

RELACIÓN HELICOBACTER PYLORI CON LA DISPEPSIA Y EL CÁNCER GÁSTRICO

The relationship between Helicobacter pylori with dyspepsia and gastric cancer

Jiménez Contreras S

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA. MÁLAGA.

Resumen

La infección gástrica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es muy prevalente, afectando alrededor de un 60% de la población en España. Puede producir patologías muy variadas. La lesión que más frecuentemente produce es la gastritis crónica superficial, permaneciendo asintomáticos el 90% de los pacientes infectados.

A pesar de que la infección por *H. pylori* es más prevalente en los pacientes con dispepsia funcional, la erradicación de la infección sólo consigue la resolución de los síntomas en un 10% de los pacientes dispépticos. Independientemente de este hecho, el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* es de primera línea en los pacientes con dispepsia funcional.

H. pylori es un carcinógeno tipo 1 según la Organización Mundial de la Salud. La infección por *H. pylori* se relaciona directamente con el adenocarcinoma gástrico (intestinal

o difuso) y sus lesiones precursoras (gastritis atrófica y metaplasia intestinal). La erradicación de la infección disminuye el riesgo de desarrollarlos.

La infección por *H. pylori* también puede inducir linfoma gástrico del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT). La erradicación es el tratamiento de primera línea en estadios iniciales con buenas tasas de respuesta y supervivencia a largo plazo.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, dispepsia, cáncer gástrico, adenocarcinoma, linfoma gástrico.

Abstract

Gastric infection by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is very prevalent, affecting around 60% of the population in Spain. It can produce a wide variety of pathologies. The lesion that most frequently produces is chronic superficial gastritis, with 90% of infected patients remaining asymptomatic.



Susana Jiménez Contreras
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.
susana.jc10@gmail.com

Despite the fact that *H. pylori* infection is more prevalent in patients with functional dyspepsia, eradication of the infection only achieves symptom resolution in 10% of dyspeptic patients. Regardless of this fact, the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection is the first line in patients with functional dyspepsia.

H. pylori is a type 1 carcinogen according to the World Health Organization. *H. pylori* infection is directly related to gastric adenocarcinoma (intestinal or diffuse) and its precursor lesions (atrophic gastritis and intestinal metaplasia). The eradication of the infection decreases the risk of developing them.

H. pylori infection can also induce gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma). Eradication is the first-line treatment in the early stages with good response rates and long-term survival.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastritis, dyspepsia, gastric cancer, gastric adenocarcinoma, gastric lymphoma.

Introducción

La presencia de microorganismos gástricos se conoce desde hace más de 100 años y su asociación con la gastritis desde la década de los setenta¹.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) fue identificado en 1982 por Marshall y Warren¹. Es una bacteria gram negativa, espirilar y móvil. La movilidad le viene conferida por la presencia de cuatro a siete flagelos situados en uno de sus polos. Su temperatura óptima de crecimiento es 37°C².

Coloniza del 30-80% de la población mundial, siendo más prevalente en Latinoamérica y menos en Australia o Finlandia. España tiene una prevalencia intermedia-alta de entre el 60-70%. Un estudio de seroprevalencia realizado en España entre 2008 y 2013 estimó una tasa superior al 85%, aunque la muestra no era representativa de la población general por lo que podría estar sobreestimada³.

Adaptación gástrica de *H. pylori*. La capacidad de producir ureasa, la movilidad y la habilidad para adherirse al epitelio gástrico son factores que le permiten sobrevivir y proliferar en el medio gástrico².

- La ureasa bacteriana hidroliza la urea luminal gástrica a amonio, que ayuda a neutralizar el ácido gástrico y formar una “nube protectora” alrededor del organismo, permitiéndole penetrar en la capa mucosa gástrica.

- Su morfología espiral, los flagelos y las enzimas mucolíticas le permiten atravesar la capa mucosa y alcanzar la superficie epitelial.

- *H. pylori* se adhiere ahora a las células epiteliales gástricas por medio de unas proteínas de membrana externas que interaccionan con receptores del epitelio gástrico. Esta adhesión impide que la bacteria sea eliminada por los movimientos peristálticos y el vaciamiento gástrico.

