

# HELICOBACTER PYLORI: SU IMPORTANCIA PRÁCTICA EN LA GASTROENTEROLOGÍA

DR. RICARDO LATORRE M.  
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA.  
CLÍNICA LAS CONDES.  
ricardolatorremartin@gmail.com

DR. GONZALO GALLO B.  
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA.  
CLÍNICA LAS CONDES.  
ggallo@vtr.net

## RESUMEN

*El Helicobacter pylori es una bacteria que ha revolucionado la Gastroenterología en los últimos 25 años. Hasta mediados de los 80 la úlcera péptica era considerada una enfermedad sicosomática asociada a una hiperacidez gástrica en el caso de la úlcera duodenal (UD), o a una alteración de la barrera mucosa en el caso de la úlcera gástrica. Al descubrirse su relación con esta bacteria la enfermedad ulcero-péptica pasó a ser una enfermedad infecciosa con un muy alto índice de curación, y una muy baja tasa de recurrencia, lo que era la regla hasta ese entonces. No en vano este notable descubrimiento les valió a dos científicos australianos obtener el Premio Nobel de Medicina en 2005. Revisaremos aspectos generales de este germen, su asociación con diversas patologías gastro-duodenales, los métodos de estudio clínico y su tratamiento de erradicación.*

## SUMMARY

*The Gastroenterology has been dramatically impacted in last 25 years by a bacterium named helicobacter pylori. Until the eighties, peptic ulcer was considered as a psychosomatic disease related to high gastric acidity in duodenal ulcer (DU) or an impaired gastric mucosa in gastric ulcer. The helicobacter pylori-peptic ulcer relationship has changed the way we consider this disease, now it is an infectious disease with very high rate of clinical resolution and no more recurrences one of its more characteristic features. This outstanding medical discovery has deserved in 2005 the Nobel Prize to the Australian scientific investigators who made possible this medical breakthrough. This is a review on this bacterium, the diseases associated to it, the diagnostic clinical tests and its treatment.*

*Key words: Gastritis; Helicobacter pylori; Peptic ulcer; Stomach neoplasms; MALT Lymphoma)*

## INTRODUCCIÓN

El Helicobacter pylori (HP) ha sido uno de los microorganismos patógenos más estudiados de los últimos tiempos (más de 22.000 publicaciones científicas) y constituye el germen que más infecta al ser humano. Todo comenzó en 1983 cuando los Drs. JB Warren y B Marshall descubren un bacilo gram negativo curvo, flagelado, sobre el epitelio gástrico y que pronto lo asocian con la producción de gastritis y enfermedad ulcerosa péptica (1). Su motilidad, capacidad de producir ureasa (que por liberar amonio le permite neutralizar la acidez gástrica) y su unión a células epiteliales gástricas le permiten sobrevivir en un ambiente muy hostil. Hay diferentes cepas que tienen distintas capacidades virulentas dadas por proteínas de adherencia a células epiteliales, así mismo como citotoxina vacuolizante y cag A (2).

Alrededor del 50% de la población mundial está infectada con HP, siendo mayor en grupos socio económicos bajos y en determinados grupos étnicos (India, África, hispanos y afroamericanos) (2). La transmisión es fecal-oral (se elimina por deposiciones y ésta es una forma de detectarlo a través de sus antígenos) y oral-oral (está en saliva y contenido gástrico refluído). A pesar de ser sensible a múltiples antibióticos, se han ido desarrollando resistencias (especialmente a claritromicina y metronidazol), lo que ha ido dificultando su erradicación (3, 4).

La primera asociación de daño que se le atribuyó fue la gastritis crónica activa y de hecho todos los pacientes que albergan HP tienen este hallazgo. Luego se asoció a úlcera péptica tanto gástrica como duodenal. Su asociación a úlcera gástrica es del orden del 70-75% de

los casos y en úlcera duodenal es casi del 100%. Posteriormente se le relacionó con la aparición de linfoma MALT (LM) gástrico y probablemente con adenocarcinoma gástrico.

