

Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en el linfoma MALT gástrico: una revisión sistemática

L. M. Asenjo y J. P. Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

RESUMEN

Objetivo: realizar una revisión sistemática de los estudios que evalúan la prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con linfoma MALT, así como analizar los factores de los que depende.

Métodos: se efectuó una búsqueda bibliográfica en Pubmed seleccionando aquellos artículos en los que se estudiaba la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT.

Resultados: se identificaron 38 estudios, incluyendo un total de 1.844 pacientes. La prevalencia media global de infección por *H. pylori* fue del 79%. En pacientes en los que se utilizaron 2 o más métodos para el diagnóstico de *H. pylori* la prevalencia fue del 85%, frente al 77% cuando se empleó un método diagnóstico ($p < 0,0001$). La prevalencia de *H. pylori* en pacientes diagnosticados mediante histología fue del 75 frente al 85% cuando se utilizó serología ($p < 0,0001$). La prevalencia de *H. pylori* en los linfomas MALT de alto grado fue del 60 frente al 79% en los de bajo grado ($p < 0,0001$). Se detectó la infección en el 74% de los linfomas MALT confinados a submucosa, y sólo en el 44% de aquellos que sobrepasaban la submucosa ($p < 0,0001$).

Conclusiones: la prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT gástrico parece depender del número y tipo de técnicas diagnósticas utilizadas para detectar la infección, del grado histológico y de la profundidad de la invasión tumoral. Si se utilizan los métodos diagnósticos adecuados y si se consideran únicamente los linfomas de bajo grado la prevalencia de infección por *H. pylori* es muy elevada, cercana al 90%.

Palabras clave: Linfoma. MALT. *Helicobacter pylori*. Tejido linfoide asociado a mucosas.

ABSTRACT

Objective: to perform a systematic review of studies evaluating *H. pylori* prevalence in patients with MALT lymphoma, and to analyze predictive factors of response.

Methods: a literature search in Pubmed was performed of papers studying *H. pylori* prevalence in patients with MALT lymphoma.

Results: 38 studies were identified including 1,844 patients. The average prevalence of *H. pylori* infection was 79%. In patients diagnosed with *H. pylori* infection using 2 or more methods prevalence was 85%, whereas it was 77% when only one diagnostic method was used ($p < 0.0001$). *H. pylori* prevalence in patients diagnosed by histology was 75%, whereas it was 85% when serology was used ($p < 0.0001$). *H. pylori* prevalence in high-grade lymphomas was 60%, and 79% in low-grade lymphomas ($p < 0.0001$). *H. pylori* infection was detected in 74% of lymphomas confined to the submucosa, but only in 44% of those reaching deeper beyond the submucosa ($p < 0.0001$).

Conclusions: *H. pylori* prevalence in patients with MALT lymphoma is variable, and seems to depend, at least partly, on the number and type of diagnostic methods used, histologic grade, and deep tumor invasion. If appropriate diagnostic methods are used, and if only low-grade lymphomas are considered, *H. pylori* prevalence is high, nearly 90%, which reinforces the role of these bacteria in gastric MALT lymphoma.

Key words: Lymphoma. MALT. *Helicobacter pylori*. Mucosa-associated lymphoid tissue.

Asenjo LM, Gisbert JP. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en el linfoma MALT gástrico: una revisión sistemática. Rev Esp Enferm Dig 2007; 99: 398-404.

Recibido: 20-04-06.

Aceptado: 18-06-07.

Correspondencia: Laura Martín Asenjo. Sor Angela de la Cruz, 30. 28020 Madrid. e-mail: lmartina@sescam.jccm.es

INTRODUCCIÓN

El linfoma *no hodgkiniano* gástrico primario es el linfoma extranodal más frecuente. La mayoría de estos linfomas son de tipo B y derivan del tejido linfoide asociado

a mucosas (MALT) (1). El linfoma MALT representa entre el 4 y el 20% de los linfomas no hodgkinianos y más del 50% de los linfomas gástricos primarios (2,3).

En condiciones basales el tejido gástrico no contiene MALT, pero puede adquirirlo como reacción a algún estímulo inflamatorio, como es la infección crónica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (1). La transformación a linfoma MALT ocurre en un reducido porcentaje de pacientes, teniendo la mayoría de las veces un comportamiento no agresivo.

