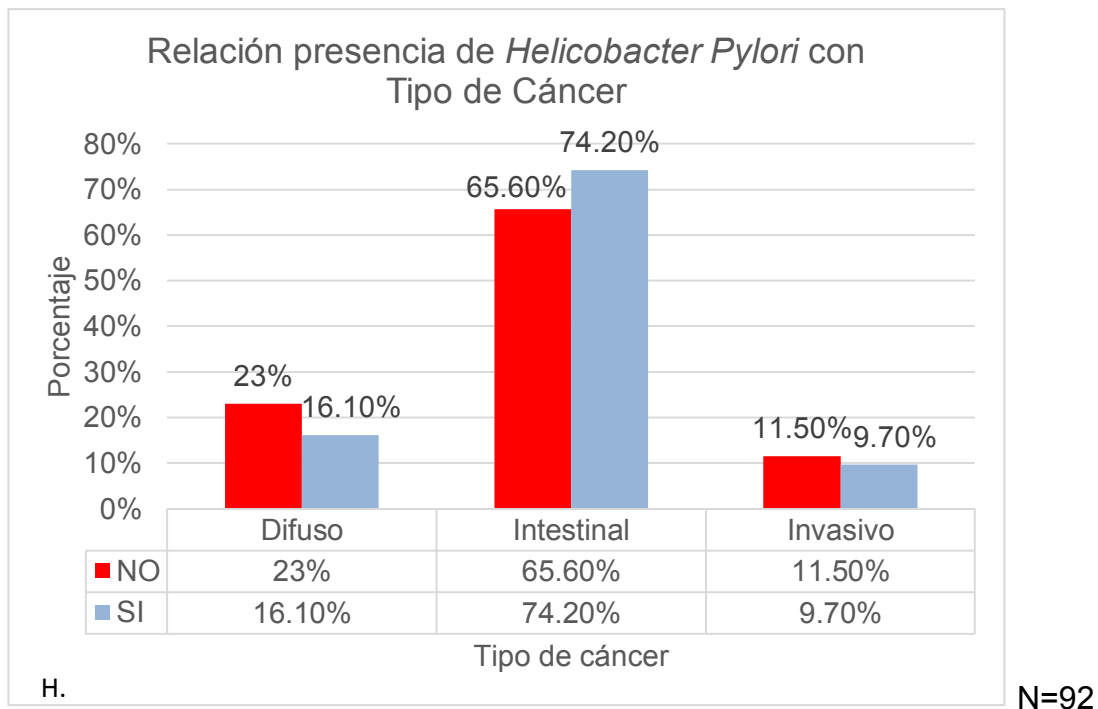
Se observa, que según localización anatómica la mayor parte de la población presenta en el antro pilórico con 47.80%, seguido del fundus gástrico 23.90%, el cuerpo 17.40% y para finalizar en el cardias 10.90%.

**Grafica No. 10. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según tipo de cáncer**



El tipo de cáncer sobresaliente fue el intestinal con 63 pacientes (68%), seguidos el tipo difuso con 19 pacientes (21 %) y por último el tipo invasivo con 10 pacientes (11%).

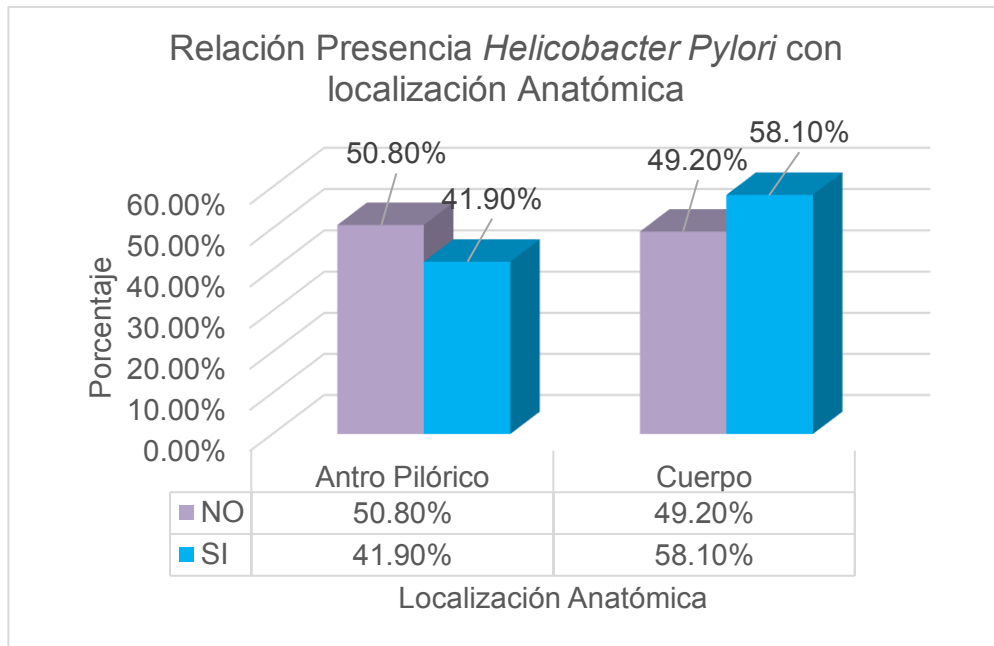
**Grafica No. 11. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la clínica oncológica Aurora, según la relación de presencia de *Helicobacter pylori* con tipos de cáncer gástrico**



Chi2= 0,747 p= 0.688

Se realiza un estudio bivariado con prueba de chi – cuadrado con valor de 0,747 y un p valor de 0.688, siendo no significativa. Se evidencia que del total de la población que tiene tipo de cáncer invasivo el 11.50% no presenta *H. Pylori* y el 9.70 % si tiene *H. Pylori*. Del total de la población que presenta tipo de cáncer Intestinal el 65.60 % no presenta *H. Pylori* y el 74.20% si presenta *H. Pylori* y del total de la población que presenta tipo de cáncer difuso el 23% no tiene *H. Pylori* y el 16.10% si presenta *H. Pylori*.

**Grafica No. 12. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la clínica oncológica Aurora, según relación de presencia de *Helicobacter Pylori* con localización anatómica**

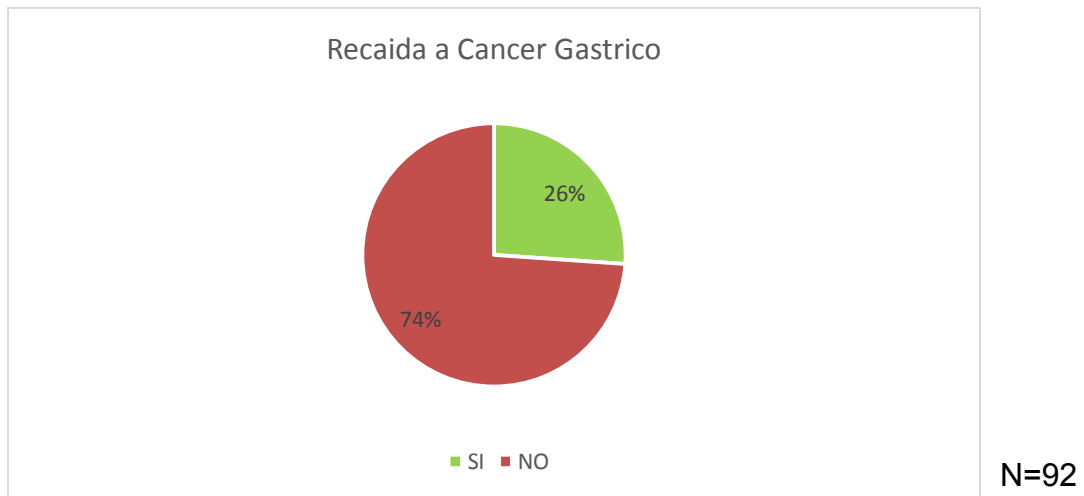


Chi<sup>2</sup>= 0,650 p= 0.420

Se realiza un estudio bivariado con prueba de chi – cuadrado con valor de 0,650 y un p valor de 0.420, siendo no significativa. Se evidencia que del total de la población donde la localización anatómica es el cuerpo el 49.20% no presenta *H. Pylori* y el 58.10 % si presenta *H. Pylori* y del total de la población que la localización anatómica es en antro pilórico el 50.80% no presenta *H. Pylori* y el 41.90 % si presenta *H. Pylori*.

