

Papel del *Helicobacter pylori* en el cáncer gástrico tras gastrectomía parcial por úlcera benigna

Introducción

En la década de los 70, Correa (1) formula su teoría de la secuencia de los cambios histológicos que conducen desde gastritis crónica tipo B hasta cáncer gástrico, pasando por estadios intermedios de gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia. Basado en estudios epidemiológicos, se sugirió que la primera fase del proceso, es decir el inicio de la gastritis, podía ser debido a factores ambientales como dietas ricas en sal y nitratos y pobres en vegetales y frutas frescas. En 1983 Marshall y Warren (2) demuestran que la inflamación mucosa se debe al microorganismo *Helicobacter pylori* (*Hp*) y por tanto relacionan por primera vez cáncer gástrico y *Hp*, opinión que se vio apoyada por estudios caso-control y metanálisis (3-5), que elevan de 2 a 4 veces el riesgo de cáncer gástrico de la población infectada en relación con la no infectada. En 1994, la IARC (*International Agency for Research on Cancer Dependent de la World Health Organization*) definió al *Hp* como carcinógeno tipo I (6), equiparándolo por ejemplo a la asociación entre hábito de fumar y cáncer de pulmón.

Todos los estudios indican que se requieren muchos años de presencia del germen para que se pueda desarrollar cáncer, dicho de otro modo es necesario que la infección se produzca en una edad temprana. Además, hay algún estudio indicando que la asociación entre *Hp* y cáncer es más evidente en el cáncer precoz que en el avanzado (7). Así mismo, la correlación es más evidente si el diagnóstico de la infección se hizo años antes del diagnóstico del cáncer (4,8), lo que sugiere que su relación puede estar subestimada por posible aclaramiento de la infección en el desarrollo de la enfermedad. Un reciente estudio alemán (9) compara 68 casos de cáncer gástrico (excluidos los de cardias) vs. 360 controles y se conocía por serología realizada años antes, que el 78% de los pacientes con cáncer estaban infectados vs. el 63% de los controles, lo que representaba una OR (*odds ratio*) de 3,7, que llega al 5,7 en pacientes con *Hp* CagA +.

Un estudio español (10) demuestra que la prevalencia de infección no fue distinta entre el carcinoma gástrico de tipo intestinal que el de tipo difuso (incidencia del 69%), pero se encontraron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de *Hp* en el cáncer distal que fue del 73,6% vs. sólo el 48,6% del de cardias, este último sin diferencias con la prevalencia de infección en la población control.

Aunque la infección está presente en más del 80% de los pacientes con cáncer gástrico, la gran mayoría de personas infectadas no lo desarrollan, lo que sugiere que *Hp* es un factor casi necesario, pero no suficiente. De hecho la prevalencia de cáncer gástrico no siempre se correlaciona con prevalencia de infección, por ejemplo zonas con alta incidencia de cáncer gástrico (Japón) o baja (África Subsahariana), tienen similar prevalencia de infección. Incluso en regiones con alta incidencia de *Hp* y cáncer, este sólo se presenta en el 2% de los infectados. Se acepta que menos del 1% de todos los sujetos infectados llega a desarrollar cáncer gástrico. Por ello, los esfuerzos de investigación tienen que canalizarse en llegar a discernir los factores que conducen hacia el cáncer gástrico en unos pocos, pero no en la mayoría de los infectados por *Hp*.

Editorial

¿Qué factores pueden influir en la posibilidad de aparición de cáncer gástrico?

1. *Factores del propio germen.* Estudios experimentales y epidemiológicos (9) demuestran una mayor relación de los gérmenes CagA + con el cáncer gástrico. En cultivos celulares (11) se ha podido constatar que, los *Hp* CagA + tienen capacidad de invasión celular, activando el MMP-9 (*Matrix MetalloProteinase-9*), el VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) y la COX-2 (ciclooxigenasa) y capacidad de rotura de las uniones apicales de las células superficiales gástricas (12) y ambas características conducen a una superior capacidad directa o indirecta de provocar inflamación. Un metanálisis (13) identifica 16 estudios cualificados con 2.284 pacientes con cáncer gástrico y 2.770 controles. *Hp* y CagA, incrementan el riesgo de cáncer gástrico 2,28 y 2,87 respectivamente. El cáncer de cardias no se asocia con ninguno de los dos parámetros. En un estudio sueco (14) las diferencias son más manifiestas, 81/100 (81%) de pacientes con cáncer gástrico están infectados y el 86% con gérmenes CagA + vs. el 58 y 54% respectivamente de los controles (OR de 7,4 entre pacientes con *Hp* CagA + vs. los no infectados).