En el linfoma MALT se observa histológicamente un infiltrado linfocítico con invasión y destrucción parcial de las glándulas gástricas y las criptas por agregados de células tumorales que infiltran la lámina propia de forma difusa y crecen alrededor de los folículos reactivos. El linfoma MALT de bajo grado puede presentar células grandes dispersas, pero está compuesto predominantemente por células pequeñas. En el otro extremo se encuentran los linfomas gástricos que contienen sólo células grandes o únicamente áreas circunscritas de linfoma de tipo MALT de células pequeñas, clasificándose como linfoma difuso de células grandes. Entre estos extremos se encuentran los linfomas de bajo grado en proceso de evolución hacia linfomas más agresivos, los cuales muestran una cantidad mayor de células grandes en transformación. El diagnóstico histológico se establece de acuerdo con la escala propuesta por Wotherspoon y cols. (4), que utiliza técnicas de inmunohistoquímica y de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificar el carácter monoclonal de la población linfocitaria.

La asociación entre linfoma MALT y *H. pylori* ha sido demostrada en varios estudios, donde se observa una relación temporal entre la infección y la aparición del linfoma, evidenciándose que la infección por *H. pylori* es un hecho previo al desarrollo de esta neoplasia, lo que descarta la posibilidad de una sobreinfección del tejido tumoral (1). Tras la infección, existe una progresión desde una gastritis asociada a *H. pylori*, pasando por una hiperplasia linfoide, hasta un linfoma MALT. El dato más consistente que apoya el papel causal de la infección por *H. pylori* es la demostración de una regresión histológica del linfoma MALT de bajo grado tras la erradicación del microorganismo (5,6).

En la actualidad se desconoce la verdadera prevalencia de *H. pylori* en los linfomas MALT debido a que esta oscila notablemente entre los diferentes estudios epidemiológicos realizados. En algunos estudios se ha demostrado que la prevalencia de la infección depende del tipo histológico del linfoma, del método diagnóstico utilizado o del grado de invasión de la pared gástrica.

El conocimiento de la verdadera prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con linfoma MALT tiene una gran relevancia, ya que la detección de la bacteria se seguirá de la administración del tratamiento erradicador adecuado y la consiguiente regresión tumoral en un elevado porcentaje de casos. Dicho de otro modo, aquellos pacientes clasificados incorrectamente como no infectados no po-

drán beneficiarse del tratamiento erradicador, con los indudables perjuicios que ello conlleva.

Nuestro objetivo fue realizar una revisión sistemática de los estudios que evalúan la prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con linfoma MALT, así como analizar los factores de los que depende dicha prevalencia.

MÉTODOS

Se ha efectuado una búsqueda bibliográfica en Internet hasta marzo de 2005 empleando el motor de búsqueda Pubmed. Se utilizaron los siguientes descriptores o palabras clave (en todos los campos de búsqueda): *pylori AND* ("MALT" or "*mucosa associated lymphoid tissue*" or "*gastric lymphoma*"). Así mismo, se revisaron las referencias bibliográficas incluidas en las revisiones identificadas sobre la relación entre *H. pylori* y MALT, así como las referencias empleadas en los artículos seleccionados. Se incluyeron artículos publicados en cualquier idioma.

Se seleccionaron aquellos artículos en los que se estudiaba la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT, independientemente del grado histológico y del método diagnóstico utilizado.

Cuando se emplearon varios métodos diagnósticos se consideró infección por *H. pylori* cuando era positivo al menos uno de los métodos utilizados.

En un cuestionario diseñado a tal efecto se recogieron las siguientes variables:

- Autor del artículo.
- Año de publicación.
- Número de pacientes incluidos.
- Número y porcentaje de pacientes con linfoma MALT según el grado histológico (alto grado, bajo grado, mixto).
- Número y porcentaje de pacientes según el grado de invasión de la pared gástrica (limitado a submucosa, sobrepasa submucosa).
- Métodos diagnósticos utilizados para determinar la infección por *H. pylori*.
- Prevalencia de *H. pylori*.
- Prevalencia de *H. pylori* según el grado histológico (alto, bajo, mixto).
- Prevalencia de *H. pylori* según el método diagnóstico empleado.
- Prevalencia de *H. pylori* según el área geográfica donde se había efectuado el estudio.