- Tras la colonización tiene lugar la liberación de toxinas, la principal es CagA, que es inyectada en la célula epitelial a través del sistema de secreción tipo 4. Otra de las proteínas secretadas es la toxina vacuolizante y formadora de poros VacA, que juega un importante papel en la colonización y persistencia del microorganismo en el estómago humano.

La infección crónica por *H. pylori* está fuertemente asociada con la patología gástrica, incluyéndose gastritis crónica activa, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma de células T asociado a mucosas (MALT). La gastritis crónica superficial es la alteración más frecuente producido por *H. pylori* y se caracteriza por un infiltrado polimorfonuclear y una reducción de la secreción gástrica. El 85% de los pacientes infectados permanecen asintomáticos^{4,5}.

Helicobacter pylori y dispepsia funcional

La dispepsia funcional (DF) es una patología muy prevalente que se presenta hasta en el 30% de la población general en algún momento de la vida⁶. Su sintomatología incluye una gama amplia y heterogénea de síntomas abdominales superiores que comparte con otras patologías muy frecuentes como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el síndrome de intestino irritable, la

disfunción vesicular y pancreática y la enfermedad celíaca⁷. Debido a su cronicidad, a pesar de períodos de remisión, la DF genera gran demanda por parte de los pacientes de consultas, pruebas diagnósticas y tratamientos. La deficiente respuesta a los fármacos disponibles hace que los pacientes, y los propios médicos que los tratan (ya sean de atención primaria o gastroenterólogos) anhelan un tratamiento curativo. Cuando en los años 80 se descubrió la bacteria *H. pylori* se disparó la expectación sobre si los síntomas dispépticos podían ser debidos a la infección crónica por esta bacteria.

La patogenia de la DF es aún desconocida, habiéndose postulado diferentes alteraciones como posibles responsables de los síntomas dispépticos. Se incluyen la alteración del vaciamiento gástrico (que puede verse enlentecido o acelerado), el daño en la acomodación proximal del estómago y la anomalía sensorial con una mayor hipersensibilidad gastroduodenal. Hasta la fecha no disponemos de datos concluyentes sobre el papel de *H. Pylori* en estas las disfunciones producidas en la DF. Sin embargo, al menos en teoría, la infección por *H. Pylori* puede causar síntomas dispépticos por otros mecanismos tales como: (1) la alteración de la secreción gástrica ácida; (2) la inflamación activa y persistente de la mucosa gástrica; y (3) los cambios postinfección en la mucosa gastroduodenal⁷.

Ya fue demostrado en 1995 por El-Omar y cols que la secreción ácida máxima estimulada por gastrina en pacientes voluntarios sanos infectados con *H. pylori* es significativamente superior a aquellos pacientes voluntarios sanos sin *H. pylori*. Además, tras la erradicación, la secreción ácida vuelve a la normalidad y es comparable a los sujetos no infectados⁸. También se comprobó cómo los sujetos voluntarios sanos *H. pylori* positivos tienen una secreción ácida comparable a aquellos con *H. pylori* y síntomas dispépticos sin patología ulcerosa y con *H. pylori* y úlcera duodenal⁹. Estas alteraciones en la secreción ácida gástrica se normalizan 12 meses tras la erradicación bacteriana por lo que cabría pensar que puede ser una de las causas de la mejoría en este tiempo de los pacientes con DF y *H. pylori*. Aunque este aspecto aún no ha sido estudiado.

La infección por *H. pylori* irremediablemente produce una gastritis crónica activa, en la mayoría de los casos, asintomática. Sabemos que el componente activo de la gastritis, la infiltración por polimorfonucleares, se recupera rápida y completamente tras la erradicación, mientras que

el infiltrado linfoplasmocitario persiste meses o años. Se ha especulado con que estas células producirían citoquinas que alterarían la función de la mucosa gástrica al igual que ocurre en el síndrome de intestino irritable, explicando la no mejoría clínica tras la erradicación⁷. Con lo cual, una estrategia propuesta por algunos autores sería realizar una endoscopia con biopsias tras doce meses de la erradicación y valorar el infiltrado inflamatorio, considerándose curación sólo en aquellos pacientes en los que hayan desaparecido tanto la infección como la inflamación.