2. *Factores ambientales.* *Helicobacter pylori* puede inducir cáncer gástrico en animales de experimentación, aunque en la mayoría de los estudios es necesaria la presencia previa de otro carcinógeno (15,16). Estudios buscando el origen celular del cáncer en ratas infectadas por *Hp*, llevan al sorprendente hallazgo de que el cáncer gástrico puede tener su origen en las llamadas BMDC (*Bone Marrow-Derived Stem Cells*) (17). Así mismo, en ratas se ha demostrado que la aclorhidria induce hipergastrinemia y sobrecrecimiento bacteriano que a su vez incrementa la inflamación y la gastritis atrófica. Sin embargo, no hay evidencia alguna en el mundo de que la inhibición farmacológica de la secreción con IBP (inhibidores de la bomba de protones), que eleva la gastrina en sangre y no produce sobrecrecimiento bacteriano, incrementa la incidencia de cáncer gástrico (18). Ya se ha indicado que dietas ricas en vegetales y frutas frescas que contengan ácido ascórbico y tocoferol tienen efectos protectores, mientras que dietas ricas en proteínas animales y nitritos tienen efectos favorecedores a la aparición de cáncer como también el hábito de fumar (OR = 2,3), pero sólo en infectados (19).

3. *Factores inmuno-hereditarios.* Familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico e infectados por *Hp*, tienen una mayor proporción de gastritis atrófica y otros factores considerados como precancerosos, en relación con controles también infectados pero sin antecedentes familiares de cáncer gástrico (20) y se les ha demostrado un incremento de interleukina 1- β (Il 1- β) y TNF- α y bajos niveles de Il-10, lo que eleva 27 veces el riesgo de cáncer gástrico de los infectados en relación a los que no presentan infección (21). Estas evidencias, han hecho recomendable la erradicación en familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico e infectados por *Hp*.

¿Está indicada la erradicación como prevención del cáncer gástrico?

No hay una prueba definitiva para contestar esta pregunta y probablemente será difícil conseguirla, ya que se necesitarían miles de ciudadanos que se aleatorizaran entre erradicación y placebo, seguidos durante muchos años. Pero se disponen de algunas pruebas indirectas, que pueden ayudar a contestar razonablemente la cuestión planteada, aunque nunca con la solidez necesaria.

Es interesante un estudio japonés (22) de 132 pacientes *Hp* + en los que se reseco endoscópicamente un cáncer gástrico precoz. En 65 pacientes se erradicó la infección

Editorial

y a los 5 años no hubo recidiva tumoral, mientras que 9/67 (13%) que no recibieron tratamiento erradicador tenían recidiva. Este hallazgo es muy sugestivo, pero tiene limitaciones ya que el diseño no fue doble ciego. Otro estudio japonés (23) sigue durante una media de 3,5 años a 1.120 pacientes ulcerosos. Desarrollaron cáncer gástrico 8/944 (0,8%) pacientes con erradicación eficaz vs. un porcentaje superior a 4/176 (2,2%) en que persistía la infección, aunque la diferencia no llegó a ser significativa. Se pudo constatar que todos los pacientes que desarrollaron cáncer habían tenido úlcera gástrica. Ningún paciente con úlcera duodenal desarrolló cáncer gástrico.

A pesar de que se ha indicado la dificultad de un estudio de intervención en sujetos sanos e infectados, para demostrar la eficacia preventiva de cáncer gástrico con la erradicación en sujetos sanos y asintomáticos, se ha publicado uno (24) realizado en China en una región de alto riesgo de cáncer gástrico y en “sólo” 1.630 sujetos seguidos durante 7,5 años. Se detectaron 18 casos de cáncer gástrico en el periodo estudiado, sin diferencias significativas entre los que recibieron erradicación ($n = 7$) o placebo ($n = 11$) ($p = 0,3$). A pesar de este resultado poco estimulante, se pudo constatar que ninguno de los pacientes erradicados que al iniciar el estudio no tenían lesiones histológicas de la mucosa consideradas precancerosas, llegó a desarrollar cáncer frente a 6 pacientes del grupo placebo en que se llegó a constatar su presencia ($p = 0,02$), lo que sugiere que cuando no hay estas alteraciones histológicas, la erradicación parece prevenir el desarrollo del cáncer, mientras que si la intervención terapéutica se produce cuando estas alteraciones han aparecido, parece que hay un punto en que no hay vuelta atrás.