Se calculó la media (ponderada) de las diferentes variables categóricas y su intervalo de confianza del 95% (IC95%), y se comparó la prevalencia de *H. pylori* en función de las siguientes variables:

- Pacientes diagnosticados de infección mediante un solo test diagnóstico vs. más de un test diagnóstico.
- Pacientes diagnosticados mediante serología vs. histología.
- Grado histológico (alto vs. bajo vs. mixto).
- Invasión de la pared gástrica (limitado a submucosa vs. sobrepasa submucosa).

Las variables categóricas se compararon mediante el test de la χ^2 . Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se identificaron 38 estudios que determinaban la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT, incluyendo un total de 1.844 pacientes (2,3,5,7-41) (Tabla I).

El grado histológico tumoral se determinó en 1.342 pacientes, de los cuales 796 eran linfomas MALT de bajo grado (59%), 391 de alto grado (29%) y 155 de grado mixto (12%).

La prevalencia media global (ponderada) de infección por *H. pylori* fue del 79% (IC95%, 73-81%).

Tabla I. Prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT

Autor	Área geográfica	Año	n	Prevalencia <i>H. pylori</i> (%)	Método diagnóstico
Nakamura et al (5)	Asia	2005	96	93	H, S, C, TRU, ¹³ C
Lee et al (7)	Asia	2004	53	90	H, TRU
Yeh et al (8)	Asia	2003	20	85	H, C, TRU, ¹³ C
Lehours et al (9)	Europa del sur	2003	56	71	H, S, C
Ruskone et al (10)	Europa del sur	2001	44	77	H, S, C
Delchier et al (11)	Europa del sur	2001	53	85	S
Hiyama et al (12)	Asia	2001	53	92	H
Cuttner et al (13)	Norteamérica	2001	12	67	S
Ben rejeb et al (14)	África	2000	65	63	H
Arista-nasr et al (15)	Sudamérica	2000	54	57	H
Fischbach et al (16)	Europa del norte	2000	35	100	S
Konturek et al (17)	Europa del norte	2000	20	90	S, ¹³ C
Ohashi et al (18)	Asia	2000	23	61	H, C, TRU
Steinbach et al (19)	Europa del norte	1999	34	82	H, S, TRU
Eck et al (20)	Europa del norte	1999	60	98	H, S
Yi et al (21)	Asia	1997	39	87	H
Dogusoy et al (2)	Asia	1999	32	72	H
Bouzourene et al (22)	Europa del norte	1999	31	58	H
Chang et al (23)	Asia	1999	53	75	H
Vallina et al (24)	Europa del sur	1999	16	69	H
Jonkers et al (3)	Europa del norte	1997	52	69	H
Oberhuber et al (25)	Europa del norte	1997	89	84	H
Pavlick et al (26)	Norteamérica	1997	16	69	H
Eck et al (27)	Europa del norte	1997	68	99	S
Xu et al (28)	Asia	1997	53	55	H
Gisbertz et al (29)	Europa del norte	1997	52	62	H
Nakamura et al (30)	Asia	1997	198	63	H
Chiang et al (31)	Asia	1996	19	92	H, S
Herrera et al (32)	Sudamérica	1996	27	85	H
Cammarota et al (33)	Europa del sur	1995	39	87	H, C, TRU
Miettinen et al (34)	Europa del norte	1995	22	59	H
Karat et al (35)	Europa del norte	1995	12	50	H, S, TRU
Calvert et al (36)	Europa del norte	1995	12	42	H
Muller et al (37)	Europa del norte	1995	45	80	H
Parsonnet et al (38)	Norteamérica	1994	33	85	S
Eidt et al (39)	Europa del norte	1994	121	100	H
Fagioli et al (40)	Europa del sur	1994	27	74	H
Wotherspoon et al (41)	Europa del norte	1991	110	92	H

n: número de pacientes; H: histología; S: serología; C: cultivo; TRU: test rápido de la ureasa; ¹³C: test del aliento con ¹³C-urea.

