

Helicobacter pylori, metaplasia intestinal de estómago y cáncer gástrico

Doctores: Quingalagua Aldo, (1); Mendoza Francisco, (2).

1. Gastroenterólogo adscrito al Servicio de Gastroenterología del Hospital "Juan Tanca Marengo" ION-SOLCA

2. Gastroenterólogo, Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital "Juan Tanca Marengo" ION-SOLCA

ABSTRACTO

La gastritis crónica atrófica y la metaplasia intestinal por *Helicobacter pylori* (HP) se han establecido como posibles lesiones precancerosas del estómago; tomando en cuenta esto, actualmente se han llevado a cabo diversos estudios que tratan de establecer si la erradicación de HP podría revertir estas lesiones y así evitar su progresión a cáncer. Existen estudios en que se establece que la co-administración de ácido ascórbico con erradicación de HP podría resolver significativamente la metaplasia intestinal de la mucosa gástrica.

En nuestro país debido quizás a una insuficiente infraestructura sanitaria de la población, malos hábitos alimenticios, sumado a que el genotipo de HP más frecuente es el tipo Cag-A (+), Vac-A-51b, y/o a la predisposición genética, hacen del cáncer de estómago una neoplasia muy frecuente. Por lo que se debe diseñar un programa para prevenir o curar la infección por *Helicobacter pylori* en aquellos pacientes con metaplasia intestinal, atrofia multifocal, realizando un seguimiento a largo plazo de estos pacientes y determinar si ésta intervención reduce el riesgo de adenocarcinoma gástrico.

Palabras clave: Gastritis crónica, Metaplasia intestinal

ABSTRACT

Chronic Atrophic Gastritis and intestinal metaplasia caused by *Helicobacter pylori* (HP) has been set up as possible precancerous lesions of the stomach; several studies has been made in order to establish if the eradication of the HP could reverse this pathology and avoid its progression to cancer.

There are studies in which has been proved that the co-administration of ascorbic acid plus eradication of HP could reverse the intestinal metaplasia of the gastric mucosa.

In our country with a deficient sanitary structure, bad alimentary habits and the more frequent HP genotype is Cag-A (+), Vac-A-51b, and genetic predisposition make the gastric cancer frequent neoplasia. This is why a program must be designed in order to prevent or cure the HP infection in these patients with intestinal metaplasia, multifocal atrophy making a long follow up of these patients and determine if this approach reduce the risk of gastric cancer.

Key words: Chronic Atrophic Gastritis, intestinal metaplasia

INTRODUCCIÓN

El cáncer de estómago es una de las neoplasias malignas más frecuentes en el Ecuador, es el segundo en varones y el tercero en mujeres (1); se lo ubica en el primer lugar dentro de los tumores, como causa de muerte de los ecuatorianos (2). Este tipo de cáncer generalmente se la diagnostica en estadios avanzados, con una baja supervivencia, cuando lo ideal sería realizar un diagnóstico en etapas tempranas de la enfermedad, y más aún hacer un seguimiento continuo y estricto a aquellos pacientes que presentan una mayor predisposición de desarrollar la enfermedad.

Correspondencias y Separatas:

Dr. Francisco Mendoza Jaime
Servicio Gastroenterología
ION Solca Guayaquil
Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)
Guayaquil - Ecuador

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer

Existen pacientes que tienen un elevado riesgo de desarrollar cáncer gástrico, entre ellos podemos mencionar a aquellos que tienen familiares en primer grado con cáncer de estómago (3); y si además estos pacientes ingieren alimentos con altos niveles de nitratos y nitritos (*almidón, carnes rojas saladas, alimentos ahumados, agua de pozo*); los nitratos se convierten en nitritos, los que a su vez pueden ser nitrosilados, es decir se combinan con aminos y amidas para formar nitrosaminas y nitrosamidas, que son carcinógenos gástricos ya conocidos; y sumado a esto, si tienen un alto consumo de sal y si no ingieren una adecuada cantidad de frutas y vegetales frescos en su dieta diaria, alimentos que poseen antioxidantes como el ácido ascórbico, betacaroteno aumentaría la posibilidad de desarrollar la neoplasia (4). También se ha relacionado al cáncer de estómago con la presencia de pólipos adenomatosos especialmente si son más de 2 cm; los pacientes que han sido sometidos a resección gástrica previa, sobre todo si es más de 10 años. La enfermedad de Menetrier tiene también riesgo de desarrollar la enfermedad.