En la reciente conferencia de consenso española sobre indicaciones de la erradicación (25), se recomendó que “dada la alta prevalencia de *Hp* en el mundo, la erradicación como medida de prevención del cáncer gástrico es irrealizable y su rendimiento en términos de coste/beneficio desaconsejable” y sólo se acepta, como se ha indicado, en familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico.

¿Está indicada la erradicación del remanente gástrico después de gastrectomía parcial por cáncer gástrico?

Como consecuencia de las evidencias expresadas en los apartados anteriores, es lógico deducir la conveniencia de erradicar el *Hp* en el muñón gástrico remanente después de gastrectomía por cáncer gástrico. Además, hay estudios clínicos que demuestran que en el remanente de estómago después de gastrectomía por cáncer, hay una mayor infiltración de neutrófilos y un incremento de COX-2 en la mucosa infectada por *Hp*, en relación con la mucosa gástrica sin infección y estos hallazgos sugieren mayor posibilidad de recidiva de la enfermedad maligna ante la presencia de *Hp* (26).

Un reciente estudio (27) realizado en un grupo de pacientes con gastrectomía por cáncer gástrico precoz y con presencia de *Hp* en el muñón, la erradicación del germen hizo disminuir de forma drástica la infiltración de células mononucleares, consiguió una práctica desaparición de infiltración de neutrófilos y un descenso significativo de los niveles tisulares de IL-8 y del índice Ki-67. La conclusión de los autores del trabajo, fue que previamente a la erradicación, la mucosa del muñón gástrico de pacientes intervenidos por cáncer gástrico (incluso el precoz) tiene alteraciones histológicas consideradas como de alto riesgo de carcinogénesis como consecuencia de su proceso inflamatorio riesgo que al menos teóricamente se minimiza con la erradicación de *Hp*.

Por tanto parece oportuna la recomendación de la conferencia española de consenso (25), en el sentido de indicar erradicación del *Hp* en pacientes operados de cáncer gástrico mediante gastrectomía parcial, en que se demuestre la presencia de

Editorial

infección, aunque esta recomendación sólo tenga un nivel de evidencia 4 (la evidencia 4 se basa en serie de casos, estudios de cohortes y caso control).

¿Está indicada la erradicación del remanente gástrico después de gastrectomía parcial por úlcera gástrica benigna?

Se considera que los pacientes sometidos a gastrectomía parcial por enfermedad péptica benigna (fundamentalmente por úlcera gástrica) tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer en el remanente gástrico y se sugería que el riesgo era más alto después de los 15 años de la cirugía. Incluso algunos autores llegaron a recomendar en este colectivo, la práctica de endoscopia y biopsias múltiples, a partir de los 10-15 años de la intervención quirúrgica, para posible diagnóstico precoz. Como causas etiopatogénicas se indicaron el reflujo biliar y la presencia de *Hp* (28).

Se pueden plantear las siguientes cuestiones:

1. *¿El Helicobacter pylori permanece durante años en el remanente gástrico después de gastrectomía por úlcera?* Un estudio alemán (29) contesta adecuadamente a esta pregunta. Se practicaron endoscopia, biopsia y estudio de *Helicobacter pylori* en 57 pacientes después de una media de 20 años de realizada gastrectomía por úlcera péptica. En 25/57 (43,8%) pacientes se detectó el germen en las muestras de biopsia. La atrofia gástrica fue más común en los infectados, pero no la severidad de la gastritis. Por tanto, menos de la mitad de los pacientes operados de gastrectomía por úlcera tienen *Hp* en el remanente gástrico.

2. *¿Qué relación hay entre Helicobacter pylori y recidiva de la úlcera?* Es bien conocido el hecho de que la recidiva ulcerosa después de erradicación en pacientes no intervenidos, se produce casi exclusivamente en pacientes *Hp* + bien por reinfección o bien por recrudescencia. Sin embargo, un estudio reciente (30) realizado en 186 pacientes gastrectomizados por úlcera benigna, en 83 (44,6%) se constató recidiva ulcerosa y de ellos sólo el 36% fueron *Hp* +, sin diferencias significativas con los que no tuvieron recidiva ulcerosa. Los autores llegan a la conclusión que en el caso particular de la gastrectomía, la infección por *Hp* no tiene un papel tan relevante en la recidiva como en los pacientes sin intervención quirúrgica y como consecuencia la erradicación con carácter preventivo de recidiva ulcerosa, tiene pocas bases sólidas en que apoyarse.