Resultados según el método diagnóstico utilizado

Los métodos diagnósticos utilizados en cada estudio para detectar la infección por *H. pylori* se resumen en la tabla II (2,3,5,7-41).

En los pacientes en los que se habían utilizado 2 o más métodos para el diagnóstico de *H. pylori* la prevalencia media de la infección fue del 85% (IC95%, 82-88%). Por su parte, en los pacientes en los que sólo se utilizó un método diagnóstico la prevalencia de *H. pylori* fue del 77% (IC95%, 75-79%). Se demostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos porcentajes ($p < 0,0001$).

La prevalencia media de *H. pylori* diagnosticada mediante histología fue del 75% (IC95%, 72-77%), mientras que con serología fue del 85% (IC95%, 82-88%), demostrándose también una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

Tabla II. Prevalencia de la infección por *H. pylori* (%) según el método diagnóstico utilizado

Autor	1 test diagnóstico	> 1 test diagnóstico	Serología	Histología
Nakamura et al (5)		93		
Lee et al (7)		90		88
Yeh et al (8)		85		
Ruskone et al (10)		77	70	73
Steinbach et al (19)		82	77	71
Delchier et al (11)	85		85	
Hiyama et al (12)	92			92
Cuttner et al (13)	67		67	
Ben rejeb et al (14)	63			63
Arista-nasr et al (15)	57			57
Fischbach et al (16)	100		100	
Konturek et al (17)		90	90	
Ohashi et al (18)		61		61
Eck et al (20)		98	98	78
Yi et al (21)	87			87
Dogusoy et al (2)	72			72
Bouzourene et al (22)	58			58
Jonkers et al (3)	69			69
Oberhuber et al (25)	84			82
Pavlick et al (26)	69			69
Eck et al (27)	99		99	
Xu et al (28)	55			55
Gisbertz et al (29)	62			62
Nakamura et al (30)	63			63
Chiang et al (31)		92	92	79
Herrera et al (32)	85			85
Cammarota et al (33)		87		
Fagioli et al (40)	74			74
Wotherspoon et al (41)	92			92
Parsonnet et al (38)	85		85	
Lehours et al (9)		71	69	70
Miettinen et al (34)	59			59
Eidt et al (39)	100			100
Chang et al (23)	75			
Karat et al (35)		50	50	42
Calvert et al (36)	42			42
Muller et al (37)	80			80
Vallina et al (24)	69			69

Se identificaron 6 estudios en los que se realizó tanto diagnóstico serológico como histológico de la infección en los mismos pacientes: la prevalencia de *H. pylori* detectada mediante histología y serología, respectivamente, fue de: 73 vs. 70% (42), 71 vs. 77% (19), 78 vs. 98% (20), 79 vs. 92% (31), 70 vs. 69% (9) y 42 vs. 50% (35). De este modo, la prevalencia media de *H. pylori* en pacientes diagnosticados por histología en los referidos 6 estudios fue del 72% (IC 95%, 66-78%), y con serología fue del 79% (IC95%, 74-84%).

Resultados según el grado histológico

La prevalencia de *H. pylori* dependiendo del grado histológico del linfoma se resume en la tabla III (2,3,5,7-12,14,15,17-20,22-30,32,35,36).

En pacientes con linfoma MALT de alto grado la prevalencia media de *H. pylori* fue del 60% (IC95%, 55-65%), mientras que en aquellos con linfoma de bajo grado fue del 79% (IC95%, 75-82%), diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

Resultados según la profundidad de la invasión tumoral

Se identificaron 4 estudios en los que se calculó la prevalencia de *H. pylori* en función del grado de invasión del linfoma. Los resultados se recogen en la tabla IV (10,18,22,30).

En pacientes con linfoma MALT confinado a submucosa sin invadir muscular propia la prevalencia media de

Tabla IV. Prevalencia de la infección por *H. pylori* (%) según el grado de invasión

Autor	n	Hasta sm	Sobrepasa sm
Ruskone et al (10)	44	71	33
Ohashi et al (18)	23	66	37
Bouzourene et al (22)	31	77	44
Nakamura et al (30)	145	76	48
Global	243	74	44

N: número de pacientes; Hasta sm: linfomas confinados a submucosa sin sobrepasar muscular propia; Sobrepasa sm: linfomas que sobrepasan submucosa.