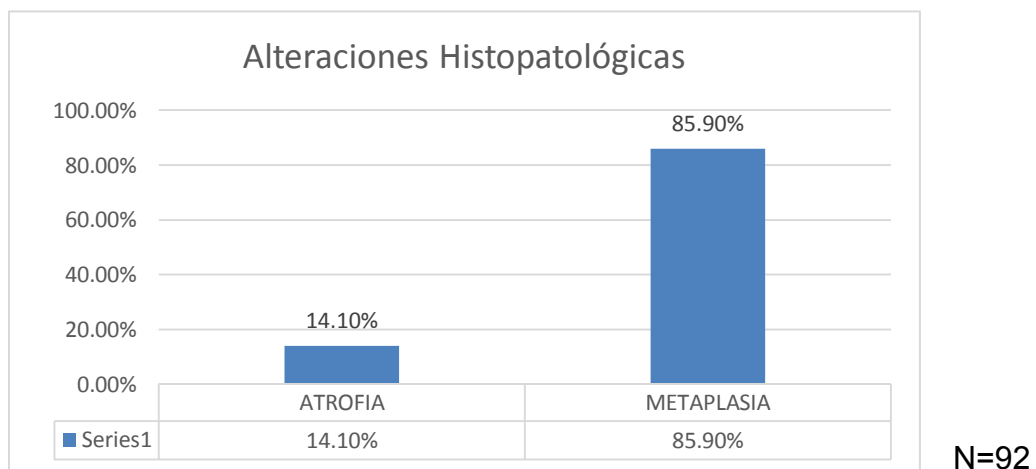
En el transcurso de la investigación, se encuentra datos de recaída a cáncer gástrico por ello se presentan las siguientes gráficas:

**Grafico No 13. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según recaída a cáncer gástrico**



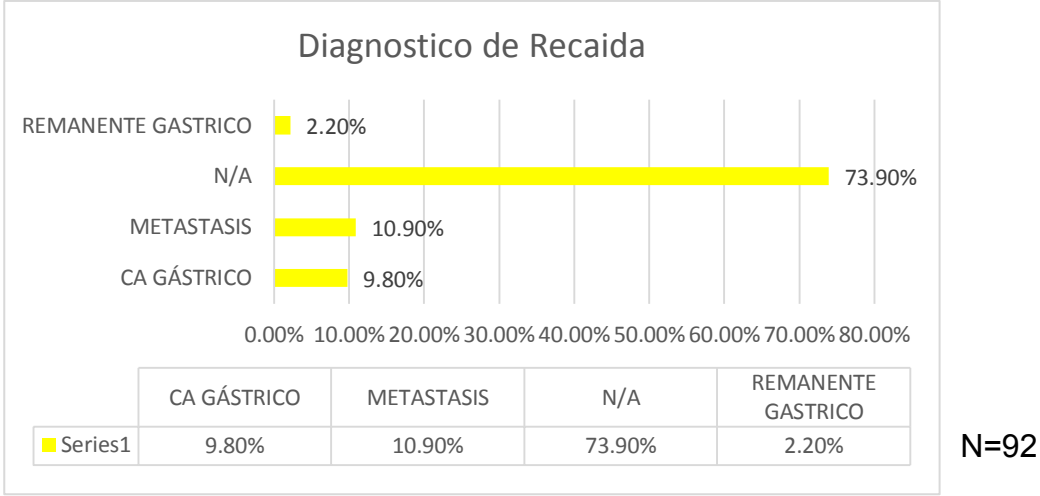
Se evidencia que de los pacientes gastrectomizados, no manifiestan recaída (74 %) y si manifestaron recaída (26 %).

**Grafica No. 14. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según alteraciones histopatológicas**



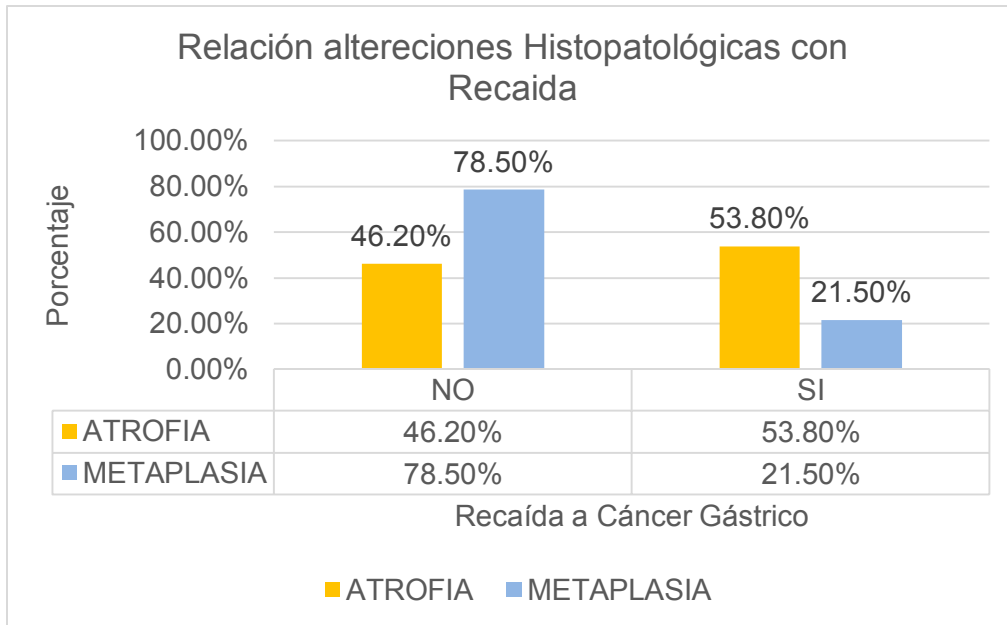
La alteración histopatológica de mayor predominio fue la metaplasia con 85.90% seguido de atrofia con 14.10%.

**Gráfica No. 15. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la Clínica Oncológica Aurora, según diagnósticos de recaída**



La distribución de los pacientes según el diagnóstico de recaída la mayor parte de la población son N/A (Pacientes sin recaída) con 73.90 %, de forma subsiguiente remanente gástrico con 2.20 %.

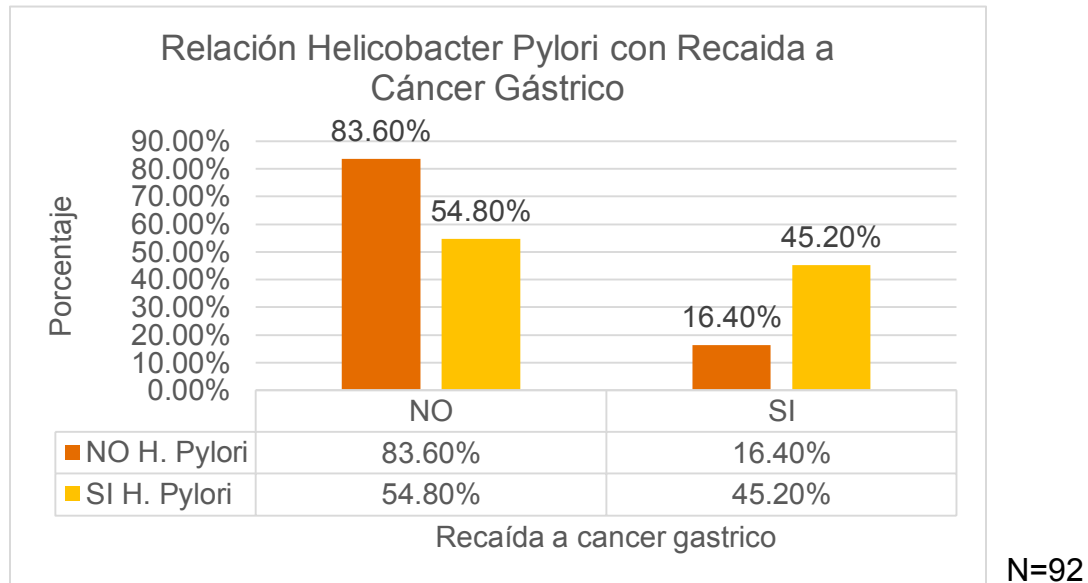
**Grafica No. 16. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la clínica oncológica Aurora, según relación de recaída a Cáncer Gástrico con alteraciones histopatológicas.**