Al HP se le ha intentado involucrar con una serie de enfermedades extradigestivas (rosácea, urticaria crónica idiopática, halitosis, cardiopatía isquémica, alopecia areata, diabetes mellitus, tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjogren, síndrome de Raynaud, migraña, púrpura de Schonlein-Henoch, coleditiasis, encefalopatía hepática, etc.) pero no se ha demostrado mejoría en ninguna de ellas tras la erradicación de HP. Sí, ha habido numerosos reportes de mejoría evidente en púrpura trombocitopénico idiopático tras la erradicación de HP (5). La alta prevalencia de HP en el mundo lo hace susceptible de ser relacionado a múltiples afecciones.

#### Detección de HP: Métodos invasivos y no invasivos (6) (Tabla 1).

La endoscopia es un método invasivo que permite tomar muestras de mucosa gástrica, de preferencia de antro, (por ser la zona de mayor concentración de bacterias) y también del cuerpo gástrico, para aumentar la sensibilidad en la detección de HP. Estas muestras pueden ser procesadas para investigar directamente a la bacteria a través de tinciones histológicas (Giemsa) o bien para detectar la presencia de ureasa, enzima muy específica de este germen. Estos métodos son bastante específicos y sensibles. El test de ureasa es barato y de rápido resultado. Para ello la muestra de mucosa gástrica se coloca en un medio que contiene urea, la que al virar a un color púrpura indica la presencia de ureasa (y por ende de HP). También es posible cultivar esta muestra obtenida por biopsia. Si bien este método es 100% específico, es de baja sensibilidad, ya que es una bacteria de difícil cultivo. Se reserva para estudios de investigación epidemiológica, investigación genético molecular o estudio de sensibilidad a antibióticos en casos muy seleccionados de pacientes resistentes a los esquemas

habituales y en quienes es esencial la erradicación.

Los métodos no invasivos no detectan directamente a la bacteria, sino pesquisan a sus antígenos, miden anticuerpos dirigidos contra ésta o detectan su capacidad de producir ureasa. Existen test serológicos, de deposiciones y test de aire espirado (breath test) con urea marcada en su carbono. La serología estudia anticuerpos de la clase Ig G contra HP, los que sólo establecen que ha habido contacto con el germen (sea en el pasado o en la actualidad). Su sola presencia no significa necesariamente infección actual ya que estos anticuerpos pueden persistir por años aún después de la erradicación de HP. Se utiliza más bien con fines epidemiológicos o para descartar que el paciente haya tenido alguna vez contacto con la bacteria. Un paciente sin anticuerpos contra HP se puede considerar con alta probabilidad, no infectado.

El más utilizado de los tests no invasivos es el breath test con urea marcada (7). Se usan tanto C-14 como C-13 siendo este último mucho más utilizado por ser un isótopo estable no radiante. El paciente ingiere la urea marcada en su carbono y desde los 30 minutos se efectúan recolecciones de aire espirado en dispositivos especiales, donde mediante un espectrómetro de masa se hacen las mediciones. De haber infección con HP y por ello presencia de ureasa en estómago, ésta hidrolizará la urea en CO<sub>2</sub> y amonio. El CO<sub>2</sub> marcado en su carbono se exhalará al dispositivo de recolección para su medición. Es un test altamente sensible ya que mide toda la carga bacteriana en el estómago a diferencia de la biopsia que sólo ve una mínima parte de este y se sabe que HP puede no colonizar por igual a toda la mucosa gástrica. Asimismo es altamente específico. En términos de costo es más barato que la endoscopia.