En los años 90 comienzan a aparecer las primeras publicaciones sobre la relación causal *H. pylori*-dispepsia, pero con resultados muy decepcionantes para las altas expectativas que se habían creado. En la **tabla 1** se recogen los metaanálisis y revisiones publicados hasta la fecha, que representan la evidencia publicada más fiable (basada en ensayos clínicos)¹⁰⁻¹⁵. En todos los estudios los autores concluyen que la erradicación de *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional presentan mejoría clínica a medio-largo plazo, pero en un pequeño porcentaje de pacientes. El principal problema de estas revisiones y metaanálisis radica en que la definición de los síntomas en cada estudio es diferente así como la definición de respuesta al tratamiento o mejoría, con lo que la interpretación de los datos es, cuanto menos, difícil. Además, no en todos los estudios el uso crónico de AINES o la presencia de erosiones o microulceraciones en la mucosa gástrica fueron criterios de exclusión. Por lo tanto, podemos afirmar que *H. pylori* no es causa de dispepsia en la mayoría de los casos. Sin embargo, hay dos motivos por los que la mayoría de las guías de manejo de la dispepsia recomiendan el diagnóstico y tratamiento de *H. pylori* (estrategia *test and treat*) como un primer escalón: (1) *H. pylori* se ha mostrado más prevalente en pacientes con dispepsia funcional y (2) la resolución de los síntomas en los pacientes respondedores suele ser tardía pero definitiva^{6,15-17}.

Helicobacter pylori y cáncer gástrico

El cáncer gástrico es uno de los cánceres más frecuentes en todo el mundo. Hasta los años 80 era la principal causa de muerte por cáncer cuando fue superado por el cáncer de pulmón. La incidencia mundial de cáncer gástrico ha decrecido rápidamente en las últimas décadas. Parte de ese descenso puede deberse a la identificación de algunos factores de riesgo, entre ellos *H. pylori*; aunque el

Estudio	Nº y tipo de estudios	Nº de pacientes	Tasa de mejora	RR (ic 95%)	NNT
Cochrane meta-análisis, 2003 ¹⁰	12 ensayos	2541	8% (37% vs 29%)	-	15
Cochrane meta-análisis, 2005 ¹¹	13 ensayos	2903	9%	-	15
Cochrane meta-análisis, 2006 ¹²	18 ensayos	3566	10%	-	14
Meta-análisis, 2014 ¹³	14 ensayos	2993	-	1,38	15
Meta-análisis, 2016 ¹⁴	25 ensayos	5555	-	1,23	-
Revisión, 2019 ¹⁵	22 ensayos	-	24-82%-	-	-

Tabla 1

Metaanálisis y revisiones sistemáticas.

descenso ya comenzó antes de su descubrimiento, siendo más acusado en los países de menor incidencia de cáncer gástrico. Otra causa que justifica la caída de la incidencia es la refrigeración de los alimentos, previniéndose del contagio por hongos y bacterias y permitiendo el mayor consumo de productos frescos como las verduras¹⁸. Los datos de incidencia (13,9/100000 hab/año, 5º puesto) y mortalidad por cáncer (10,6/100000 hab/año, 3º puesto) en España son similares a la media mundial, según datos de la Organización Mundial de la Salud.

Cuando hablamos de cáncer gástrico debemos diferenciar entre los tumores de la unión esófago-gástrica y estómago proximal, que lejos de disminuir su incidencia la han aumentado, de los cánceres distales, de cuerpo y antro (Figura 1). Esto es debido a que los factores de riesgo para uno y otro tipo son diferentes. Son los cánceres distales los que se asocian a la infección crónica por *H. pylori*. De éstos, el 90% son adenocarcinomas y podemos diferenciar dos subtipos: el intestinal y el difuso. Los de tipo intestinal son más frecuentes en ancianos y son menos agresivos, mientras que los difusos son más frecuentes en jóvenes y se presentan con una evolución más tórpida. Los adenocarcinomas de tipo intestinal son aquellos cuya historia natural se relaciona con la secuencia gastritis atrófica->metaplasia intestinal -> displasia-> adenocarcinoma. Pero tanto los de tipo intestinal como los difusos se relacionan causalmente con la infección por *H. pylori*^{1,18}.

