

Helicobacter Pilory y su relación con el Cáncer Gástrico

Dra. Apolinaria García Cancino
Profesor Asistente, Universidad de Concepción
Bioquímico
Magister en Tecnología del DNA Recombinante
Magister en Ciencias con mención en Microbiología
Doctor en Ciencias Biológicas
Fono: 56-41-203245/56-41-204118 Fax: 56-41-245975
Dirección: Casilla 160-C, Concepción. Chile
E- mail: apgarcia@ udec.cl

Con la colaboración de:
Dr. Carlos González Correa
Profesor Asociado, Universidad de Concepción
Bioquímico
Magister en Ciencias con mención en Microbiología
Doctor en Ciencias

M. Sc. Fernando Salgado Sánchez
Biólogo
Magister en Ciencias con mención en Microbiología

M. Sc. Fabiola Daroch Mendoza
Biólogo
Magister en Ciencias con mención en Microbiología

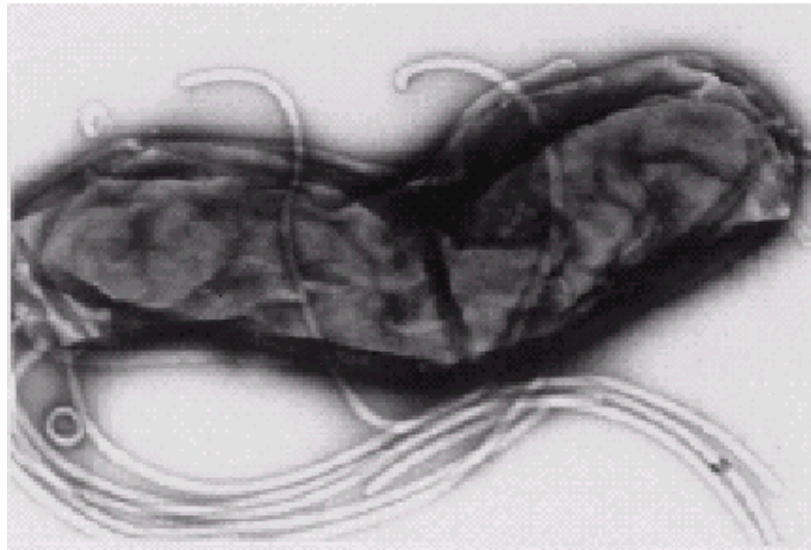
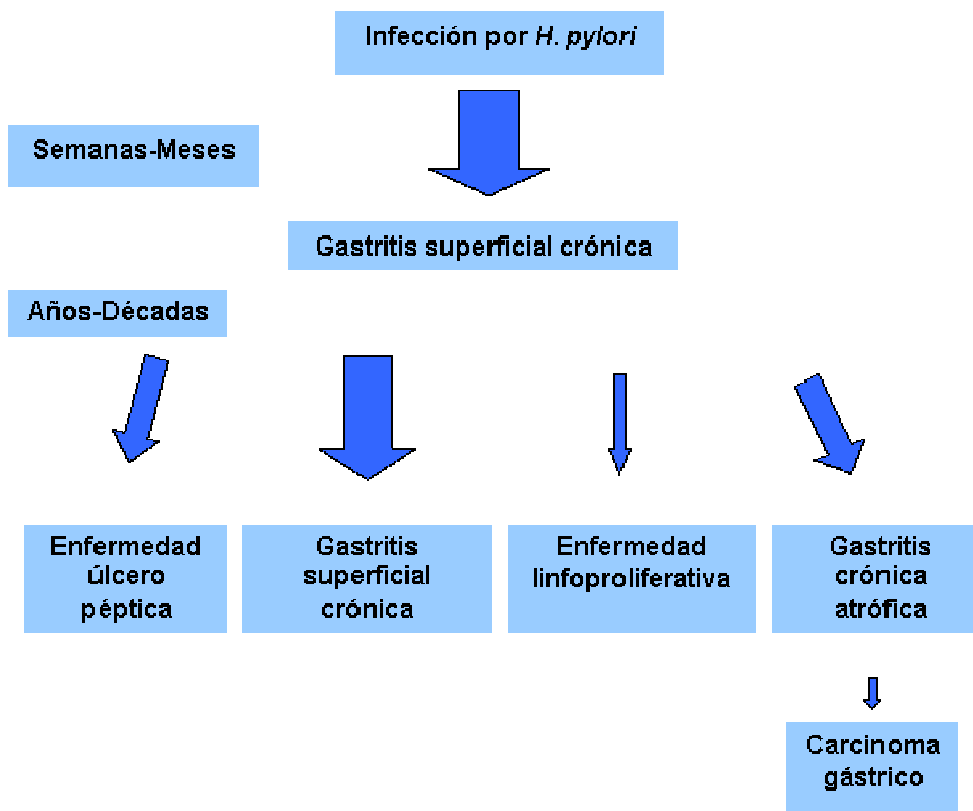