La detección de antígenos de HP en deposiciones requiere la presencia de gérmenes vivos, es decir infección activa actual, de ahí que es un examen muy útil especialmente cuando se desea establecer si un

**TABLA 1. DETECCIÓN DE HELICOBACTER PILORY (6)**

Test	Sensib/Especif	Tipo	Características
Ureasa rápida	90/90	Invasivo	Barato, rápido
Histología	90/90	Invasivo	Cara, lenta, específica
Cultivo	50/100	Invasivo	Difícil, útil en resistencias
Serología IgG	80/80	No invasivo	No mide infección actual
Breath test C13-C14	90/90	No invasivo	Para control erradicación
Antígeno deposición	90/90	No invasivo	Para control erradicación

tratamiento de erradicación fue eficaz. Deben utilizarse test monoclonales por ser de mayor rendimiento. Su costo comparado con todos los otros métodos es muy inferior y extremadamente simple (8).

Todos los métodos antes mencionados bajan mucho su rendimiento o pueden negativarse si ha habido tratamiento previo con antibióticos o uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Es así como deben suspenderse los antibióticos y los IBP 4 y 2 semanas antes respectivamente, previo a la realización de estos exámenes. Esto no es necesario en el caso de los bloqueadores H2.

## PACIENTES QUE DEBEN SER SOMETIDOS A INVESTIGACIÓN DE HP Y A SU ERRADICACIÓN

Un consenso internacional de expertos sobre HP desarrollado en Maasricht (Holanda) en 2005 y publicado en 2007 (9), dictó algunas pautas sobre erradicación de HP. (Tabla 2).

### TABLA 2. INDICACIONES PARA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

- Úlcera gástrica y duodenal
- Gastritis atrófica
- Linfoma gástrico MALT
- Dispepsia no ulcerosa
- Post resección de cáncer gástrico
- Parientes de primer grado de pacientes con cáncer gástrico
- Púrpura trombocitopénico idiopático
- Previo a inicio de terapia con antiinflamatorios (AINES)
- Pacientes en tratamiento con aspirina y que presentan
- Hemorragia digestiva
- Petición del paciente (luego de discutir riesgos y beneficios)

Deben erradicarse pacientes con úlcera gástrica o duodenal, aunque estén inactivos pero con cicatrices o documentación de úlceras previas, en ellos no sólo se logra la cicatrización de la lesión sino se evitan las complicaciones como hemorragia o perforación y lo más importante es la notable disminución de recidivas de úlceras por varios años (10). También deben tratarse pacientes con gastritis o duodenitis erosiva sin mediar AINES (se considera dentro del espectro de la enfermedad ulcerosa duodenal). La gastritis crónica superficial no es indicación de erradicación ya que todos los infectados la poseen y sería imposible tratarlos a todos (10). Una indicación absoluta de erradicación son pacientes con linfoma MALT de bajo grado (9). La atrofia de la mucosa gástrica y muy especialmente la metaplasia intestinal son consideradas lesiones premalignas (previas a la displasia y cáncer) y deben tratarse (9, 10). Otra recomendación de erradicar son los parientes de primer grado de pacientes con cáncer gástrico (9) (estos sujetos tienen mayor hipocloridria y mayores alteraciones histológicas tipo atrofia y metaplasia intestinal en su estómago que los controles). También

deben erradicarse gastrectomizados parciales por cáncer gástrico por la posibilidad de recurrencia. Por otra parte se aconseja erradicar a personas sometidas a tratamiento prolongado con dosis bajas de aspirina o AINEs (10).

Algunos pacientes consultan por síntomas digestivos altos (acidez, pirosis, ardor, epigastralgia, meteorismo, flatulencia) siendo sometidos a estudios endoscópicos no encontrándose lesiones pero sí la presencia de HP; son catalogados como dispepsia no ulcerosa. Hay numerosos estudios bastante contradictorios al comparar resultados entre los tratados y no tratados. Algunos meta análisis demuestran leve beneficio clínico de 4-15% en los erradicados versus los controles (10). La recomendación actual es no tratarlos salvo a aquellos pacientes que realizaron un tratamiento de prueba con IBP y no experimentaron mejoría.