H. pylori fue del 74% (IC95%, 67-81%), mientras que en aquellos en los que el linfoma sobrepasaba la submucosa la prevalencia media de la infección fue del 44% (IC95%, 34-54%; $p < 0,0001$).

Resultados según el grado histológico y el método diagnóstico utilizado

Cuando se seleccionaron aquellos estudios en los que se había evaluado la prevalencia de *H. pylori* en linfomas MALT de bajo grado mediante dos o más pruebas diagnósticas, se calculó una prevalencia media del 85% (IC 95%, 81-88%).

Por otra parte, cuando se seleccionaron aquellos estudios en los que se evaluó la prevalencia de *H. pylori* en linfomas MALT de bajo grado mediante serología, se calculó una prevalencia media del 83% (IC95%, 80-87%).

Tabla III. Prevalencia de la infección por *H. pylori* según el grado histológico

Autor	Alto grado (% pacientes)	Bajo grado (% pacientes)	Mixto (% pacientes)	<i>H. pylori</i> (%) alto grado	<i>H. pylori</i> (%) bajo grado	<i>H. pylori</i> (%) mixto
Nakamura et al (5)		82	18			
Lee et al (7)		100			90	
Yeh et al (8)		100			85	
Ruskone et al (10)		100			77	
Steinbach et al (19)		100			82	
Delchier et al (11)	30	70		100	78	
Hiyama et al (12)	36	45	19	84	96	100
Ben rejeb et al (14)	35	59	6			
Arista-nasr et al (15)	48	52				
Konturek et al (17)		100			90	
Ohashi et al (18)		39	39	80	67	44
Eck et al (20)	64	36		79	77	
Dogusoy et al (2)	63	37		70	75	
Bouzourene et al (22)	68	32		52	70	
Jonkers et al (3)	67	33		54	76	
Oberhuber et al (25)	41	59				
Pavlick et al (26)		100			69	
Eck et al (27)	53	32	15	100	95	100
Xu et al (28)	25	25	50	54	62	52
Gisbertz et al (29)	17	33	50	33	77	62
Nakamura et al (30)	32	49	19	55	72	
Herrera et al (32)	15	85				
Lehours et al (9)		100			71	
Chang et al (23)	23	60	17	29	88	71
Karat et al (35)	33	67		25	62	
Calvert et al (36)		50	50			
Vallina et al (24)	62	38		70	68	

Resultados según el área geográfica

Se determinó la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT según el área geográfica donde se había efectuado el estudio: se identificaron 11 estudios realizados en Asia con una prevalencia de 79% (IC95%, 64-94%), 14 estudios en Europa del norte; prevalencia de 77% (IC95%, 57-97%), 6 estudios en Europa del sur; prevalencia de 77% (IC 95%, 70-84%), 4 estudios en Norteamérica; prevalencia de 76% (IC95%, 67-85%) y 2 estudios en Sudamérica; prevalencia de 71% (IC95%, 51-91%) y 1 estudio en África; prevalencia de 63%. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,938$).

DISCUSIÓN

La asociación epidemiológica entre linfoma MALT e infección por *H. pylori* fue inicialmente descrita por Wottherspoon y cols. en 1991 (41), y ha sido posteriormente confirmada en diversos estudios (16,20,30). Más importante aún, se ha comprobado la regresión del linfoma MALT tras la erradicación del microorganismo (5,43,44), lo que recalca la importancia de identificar la infección por *H. pylori* con la mayor fiabilidad posible.

En la presente revisión sistemática, en la que se han incluido 1.844 pacientes con linfoma MALT, se calculó una prevalencia media de la infección por *H. pylori* del 79%, una cifra relativamente elevada. No obstante, los porcentajes comunicados por los diferentes autores son notablemente discordantes, pues oscilan entre casi el 100% (16,20,39) en algunos estudios y menos de 50% (35,36,45) en otros.