La infección crónica por *H. pylori* puede causar gastritis crónica activa y gastritis atrófica, que son los primeros pasos en la carcinogénesis. Esta relación radica en las siguientes observaciones:

Tipos de cáncer gástrico

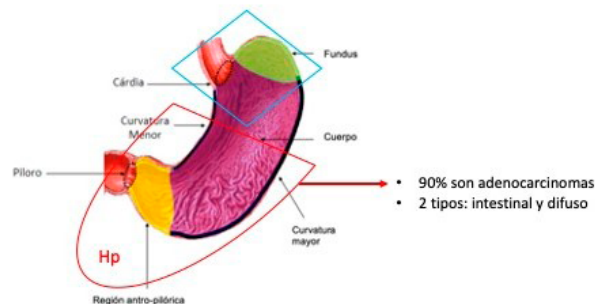


Figura 1

Tipos de cáncer gástrico.

- *H. pylori* se ha identificado en mucosa sana procedentes de estómagos con cáncer o lesiones precancerosas (gastritis atrófica con o sin metaplasia intestinal)^{19,20}.
- Estudios epidemiológicos demuestran una fuerte asociación entre seropositividad para *H. pylori* y cáncer gástrico. En el estudio EUROGAST en el que participaron 17 poblaciones de 13 países diferentes se encontró un riesgo de cáncer gástrico seis veces superior en la población infectada por *H. pylori* que en los no infectados²¹.
- Dos metaanálisis de cohortes y estudios caso-control revelaron un incremento del riesgo dos veces superior para

la población infectada para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico²². El riesgo fue significativamente mayor (9,29) en menores de 29 años.

A pesar de esta clara asociación, sólo una minoría de los individuos infectados por *H. pylori* desarrollan adenocarcinoma gástrico. Probablemente esto sea debido a diferentes factores externos que influyen en la infección¹.

- Según la cepa de *H. pylori*. Aquellas cepas que expresan las citotoxinas VacA y CagA producen más inflamación tisular y más citoquinas.

- Según la respuesta inmune del hospedador. Algunos polimorfismos de la IL-1 beta podrían conferir más susceptibilidad a padecer adenocarcinoma gástrico asociado a *H. pylori* mediante la inducción de hipocloridria y atrofia de la mucosa en los individuos infectados. También la migración de neutrófilos activados a la superficie epitelial que estimulan la producción de óxido nítrico e inducen estrés oxidativo.

- Según la respuesta del epitelio y la tasa de fenómenos de apoptosis, proliferación, diferenciación celular y autofagia.

- Según factores ambientales. Se han asociado a un mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico en pacientes con infección por *H. pylori* la dieta rica en sal y carnes rojas o procesadas, los déficits de vitaminas C y D, la diabetes mellitus mal controlada y la obesidad.

- Según la historia familiar. Se ha definido un aumento del riesgo entre 1,5 y 3 veces superior para individuos con antecedentes familiares de cáncer gástrico, aunque este incremento podría ser independiente de *H. pylori*.

La erradicación de *H. pylori* ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer gástrico principalmente en áreas de alta incidencia. Los estudios publicados son bastante homogéneos en cuanto a su metodología y así, los resultados de 2 metaanálisis publicados en 2016 y 2019 con 48064 y 31106 pacientes, respectivamente, demuestran de forma contundente una menor incidencia y, por tanto, un menor riesgo de cáncer gástrico entre los individuos en los que se ha erradicado *H. pylori* que en los que no reciben tratamiento^{23,24}.

Helicobacter pylori y linfoma MALT gástrico 1

El linfoma gástrico primario (procedente del tejido linfoide asociado a mucosas o MALT, por sus siglas en inglés) representa el 3% de las neoplasias gástricas y el 10% de los linfomas. El estómago es la localización del linfoma extranodal más común.

El síntoma más frecuente es la epigastralgia aunque los pacientes también pueden presentar pérdida de peso, anorexia, náuseas y vómitos, melenas y/o hematemesis y dolor de espalda.

El estómago normal no contiene tejido linfoide significativo. Sin embargo, la gastritis inducida por *H. pylori* produce una agregación de linfocitos CD4+ y células B en la lámina propia gástrica. Tras la presentación de antígenos se activan las células T que estimulan la proliferación de células B y se forman los folículos linfoides. Estos folículos linfoides gástricos se asemejan a los presentes en las placas de Peyer del íleon. Una hipótesis propuesta para explicar el desarrollo neoplásico de este nuevo tejido se basa en la activación por parte de linfocitos T CD4+ de una célula B con capacidad aberrante de proliferación sin control que surge de la zona marginal del folículo, dando lugar al linfoma de bajo grado.

