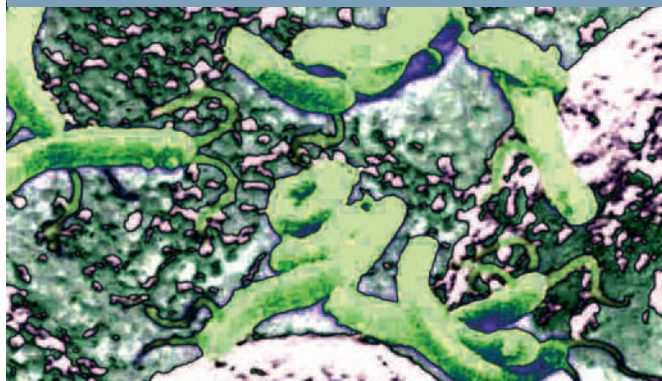


Helicobacter pylori y cáncer gástrico

ENRIQUE QUINTERO Y DAVID NICOLÁS

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. España.

Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine J, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 2003; 125:1636-44.



Puntos clave

- La infección por *Helicobacter pylori*, independientemente del genotipo bacteriano, aumenta el riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico distal, pero no adenocarcinoma gástrico proximal (cardial).
- La infección por cepas *CagA* positivas incrementa sustancialmente el riesgo de adenocarcinoma gástrico distal, por encima del riesgo asociado a la presencia de infección por *H. pylori*.
- La seropositividad para *CagA* no aumenta el riesgo para adenocarcinoma de cardias.
- La eliminación espontánea de la infección y la desaparición de anticuerpos frente a *H. pylori* es un fenómeno frecuente en los pacientes con atrofia gástrica o metaplasia intestinal que desarrollan un carcinoma gástrico distal.
- Los anticuerpos anti *CagA* permanecen elevados durante más tiempo en el suero que los anticuerpos IgG no cepa-específicos, por lo que la medición de los primeros puede ser más fiable para determinar el estado de infección por *H. pylori* en pacientes portadores de un adenocarcinoma gástrico distal.

Resumen

Introducción. Si bien se reconoce al *Helicobacter pylori* como un agente carcinógeno de primer orden en la etiopatogenia del cáncer gástrico, la posible relación entre la infección por las cepas *CagA*+ y un riesgo mayor de desarrollar un cáncer gástrico no ha quedado demostrada de forma concluyente.

Objetivo. Determinar el riesgo de cáncer gástrico asociado a la existencia de seropositividad para la toxina *CagA* de *H. pylori* y evaluar las posibles causas de heterogeneidad entre los estudios existentes al respecto.

Métodos. Metaanálisis de estudios casos-control, con controles apareados por sexo y edad. Estos estudios aportaban datos brutos referentes a la tasa de infección por *H. pylori* y la detección de cepas *CagA*+ mediante serología o reacción en cadena de la polimerasa.

Resultados. Tras revisar la bibliografía, se identificaron 16 estudios con un total de 2.284 casos y 2.770 controles. La *odds ratio* (OR) para el desarrollo de cáncer gástrico en pacientes con positividad para *H. pylori* y para la toxina *CagA* fue de 2,28 y 2,87, respectivamente. Entre los individuos infectados por *H. pylori*, la infección por cepas positivas para *CagA* contribuyó a aumentar el riesgo de cáncer gástrico (OR 1,64; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,21-2,24) y para cáncer gástrico no cardinal (OR 2,01; IC del 95%, 1,21-3,32). No se evidenció asociación entre la infección por *H. pylori* o la presencia de seropositividad para *CagA* y cáncer del cardias. Tras efectuar en los estudios analizados un test de homogeneidad mediante el método de Breslow-Day y un test para la detección de la varianza de la heterogeneidad global, se observó que la edad de los pacientes reclutados y la inclusión de pacientes con cáncer cardinal contribuyó de manera significativa a la heterogeneidad entre estudios.

Conclusiones. La infección por cepas de *H. pylori* productoras de *CagA* aumenta el riesgo de cáncer gástrico sobre el riesgo asociado a la infección por este microorganismo. La identificación de la seropositividad para *CagA* puede suponer un beneficio adicional en el reconocimiento de grupos de mayor riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico.

Comentario

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que la infección por *H. pylori* aumenta significativamente el riesgo de adenocarcinoma gástrico, aunque los mecanismos íntimos por los que esta bacteria induce la carcinogénesis gástrica no se conocen bien. El metaanálisis realizado por Huang et al demuestra que la infección por cepas *CagA*⁺ duplica el riesgo de experimentar un adenocarcinoma gástrico distal, por encima del riesgo asociado a la infección por cualquier cepa de *H. pylori*. La magnitud de este efecto adicional en pacientes seropositivos para *CagA* sugiere que el riesgo de cáncer gástrico en pacientes portadores de cepas *CagA*⁺ es muy superior al de pacientes infectados por cepas *CagA*⁻.