Esta variabilidad podría explicarse en parte por los diferentes métodos utilizados para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en los distintos estudios. Así, los pacientes a los que se les diagnostica la infección mediante dos o más métodos presentan una mayor prevalencia que aquellos en los que se emplea un único método diagnóstico (85 vs. 77%). Estos hallazgos sugieren que la reducida prevalencia encontrada en algunos estudios puede ser debida a resultados falsos negativos obtenidos al utilizar un solo test (especialmente si este tiene una baja sensibilidad) y sugiere que deberían emplearse al menos dos métodos diagnósticos para identificar con fiabilidad la presencia de *H. pylori*. Dicho de otro modo, un resultado negativo con un único método diagnóstico no debería descartar la infección por *H. pylori*, siendo precisa la negatividad de al menos dos métodos para considerar a un paciente definitivamente como no infectado.

No obstante, la fiabilidad diagnóstica no sólo depende del número de métodos empleados sino también de las características de la técnica diagnóstica utilizada. En nuestra revisión se demostró que la prevalencia de *H. pylori* era mayor al utilizar métodos serológicos que histológicos (89 vs. 76%). Una teoría que podría explicar estas diferencias propone que durante la progresión del linfo-

ma disminuiría la colonización por la bacteria debido a la atrofia gástrica que se produce y a la hipoclorhidria resultante, dando lugar a un microambiente intragástrico desfavorable para el crecimiento de *H. pylori*. Esto se traduciría en una menor detección de la bacteria por métodos basados en la biopsia (como la histología), mientras que no afectaría al diagnóstico serológico (pues sería posible detectar anticuerpos frente a la bacteria incluso años después de su desaparición de la mucosa gástrica) (20,34). Otra hipótesis que explicaría la discordancia entre métodos histológicos y serológicos propone que la colonización por *H. pylori* de la mucosa no es uniforme sino parcheada; por tanto, aunque exista infección, esta podría no detectarse si se obtiene la biopsia de una zona no colonizada por la bacteria. Por ello, la detección de *H. pylori* mediante histología es altamente dependiente del número de biopsias tomadas de la mucosa gástrica (20,31). De los mencionados resultados se deduce que ante un resultado negativo obtenido por histología debería emplearse un método diagnóstico indirecto o "no invasivo", como es la prueba del aliento con urea-¹³C o la serología, antes de excluir definitivamente la infección por *H. pylori* (9,20).

Otra variable de la que podría depender la prevalencia de *H. pylori* es el grado histológico del linfoma MALT. En nuestra revisión hemos observado que dicha prevalencia en los linfomas MALT de bajo grado es considerablemente mayor que en los de alto grado (79 vs. 60%). Esta observación es relevante, ya que son precisamente los linfomas de bajo grado los que responden adecuadamente al tratamiento erradicador administrado de forma aislada (5,46). Esta diferencia podría ser debida a que la infección por *H. pylori* desaparece con la progresión y transformación blástica del linfoma (22), de lo que se deduce que la infección por esta bacteria parece ser un factor precursor e inductor del linfoma en las fases iniciales de la gastritis, pero podría no ser ya necesario para la proliferación celular del linfoma una vez instaurado (22). Evidentemente, otra explicación para la baja prevalencia de *H. pylori* en los linfomas de alto grado puros, sin componente de bajo grado, es que este tipo de tumores más agresivos presentan una diferente patogenia que el resto de los linfomas MALT, no desempeñando *H. pylori* en ellos un papel tan preponderante (12,29).

La profundidad de la invasión del linfoma MALT parece estar también relacionada con la prevalencia de *H. pylori*. De este modo, en los linfomas que no sobrepasan la submucosa la prevalencia de la infección es considerablemente mayor que en aquellos que sí la sobrepasan (74 vs. 44% en nuestra revisión). Así, la prevalencia de la infección disminuye a medida que la invasión de la pared gástrica progresa, siendo muy elevada en los tumores confinados a mucosa o submucosa superficial (90%) y menor del 50% en las neoplasias que sobrepasan la lámina propia (30). Estos resultados también apoyan la hipótesis de que *H. pylori* puede estar presente en las fases iniciales del linfoma pero podría desaparecer con la progresión del tumor. En este sentido, la profundidad de la invasión gás-

trica se valora habitualmente por ecoendoscopia, siendo esta la mejor técnica diagnóstica para la estadificación local de los linfomas MALT (47,48).