Otro grupo de gran debate en cuanto a la necesidad de erradicar o no, son los pacientes con reflujo gastroesofágico, con o sin esofagitis. Las primeras publicaciones contraindicaban la erradicación, ya que al desaparecer el HP y mejorar la "gastritis crónica" se recuperaba la acidez gástrica y consecuentemente aumentaban los síntomas de reflujo (11). Sin embargo otras numerosas publicaciones no demostraban lo mismo (12). La recomendación actual es no erradicar salvo si hay concomitantemente úlcera gastroduodenal (9, 10).

## TRATAMIENTOS DE ERRADICACIÓN DE HP

Primera línea: Todos los esquemas de consenso tanto norteamericanos (2, 4) como europeos (España, Italia) (10, 13) son muy similares en el sentido de que usan un IBP más dos antibióticos (terapia triple). La diferencia es en la duración del tratamiento, mientras en EE.UU. prefieren 10-14 días, en Europa en general se usan siete días.

En lo que se refiere a IBP, está demostrado que todos son equivalentes: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol. La dosis es la habitual, pero dos veces al día. A esto se agregan dos antibióticos, claritromicina 500 mg y amoxicilina 1 g, cada uno dos veces al día, por siete a catorce días. En caso de alergia a penicilina se reemplaza la amoxicilina por metronidazol 500 mg 2-3 veces al día (2). En Chile la tasa de resistencia a metronidazol (3) es relativamente alta (25%) comparada con Europa y EE.UU. Otra alternativa de primera línea es reemplazar IBP por un complejo ranitidina-citrato de bismuto (RCB) en dosis de 400 mg dos veces al día con resultados idénticos (no se dispone en Chile). En el caso de úlcera duodenal basta con 7-14 días de tratamiento, no siendo necesario prolongar el IBP como se recomendaba antes; la excepción sería una úlcera que hubiese sangrado, en cuyo caso se sugiere prolongar IBP hasta ratificar la eliminación de HP. Respecto a úlcera gástrica la situación es similar si esta es < de 1 cm. de lo contrario se sugiere prolongar el IBP por 4-8 semanas (10).

En el último año, grupos italianos han preconizado un esquema secuencial de tratamiento antibiótico comenzando con pantoprazol 40 mg dos

veces al día y amoxicilina 1g por dos veces por cinco días, seguido de pantoprazol en igual dosis más claritromicina 500 mg dos veces al día y tinidazol 500 mg dos veces al día por otros cinco días (14). Este esquema tiene mejor tasa de erradicación que los tratamientos standard alcanzando cifras de 93%. Además su eficacia es muy superior en los grupos claritromicino-resistentes (89% versus 29%).

### ESQUEMA DE RESCATE EN CASO DE FRACASO DEL PRIMER TRATAMIENTO

Terapia cuádruple que consiste en IBP dos veces al día más citrato de bismuto 120 mg cuatro veces al día tetraciclina 500 mg cuatro veces/día y metronidazol 500 mg tres veces/día con eficacia media del 80%.

Puede remplazarse el IBP y bismuto por RCB con igual éxito. De haber un segundo fracaso, pudiera realizarse cultivo de HP para conocer su sensibilidad antibiótica, aunque otros autores preconizan, con igual validez, un esquema de tercera línea en que no se repita ninguno de los antibióticos previos (4). Dentro de los de tercera línea están levofloxacino, furazolidona, rifabutina y azitromicina, siendo el levofloxacino el mejor documentado y se recomienda 250 ó 500 mg dos veces al día junto a amoxicilina 1 g también dos veces al día más el IBP todo por 10 días (15). Rifabutina debe administrarse 150 mg dos veces al día más amoxicilina y IBP en dosis convencionales por 10 días. Furazolidona la más barata y fácilmente disponible se prescribe en dosis de 100 a 200 mg dos veces al día junto a amoxicilina y IBP por 7 a 10 días (4).

Pese a que HP está ampliamente presente en el medio ambiente, una vez erradicado la tasa de re infección es baja y no va más allá de un 5% anual (16).

Dada la masiva infección con HP a nivel mundial se ha planteado la necesidad de contar con una vacuna contra esta bacteria, situación que está en plena investigación y con resultados inciertos hasta el momento.

Finalmente todo paciente tratado debe ser controlado 4-6 semanas después de concluido el tratamiento, idealmente con test de aire espirado o antígeno monoclonal de HP en deposiciones, con el fin de comprobar si hubo realmente erradicación de HP.

### HELICOBACTER PYLORI Y LINFOMA MALT GÁSTRICO

Existe un grupo de linfomas no-Hodgkin de células B que tiene una evolución lenta, "indolente", con aspecto histológico similar al tejido linfoide presente en algunas mucosas y no a ganglios linfáticos; se les llamó "pseudolinfomas". En 1983 Isaacson y Wright los denominaron Linfomas MALT (LM) (17). En los últimos 25 años su conocimiento se ha enriquecido notablemente debido a su relación a agentes microbianos como el HP (en estómago), al campylobacter jejuni (en intestino), etc.

En la mucosa gástrica no existen normalmente linfocitos como en el íleon (placas de Peyer), a esto se llama MALT (mucosa-associated-

lymphoid-tissue), su aparición en el estómago se debe a la presencia del HP.

El hábitat natural del HP es la mucosa gástrica: en el espesor de la capa de mucus se ha adaptado a sobrevivir en un medio ácido. Se estima que no invade el epitelio gástrico, sin embargo se ha demostrado que en ocasiones puede penetrarlo y también a vasos sanguíneos de la lámina propia, lo que facilita su contacto con células inmunes.

El HP induce respuestas humorales y celulares. Su presencia desencadena respuesta inmune T inflamatoria tipo TH1 que es predominantemente linfocitaria. Hay estimulación de células B lo que produce aumento de IgG, IgM e IgA, sin efecto protector de esta última. La interacción permanente de células presentadoras de antígenos y células T con antígenos bacterianos llevaría a reclutamiento de linfocitos a la mucosa gástrica; la persistencia de esto podría llevar a proliferación de células B de crecimiento clonal autónomo y así al linfoma.

Al proceso inflamatorio crónico inducido por el HP se agregan cambios genéticos y cromosómicos muy complejos. La existencia de trisomía 3 y 18 y 3 translocaciones cromosómicas han caracterizado a los LM: la t(1;14), t(11;18) y t(14;18).

La translocación t(11:18)(q21;q21), específica de los LM gástricos (30-35%), se asocia a una fusión del gen API2 (apoptosis inhibitor protein) del cromosoma 11q21 con el gen MALT1 en el cromosoma 18q21, lo que genera la aparición de una proteína nueva API2-MALT1 que tiende a impedir la apoptosis a través de activación aberrante de NF-kB (nuclear factor kappa B). Este factor localizado normalmente en el citoplasma es importante en la inmunidad innata y la adquirida, en el desarrollo de los linfocitos y en la apoptosis; las alteraciones cromosómicas descritas producen su desplazamiento desde el citoplasma al núcleo donde interfiere en la transcripción genética (regula más de 400 genes que se relacionan con la multiplicación celular, respuesta inflamatoria, antiapoptosis, angiogénesis, etc) transformándose en elemento importante para el LM. La translocación t(14:18) genera un incremento mayor del MALT1 y la t(1;14), de menor ocurrencia, desregula la expresión nuclear de BCL 10 la que unida al MALT1 activaría más al NF-kB.

Los cambios producidos al reducir la apoptosis y crear modificaciones moleculares van facilitando un crecimiento descontrolado de los linfocitos y cambios de la mucosa. Ellos se asocian también a refractariedad para la erradicación del HP y a una evolución hacia un LM independiente ya del HP. Se ha postulado que la determinación de BCL 10 y NF-kB en núcleo de linfocitos serían fuertes marcadores de esta refractariedad a la erradicación del HP. Hay evidencias que en etapas iniciales puede haber respuesta a la erradicación del HP. (18, 19).

Se ha demostrado que cepas CagA (+) de HP tienen mayor virulencia, inducen mayor respuesta inflamatoria y mayor asociación a LM HP (+) (67%) y cáncer gástrico; ellas inducen más aparición de traslocación t(11;18), lo que apoyaría lo anterior (20).

Enfermedades autoinmunes concomitantes (ej. tiroiditis autoinmune,

síndrome de Sjogren, etc.) se asocian a refractariedad de erradicación de HP.

Histológicamente se observan acúmulos de linfocitos pequeños con citoplasma abundante y núcleos irregulares con algunas células blastos, a menudo folículos reactivos no malignos. Un elemento crucial es la existencia de lesiones linfoepiteliales con invasión y destrucción parcial de glándulas de la mucosa y criptas. Es importante recordar que existen linfomas MALT extra gástricos; se han descrito en glándulas salivales, tiroides, piel, pulmones, laringe, riñones, etc.

Pese a que un 30 a 40% de los habitantes en países desarrollados y más del 70% en países no desarrollados son HP (+), sólo un muy pequeño grupo evoluciona a un LM; la razón de esto no está muy clara aún pero demuestra el rol de otros factores que se investigan en la actualidad.

Los LM se ven de preferencia después de los 50 años, por igual en ambos sexos. Corresponden a un 7-8% de los linfomas no Hodgkin, representan sólo un 4% de los tumores gástricos y un 40% de los linfomas gástricos.

Sus *síntomas* son muy inespecíficos y orientan a gastritis o dispepsia. En la endoscopia los hallazgos son similares a lesiones benignas, erosiones confluentes, ulceraciones con bordes normales o algo solevados, etc.; lo que debe llamar la atención es la recurrencia de estas lesiones sin evidencias de adenocarcinoma en el estudio histológico. Las biopsias hacen un diagnóstico positivo pero puede ser necesario repetir exámenes con biopsias numerosas para precisar la existencia de LM; aquí la experiencia del patólogo es fundamental. Se han comprobado zonas linfomatosas en mucosa aparentemente normal (no olvidar que son lesiones multifocales) por lo que la toma de biopsias debe hacerse en las lesiones y en zonas vecinas. Si hay dudas histológicas una determinación de mono clonalidad de células B puede complementar el diagnóstico.

Un elemento importante en la evaluación de un LM gástrico es medir el compromiso de la pared gástrica, ya que los casos más refractarios o difíciles de tratar tienen mayor invasión de la pared y/o adenopatías perigástricas, lo que establece un cierto valor pronóstico (21). Esta información se logra mediante *endosonografía* o *TAC de abdomen*.

El HP está presente en casi todos los LM (22), existen algunos casos negativos (10%). Es posible que algunos puedan ser falsos negativos; la existencia de LM gástricos HP (-) con buena respuesta a antibióticos podría sugerir esta posibilidad (23). La ausencia definitiva de HP demostraría la presencia de otros factores en la génesis de estos linfomas.

Al LM se le denomina ahora "linfoma de células B de la zona marginal, extra ganglionar" (clasificación de la OMS y REAL) debido a que se iniciarían en linfocitos B específicos que se ubican en la llamada zona marginal de estos infiltrados linfocitarios; se les ha llamado también

linfomas "indolentes" o de baja agresividad". Existen algunos que pueden ser más agresivos, con posible invasión extragástrica y que habitualmente son refractarios a los antibióticos. Ocasionalmente pueden asociarse a linfomas difusos de células B grandes (DLBCL); elemento de sospecha para esto es la aparición de formas blásticas, en agrupaciones, en las biopsias gástricas. No está claro si estos linfomas pueden ser evolución de un LM o bien ser neoplasias independientes.

Una vez diagnosticado un LM gástrico HP (+) debe hacerse terapia antibiótica con el mejor esquema disponible. **La erradicación de la bacteria debe ser confirmada en todos los casos tratados** ya que es el factor pronóstico más importante. Se recomienda hacer seguimiento de estos pacientes con endoscopias y biopsias por varios años; semestrales al comienzo y anuales después (24). Además para evitar reinfección intrafamiliar debe examinarse a los contactos y tratarlos si fueran HP positivos.

La *sobrevida* de los pacientes tratados y erradicados supera el 85% a los cinco años y un 75% permanece libre de enfermedad a los 10 años. Hay evidencias que muestran una mejoría de la histología gástrica post-erradicación de HP, pero las alteraciones pueden persistir sin mayores variaciones. Se ha comprobado monoclonalidad B sin producirse en controles tardíos aparición de LM. Importante en estos controles es la búsqueda de reinfección por HP ya que ello sí puede llevar a LM.

La *cirugía* si bien logra respuestas curativas en más del 90% de los casos, puede tener complicaciones importantes incluso mortalidad; la multifocalidad de estos linfomas obliga a resecciones casi completas del estómago, lo que aumenta la morbilidad y empeora la calidad de vida de estos pacientes. La *Radioterapia* es bien tolerada y tiene excelentes resultados; en casos LM HP (-) ha mostrado gran utilidad. Se utilizan esquemas con 30 Gys en cuatro semanas, sobre zona gástrica y de ganglios perigástricos. *Quimioterapia* se usa sólo en casos muy seleccionados y está en etapa de evaluación por la existencia de varias terapias posibles. Las formas de LM de alto grado suelen ser HP (-) y ello obliga a planificar una terapia especial.

En casos especiales en los que la lesión invade toda la pared gástrica o bien es muy extensa o hay adenopatías, etc. podría hacerse terapia combinada de erradicación de HP con radioterapia o con quimioterapia o bien cirugía.

## HELICOBACTER PYLORI Y CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. La aceptación del HP como un carcinógeno tipo I y su permanencia durante gran parte de la vida de una persona inexorablemente lo asocia al cáncer gástrico. Si bien es difícil probar un efecto después de muchos años y en el momento del cáncer el HP puede ser negativo, es evidente que datos epidemiológicos tienden a apoyar esto. Estudios experimentales con gerbos ("ratas del desierto") han mostrado la secuencia del daño gástrico por el HP con aparición de adenocarcinoma gástrico (25).

Hay autores que refieren un riesgo ocho veces mayor de las personas HP (+) para hacer un cáncer gástrico en comparación con los HP (-). Las cepas HP cagA (+) son más virulentas que las cagA(-) y tienden a inducir cambios moleculares que facilitan la aparición de cáncer.

Muchas de las alteraciones genéticas producidas por la bacteria y que ya fueron mencionadas en relación al LM crean condiciones que llevan a neoplasia y por ello se acepta que el HP es el agente etiológico más importante en el cáncer gástrico. La evolución hacia gastritis crónica atrófica-metaplasia intestinal-displasia- adenocarcinoma en estómagos con HP ha planteado la importancia de interrumpir esta evolución mediante la erradicación de esta bacteria antes que el proceso sea irreversible.

Se han comprobado la existencia de dos grupos de cáncer gástrico en relación al HP: los cánceres "cardiales" y los "no cardiales" (resto del estómago). Sólo en este último grupo hay relación con HP (+). Autores japoneses han comunicado casos de desaparición de pólipos hiperplásicos después de erradicación de HP (26). Si bien ellos no estarían relacionados al cáncer gástrico esto muestra posible participación de esta bacteria en otras lesiones proliferativas.

En casos de LM gástrico se ha detectado cáncer gástrico incipiente años después de haber sido tratado y erradicado el HP (27). Esto aunque ha sido excepcional, reafirma la idea que las alteraciones genéticas inducidas por la bacteria pueden persistir en el tiempo y mantener el riesgo de un adenocarcinoma. Este es otro hecho que hace necesario prolongar la vigilancia de los enfermos tratados exitosamente de LM gástrico.

La disminución en algunos países de la presencia de HP se ha asociado a una disminución de los cánceres gástricos, aunque habría un incremento de los cánceres "cardiales". En nuestro país se ha observado una curva decreciente del cáncer gástrico en los últimos años pese a ello se mantiene como el cáncer más frecuente y por ello motivo de pesquisa permanente.