Además a la gastritis crónica atrófica y la metaplasia intestinal por *Helicobacter pylori* se han establecido como posibles lesiones precancerosas del estómago (4).



HELICOBACTER PYLORI Y CÁNCER GÁSTRICO

El *Helicobacter pylori* (*Hp*) se lo relacionó con el cáncer gástrico debido a la observación simple de muchos patólogos que encontraron *Hp* en cáncer o lesiones pre-cancerosas de estómago, por lo que se examinó la correlación de *Hp* y cáncer gástrico y resultó ser positiva y estadísticamente significativa. Se determinó la presencia o ausencia de la infección en sujetos con y sin enfermedad. Se determinó si el *Hp* estuvo presente antes del desarrollo del cáncer de estómago y se encontró que 20 años antes la infección precedió a la neoplasia. (5) (6).

Correa *et al.* (7) propone un modelo para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico tipo intestinal basado en estudios longitudinales; el modelo describe como la lesión progresa de una gastritis crónica activa, luego pasa a una gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal, luego displasia y eventualmente cáncer.

La infección por *Hp* produce una inflamación aguda y crónica con migración de leucocitos polimorfonucleares, de los capilares al estroma a las glándulas de la mucosa gástrica, especialmente dentro del epitelio del cuello glandular, con daño de las células epiteliales; el daño en las células epiteliales provoca gastritis crónica atrófica con disminución de la secreción ácida y disminución de la concentración luminal de ácido ascórbico e incremento de la producción de radicales libres de oxígeno. Los niveles disminuidos de ácido ascórbico conjuntamente con la disminución de la secreción ácida y el incremento de radicales libres de oxígeno provocan un aumento en la producción de componentes N-Nitrosos (*nitrosaminas* – *nitrosamidas*) mutagénicos. La inflamación y el daño en las células epiteliales provocan aumento de la proliferación celular con mayores posibilidades de mutación de las células gástricas con daño del DNA. Por lo tanto todos estos factores conspiran a niveles aumentados de mutación y desarrollo de cáncer. (8)

Uemura *et al.* realizó un estudio prospectivo endoscópico en Japón en 1526 pacientes, a los que se les sometió a una Esofagogastroduodenoscopia, encontrándose la presencia de *Hp* mediante dos métodos de diagnóstico (Histología y Ureasa) en 1246 pacientes, mientras en 280 pacientes no se encontró la bacteria. A los pacientes les realizó un seguimiento endoscópico al año, a los 3 años, a los 7 y 8 años; reportando que el 2.9% de los pacientes que habían tenido la bacteria desarrollaron cáncer gástrico y ningún paciente desarrolló cáncer en los que habían sido *Hp* negativo. La infección crónica de *Hp* incrementa en un 2.9% el riesgo de desarrollar cáncer de estómago (9).

En 1994 la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer, una entidad asociada a la Organización Mundial de la Salud determina al *Helicobacter pylori* como un carcinógeno del grupo I, es decir “definitivo” (10).

Existen distintas cepas de *Helicobacter pylori*: **Tipo I** que expresa una citotoxina vacuolizante (*vac-A*) y un antígeno asociado a citotoxinas inmunodominantes (*cag-A*) de los que existen varios genotipos, y es el *cagA*(+), *vacA* s1b,m1 que se encuentra especialmente asociado con úlcera gástrica y cáncer gástrico; y un **Tipo II** que no expresan ni *Vac-A* ni *Cag-A*, que es el responsable de los muchos casos de gastritis y colonización sin lesiones.

Recientemente se ha demostrado que una variación en el huésped además de los antecedentes genéticos de la bacteria (tipo *cag-A* positivo) predisponen al desarrollo de cáncer gástrico. El-Omar *et al.* en el año 2000 identificó que polimorfismos de la interleukina-1 está asociado con un incremento del riesgo de cáncer gástrico. Los pacientes con este polimorfismo de la interleukina-1 tienen una respuesta inflamatoria más vigorosa en la mucosa gástrica (11).