En resumen, la prevalencia de la infección por *H. pylori* en los pacientes con linfoma MALT gástrico es muy variable, lo que parece depender, al menos en parte, del número y tipo de técnicas diagnósticas utilizadas para detectar la infección, del grado histológico y de la profundidad de la invasión tumoral. Si se utilizan los métodos diagnósticos adecuados (en número y características) y si se consideran únicamente los linfomas de bajo grado (aquellos claramente relacionados con el microorganismo), la prevalencia de infección por *H. pylori* es muy elevada, cercana al 90%, lo que refuerza el papel causal de esta bacteria en el linfoma MALT gástrico.

BIBLIOGRAFÍA

- Gisbert JP. Is gastric lymphoma an infectious disease? *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 56-61.
- Dogusoy G, Karayel FA, Gocener S, Goksel S. Histopathologic features and expression of Bcl-2 and p53 proteins in primary gastric lymphomas. *Pathol Oncol Res* 1999; 5: 36-40.
- Jonkers D, Gisbertz I, de Bruine A, et al. Helicobacter pylori and non-Helicobacter pylori bacterial flora in gastric mucosal and tumour specimens of patients with primary gastric lymphoma. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 885-92.
- Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 342: 575-7.
- Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of Helicobacter pylori eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 2005; 104: 532-40.
- Montalban C, Manzanal A, Boixeda D, et al. Treatment of low-grade gastric MALT lymphoma with Helicobacter pylori eradication. Follow-up of the histological and molecular response. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 41-4.
- Lee SK, Lee YC, Chung JB, et al. Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: Treatment strategies based on 10 year follow up. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 223-6.
- Yeh HZ, Chen GH, Chang WD, et al. Long term follow up of gastric low grade mucosa associated lymphoid tissue lymphoma by endosonography emphasizing the application of a miniature ultrasound probe. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 162-7.
- Lehours P, Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, Cantet F, Megraud F. Which test to use to detect Helicobacter pylori infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 291-5.
- Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori treatment. *Gut* 2001; 48: 297-303.
- Delchier JC, Lamarque D, Levy M, et al. Helicobacter pylori and gastric lymphoma: High seroprevalence of CagA in diffuse large B-cell lymphoma but not in low-grade lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2324-8.
- Hiyama T, Haruma K, Kitada Y, et al. Clinicopathological features of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: A comparison with diffuse large B-cell lymphoma without a mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma component. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 734-9.
- Cuttner J, Werther JL, McGlynn P, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001; 40: 591-7.
- Ben Rejeb A, Kchir N, Bouali MR, et al. Gastric MALT lymphoma. A clinico-pathological study of 65 cases. Relationship to Helicobacter pylori. *Tunis Med* 2000; 78: 484-93.
- Arista-Nasr J, Herrera-Goepfert R, Lazos-Ochoa M, Pichardo R. Histologic changes of the gastric mucosa associated with primary gastric lymphoma in endoscopic biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1628-31.
- Fischbach W, Jung T, Goebeler-Kolve M, Eck M. Comparative analysis of the Helicobacter pylori status in patients with gastric MALT-type lymphoma and their respective spouses. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 627-30.
- Konturek PC, Konturek SJ, Starzyska T, et al. Helicobacter pylori-gastrin link in MALT lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1311-8.
- Ohashi S, Segawa K, Okamura S, et al. A clinicopathologic study of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer* 2000; 88: 2210-9.
- Steinbach G, Ford R, Glober G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 88-95.
- Eck M, Greiner A, Schmausser B, et al. Evaluation of Helicobacter pylori in gastric MALT-type lymphoma: Differences between histologic and serologic diagnosis. *Mod Pathol* 1999; 12: 1148-51.
- Yi Z, Ouyang Q, Li G. Investigation of relationship between primary gastric malignant lymphoma and Helicobacter pylori infection. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1997; 36: 442-5.
- Bouzourene H, Haefliger T, Delacretaz F, Saraga E. The role of Helicobacter pylori in primary gastric MALT lymphoma. *Histopathology* 1999; 34: 118-23.
- Chang DK, Chin YJ, Kim JS, et al. Lymph node involvement rate in low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma--too high to be neglected. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2694-700.
- Vallina E, Fresno F, Alonso JL, Madrigal B, Arribas JM. Incidence of primary gastric lymphoma and H. pylori infection in the central zone of Asturias. *An Med Interna* 1999; 16: 175-7.
- Oberhuber G, Kranz A, Dejaco C, et al. Blood groups Lewis (b) and ABH expression in gastric mucosa: lack of inter-relation with Helicobacter pylori colonisation and occurrence of gastric MALT lymphoma. *Gut* 1997; 41: 37-42.
- Pavlick AC, Gerdes H, Portlock CS. Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa associated lymphoid tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1761-6.
- Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, Czub S, Muller Hermelink HK. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* 1997; 112: 1482-6.
- Xu WS, Ho FC, Ho J, Chan AC, Srivastava G. Pathogenesis of gastric lymphoma: the enigma in Hong Kong. *Ann Oncol* 1997; 8 (Supl. 2): 41-4.
- Gisbertz IA, Jonkers DM, Arends JW, et al. Specific detection of Helicobacter pylori and non-Helicobacter pylori flora in small- and large-cell primary gastric B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1997; 8 (Supl. 2): 33-6.
- Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Iida M, Fujishima M, Tsuneyoshi M. Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 1997; 79: 3-11.
- Chiang IP, Wang HH, Cheng AL, Lin JT, Su IJ. Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: Clinicopathologic analysis of 19 cases. *J Formos Med Assoc* 1996; 95: 857-65.
- Herrera-Goepfert R, García Marcano R, Zeichner Gancz I. Helicobacter pylori and lymphoid follicles in primary gastric MALT-lymphoma in México. *Rev Invest Clin* 1996; 48: 261-5.
- Camarota G, Tursi A, Montalto T, et al. Clinical assessment of the relationship of Helicobacter pylori to gastroduodenal pathologies. A prospective analysis of 253 consecutive patients. *Panminerva Med* 1995; 37: 178-81.
- Miettinen A, Karttunen TJ, Alavaikko M. Lymphocytic gastritis and Helicobacter pylori infection in gastric lymphoma. *Gut* 1995; 37: 471-6.
- Karat D, O'Hanlon DM, Hayes N, Scott D, Rames SA, Griffin SM. Prospective study of Helicobacter pylori infection in primary gastric lymphoma. *Br J Surg* 1995; 82: 1369-70.
- Calvert R, Randerson J, Evans P, et al. Genetic abnormalities during transition from Helicobacter pylori associated gastritis to low grade MALToma. *Lancet* 1995; 345: 26-7.