Chi<sup>2</sup>= 6,050 p= 0.014

Se realiza un estudio bivariado con prueba de chi – cuadrado 6,050 y una p valor de 0,014, siendo de significancia la relación de metaplasia con la ausencia de recaída a cáncer gástrico (78,5%). Se evidencia que del total de la población que presenta recaída a cáncer gástrico el 53.80% tienen atrofia y el 21.50% tienen metaplasia. Del total de la población que no presenta recaída a cáncer gástrico el 46.20% tienen atrofia y el 78.50% tienen metaplasia.

**Gráfica No. 17. Distribución de la población de pacientes gastrectomizados en la clínica oncológica Aurora, según la relación de recaída a cáncer gástrico con presencia de *Helicobacter pylori***



Chi<sup>2</sup>= 8.822 p= 0.003

Se realiza un estudio bivariado con prueba de chi – cuadrado con valor de 8.822 y un p valor de 0.003, siendo de alta significancia la relación entre la no presencia de *H. Pylori* y la ausencia de recaída a cáncer gástrico (83,6%). Se evidencia que del total de la población que presenta recaída a cáncer gástrico el 16.40% no presenta *H. Pylori* y el 45.20% si presenta *H. Pylori* y del total de la población que no tiene recaída a cáncer gástrico el 83.60% no presenta *H. Pylori* y el 54.80 % si presenta *H. Pylori*

## 7. DISCUSIÓN

La presencia de *H. pylori* en pacientes con cáncer gástrico según este estudio, arroja como resultado alrededor del 33%. A diferencia, de los resultados globales que han estimado ostentar; según el metaanálisis realizado por Hooi *et al*, África cuenta con (79,1%), Latinoamérica y el Caribe (63,4%) y Asia (54,7%). En Norteamérica, no se puede observar el mismo patrón ya que se ha reportado (37,1%) y Oceanía (24,4%), siendo su presentación mayor (James K. Y. Hooi, 2017). Al igual que en Chile, que tiene características análogas a las de Colombia, según Espino *et al* exhibe una prevalencia de *H. pylori* entre 73-78% (Espino E., 2010), un valor muy superior al encontrado por nuestro trabajo. En Colombia, tal vez el estudio más relevante en esta materia, ha sido realizado por Bravo *LE, et al* según el cual la prevalencia de *H. pylori* fue 69,1%, siendo este mayor que el encontrado en el estudio (Luis Eduardo Bravo, 2003).

Además, se encontró que la localización anatómica de 31 pacientes sometidos a gastrectomía, exhibieron la presencia de *H. pylori*, quienes 13 pacientes (49,1 %) tuvieron predisposición en el antro pilórico y 18 pacientes (58,1 %) en el cuerpo del estómago; el cual no permite exhortar la siguiente premisa, que el cáncer gástrico es de predominio medial y no es acorde a la literatura mundial con una patología tumoral de cáncer gástrico de 47,8%, tal como lo describe Sanghoon Park *etal* que reporta que el antro sirve como el principal sitio de localización en el cual forma el nicho de colonización para *H. pylori* (Sanghoon Park, 2014).

En este estudio, con respecto al tipo de cáncer y la presencia de *H. pylori*, predomina el tipo intestinal, el cual es acorde al estudio de (Pelayo Correa, 2010) (Carlos A. González, 2013) en Colombia, que estipula que el tipo intestinal es el más frecuente en esta población.

En lo que contempla a la edad con recaída a cáncer gástrico, el estudio sostuvo que el promedio de edad de los pacientes fue 63,39 años. Se concluye que hay un 50% de los pacientes con cáncer gástrico entre los 55 y 71,5 años. En Colombia, según Bravo *LE, et al*, el promedio de edad fue 48,6 años en los pacientes que poseían *H. pylori* en la mucosa gástrica (Luis Eduardo Bravo, 2003), siendo este menor al resultado frente al estudio.

Es distinguido mencionar de ese trabajo, que ciudades como Popayán Y Pasto suministraron la mayor proporción de estudios gástricos aproximadamente el 25% del total de las muestras de patología evaluadas siendo significativamente más altas que en ciudades de la Costa Atlántica (Barranquilla, Cartagena, Montería y Sincelejo), donde la proporción de estudios de la mucosa gástrica fue inferior al 5% (Luis Eduardo Bravo, 2003). Es evidente el subdiagnóstico que se hace en Pasto, ciudad con alta tasa de cáncer gástrico, que presentó la menor prevalencia (41,7%) (Luis Eduardo Bravo, 2003), una cifra que es próxima con la reportada en el presente estudio, lo cual nos permite sugerir que; aún falta un cuidado estricto y oportuno en reportar en los estudios patológicos la presencia de *H. pylori*. También cabe subrayar, que son muchos los factores que influyen entre las regiones para que exista una variabilidad amplia en la prevalencia de *H. pylori*, referidas como nivel de urbanización, saneamiento básico, acceso a agua potable y status socioeconómico (James K. Y. Hooi, 2017). A pesar de que *H. pylori* pertenece al Grupo I de los tipos cancerígenos por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (*IARC; por sus siglas en inglés*), actualmente considerado como un factor necesario, pero insuficiente para causar adenocarcinoma gástrico. Además; aproximadamente el 89% de todos los cánceres gástricos son atribuidos a la infección por *Helicobacter pylori* (International Agency for Research on Cancer Helicobacter Group, 2014). El cáncer gástrico sigue siendo el tercero más frecuente alrededor del mundo. La erradicación de *H. pylori* ha sido asociado con una reducción de la incidencia de cáncer gástrico y es benéfico en los grupos de riesgo retrospectivos (Kosunen TU, 2011).

En este estudio, según los hallazgos que se han expuesto anteriormente, se evidencia que la recaída a cáncer gástrico y *H. pylori* quienes fueron sometidos a gastrectomía, de los cuales obtuvieron reincidencia 14 pacientes (45,2 %), en ese entendido, se encuentra una similitud según el estudio de *Sanghoon Park et al* (Sanghoon Park, 2014), que evidencio que en Corea del Sur las tasas informadas de infección por *H. pylori* en el remanente gástrico después de la gastrectomía distal caen dentro de un rango amplio (19 - 70%) aproximadamente.

En cuanto a las alteraciones histopatológicas en relación con recaída a cáncer gástrico, se logra identificar en el estudio que el 85,9 % de los pacientes tienen metaplasia intestinal, siendo una atribución significativa en la población objeto de estudio. Del mismo modo, *Sanghoon Park et al* ha

postulado que la alteración histológica en el remanente del estómago posterior a gastrectomía es la metaplasia intestinal (Sanghoon Park, 2014). Por el contrario en el estudio realizado por el *Bedoya et al* en Pasto, año 2012, reporta una prevalencia de *H. pylori* y alteración histopatológica de la atrofia con (38,6%) y en metaplasia intestinal (24,4%), siendo mayor el de atrofia (Álvaro Bedoya U, 2012). A diferencia del estudio expuesto; en el cuál, la metaplasia es la de mayor presentación.