En pacientes con atrofia gástrica o metaplasia intestinal que desarrollan un carcinoma gástrico, es frecuente que se produzca la resolución espontánea de la infección. Ello puede asociarse a la desaparición de los anticuerpos séricos dirigidos frente a *H. pylori*. En el estudio de Huang et al, una media del 37% de pacientes con serología negativa para *H. pylori* tenía serología positiva para la toxina *CagA*. De este modo, si sólo se tiene en cuenta la presencia de anticuerpos IgG no cepa-específicos para *H. pylori*, se puede infraestimar el riesgo de cáncer gástrico asociado a esta infección. Por tanto, la detección de anticuerpos dirigidos específicamente frente a *CagA* puede minimizar este problema, dado que éstos pueden persistir más tiempo en el suero de los pacientes infectados y aportar una información más fiel de la exposición pasada a *H. pylori*¹.

Los resultados de este metaanálisis sugieren que la detección de anticuerpos frente a *CagA* puede servir como un marcador de riesgo para el desarrollo de carcinoma gástrico distal. Estudios recientes han aportado información muy valiosa sobre la fisiopatología del daño epitelial gástrico inducido por *CagA*. Tras la adherencia de las cepas *CagA*⁺ a la célula epitelial, la toxina *CagA* se transloca al interior donde primero es fosforilada por tirosina y posteriormente se une a la SHP-2, una fosfatasa que actúa como una oncoproteína humana². Se ha sugerido que el efecto de *CagA* sobre la estructura molecular de SHP-2 puede inducir un estímulo apoptótico y recambio celular persistente en las células epiteliales gástricas que a la larga podría

favorecer la adquisición de mutaciones en genes reguladores de la apoptosis y promover la carcinogénesis gástrica.

Uno de los misterios de la infección por *H. pylori* es que algunas poblaciones, como la japonesa o la coreana, con altas tasas de infección, tienen una elevada incidencia de cáncer gástrico, mientras que otras, como es el caso de África Central, a pesar de la alta prevalencia de *H. pylori*, el carcinoma gástrico es muy poco frecuente. Posiblemente, diferencias en la susceptibilidad genética del huésped, en factores ambientales y en el tipo de cepa de *H. pylori*, condicionan el pronóstico de la infección en distintas poblaciones³. En relación con el efecto de las cepas bacterianas, se ha constatado que el polimorfismo de la proteína *CagA* puede influir de forma importante en la evolución de la enfermedad⁴. En poblaciones del Este asiático, con alta prevalencia de cáncer gástrico, la toxina producida por la mayoría de cepas *CagA*⁺ se caracteriza porque el lugar proteico de fosforilación difiere del de la toxina producida por cepas *CagA*⁺ de poblaciones occidentales. Este polimorfismo de *CagA* confiere una mayor afinidad y activación de la enzima SHP-2 en las cepas *CagA*⁺ del Asia Oriental. De hecho, se ha observado que la población portadora de cepas *CagA*⁺ asiático-orientales tiene un riesgo de presentar cáncer gástrico muy superior a la de poblaciones con otro polimorfismo *CagA*⁴.

Teniendo en cuenta estos datos, sería interesante reexaminar los estudios epidemiológicos en los que se ha establecido una clara asociación entre la infección por *H. pylori* y el carcinoma gástrico distal, en función del polimorfismo de *CagA*. Este análisis podría ser útil para identificar y tratar preventivamente a poblaciones de alto riesgo para el desarrollo de carcinoma gástrico distal. Los estudios futuros deberán desvelar si la erradicación de la infección por cepas *CagA*⁺ en poblaciones de alto riesgo puede reducir la incidencia mundial de cáncer gástrico.

Finalmente, aunque se ha sugerido que la infección por *H. pylori* podía proteger el desarrollo del adenocarcinoma de cardias⁵, el presente metaanálisis apoya que la infección por *H. pylori*, incluyendo las cepas *CagA*⁺, no es un factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma del cardias, pero tampoco tiene un efecto protector.

Bibliografía



1. Ekström AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by *CagA* immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*. 2001;121:784-91.

2. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, Sugiyama T, Azuma T, Asaka M, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of *Helicobacter pylori* *CagA* protein. *Science*. 2002;295:683-6.
3. Figueirido C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1680-7.
4. Higashi H, Tsutsumi R, Fujita A, Yamazaki S, Asaka M, Azuma T, et al. Biological activity of the *Helicobacter pylori* virulence factor *CagA* is determined by variation in the tyrosine phosphorylation sites. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99:14428-33.
5. Wu AH, Crabtree JE, Bernstein L, Hawtin P, Cockburn M, Tseng CC, et al. Role of *Helicobacter pylori* *CagA*⁺ strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus. *Int J Cancer*. 2003;103:815-21.