3. *¿Hay un mayor riesgo de aparición de cáncer en el muñón gástrico, en relación con la población control, en pacientes gastrectomizados por úlcera péptica y su posible relación con Helicobacter pylori?* El papel del *Hp* en la aparición de cáncer gástrico en el muñón de gastrectomía por úlcera benigna es controvertido e incluso se ha considerado poco probable, ya que como se ha indicado sólo está presente en aproximadamente el 40% de los pacientes, quizás como consecuencia del reflujo biliar que condiciona un ambiente alcalino en el remanente, desfavorable para la presencia del microorganismo. Incluso se ha postulado al reflujo alcalino como el factor más importante implicado en la patogenia del cáncer de muñón (31).

En este número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, Seoane y cols. aportan una revisión de 73 pacientes intervenidos de gastrectomía parcial por úlcera benigna a los que se les practicó una endoscopia y biopsias, con un estudio anatomopatológico adecuado. Llama la atención en primer lugar el alto porcentaje de pacientes gastrectomizados infectados (86%), muy superior al habitualmente descrito en la literatura (40%) y se diagnosticaron 15 (20,5%) pacientes con cáncer en el remanente gástrico todos ellos *Hp* + y con un tiempo medio entre la gastrecto-

Editorial

mía y el diagnóstico de 32 (14-48) años. El porcentaje de aparición de cáncer en el remanente gástrico es así mismo de los más altos descritos en la literatura.

Los autores del estudio, llegan a las siguientes conclusiones:

—La aparición de cáncer en el muñón gástrico tras gastrectomía por úlcera benigna no es despreciable (20%).

—La aparición del cáncer en el muñón se produce después de los 15 años de la intervención quirúrgica.

—La patogénesis del cáncer tiene más relación con la presencia de *Hp*, que con el reflujo biliar, por el alto porcentaje de pacientes (86%) que en su experiencia están infectados.

—Como consecuencia lógica de sus hallazgos, en estos pacientes se intuye la indicación de erradicación, de la misma forma que se hace con los gastrectomizados por cáncer gástrico.

La información aportada por los autores es relevante y útil. Sin embargo, quisiéramos hacer algunas apreciaciones:

—La tasa del 20% de cáncer en el muñón gástrico diagnosticado por endoscopia, es sobre pacientes gastrectomizados que acudieron al médico o por molestias o en el mejor de los casos, por indicación del facultativo como pauta para diagnóstico precoz de cáncer, pero en todo caso no representan con seguridad el total de colectivo. Por tanto, el porcentaje global de aparición de cáncer debe ser inferior.

—Es importante la información de que todos los pacientes se diagnosticaron de cáncer, 32 años después de la intervención como media y todavía más relevante el que el diagnóstico se hizo entre los 14 y 48 años, lo que confirma que la aparición de cáncer se produce tal como se indicaba clásicamente al menos 15 años después de la cirugía resectiva.

—En nuestro medio el porcentaje de infección de *Hp* en la población control adulta esta alrededor del 50% (32), que llega al 60-70% en los pacientes de más de 60 años. Por ello, no es de extrañar el alto porcentaje de infección encontrado por los autores en sus pacientes, sobre todo teniendo en cuenta que son pacientes con úlcera. Sin embargo, esta posible explicación debe de matizarse, en el sentido de que también los gastrectomizados referidos en la literatura, son pacientes ulcerosos con más elevada prevalencia de infección.

—Aunque los autores no especifican claramente si consideran indicada la erradicación, se puede deducir que se decantan hacia esta posibilidad por la conclusión final “la infección por *Helicobacter pylori* podría jugar un papel en el cáncer gástrico”, refiriéndose obviamente al que aparece después de gastrectomía por úlcera péptica. Sin, embargo esta indicación no está contemplada en la conferencia de consenso española (25), ni en otras precedentes y se necesitan más estudios para que confirmen los interesantes hallazgos de la revisión. En todo caso, y según un estudio recientemente publicado (33) la erradicación en pacientes gastrectomizados consigue una tasa de eficacia superior, cuando la toma de los fármacos se hace en posición horizontal y girado del lado izquierdo durante unos 30 minutos.

J. Monés

*Servicio de Gastroenterología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona*