

HELICOBACTER PYLORI Y CÁNCER

ARMANDO MADRAZO M.D.¹

RESUMEN

Existe una interacción compleja entre bacteria, genética del huésped y factores ambientales, que determinan si los individuos infectados por *Helicobacter pylori* (*Hp*) desarrollarán carcinoma gástrico. El *Hp* es un bacilo gram negativo, con un genoma, donde se destaca una zona conocida como La Isla de patogenicidad CagA, que juega un papel muy importante en la virulencia. Entre más desarrollado es un país, menor es su prevalencia. Se especula que el *Hp* ocasione talla baja, diarrea, púrpura y dolor abdominal pero se sabe con certeza que puede ocasionar: gastritis crónica-activa; úlcera duodenal; úlcera gástrica; gastritis atrófica con o sin metaplasia intestinal; adenocarcinoma gástrico; y linfoma gástrico MALT. La ingesta del *Hp* lleva a la colonización y en el 70% de los casos, el individuo es asintomático; un 5% presenta gastritis atrófica con úlcera gástrica o pasa a metaplasia intestinal y cáncer gástrico en el 1%.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, Cancer, Niños

INTRODUCCIÓN

La compleja interacción entre las bacterias, la genética del huésped y los factores ambientales determinan si los individuos infectados por *Helicobacter pylori* (*Hp*) desarrollarán carcinoma gástrico. La importancia de las células madre de la médula ósea

¹ MD. Gastroenterólogo Pediatra. Hospital de Pediatría CMN, México

Recibido para publicación: enero 15, 2009

Aceptado para publicación: octubre 15, 2009

SUMMARY

Exists an complex interaction between bacterium, guest's genetics and environmental factors, that that determine if the individuals infected by *Helicobacter pylori* (*Hp*) develop gastric carcinoma. The *Hp* is a negative bacillus gram, with a genome, where a well-known zone like the Island of CagA pathogenicity, that plays a very important role in the virulence. Between more developed it is a country, minor is its prevalence. It is speculated on that the *Hp* causes: low stature, diarrhea, and abdominal pain but is known with certainty that can cause: chronic-active gastritis; duodenal ulcer; gastric ulcer; atrophic gastritis with or without intestinal metaplasia; adenocarcinoma gastric; and MALT gastric linfoma. The ingestion of the *Hp* takes to the colonization and in 70% of the cases, the individual is asymptomatic; a 5% present atrophic gastritis with gastric ulcer or pass to intestinal metaplasia and gastric cancer in 1%.

Key words: *Helicobacter pylori*, Cancer, Children

durante la neoplasia gástrica humana es un área que requiere de urgente investigación¹.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

El *Hp* es un bacilo gram negativo, descubierto en 1981 por investigadores que recibieron el Premio Nóbel este año. El reservorio son los humanos, el ambiente, el agua, y se han considerado otros como ¿gatos? ¿insectos? y ¿ovejas?. La transmisión no está bien definida aún, pero se considera que puede ser fecal-oral, oral-oral, o gastro-oral, e incluso intrafamiliar como lo describe Ceylan et al., al estudiar 275 niños de Turquía entre 1 y 15 años de edad². El contacto primario es en la niñez. Se han identificado

varios factores de riesgo, como: países en desarrollo, mala higiene; estrato socioeconómico bajo; afro-americanos, hispanos; y el hacinamiento. Según Shin et al., al parecer una historia familiar de cáncer gástrico en primera línea de consanguinidad, está independientemente asociada con el riesgo de cáncer gástrico, especialmente después de ajustar para infección por *Hp* y otros factores ambientales; sin embargo, existe una interacción entre la infección por *Hp* y la historia familiar de cáncer gástrico, lo que les permite sugerir que la interacción bacteria-huésped podría jugar un papel crucial en el desarrollo de cáncer gástrico, y soportar la erradicación del *Hp* en familiares de pacientes con cáncer gástrico³.

PATOGENICIDAD

En 1999, se descubrió el genoma completo del *Hp*, donde se destaca una zona conocida como La Isla de patogenicidad CagA, que juega un papel muy importante en la virulencia. Los marcadores de patogenicidad del *Hp* varían dependiendo de la zona geográfica y como se ha pensado que el *Hp* está unido al ser humano desde sus orígenes, se han podido rastrear los patrones migratorios de diferentes continentes de acuerdo al genoma del *Hp*. No todas las zonas tienen el mismo porcentaje de positividad: en Japón hay un índice muy elevado de infección por *Hp*, al igual que de cáncer gástrico; y al día de hoy, se conoce que la erradicación del *Hp* parece que reduce el riesgo de cáncer gástrico en adultos, según lo describe Fuccio et al., en su meta-análisis⁴, en su revisión sistemática⁵ y los estudios de Ogura et al.⁶, Kato et al.⁷, Kuipers et al.⁸ y Elizalde et al.⁹.