El comportamiento del cáncer en remanente gástrico en presencia de *H. pylori*, puede sugerir que el microorganismo está asociado con cambios moleculares en la carcinogénesis gástrica, lo que incluye inestabilidad genética y epigenética, cambios en los oncogenes supresores de tumor (Hanada K, 2014). Diferentes cambios moleculares se pueden producir con *H. pylori-negativo*, y otros factores que influyen la progresión del cáncer, pero que aún no están completamente claros, lo que explicaría por qué hay mayor frecuencia de cáncer gástrico y su asociación a pobre pronóstico (Young-Il Kim, 2016). Por el posible rol de la infección por *H. pylori*, en la progresión de cáncer en la mucosa del remanente gástrico, después de tratamiento cáncer gástrico primario (Lin YS, 2014); se ha estipulado según las nuevas Guías de Práctica Clínica, erradicar *H. pylori* para prevenir el desarrollo de nuevos cánceres en pacientes quienes fueron sometidos a gastrectomía distal (IJ, 2013)

## 8. CONCLUSIONES

En relación a las variables sociodemográficas se concluye que la mayoría de la población es procedente de Pasto, la mayoría son de género masculino, también que la edad promedio es de 63,39 años, la mayoría de la población son de etnia mestiza, son casados con escolaridad de básica secundaria y con seguridad social contributivo.

Según los pacientes con diagnóstico de *Helicobacter pylori* en pacientes gastrectomizados fue de 33% frente a los que tienen presente el microorganismo con un 67%.

La localización anatómica en presencia de *H. pylori* más frecuente de forma sobresaliente fue el cuerpo del estómago, un suceso que no corresponde con la literatura mundial. El tipo de cáncer gástrico más frecuente en presencia de *H. pylori* es el intestinal.

## 9. RECOMENDACIONES

Se recomienda profundizar en las investigaciones que implican a *H. pylori* y sus múltiples factores que permitan descifrar el comportamiento biológico y molecular en pacientes gastrectomizados.

Instaurar terapias de erradicación de *H. pylori* dependiendo del criterio clínico del médico y bajo la luz de las Guías de Práctica Clínica como; el Consenso de Toronto, Maastricht IV/ Florence y las Guías de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, de acuerdo a las condiciones clínico-patológicas del paciente.

Se debe hacer seguimiento de forma estricta y notable a los pacientes con cáncer gástrico; ya sea, en ausencia de *H. pylori*.

Un control semestral postquirúrgico con endoscopia y toma de biopsia aun en ausencia de síntomas.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Parsonnet J FG, Vandersteen D, Chang Y, Vogelmann J, Orentreich N, Sibley R,. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. The New England Journal of Medicine. 2016;325(16):1127-31.
2. Organización Mundial de la Salud. Buscador CIE10 2010. Available from: <http://clinipockets.com/hmd>.
3. Ferlay J SI, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. fact sheets by cancer 2013. Available from: [http://globocan.iarc.fr/pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx?cancer=stomach](http://globocan.iarc.fr/pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=stomach).
4. World Health Organization. cancer 2015. Available from: <http://www.who.int/cancer/en/>.
5. Estimated new cases and deaths [Internet]. 2018.
6. salud omdl. perfiles oncologicos de los paises,2014 2012. Available from: <http://www.who.int/cancer/country-profiles/es/>.
7. Piñeros M HG, Bray F,. increasing mortality rates of common malignancies in Colombia: an emerging problem. cancer 2004;101:2285-92.
8. Pardo C CR. Indicencia estimada en mortalidad por cancer en Colombia, 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerologia 2010.
9. Murillo R PM, Suarez G, Garrios A, pozo H,. Atlas de mortalidad por cancer en Colombia Instituto Nacional de Cancerologia. 2003.
10. TIEMPO RE. Cáncer de estómago, el más mortal de Colombia. El Tiempo. 2016.
11. Minsalud. Cancer en Colombia. Observatorio Nacional de Cancer. 2015.
12. Bedoya U.A SF, Yopez Y, Santacruz C, Cifuentes Y, Calvache D, Bedoya G.A. Prevalencia y severidad de las lesiones precursoras de malignidad en un área de alto riesgo de cancer gastrico. Pasto 2012. Rev Col Gastroenterol. 2012;27(4):275-81.
13. Informacion del cancer en Colombia [Internet]. 2014.
14. Organization WH. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide Francia 2012. Available from: [http://Globocan.IARC.fr/pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://Globocan.IARC.fr/pages/fact_sheets_population.aspx).
15. Bonequi P M-GF, Correa P, Rabkin CS, Camargo MC. . Risk factors for gastric cancer in Latin America: A meta-analysis cancer causes control. 2013;24(2):217-31.
16. Tokunaga M LC, Uemura Y, et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. Am J Pathol. 1993;143:1250-4.
17. Guilford P HJ, Harraway, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scoular R, Miller A, Reeve AE. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer Nature 1998;392 (6674):402-5.
18. Camargo MC MR, Correa P, Peek RM Jr, Fontham ET, Goodman KJ, Piazuelo MB, Sicinschi L, Zabaleta J, Schneider BG, . Interleukin-1beta and

interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: A meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2006;15(9):1674-87.

19. Gonzales A BE, Santofimio D, Gil F. Cancer gastrico: características epidemiológicas, clínicas y patológicas de los pacientes atendidos en el hospital universitario de Neiva entre Enero del 2007 y Diciembre del 2012 RFS. *Revista facultad de salud*. 2015;7(2):23-8.

20. B CPaP. The gastric precancerous cascade. *Clinical y Experimental Pathology*. 2013;3(3):1-8.

21. DM P. The Global Health Burden of Infection - Associated Cancers In the Years 2002. *Int J Cancer* 2006;118: 3030 - 3044.

22. Sinning C SN, Standop J, Hirner A, Wolff M. Gastric stump carcinoma - epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33: 133-139.

23. Mezhir JJ GM, Ammori JB, Strong VE, Brennan MF, Coit DG. Treatment and outcome of patients with gastric remnant cancer after resection for peptic ulcer disease. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:670-676.

24. Kodera Y YY, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T. Gastric stump carcinoma after partial gastrectomy for benign gastric lesion: what is feasible as standard surgical treatment. *J Surg Oncol*. 1996;63: 119-124.

25. Meimarakis G WH, Assmann I, Kopp R, Lehn N, Kist M, et al. Helicobacter pylori as a prognostic indicator after curative resection of gastric carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2006;7:211-22.

26. Marrelli D PC, Berardi A, Corso G, Neri A, Garosi L, et al. Negative Helicobacter pylori status is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer. *Cancer*. 2009;115:2071-80.

27. Kang SY HJ, Ahn MS, Lee HW, Jeong SH, Park JS, et al. Helicobacter pylori infection as an independent prognostic factor for locally advanced gastric cancer patients treated with adjuvant chemotherapy after curative resection. *Int J Cancer*. 2012;130:948-58.

28. Yoon H KN, Lee HS, Shin CM, Park YS, Lee DH, et al. Helicobacter pylori-negative gastric cancer in South Korea: incidence and clinicopathologic characteristics. *Helicobacter*. 2011;16:382-8.

29. Qiu HB ZL, Keshari RP, Wang GQ, Zhou ZW, Xu DZ, et al. Relationship between H. pylori infection and clinicopathological features and prognosis of gastric cancer. *BMC Cancer*. 2010;10:374.

30. Kwak HW CI, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Kook MC, et al. Characteristics of gastric cancer according to Helicobacter pylori infection status. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:1671-7.