37. Muller Hermelink HK, Ott G, Ott M, Greiner A. Pathology and pathogenesis of extranodal lymphomas in the gastrointestinal tract. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1995; 84: 1416-22.
38. Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
39. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Pathol* 1994; 47: 436-9.
40. Fagioli F, Rigolin GM, Cuneo A, et al. Primary gastric lymphoma: Distribution and clinical relevance of different epidemiological factors. *Haematologica* 1994; 79: 213-7.
41. Wotherspoon AC, Ortiz Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-6.
42. Ruskone-Fourmestreaux A, Rambaud JC. Gastrointestinal lymphoma: prevention and treatment of early lesions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001; 15: 337-54.
43. Fischbach W, Goebeler-Kolve ME, Dragosics B, Greiner A, Stolte M. Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004; 53: 34-7.
44. Levy M, Copie-Bergman C, Traulle C, et al. Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 292-7.
45. Gisbert JP, Aguado B, Luna M, et al. Gastric MALT lymphoma: Clinical characteristics and prevalence of *H. pylori* infection in a series of 37 cases. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98: 655-65.
46. Montalban C, Santon A, Boixeda D, et al. Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. *Haematologica* 2001; 86: 609-17.
47. Diz Lois Palomares MT, Souto Ruza J, Yáñez López JA, Álvarez García A, Arnal Monreal F, Vázquez Iglesias JL. Early-stage gastric MALT lymphomas: Eradication of *H. pylori* and outcome. *Rev Esp Enferm Dig* 2002; 94: 669-78.
48. Mones J, Gisbert JP, Borda F, Domínguez Muñoz E. Indications, diagnostic tests and *Helicobacter pylori* eradication therapy. Recommendations by the 2nd Spanish Consensus Conference. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 348-74.