SEROPREVALENCIA

En cuanto a la seroprevalencia de *Hp* en niños de 10-20 años de edad, entre más desarrollado es un país, menor es su prevalencia. Entre los países más seroprevalentes se encuentran México (70%), Costa Rica (78%), Brasil (82%), Chile y Nepal¹⁰. En 1989 con la recolección de sueros para el Banco Nacional de México, se demostró años más tarde con los

mismos sueros la seroprevalencia en México; de manera que al año de edad el 20% de ellos, ya habían estado en contacto con *Hp*, a los 10 años el 50% y alrededor de los 20-25 años el 70-75%. El mismo estudio se realizó en Morelos (México) 10 años después y mostró una disminución del 15% en la seroprevalencia. Mendoza et al., en 40 niños con dolor abdominal recurrente entre 2 y 16 años, reportan una prevalencia para *Hp* entre el 12.5% y el 42.5%¹¹.

ASOCIACIONES EVIDENTES

Se ha especulado que el *Hp* puede ocasionar talla baja, diarrea, púrpura y dolor abdominal pero lo que se conoce con certeza es que puede ocasionar: gastritis crónica-activa; úlcera duodenal; úlcera gástrica; gastritis atrófica con o sin metaplasia intestinal; adenocarcinoma gástrico; y linfoma gástrico MALT. El *Hp* está descrito como un carcinógeno tipo I y se encuentra, incluso asociado con cáncer a nivel del cardias, como lo describe Egi et al., en Japón¹². Costa et al., no encontraron asociación entre el genotipo del *Hp* con el fenotipo de enfermedades gastroduodenales, sugiriendo que los factores del huésped y/o el ambiente pueden ser relevantes en los resultados clínicos¹³.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN

La ingesta del *Hp* lleva a la colonización y en el 70% de los casos, el individuo es asintomático: un porcentaje pasa a tener gastritis crónica superficial, que puede convertirse en gastritis atrófica con úlcera gástrica en el 5% o pasar a metaplasia intestinal y desarrollar cáncer gástrico en el 1%. Por otra parte la colonización puede ocasionar gastritis crónica activa y úlcera duodenal en el 15%. Kim et al., demuestra una estrecha relación entre la infección por *Hp* y la metaplasia intestinal, y entre la metaplasia intestinal y el desarrollo de cáncer gástrico; y en adición, sugieren que la infección crónica por *Hp* es un importante factor de riesgo para desarrollar cáncer gástrico en Korea, donde la prevalencia de *Hp* es

alta; además que la erradicación del *Hp* es requerida para evitar el desarrollo de la metaplasia intestinal¹⁴; sin embargo, Kang et al. en Korea, no demuestran que juegue un papel mayor en la predicción de cáncer gástrico: el subtipo III de la metaplasia intestinal estuvo asociado con la edad, y la metaplasia subtipo II parece estar relacionada con carcinogénesis gástrica en la presencia de infección por *Hp*¹⁵.

ULCEROGÉNESIS

La patogénesis fue descrita por Sherman en 1999, quien muestra que la colonización por *Hp* lleva a la activación de NF-kB, a la producción de citocinas, respuesta de neutrófilos y a una gastritis antral, que puede evolucionar a duodenitis, metaplasia, problemas con la acidez y úlcera duodenal. En general, dentro del universo, el 50% está infectado con *Hp* o estuvo infectado; sin embargo, el porcentaje de los que desarrollan enfermedad es muy pequeño, más que todo úlceras duodenales, luego úlceras gástricas, cáncer gástrico y linfoma en menor proporción. De hecho, según Yoshida et al., hay una relación entre la clasificación de Kimura-Takemoto y la localización de las úlceras gástricas, lo que explica por qué la infección por *Hp* está relacionada con la formación de úlceras solo a nivel de la curvatura menor¹⁶. El dilema se refiere al niño y al cáncer gástrico, porque se quiere saber, si el niño es el sujeto de infección primaria y cuáles van a desarrollar el cáncer. Entre más temprano se adquiere la infección por *Hp*, más posibilidades hay de desarrollar cáncer gástrico distal: en la mitad de la vida la posibilidad es más de úlcera duodenal y disminuye la de cáncer gástrico y al acercarse a la tercera edad la posibilidad es de enfermedad esofágica principalmente. En los últimos años, se ha observado un aumento del reflujo, del esófago de Barrett y del adenocarcinoma de esófago, pero una disminución de la colonización por *Hp*. Figueiredo et al., sugieren con sus resultados, que hay diferencias entre la inmunofenotipificación entre los niños *Hp* positivos y los adultos *Hp* positivos con úlcera duodenal, indicando la posibilidad de diferentes

mecanismos inmunes en el desarrollo de la enfermedad de acuerdo con la edad¹⁷.