METAPLASIA INTESTINAL DE ESTÓMAGO

Metaplasia es definido como los cambios potencialmente reversibles de un tipo celular bien diferenciado en otro; metaplasia intestinal se refiere al reemplazo del epitelio glandular y/o foveolar por epitelio intestinal, es común con la gastritis crónica de todas las causas y se incrementa su prevalencia con la duración de la enfermedad y con la edad (12). Metaplasia intestinal de estómago es caracterizada por su similitud morfológica a los enterocitos. Estudios histopatológicos e histoquímicos muestran una identificación de dos tipos de metaplasia intestinal: 1) *Tipo completo*, también designado tipo I, que es caracterizado por la presencia de células de absorción no secretorias con bordes en cepillo bien delineados, células de Paneth, y células que secretan sialomucinas, y corresponde a un fenotipo de intestino delgado; 2) *Tipo incompleto* o colónica, que incluye tipo II y III, que es caracterizado por la presencia de células columnares y células que secretan sialomucinas (tipo II) y sulfomucinas (tipo III). Estudios epidemiológicos han determinado que la metaplasia intestinal tipo III está asociada con un riesgo incrementado de transformación maligna, principalmente con el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal; mientras que se da un valor putativo a la metaplasia intestinal tipo I y II (13). Por ejemplo un estudio que se realizó en dos provincias de China con alto y bajo riesgo de cáncer, respectivamente mostró que la prevalencia de metaplasia intestinal fue mucho más alta en áreas con alto riesgo de cáncer gástrico (14).

La metaplasia intestinal está asociada a la infección por *Helicobacter pylori* y el reflujo biliar, aunque el *Hp* está implicado como la principal causa de metaplasia intestinal. En un seguimiento durante 10 años en 35 pacientes con *Helicobacter pylori* se observó que la progresión a metaplasia intestinal fue de 49%, mientras que no se observó metaplasia intestinal durante éste periodo de tiempo en los pacientes no infectados por la bacteria (15).

Estudios a largo plazo han concluido que existe un riesgo incrementado de cáncer gástrico en sujetos infectados con *H. pylori*, gastritis predominantemente de cuerpo, gastritis atrófica severa o metaplasia intestinal extensa (16) (17).

¿LA METAPLASIA INTESTINAL DE ESTÓMAGO ES REVERSIBLE?

Algunos estudios sugieren que la erradicación de *H. pylori* puede mejorar la infiltración de neutrófilos y la metaplasia intestinal en la mucosa gástrica e inhibir el desarrollo de nuevos carcinomas; aunque no hay reportes clínicos que indican que la cura de la infección previene el cáncer (18). Si la infección bacteriana por *H. pylori* puede ser curada, sería interesante desarrollar un programa para prevenir o curar la infección y entonces determinar si ésta intervención reduce el riesgo de carcinoma gástrico.



Como la metaplasia intestinal es considerada un estadio de la secuencia temporal de lesiones histológicas gradualmente inducidas por *H. pylori* y su regresión después de la erradicación es controversial; en España fueron estudiados 400 pacientes *H. pylori* positivos y se realizó biopsias endoscópicas de antro y cuerpo antes y después de una terapia de erradicación. El 26.5% de pacientes tuvieron metaplasia intestinal antes y 18.7% la tuvieron después de la erradicación, evidenciándose que la erradicación puede revertir la metaplasia intestinal en algunos pacientes (19).

En otro estudio de Japón se valoró a 163 pacientes con dispepsia e infección por *H. pylori* y se les administró un tratamiento de una semana de un inhibidor de bomba de protones y terapia antibiótica, se les realizó un seguimiento endoscópico e histológico durante 15 meses después del tratamiento encontrándose que en 115 pacientes en quienes *H. pylori* fue erradicado, la inflamación y la actividad de neutrófilos disminuyó al primer y tercer mes y la atrofia glandular en cuerpo y metaplasia intestinal en antro disminuyó a los 12 a 15 meses. De 38 pacientes que tenían atrofia glandular en cuerpo gástrico antes del tratamiento, el 89% mejoró dicha lesión y la metaplasia intestinal en antro mejoró en el 61% de los 46 pacientes que tuvieron metaplasia al inicio. En 48 pacientes en quienes no se erradicó la bacteria no se observó cambios histológicos significativos (20).