## BIBLIOGRAFÍA

- Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; 1: 273-5.
- Collins J, Ali-Ibrahim A., Smoot D. Antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Med.Clin.N.A.* 2006; 90:1125-1140.
- Vallejos C, Cerda O, Valenzuela M, Toledo A. Resistencia antimicrobiana en *Helicobacter pylori*: Aspectos Clínicos y Moleculares. *Rev Med Chile* 2003;131:1313-1320.
- Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007; 133:985-1001.
- Campuzano-Maya G. Proof of an association between *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in Latin America. *Helicobacter* 2007; 12(3): 265-73.
- Rollan A. Infección por *H pylori* en "Diagnostico y tratamiento de las enfermedades digestivas". Publicado por Sociedad Chilena de Gastroenterología año 2002: 79-90.
- Braden B, Lembcke C, Kukera W et al. 13C-breath tests: Current state of the art and future directions. *Digestive and Liver Disease* 39 (2007) 795-805.
- Morales A, Hurtado C, Madrid AM et al. Prueba de ELISA en deposición para detectar infección por *H pylori*. *Rev Med Chile* 2002; 130:61-65.
- Malferteiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Current concepts in the management of *H pylori* infection - The Maastricht III- Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-81.
- Monés J, Gisbert J.P., Bordas F et al. Conferencia española de Consenso. Indicaciones y métodos diagnósticos y tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. *Rev. Esp Enferm Dig* 2005; 97: 348-374.
- Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, et al. Meta-analysis: the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(3): 279-89.
- Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, et al. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(7):733-44.
- Caselli M, Zullo A., Maconi G. et al. Cervia II Working Group Report 2006: Guidelines on diagnostic and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39: 782-789.
- Vaira D., Zullo A., Vakil, N. et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter* eradication. A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 146:556-563.
- Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 35-44.
- Figuerola G, Acuña G, Troncoso M, et al. Low *H pylori* reinfection rate after triple therapy in Chilean duodenal ulcers patients. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1395-99.
- Isaacson PG, Wright DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52:1410-6.

18. Cavalli F, Isaacson PG, Gascoyne RD et al. MALT lymphomas. *Hematology* 2001; 2001(Jan) : 241-58.
19. Cohen SM, Petryk M, Varma M, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *The Oncologist* 2006; 11: 1100-17.
20. Ye H, Liu H, Attygalle A, et al. Variable frequencies of t(11;18) (q21;q21) in MALT lymphomas of different sites: significant association with CagA strains of H Pylori in gastric MALT lymphoma. *Blood* 2003; 102: 1012-18
21. Sackmann M, Morgner A, Rudolph B, et al. Regression of gastric MALT lymphoma after eradication of helicobacter pylori is predicted by endosonographic staging. MALT lymphoma Study Group. *Gastroenterology* 1997; 113: 1087-1090.
22. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *NEJM* 1994; 330: 1267-71.
23. Raderer M, Streubel B, Wöhrer S, et al. Successful antibiotic treatment of Helicobacter pylori negative gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphomas. *Gut* 2006; 55: 616-18.
24. Fishbach W, Goebeler ME, Ruskone-Fourmestraux A, et al. Most patients with minimal histological residuals of gastric MALT lymphoma after successful eradication of helicobacter pylori can be managed safely by a watch and wait strategy: experience from a large international series. *Gut* 2007; 56: 1685-1687.
25. Honda S, Fujioka T, Tokieda M, et al. Development of Helicobacter pylori-induced gastric carcinoma in mongolian gerbils. *Cancer Research* 1998; 58: 4255-59.
26. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of helicobacter pylori. *Ann Intern Med* 1998; 129 (9): 712-715.
27. Morgner A, Miehke S, Stolte M, et al. Development of early gastric cancer 4 and 5 years after complete remission of Helicobacter pylori low grade marginal zone B cell lymphoma of MALT type. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 248-53.