CÁNCER GÁSTRICO

La incidencia del cáncer gástrico es muy alta en Japón y algunos países asiáticos, pero la mortalidad no es tan alta como se esperaría por la incidencia y esto puede deberse a sus recursos. En Colombia la zona con mayor problema es Pasto. En México, en hombres el cáncer gástrico es la tercera causa después del cáncer de próstata y pulmón, y en mujeres, también es la tercera causa después de genitourinario y el de mama. En México, el cáncer gástrico sigue aumentando y el *Hp* disminuyendo. En 1980, existía una tasa de 4.5 x 100000 habitantes, y en 1998 la tasa aumentó a 6.5 x 100000. Por grupos erarios, la mortalidad no ocurre antes de los 30 años y el grupo de mayores de 70 años, son los que presentan el mayor número de casos.

Factores de riesgo: Son factores de riesgo: la dieta con alto contenido de sal y nitratos (japoneses); la dieta con bajo contenido de vegetales (globalización); el tabaquismo; y el alcoholismo(?).

Factores de riesgo para cáncer gástrico asociado a *Hp*: La infección por *Hp*; la adquisición del *Hp* a edades tempranas; ser CagA+; poseer polimorfismo del gen para IL1; poseer afección a IL1B; y la hipoclorhidria.

Fisiopatología: El *Hp* infecta la mucosa gástrica, teniendo preferencia por las proteínas de membrana externa del estómago¹⁸, la infección aguda puede llevar a una infección crónica que puede ser antral predominantemente y llevar a una úlcera duodenal. Cuando se trata de una pangastritis no atrófica, lleva al estado de portador asintomático y en ocasiones, a linfoma tipo MALT. Cuando se trata de una gastritis corporal tienen riesgo de desarrollar metaplasia, displasia y cáncer gástrico. Cuando el *Hp* se coloca en contacto con la mucosa, a través de la ureasa se adhiere, secreta por un mecanismo tipo 4 la isla de patogenicidad Cag 4, que activa la cascada de la IL8 y activa toda la cascada de la inflamación. También hay producción del factor

através de polimorfos nucleares que es quimiotáctico y a través de la toxina vacuolizante A (VacA) realiza endocitosis, se interna y produce alteraciones en los endosomas, aumentando el volumen de agua en la célula endotelial y apoptosis. El CagA se internaliza e inhibe la fosforilación del citoesqueleto y estimula la inflamación. La toxina vacuolizante VacA por endocitosis llega al endosoma y atrae iones que producen amoníaco que arrastran agua e inflaman.

CARCINOGENÉISIS

Se propone un modelo: Se propone un modelo: las citocinas y productos bacterianos inducen la apoptosis a través del daño en el DNA, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, mutaciones en los genes supresores de tumores, proliferación celular, y por último neoplasia. El *Hp* utiliza varias estrategias para evadir la respuesta inmune: la internalización celular; la modificación en la vacuola; la modulación de respuesta inmunológica; la modificación del fagosoma; y la apoptosis. Saito et al., proponen a los microRNAs dentro de la carcinogénesis humana: los microRNAs (miRNAs) son pequeños RNAs no codificados que funcionan como silenciadores endógenos de numerosos genes blanco. Cientos de miRNAs humanos han sido identificados en el genoma humano, y ellos son expresados de una manera tejido-específica y juegan un papel importante en la proliferación, apoptosis, y diferenciación celular. La relación entre los miRNAs y las enfermedades humanas tienen un incremento aparente, y la expresión aberrante de los miRNAs pueden contribuir al desarrollo y progresión de malignidades humanas. Estudios recientes han demostrado que algunos miRNAs juegan papeles como supresores tumorales u oncogenes en los cánceres gastrointestinales. La expresión miRNA está regulada por diferentes mecanismos que incluyen la transcripción de factores de unión, alteraciones epigenéticas, y anomalías cromosómicas. La expresión miRNA puede ser un arma clínica de poder para el diagnóstico de cáncer gástrico, y la regulación de la expresión miRNA podrían ser una estrategia nueva para la

quimiopreención de cánceres gastrointestinales humanos¹⁹. Sawaya et al., proponen que la insuficiente expresión de la proteína p53/AIP1 puede jugar un papel en la carcinogénesis gástrica en pacientes infectados con *Hp*, esto especialmente cuando la inflamación es severa o hay metaplasia intestinal²⁰.