Así mismo un estudio randomizado y con un año de seguimiento reportó que la erradicación de *H. pylori* fue beneficiosa en prevenir la progresión de atrofia y metaplasia intestinal de la mucosa gástrica (21) (22). Aunque otros estudios son menos concluyentes; como en un estudio prospectivo de dos a cuatro años donde no hubo cambios significativos en la metaplasia intestinal antral durante éste seguimiento, aunque la atrofia disminuyó significativamente en el periodo de 1 a 3 años (21) (23). Estudios a largo plazo son necesarios para responder la inquietud si es reversible la metaplasia intestinal. Parecería que solamente la erradicación de *H. pylori* no es la respuesta y que otras intervenciones pueden ser necesarias para revertir esta condición. Un estudio Italiano indica que la co-administración de ácido ascórbico con erradicación de *H. pylori* resuelve significativamente la metaplasia intestinal de la mucosa gástrica y que esto puede ser considerado como tratamiento quimiopreventivo (24).

El ácido ascórbico o vitamina C es un importante antioxidante y puede reaccionar con nitritos, inhibiendo la nitrosilación previniendo la formación de compuestos N-nitrosos (nitrosaminas y nitrosamidas, que son potentes carcinógenos gástricos). Estudios epidemiológicos indican que una ingesta de frutas cítricas con alto contenido de vitamina C se correlaciona inversamente con la incidencia de cáncer gástrico (4).

Correa P *et al.* realizó un estudio controlado, randomizado de quimiopreención en 976 individuos con diagnóstico histológico confirmado de atrofia multifocal y/o metaplasia intestinal; los individuos fueron asignados a recibir: triple terapia anti-*H. pylori*, y/o antioxidantes como ácido ascórbico y beta-caroteno y otro grupo placebo. Se comparó los especímenes de histología gástrica basales con los tomados a los 72 meses (6 años). Se valoró el riesgo relativo de: a) no cambio, b) progresión a displasia y c) regresión de la atrofia multifocal y metaplasia intestinal. Como conclusión indi-

can que la cura de la infección por *H. pylori* produjo un marcado y un incremento estadísticamente significativo en los niveles de regresión de las lesiones precursoras de cáncer (25).

DISCUSIÓN

Si bien es cierto la metaplasia intestinal es considerada como una lesión pre-neoplásica, también hay que tener presente que la metaplasia intestinal es un hallazgo que se observa con frecuencia creciente en sujetos normales de edad avanzada que no padecen cáncer gástrico.

Uno de los inconvenientes en poder determinar si la metaplasia intestinal es reversible es el lugar de donde tomar la muestra de biopsia durante la endoscopia. La metaplasia intestinal puede ser reconocible con un endoscopista experimentado, la biopsia debería ser tomada de los sitios que muestren una apariencia típica de placas blanquecinas, parches o decoloración homogénea; de esta manera el diagnóstico de metaplasia intestinal puede darse en el 71,3% (26). Durante la evaluación endoscópica el uso de azul de metileno, con el empleo de endoscopios más poderosos (cromoendoscopia con magnificación) puede resolver éste problema (27).

En un estudio estadístico retrospectivo realizado en nuestro hospital donde se valoró a 500 casos de gastritis crónica por *Helicobacter pylori*, se encontró que 16 (5.2%) pacientes tenían metaplasia intestinal, valor un poco más alto de lo que se podría encontrar en la población en general que es del 4% (21). Se encontró además que 80 (16%) pacientes tenían atrofia; 8 (1.6%) presentaron displasia leve; 5 (1%) pacientes tuvieron al mismo tiempo metaplasia intestinal incompleta, atrofia y displasia leve.

Otro estudio reciente realizado en nuestro hospital de SOLCA "Juan Tanka Marengo" conjuntamente con el Departamento de Microbiología clínica y control de infecciones del Centro Médico Universitario de Ámsterdam – Holanda, se determinó que en el Ecuador el genotipo de *Helicobacter pylori* más frecuente fue el tipo cagA(+), vacA s1b, m1; genotipo que está asociado con cáncer gástrico y úlcera péptica (28).

En nuestro país debido a una insuficiente infraestructura sanitaria de la población, malos hábitos alimenticios, sumado a que el genotipo de *Hp* más frecuente es el tipo Cag-A (+), Vac-A s1b,m1 y quizá a la predisposición genética, hacen del cáncer de estómago una neoplasia muy frecuente. Por lo que se debe diseñar un programa para prevenir o curar la infección en aquellos pacientes con metaplasia intestinal, atrofia multifocal de estómago, realizando un seguimiento a largo plazo de éstos pacientes y determinar si ésta intervención reduce el riesgo de adenocarcinoma gástrico.