Como ocurre con el adenocarcinoma gástrico, el linfoma MALT gástrico se relaciona más frecuentemente con infección por cepas de *H. pylori* que expresan la proteína CagA. También se ha asociado a otras especies de *Helicobacter* como el *H. heilmannii*.

La mayoría de los pacientes con linfoma gástrico MALT son diagnosticados en estadio I (afectación solo de la mucosa gástrica) o II (posible afectación nodal pero intraabdominal) de la clasificación de Lugano con infección activa por *H. pylori*. No se han realizado hasta la fecha ensayos clínicos aleatorizados comparando las diferentes posibilidades de tratamiento en esta población, pero estudios prospectivos con un solo brazo de tratamiento y series retrospectivas han evaluado la eficacia del tratamiento erradicador de *H. pylori*, la radioterapia o la cirugía. De éstos, la erradicación del *H. pylori* es el tratamiento de elección debido a su baja tasa de efectos secundarios y su eficacia demostrada. Tras el tratamiento inicial, el paciente debe entrar en un programa de seguimiento endoscópico para evaluar la respuesta. El

tratamiento de segunda línea para los no respondedores o las recaídas es la radioterapia local con intención curativa, reservándose la cirugía para aquellos pacientes que presenten complicaciones como perforación, sangrado u obstrucción²⁵.

Bibliografía

1. Crowe ASE. *Bacteriology and epidemiology of Helicobacter pylori infection*. UpToDate. 2020.
2. Chmiela M, Kupcinskas J. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24(S1):e12638. doi:doi:10.1111/hel.12638.
3. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C, Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24(S1):e12635. doi:doi:10.1111/hel.12635.
4. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1175-1186. doi:10.1056/NEJMra020542.
5. Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech*. 2017;10(2):89-104. doi:10.1242/dmm.027649.
6. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-1392. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011.
7. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8957-8963. doi:10.3748/wjg.v20.i27.8957.
8. el-Omar EM, Penman ID, Ardiil JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology*. 1995;109(3):681-691. doi:10.1016/0016-5085(95)90374-7.
9. el-Omar E, Penman I, Ardiil JE, McColl KE. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut*. 1995;36(4):534-538. doi:10.1136/gut.36.4.534.
10. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(1):CD002096. doi:10.1002/14651858.CD002096.
11. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;(1):CD002096. doi:10.1002/14651858.CD002096.pub2.
12. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;(2):CD002096. doi:10.1002/14651858.CD002096.pub4.
13. Zhao B, Zhao J, Cheng W-F, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):241-247. doi:10.1097/MCG.0b013e31829f2e25.
14. Du L-J, Chen B-R, Kim JJ, Kim S, Shen J-H, Dai N. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(12):3486-3495. doi:10.3748/wjg.v22.i12.3486.
15. Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J. Review article: treatment options for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1134-1172. doi:10.1111/apt.15191.
16. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988-1013. doi:10.1038/ajg.2017.154.
17. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288..
18. Chan A, Wong B. Epidemiology of gastric cancer. *UpToDate*. 2019.
19. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;325(16):1127-1131. doi:10.1056/NEJM199110173251603.
20. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer*. 1993;71(2):297-301. doi:10.1002/1097-0142(19930115)71:2<297::aid-cnrcr2820710205>3.0.co;2-9.
21. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* (London, England). 1993;341(8857):1359-1362.
22. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1169-1179. doi:10.1016/s0016-5085(98)70422-6.

23. Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-1124.e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.028.

24. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Japanese Gastric Cancer Assoc*. 2019;22(3):435-445. doi:10.1007/s10120-018-0876-0.

25. Freedman AS, Friedberg JW, Ng AK. Treatment of extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *UpToDate*. 2020. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, Castro M, Mata P, Ortuño J, et al. Bismuth quadruple regimen with tetracycline or doxycycline versus three-in-one single capsule as third-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection: Spanish data of the European *Helicobacter pylori* Registry (Hp-EuReg). *Helicobacter* 2020;00:e12722. DOI: 10.1111/hel.12722.