Referencias

1. Pritchard DM, Crabtree JE. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 620–625
2. Ceylan A, K rymi E, Tuncer O, T rkdođan K, Ar yucu S, Ceylan N. Prevalence of *Helicobacter pylori* in Children and Their Family Members in a District in Turkey. *J Health Popul Nutr* 2007; 25: 422–427
3. Shin CM, Kim N, Yang HJ, Cho SI, Lee HS, Kim JS, et al. Stomach Cancer Risk in Gastric Cancer Relatives Interaction Between *Helicobacter pylori* Infection and Family History of Gastric Cancer for the Risk of Stomach Cancer. *J Clin Gastroenterol* 2009 (in press)
4. Fuccio L, Zagari RM, 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
5. Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 25: 133–141
6. Ogura K, Hirata Y, Yanai A, Shibata W, Ohmae T, Mitsuno Y, et al. The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Reducing the Incidence of Gastric Cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 279–283
7. Kato M, Asaka M, Nakamura T, Azuma T, Tomita E, Kamoshida T, et al. *Helicobacter pylori* eradication prevents the development of gastric cancer – results of a long-term retrospective study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (Suppl. 4): 203–206
8. Kuipers EJ, Sipponen P. *Helicobacter pylori* Eradication for the Prevention of Gastric Cancer. *Helicobacter* 2006; 11 (Suppl. 1): 52–57
9. Elizalde JI, Pique JM. Risk assessment in relatives of gastric cancer patients: hyperproliferation, genetics, and *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 877–879
10. Daugule I, Rowland M. *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Helicobacter* 2008; 13 (Suppl. 1): 41–46
11. Mendoza-Ibarra SI, Perez-Perez GI, Bosques-Padilla FJ, Urquid -Rivera M, Rodr guez-Esquivel Z, Garza-Gonz lez E. Utility of diagnostic tests for detection of *Helicobacter pylori* in children in northeastern Mexico. *Pediatrics International* 2007; 49: 869–874
12. Egi Y, Ito M, Tanaka S, Imagawa S, Takata S, Yoshihara M, Haruma K, Chayama K. Role of *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Inflammation in Gastric Cancer in the Cardia. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 365–369
13. Costa AI, Palha A, Monteiro L, Olcastro M, Pelerito A, Fernandes A. *Helicobacter pylori* Genotypes in Children from a Population at High Gastric Cancer Risk: No Association with Gastroduodenal Histopathology. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2113–2122
14. Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, et al. *Helicobacter pylori* Infection and Development of Gastric

- Cancer in Korea Long-term Follow-up. J Clin Gastroenterol 2008; 42: 448–454
15. Kang KP, Lee HS, Kim N, Kang HM, Park YS, Lee DH, et al. Role of intestinal metaplasia subtyping in the risk of gastric cancer in Korea. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24: 140–148
 16. Yoshida M, Saikawa Y, Hosoda S, Kumai K, Kubota T, Ishikawa H, et al. Endoscopic classifications as diagnostic factors of peptic ulcer and early gastric cancer – a possible reason why *Helicobacter pylori* infection causes gastric ulcers along lesser curvature. Aliment Pharmacol Ther 2006; 24 (Suppl. 4): 303–310
 17. Figueiredo T, Aguiar G, Camargos AM, Correa-Oliveiran R, Martins-Filho OA, Teles AS, et al. Differences in peripheral blood lymphocyte phenotypes between *Helicobacter pylori*-positive children and adults with duodenal ulcer. Clin Microbiol Infect 2007; 13: 1083–1088
 18. López-Bolaños CC, Guzmán-Murillo MA, Ruiz-Bustos E, Ascencio F. The role of heparan sulfate on adhesion of 47 and 51 kDa outer membrane proteins of *Helicobacter pylori* to gastric cancer cells. Can J Microbiol 2009; 55: 450–456
 19. Saito Y, Suzuki H, Hibi T. The role of microRNAs in gastrointestinal cancers. J Gastroenterol 2009; 44 [Suppl XIX]:18–22
 20. Sawaya M, Yoshimura T, Shimoyama T, Munakata A, Fukuda S. Difference of p53AIP1 mRNA Expression in Gastric Mucosa Between Patients With Gastric Cancer and Chronic Gastritis Infected With *Helicobacter pylori*. J Clin Gastroenterol 2008; 42: 351–355