31. Fukase K KM, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:392-7.

32. Kim YI CI, Kook MC, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, et al. The association between *Helicobacter pylori* status and incidence of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Helicobacter*. 2014;19:194-201.
33. Cho SJ CI, Kook MC, Yoon H, Park S, Kim CG, et al. Randomised clinical trial: the effects of *Helicobacter pylori* eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal gastrectomy for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:477-89.
34. Hwang JJ LD, Kang KK, Lee AR, Yoon H, Shin CM, et al. Eradication rate and histological changes after *Helicobacter pylori* eradication treatment in gastric cancer patients following subtotal gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2015;21:3936-43.
35. Cho SJ CI, Kook MC, Yoon H, Park S, Kim CG, Lee JY, Lee JH, Ryu KW, Kim YW. Randomised clinical trial: the effects of *Helicobacter pylori* eradication on glandular atrophy and intestinal metaplasia after subtotal gastrectomy for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38: 477-489 [PMID: 23822578 DOI: 10.1111/apt.12402].
36. Young-Il Kim S-JC, Jong Yeul Lee, Chan Gyoo Kim, Myeong-Cherl Kook, Keun Won Ryu, Young-Woo Kim, Il Ju Choi. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on Long-Term survival after distal gastrectomy for gastric cancer. *Cancer Res Treat*. 2016;48(3):1020-1029.
37. Group. IHPW. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric cancer. International Agency for Research on Cancer 2014.
38. Jarvi O LP. On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1951;29: 6-44.
39. P. L. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64: 31-49.
40. Correa P CF. Classification of gastric carcinomas. *Curr Diagn Pathol*. 1997;4: 51-9.
41. Ekstrom AM SnM, Nyren O, Hansson LE, Ye W, Wolk A. Dietary antioxidante intake and the risk of noncardia cancer for the intestinal and difference use types: A population population based. *Int J Cancer*. 2000;87:133-40.
42. Correa P PM, Camargo MC. Overview and pathology of gastric cancer. Springer Science Business + Media. 2009:21-44.
43. Smith MG HG, Tahara E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12: 2979-90.
44. El-Omar EM LP. Gastric cancer. *Br Med Bull*. 2008;85: 7-100.
45. Henson DE DuC, Younes M, Nagyen H, Albores - Saavedra J. Differential trends in the intestinal and diffuse topless of gastric carcinoma in the United States-2000: Increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128: 765-70.

46. Oliveira C SR, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23: 147-57.
47. Alberts SR CA, van de Velde CJ. Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment. *Ann Oncol.* 2003;14 (suppl 2): ii31-ii6.
48. P. C. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52: 6735-40.
49. Correa P HW, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A Model For gastric cancer epidemiology. *The Lancet.* 1975;2: 58-60.
50. Camargo MC YM, Ceron C, Guerrero N, Bravo LE. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer. *Helicobacter.* 2004;9: 262-70.
51. Goodman KJ CP, Tenganá Aux HJ, Ramírez H, DeLany JP. *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study *Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1996;144: 290-9.
52. DM P. The global health burden of infection-associated cancers in the year. *Int J Cancer.* 2006;118: 3030-44.
53. M. Blanca Piazuelo ME, and Pelayo Correa. Gastric Cancer: An Infectious Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(4): 853-69.
54. Bonne C HP, Klerks JV, Posthuma JH, Radsma W. Morphology of the stomach and gastric secretion in Malays and Chinese and the different incidence of gastric ulcer and gastric cancer in these races. *Am J Cancer.* 1938;33:265-9.
55. Fennerty MB EJ, Sampliner RE, McGee DL, Hixson LJ. Gastric intestinal metaplasia in ethnic groups in the southwestern United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992;1: 293-6.
56. de Vries AC vGN, Looman CW, Casparie MK, de Vries E. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: A nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology.* 2008;134: 945-52. .
57. DM P. *Int J Cancer.* 2006;118: 3030-44.
58. Marshall BJ WJ. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet.* 1984;1: 1311-5.
59. Forman D ND, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ.* 1991;302: 1302-5.
60. Parsonnet J FG, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;325: 1127-31.
61. Cancer. IAfRo. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Press, Lyon. 1994:177-240.

62. Achtman M AT, Berg DE, Ito Y, Morelli G. Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. *Mol Microbiol.* 1999;32: 459-70.
63. Wroblewski LE PRJ. *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis: mechanisms. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42: 285-98.
64. Covacci A CS, Bugnoli M, Petracca R, Burroni D. Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:5791-5.
65. Chaturvedi R AM, Romero-Gallo J, Barry-DP, Hoge S. Spermine oxidase mediates the gastric cancer risk associated with *Helicobacter pylori* CagA. *Gastroenterology.* 2011;141: 1696-708.
66. Blaser MJ P-PG, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res.* 1995;55: 2111-5.
67. Parsonnet J FG, Orentreich N, Vogelmann H. Risk For Gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* for Infection. *Gut.* 1997;40: 297-301.
68. Peek RM Jr VM, Falk GW, Goldblum JR, Perez-Perez GI. Role of *Helicobacter pylori* *cagA*(+) strains and specific host immune responses on the development of premalignant and malignant lesions in the gastric cardias. *Int J Cancer.* 1999;82: 520-4.
69. Bravo LE vDL, Realpe JL, Correa P. Virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori*: Do they explain the African enigma? *Am J Gastroenterol.* 2002;97: 2839-42.
70. Piazzuelo MB CM, Mera RM, Delgado AG, Peek RM Jr,. Eosinophils and mast cells in chronic gastritis: possible implications in carcinogenesis. *Hum Pathol.* 2008;39: 1360-9.
71. de Sablet T PM, Shaffer CL, Schneider BG, Asim M. Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* is a determinant of gastric cancer risk. *Gut.* 2011;60: 1189-95.
72. Loh JT SC, Piazzuelo MB, Bravo LE, McClain MS. Analysis of *cagA* in *Helicobacter pylori* strains from Colombian populations with contrasting gastric cancer risk reveals a biomarker for disease severity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20: 2237-49.
73. Correa P CC, Duque E, Burbano LC, Garcia FT. Gastric cancer in Colombia. III. Natural history of precursor lesions. *J Natl Cancer Inst* 1976;57: 1027-35. .
74. Correa P HW, Cuello C, Zavala D, Fontham E. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res.* 1990;50: 4737-40.
75. Dixon MF GR, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International workshop on the

- Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996;20: 1161-81.
76. Laszewicz W IF, Iwańczak B, Task Force of the Polish Society of Gastroenterology. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Polish children and adults depending on socioeconomic status and living conditions. *Adv Med Sci.* 2014;*Adv Med Sci.*
77. Ben Mansour K FC, Battikh H, Garnier M, Zribi M, Jlizi A, Burucoa C. Multiple and mixed *Helicobacter pylori* infections: Comparison of two epidemiological situations in Tunisia and France. *Infect Genet Evol.* 2016;Jan; 37():43-8.
78. Luzza F SE, Larussa T, Leone I, Imeneo M. High exposure, spontaneous clearance, and low incidence of active *Helicobacter pylori* infection: the Sorbo San Basile study. *Helicobacter.* 2014;Aug; 19(4):296-305.
79. McDonald AM SD, Baker MG, Blakely T. Trends in *Helicobacter pylori* infection among Māori, Pacific, and European Birth cohorts in New Zealand. *Helicobacter.* 2015;Apr; 20(2):139-45.
80. Peleteiro B BA, Ferro A, Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Dig Dis Sci.* 2014; Aug; 59(8):1698-709.
81. Van Blankenstein M vVA, Looman CW, Ouwendijk M, Kuipers EJ. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol.* 2013;Jul; 48(7):794-800.
82. Mamishi S EH, Mahmoudi S, Bahador A, Hosseinpour Sadeghi R, Najafi M, Farahmand F, Khodadad A, Pourakbari B. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori*: genotyping of faecal samples. *Br J Biomed Sci.* 2016;73(1):38-43.
83. Konno M FN, Yokota S, Sato K, Takahashi M, Sato K, Mino E, Sugiyama T. Predominance of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by random amplified polymorphic DNA fingerprinting analysis in Japanese families. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;Nov; 27(11):999-1003.
84. McMillan M MW, Williams CL, Shepherd AJ, Malcolm C, Weaver LT. Intrafamilial genotyping of *Helicobacter pylori* from Faecal DNA. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;():491035.
85. Linz B BF, Moodley Y, Manica A, Liu H, Roumagnac P, Falush D, Stamer C, Prugnolle F, van der Merwe SW, Yamaoka Y, Graham DY, Perez-Trallero E, Wadstrom T, Suerbaum S, Achtman M. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature.* 2007;Feb 22; 445(7130):915-918.
86. Ferlay J. SI, Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D. M., Forman D. and Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide. GLOBOCAN 2012 2013;v1.0, IARC CancerBase No. 11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer; (<http://globocan.iarc.fr>).