Bibliografía

1. Sociedad de Lucha contra el Cáncer (SOLCA). *Registro Nacional de Tumores (RNT)*. Cáncer en Guayaquil. 2000
2. Robles C. *Aspectos epidemiológicos y manifestaciones clínicas del cáncer gástrico*. En: Robles C. *Cáncer gástrico*. 2002;(II):15



3. Jablonska M, Chlumska A. *Genetic factors in the development of gastric precancerous lesions – a role of Helicobacter pylori?* J Physiol Paris 2001;95:477-81
4. Davis GR. *Tumors of The stomach.* In: Sleissenger-Fordtran's. Gastrointestinal and liver disease. 1994;36:787
5. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma.* N Engl J Med. 1991;325:1127-31
6. Correa P. *Is gastric carcinoma an infectious disease?.* N Engl J Med. 1991;395:1170-71
7. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. *A model for gastric cancer epidemiology.* Lancet 1975;2:58-9
8. Go MF. *Gastric cancer – Mechanisms of carcinogenesis.* In: Graham DY. Helicobacter pylori: Progress and Prospects. 1995;31:33-34
9. Uemura et al. *H. pylori infection and Gastric Cancer: A Prospective Endoscopy Study in Japan.* N Engl J Med 2001;345:784-789
10. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori.* Vol. 61. Lyon, France: IARC, 1994
11. El-Omar et al. *Interleukin 1 Polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer.* Nature May 2000;404:398-402
12. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. *Clasificación y valoración de gastritis. El Sistema Sydney actualizado.* Internacional Workshop on Histopathology of Gastritis, Houston Sept. 1994.
13. Grotzinger et al. *The subtleties of intestinal metaplasia.* Gut 2001;49:8
14. You WC, Zhang L, Gail MH et al. *Precancerous lesions in two counties of China with contrasting gastric cancer risk.* Int J Epidemiol 1998;27:945-8
15. Sakaki N, Kozawa H, Egawa N et al. *Ten-year prospective follow-up study on the relationship between Helicobacter pylori infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings.* Aliment Pharmacol Ther 2002;16(Suppl 2):198-203
16. Ohata H, et al. *Progression of chronic atrophic gastritis associated with Helicobacter pylori infection increases risk of gastric cancer.* Int J Cancer. 2004 Mar 10;109(1):138-43
17. Whiting JI, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey Mt, Fielding JW. *The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions.* Gut 2002;50:378-381
18. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. *Effect of Helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer.* Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 1997;6(8):639-642
19. Vázquez Romero M, Boixzeda de Miquel D, Valer Lopez-Fando MP, et al. *Intestinal metaplasia: evolution alters Helicobacter pylori eradication and influence in the success of eradicating therapy.* Rev Esp Enferm Dig. 2003 Nov;95(11):781-4,777-80
20. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. *Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom Helicobacter pylori was eradicated.* Ann Intern Med, March 2001;134(5):380-386
21. Walker M. *Is intestinal metaplasia of the stomach reversible?* Gut 2003;52:1-4
22. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. *Atrophy and intestinal metaplasia on year after cure of H. pylori infection: a prospective, randomized study.* Gastroenterology 2000;119:7-14
23. Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, et al. *Two-to four-year histological follow-up of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication.* J Pathol 1999;188:24-9
24. Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, et al. *Ascorbic acid and intestinal metaplasia in the stomach: a prospective, randomized study.* Aliment Pharmacol Ther 2000Oct;14(10):1303-9
25. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. *Chemoprevention of gastric dysplasia : randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy.* J Natl Cancer Inst. 2000 Dec 6;92(23):1881-8
26. Lin BR, Shun CT, Wang TH, et al. *Endoscopic diagnosis of metaplasia of stomach-accuracy judged by histology.* Hepatogastroenterology 1999;46:162-6
27. Dinnis-Ribeiro M, Lopes C, Da Costa-Pereira A, et al. *A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia.* Journal of Clinical Pathology 2004;57:177-182
28. Debets-Ossenkopp YJ, Reyes G, Mulder J, aan de Stegge BM, Peters Jt, Savelkoul PH, Tanca J, Peña AS, Vandenbroucke-Grauls CM. *Characteristics of clinical Helicobacter pylori strains from Ecuador.* J Antimicrob Chemother 2003 Jan;51:141-5