87. DY G. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015; Apr; 148(4):719-31.e3.
88. Correa P HW, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet*. 1975;Jul 12; 2(7924):58-60.
89. Burkitt MD VA, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol*. 2009;Jan 7; 15(1):1-16.
90. Den Hoed CM vEB, Capelle LG, van Dekken H, Biermann K, Siersema PD, Kuipers EJ. The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer. *Eur J Cancer* 2011;May; 47(8):1211-8.
91. You WC LJ, Blot WJ, Chang YS, Jin ML, Gail MH, Zhang L, Liu WD, Ma JL, Hu YR, Mark SD, Correa P, Fraumeni JF Jr, Xu GW. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. *Int J Cancer*. 1999;Nov 26; 83(5):615-9.
92. Flahou B HF, Smet A, Yonezawa H, Osaki T, Kamiya S. Gastric and enterohepatic non-Helicobacter pylori Helicobacters. *Helicobacter* 2013;Sep; 18 Suppl (1):66-72.
93. Liu J HL, Haesebrouck F, Gong Y, Flahou B, Cao Q, Zhang J. Prevalence of Coinfection with Gastric Non-Helicobacter pylori Helicobacters (NHPH) species in Helicobacter pylori-infected patients suffering from gastric disease in Beijing, China. *Helicobacter*. 2015;Aug; 20(4):284-90.
94. McNulty CA DJ, Curry A, Uff JS, Ford GA, Gear MW, Wilkinson SP. New spiral bacterium in gastric mucosa. *J Clin Pathol*. 1989;Jun; 42(6):585-91.
95. Heilmann KL BF. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than Helicobacter pylori: clinical, histological, and ultrastructural findings. *Gut*. 1991;Feb; 32(2):137-40.
96. Stolte M BE, Morgner A, Alpen B, Wündisch T, Thiede C, Neubauer A. Helicobacter and gastric MALT lymphoma. 2002. 2002;May; 50 Suppl (3):III19-24.
97. Kondo K KH, Akiyama S, Ito K, Takagi H. Pathogenesis of adenocarcinoma induced by gastrojejunostomy in Wistar rats:role of duodenogastric reflux. *Carcinogenesis*. 1995;16: 1747-1751.
98. Kaminishi M SN, Shimoyama S, Yamaguchi H, Tsuji E,Aoki F, Nomura S, Yoshikawa A, Kuramoto S, Oohara T, Inada K,Tatematsu M. Denervation promotes the development of cancerrelated lesions in the gastric remnant. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25 Suppl (1): S129-S134.
99. K. K. Duodenogastric reflux and gastric stump carcinoma. *Gastric Cancer*. 2002;5: 16-22.
100. Miwa K HH, Fujimura T, Matsumoto H, Miyata R,Kosaka T, Miyazaki I, Hattori T. Duodenal reflux through the pylorus induces gastric adenocarcinoma in the rat. *Carcinogenesis*. 1992;13: 2313-2316.

101. Kaminishi M SN, Shiomoyama S, Yamaguchi H, Ogawa T, Sakai S, Kuramoto S, Oohara T. Etiology of gastric remnant cancer with special reference to the effects of denervation of the gastric mucosa. *Cancer*. 1995;75: 1490-1496.
102. Di Leo A PC, Bencivenga M, Coniglio A, Rosa F, Morgani P, Marrelli D, Marchet A, Cozzaglio L, Giacomuzzi S, Tiberio GA, Doglietto GB, Vittimberga G, Roviello F, Ricci F. Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign disease: clinicopathological features and surgical outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2014;21: 2594-2600.
103. Sowa M KY, Onoda N, Kubo T, Maekawa H, Yoshikawa K, Nishimura M, Nakanishi I, Chung YS. Early cancer of the gastric remnant with special reference to the importance of follow-up of gastrectomized patients. *Eur J Surg Oncol*. 1993;19: 43-49.
104. Lundegårdh G AH, Helmick C, Zack M, Meirik O. Stomach cancer after partial gastrectomy for benign ulcer disease. *N Engl J Med*. 1988;319: 195-200.
105. Uemura N OS, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345: 784-789.
106. Giuliani A GG, Demoro M, Scimò M, Pecorella I, Basso L. Screening of Helicobacter pylori infection after gastrectomy for cancer or peptic ulcer: results of a cohort study. *Arch Surg*. 2010;145: 962-967.
107. Forman D ND, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ*. 1991;302: 1302-1305.
108. Hamaguchi K OK, Katsube T, Konno S, Aiba M. . Does eradication of Helicobacter pylori reduce the risk of carcinogenesis in the residual stomach after gastrectomy for early gastric cancer? Comparison of mucosal lesions in the residual stomach before and after Helicobacter pylori eradication. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389: 83-91 [PMID:14767774 DOI: 10.1007/s00423-003-0451-x].
109. Onoda N KK, Sawada T, Maeda K, Mino A, Ohira M, Ishikawa T, Wakasa K, Hirakawa K. Efficacy of Helicobacter pylori eradication on the chronic mucosal inflammation of the remnant stomach after distal gastrectomy for early gastric cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2005;24: 515-521.
110. Jung HJ LJ, Ryu KW, Lee JY, Kim CG, Choi IJ, Kim YW, Bae JM. The influence of reconstruction methods on food retention phenomenon in the remnant stomach after a subtotal gastrectomy. *J Surg Oncol*. 2008; 98: 11-14.
111. Guadagni S WC, Smith PL, Verzaro R, Valenti M, Reed PI. N-nitroso compounds in the gastric juice of normal controls, patients with partial gastrectomies, and gastric cancer patients. *J Surg Oncol*. 1996; 63: 226-233

112. Bechi P AA, Mazzanti R, Romagnoli P, Tonelli L. . Gastric histology and fasting bile reflux after partial gastrectomy. *Gastroenterology*. 1987; 93: 335-343.
113. Fukuhara K OH, Takada N, Takemura M, Lee S, Taguchi S, Kaneko M, Tanaka Y, Fujiwara Y, Nishizawa S, Kinoshita H. Correlation between duodenogastric reflux and remnant gastritis after distal gastrectomy. *Hepatogastroenterology*. 2004; 51: 1241-1244.
114. Suh S NJ, Uhm MS, Jung YM, Kim N, Lee DH, Jung HC, Song IS. Changes in prevalence of *Helicobacter pylori* infection after subtotal gastrectomy. *Hepatogastroenterology*. 2012; 59: 646-648.
115. Nagahata Y AY, Numata N, Yano M, Akimoto T, Saitoh Y. *Helicobacter pylori* may cause “reflux” gastritis after gastrectomy. *J Gastrointest Surg*. 1997; 1: 479-486.
116. Bair MJ WM, Chang WH, Shih SC, Wang TE, Chen CJ, Lin CC, Liu CY, Chen MJ. Spontaneous clearance of *Helicobacter pylori* colonization in patients with partial gastrectomy: correlates with operative procedures and duration after operation. *J Formos Med Assoc*. 2009;108: 13-19.
117. O'Connor HJ DM, Wyatt JI, Axon AT, Ward DC, Dewar EP, Johnston D. Effect of duodenal ulcer surgery and enterogastric reflux on *Campylobacter pyloridis*. *Lancet*. 1986;2: 1178-1181.
118. Onoda N MK, Sawada T, Wakasa K, Arakawa T, Chung KH. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric remnant after distal gastrectomy for primary gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2001;4: 87-92.
119. Danesh J AP, Peto R. . How often does surgery for peptic ulceration eradicate *Helicobacter pylori*? Systematic review of 36 studies. *BMJ*. 1998;316: 746-747.
120. WP. R. Alkaline reflux gastritis: a critical reappraisal. *Gut*. 1984;25: 975-987.
121. Fukuhara K OH, Takada N, Takemura M, Ohmoto Y, Kinoshita H. Quantitative determinations of duodenogastric reflux, prevalence of *Helicobacter pylori* infection, and concentrations of interleukin-8. *World J Surg*. 2003;27: 567-570.
122. Abe H MK, Satoh S, Sato R, Kodama M, Arita T, Fujioka T. Influence of bile reflux and *Helicobacter pylori* infection on gastritis in the remnant gastric mucosa after distal gastrectomy *J Gastroenterol*. 2005;40: 563-569.
123. Ando T SM, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Kamiya T, Mimura S, Ujihara M, Hirayama Y, Morise K, Maeda K, Matsushita M, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Goto H. *Helicobacter pylori* eradication improved precancerous lesions of the gastric remnant. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 27: 404.
124. Sacks BC MS, Qureshi FG, Eid GM, Collins JL, Barinas-Mitchell EJ, Schauer PR, Ramanathan RC. Incidence of marginal ulcers and the use of absorbable anastomotic sutures in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2006; 2: 11-16.

125. Chung WC JE, Lee KM, Paik CN, Jung SH, Oh JH, Kim JH, Jun KH, Chin HM. Incidence and clinical features of endoscopic ulcers developing after gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2012;18: 3260-3266.
126. Leivonen MK HC, Nordling SF. Helicobacter pylori infection after partial gastrectomy for peptic ulcer and its role in relapsing disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997; 9:371-374.
127. Uemura N MT, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, Sasaki N, Haruma K, Sumii K, Kajiyama G. Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997; 6: 639-642.
128. Fukase K KM, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, Terao S, Amagai K, Hayashi S, Asaka M. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: An open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372: 392-397.
129. Maehata Y NS, Fujisawa K, Esaki M, Moriyama T, Asano K, Fuyuno Y, Yamaguchi K, Egashira I, Kim H, Kanda M, Hirahashi M, Matsumoto T. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on the development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2012;75: 39-46.
130. Choi J KS, Yoon H, Im JP, Kim JS, Kim WH, Jung HC. . Eradication of Helicobacter pylori after endoscopic resection of gastric tumors does not reduce incidence of metachronous gastric carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12: 793-800.e1.
131. Giuliani A GG, Demoro M, Scimò M, Pecorella I, Basso L. Screening of Helicobacter pylori infection after gastrectomy for cancer or peptic ulcer: results of a cohort study. *Arch Surg* 2010; 145: 962-967.
132. Lee JY CI, Cho SJ, Kim CG, Kook MC, Lee JH, Ryu KW, Kim YW. Endoscopic submucosal dissection for metachronous tumor in the remnant stomach after distal gastrectomy. *Surg Endosc.* 2010;24: 1360-1366.
133. Nozaki I NJ, Kubo Y, Tanada M, Nishimura R, Kurita A. Risk factors for metachronous gastric cancer in the remnant stomach after early cancer surgery. *World J Surg.* 2010; 34:1548-1554.
134. Wong BC LS, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291: 187-194.
135. Matsukura N TT, Kato S, Togashi A, Masuda G, Fujita I, Tokunaga A, Yamada N. Helicobacter pylori eradication therapy for the remnant stomach after gastrectomy. *Gastric Cancer.* 2003;6: 100-107.
136. Kato S MN, Matsuda N, Tsukada K, Naito Z, Tajiri T. Helicobacter pylori eradication therapy modulates acidity and interleukin-1 $\beta$  mRNA levels in un-operated stomach and in remnant stomach after gastrectomy in gastric cancer patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24 Suppl 4:278-284.

137. Camargo MC MR, Correa P, Peek RM, Fontham ET, Goodman KJ, Piazuelo MB, Sicinski L, Zabaleta J, Schneider BG. . Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a metaanalysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15: 1674-1687.
138. Malfertheiner P MF, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut.* 2012; 61: 646-664.
139. Fuccio L ZR, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, Grilli D, Bazzoli F. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med.* 2009; 151: 121-128.
140. Malfertheiner P MF, O'Morain C, Bazzoli F, ElOmar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007;56: 772-781.
141. Fock KM TN, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, Xiao SD, Lam SK, Goh KL, Chiba T, Uemura N, Kim JG, Kim N, Ang TL, Mahachai V, Mitchell H, Rani AA, Liou JM, Vilaichone RK, Sollano J. . Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23: 351-365.
142. Liou JM CC, Chen MJ, Chen CC, Chang CY, Fang YJ, Lee JY, Hsu SJ, Luo JC, Chang WH, Hsu YC, Tseng CH, Tseng PH, Wang HP, Yang UC, Shun CT, Lin JT, Lee YC, Wu MS. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet.* 2013;381: 205-213.
143. Kubota K SN, Nozaki K, Takeshita Y, Ueda T, Imamura K, Hiki N, Yamaguchi H, Shimoyama S, MaFune K, Kaminishi M. Efficacy of triple therapy plus cetraxate for the *Helicobacter pylori* eradication in partial gastrectomy patients. *Dig Dis Sci.* 2005;50: 842-846.
144. Bertoli Neto JL LL, Bertoli CF, Ulbrich FS, Sabbi AR, Bueno AG. Evaluation of the efficacy of triple therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication in gastrectomized patients with gastric adenocarcinoma. *Gastric Cancer.* 2006;9: 291-294.
145. Sheu BS YH, Wang YL, Kao AW, Chuang CH, Lin PW, Chang YC. Stool antigen assay to screen *H. pylori* infection and to assess the success of 3-Day and 7-Day eradication therapy in the patients with partial gastrectomy. *Helicobacter.* 2002;7: 199-204.
146. Tian XY ZH, Zhao J, She Q, Zhang GX. Diagnostic performance of urea breath test, rapid urea test, and histology for *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastrectomy:a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46: 285-292.
147. Sheu BS LS, Lin PW, Wang ST, Chang YC, Yang HB, Chuang CH, Lin XZ. Carbon urea breath test is not as accurate as endoscopy to detect *Helicobacter pylori* after gastrectomy. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51: 670-675

148. Adamopoulos AB SG, Sakizlis GN, Tiniakos DG, Nasothimiou EG, Sioutis DK, Achimastos AD. Diagnostic value of rapid urease test and urea breath test for *Helicobacter pylori* detection in patients with Billroth II gastrectomy: a prospective controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2009;41:4-8.
149. Schilling D JR, Peitz U, Sulliga M, Stolte M, Riemann J, Labenz J. Diagnostic accuracy of (13)C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with partial gastric resection due to peptic ulcer disease: a prospective multicenter study. *Digestion.* 2001;63: 8-13.
150. Leung WK LY, Choi CL, Chan FK, Ching J, Sung JJ. . Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection after gastric surgery for peptic ulcer: is the rapid urease test useful? *Scand J Gastroenterol.* 1998;33: 586-589.
151. Ekström AM HM, Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology.* 2001;121: 784-791.
152. Nam KT LH, Sousa JF, Weis VG, O'Neal RL. Mature chief cells are cryptic progenitors for metaplasia in the stomach. *Gastroenterology* 2010;139: 2028-37.
153. Weis VG GJ. Current understanding of SPEM and its standing in the preneoplastic process. *Gastric Cancer.* 2009;12: 189-97.
154. Camorlinga-Ponce M F-LL, Lazcano-Ponce E, Herrero R, Bernal Sahagun F. Age and severity of mucosal lesions influence the performance of serologic markers in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal pathologies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:2498-504.
155. Cassaro M RM, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* 2000;95: 1431-8. .
156. González CA PM, Liso JM, Alonso P, Bonet C. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J Cancer.* 2010;127: 2654-60.
157. González CA S-AJ, Gisbert JP, Correa P. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer.* 2013;133: 1023-32.
158. Tava F LO, Ghigna MR, Alvisi C, Perego M. Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical "indefinite-for dysplasia" lesions as predictors of gastric neoplasia. *Hum Pathol.* 2006;37: 1489-97.
159. Tosi P FM, Luzzi P, Miracco C, Santopietro R. Gastric intestinal metaplasia type III cases are classified as low-grade dysplasia on the basis of morphometry. *J Pathol.* 1993;169: 73-78.
160. Schlemper RJ RR, Kato Y, Borchard F, Cooper HS. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.* 2000;47: 251-5.
161. Bosman FT CF, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of tumours of the digestive system. (4th). International Agency for Research on Cancer. 2010.

162. Lauwers GY SM, Correa P, Riddell RH, Kato Y, et al. Evaluation of gastric biopsies for neoplasia: differences between Japanese and Western pathologists. *Am J Surg Pathol.* 1999;23: 511-8.
163. Ma JY BK, Sjostrand SE, Janzon L, Mardh S. Positive correlation between H,K-adenosine triphosphatase autoantibodies and Helicobacter pylori antibodies in patients with pernicious anemia. *Scand J Gastroenterol.* 1994;29:961-5.
164. Mera R FE, Bravo LE, Bravo JC, Piazuolo MB. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. *Gut.* 2005;54:1536-40.
165. Rugge M CL, Cappellesso R, Nitti D, Kuipers EJ. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013;27: 205-23.
166. Meining A MA, Miehlke S, Morgner A, Bayerdorff E, Stolte M. Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: A reality or merely a hypothesis? *Best Pract Res Gastroenterol.* 2001;15: 983-98.
167. Filipe MI MN, Matko I, Kato I, Pompe-Kim V, Jutersek A,. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: A cohort in Slovenia. *Int J Cancer.* 1994;57:324-9.
168. Ectors N DM. The prognostic value of sulphomucin positive intestinal metaplasia in the development of gastric cancer. *Histopathology.* 1986;10: 1271-7.
169. El Zimaity HM RJ, Saeed MA, Hraham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. *J Clin Pathol.* 2001;54: 679-83.
170. Kakinoki R KR, Matsubara A, Saito Y, Okabe H, Fujiyama Y et al. Re-evaluation of histogenesis of gastric carcinoma: A comparative histopathological study between Helicobacter pylori-negative and H. pylori-positive cases. *Dig Dis Sci.* 2009;54: 614-20.
171. Li HC SC, Rogers AB, Houghton J. Stem cells and cancer: evidence for bone marrow stem cells in epithelial cancers. *World J Gastroenterol.* 2006;12: 363-71.
172. Houghton J MA, Smirnova I, Wang TC. Stem Cell and Cancer. *Seminars Cancer Biol* 2007;17: 191-203.
173. Houghton J SC, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, Cai X, Fox JG, Goldenring JR, Wang TC. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science.* 2004;306: 1568-71.
174. Correa P HJ. Carcinogenesis of Helicobacter pylori. *Gastroenterology.* 2007;133: 659-72.
175. Takaishi S OT, Wang TC. Gastric cancer Stem Cell. *J Clin Oncol.* 2008;26: 2876-82.
176. Correa PP, M. B. Gastric cancer: The Colombian enigma. *Rev Colomb Gastroenterol* 2010;25, 334–7.
177. Fox JG. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces helicobacter-induced gastric atrophy. *Nat Med.* 2000;6, 536–42.

178. Whary MT SN, Bravo LE. Intestinal helminthiasis in Colombian children promotes a Th2 response to *Helicobacter pylori*: possible implications for gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1464-9.
179. Camargo MC MR, Correa P. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15: 1674-87.
180. Correa P PM, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2010;105: 493-8.
181. Farinati F RM, Di Mario F. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. I.G.G.E.D.--Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Endoscopy.* 1993;25: 261-4.
182. Hirota WK ZM, Adler DG. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2006;63: 570-80.
183. Kyrilagkisis I KD. Premalignant lesions and conditions for gastric adenocarcinoma: diagnosis, management and surveillance guidelines. *Hepatogastroenterology.* 2003;50: 592-600.
184. Lauwers GY SA. Gastric preneoplastic lesions and epithelial dysplasia. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007;36:813-29.
185. Iijima K AY, Kikuchi R, Koike T, Ohara S. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach. *World J Gastroenterol.* 2009;15: 853-9.

# ANEXOS

### ANEXO A: Variables

Variable	Definición Operacional	Dato	Naturaleza	Escala	Tipo Dato	Tipo Respuesta	Fuente
Edad	Número de edad en años	18 a 100	Cuantitativa	Razón	Discreta	Policotómica	Historia clínica
Género	Género del paciente	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal	No aplica	Dicotómica	Historia clínica
Raza	Que razas es el paciente	Mestizo Indígena Afrodescendiente ROM	Cualitativa	Nominal	No aplica	Policotómica	Historia clínica
Procedencia	En donde vive el paciente	Cual?- _____	Cualitativa	Nominal	No aplica	Policotómica	Historia clínica
Estado civil	Estado civil del paciente	Soltero Casado Divorciado Separado	Cualitativa	Nominal	No aplica	Policotómica	Historia clínica

Escolaridad	Ultimo nivel alcanzado de escolaridad del paciente	Ninguna Básica Secundaria Profesional	Cualitativa	Ordinal	No aplica	Policotómica	Historia clínica
Ocupación	Qué actividad diaria realiza el paciente	Cual?- _____	Cualitativa	Nominal	No aplica	Policotómica	Historia clínica
Seguridad social	Régimen SGSSS al cual está afiliado el paciente	Subsidiado Contributivo	Cualitativa	Nominal	No aplica	Dicotómica	Historia clínica
Alteraciones histopatológicas	Que alteraciones celulares se encuentran en la mucosa gástrica	Metaplasia intestinal Atrofia gástrica	Cualitativas	Nominal	No aplica	Dicotómica	Resultado de biopsia
Presencia de Helicobacter Pylori	Se encuentra la bacteria Helicobacter Pylori	Si No	Cualitativa	Nominal	No aplica	Dicotómica	Resultado de biopsia

Recaída	Hay recaída en pacientes gastrectomizados	Si No	Cuantitativa	Nominal	No aplica	Dicotómico	Resultado de biopsia
Diagnóstico de recaída	Cuál es el diagnóstico de recaída	Remanente gástrico Cáncer gástrico Metaplasia N/A	Cuantitativa	Nominal	No aplica	Policotómica	Resultado de biopsia
Localización de la Lesión	En qué porción del estómago se encuentra la lesión premaligna	Cuerpo Antro pilórico Cardias Fundus	Cuantitativa	Nominal	No aplica	Policotómica	Resultado de biopsia
Tipo de cáncer gástrico	Qué tipo de cáncer gástrico se reporta en biopsia	Difuso Intestinal invasivo	Cuantitativa	Nominal	No aplica	Policotómica	Resultado de biopsia

## ANEXO B. Formato Recolección de datos



HELICOBACTER PYLORI Y RECAÍDA A CÁNCER GÁSTRICO EN PACIENTES GASTRECTOMIZADOS EN LA CLÍNICA AURORA

PASTO 2014 – 2017 → Encuesta    Ficha #

<b>Edad:</b>		<b>Ocupación:</b>			<b>Procedencia:</b>		
<b>Sexo:</b> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/>		<b>Raza:</b> Afro <input type="checkbox"/> Mestizo <input type="checkbox"/> Indígena <input type="checkbox"/>			<b>Estado Civil:</b> Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> Viudo <input type="checkbox"/> Unión Libre <input type="checkbox"/> Divorcio <input type="checkbox"/> Separado <input type="checkbox"/>		
<b>Escolaridad:</b> Ninguna <input type="checkbox"/> Básica <input type="checkbox"/> Secundaria <input type="checkbox"/> Profesional <input type="checkbox"/> Posgrado <input type="checkbox"/>		<b>Seguridad Social:</b> Subsidiado <input type="checkbox"/> Contributivo <input type="checkbox"/> Población Pobre y Vulnerable <input type="checkbox"/> Régimen Especial <input type="checkbox"/>					

Alteración Histopatológica		Presencia H. Pylori		Tipo de Cáncer			Recaída		Localización Anatómica			
Metaplasia	Atrofia	si	no	Intestinal	Difuso	Invasivo	Si	No	Antro Pilórico	Cuerpo	Cardias	Fundus

Diagnóstico de recaída			
N/A	Remanente gástrico	Metástasis	CA Gástrico