Figura 1. Micrografía electrónica de Helicobacter pylori.
(Appl. Environ. Microb. 64: 4575, 1998).

1. Introducción

1.1. Helicobacter pylori y su relación con las enfermedades gástricas

Las enfermedades infecciosas de etiología bacteriana constituyen una problemática importante en el campo de la salud pública, debido a la aparición de patógenos emergentes como *H. pylori*, microorganismo que está siendo intensamente estudiado por su relación directa con las enfermedades gastroduodenales (Figura 2), las que ocupan un lugar importante en el quehacer médico y científico internacional debido a su alta incidencia. En la década del 40 queda establecida la relación enfermedad ácido péptica y gastritis, estando esta última en asociación directa con el cáncer gástrico. En 1975 Howard Steer informa de la presencia de bacterias en el estómago y su asociación con la gastritis y en 1983, Marshall y Warren cultivan y aíslan por primera vez *H. pylori*. Este hecho lo relaciona directamente con la inflamación del antro del estómago (Blaser, 1992; Hansen y col., 1999). La bacteria produce gastritis a pesar que la infección suele ser asintomática, ya que sólo en la minoría de los casos se produce enfermedad clínicamente significativa, aunque esta minoría sea epidemiológicamente muy relevante debido a los altos índices de infección.



(Blaser. J. Clin. Invest. 94: 4-8, 1994).

Figura 2. Historia natural de la infección por *H. pylori*. Después de semanas o meses desde la adquisición de *H. pylori*, aparece gastritis crónica superficial, la que puede persistir por años. En una minoría de los individuos infectados pueden aparecer manifestaciones de relevancia clínica tales como, úlcera péptica, linfomas o gastritis crónica atrófica que puede llevar a un carcinoma gástrico.



1.2. Epidemiología y transmisión de *Helicobacter pylori*

En la última década ha quedado demostrado que la gastritis y la infección por *H. pylori* presentan un perfil epidemiológico similar, con un incremento de la prevalencia a lo largo de los años. Las investigaciones han establecido que esta bacteria cosmopolita está presente en la mucosa gástrica de casi la mitad de la población mundial y es, junto a la caries dental, la patología infecciosa más común en el ser humano (Dooley y col., 1988).

La frecuencia de la infección muestra una distribución bimodal, existiendo un pequeño grupo de países con prevalencias de 20% y 40%, que corresponde a países desarrollados, y otro grupo de países con prevalencias entre 70% y 90% que corresponde a países en desarrollo (Rollán, 1997). Al respecto, en base a estudios seroepidemiológicos se estableció que en países desarrollados la bacteria afecta de 5 a 10% de los infantes menores de 10 años, 20% de las personas menores de 40 años y a más de la mitad de los mayores de 60 años. En Estados Unidos la predominancia global es de 45%, pero la infección no es muy común en los menores de 15 años (Marshall, 1994).

En países en vías de desarrollo del 50 al 70% de los niños menores de 10 años, y sobre el 80% de la población mayor de 20 años están infectados con *H. pylori*. Según estos datos, en los países desarrollados la predominancia de la infección no sería común en niños, pero progresaría con los años con una tasa aproximada de 0,5% al 1% anual. En cambio, en los países en vías de desarrollo la infección aparece en la niñez y aumenta paulatinamente con la edad, con una tasa de adquisición de alrededor de un 5% al año, entre los 5 y 15 años de edad, para luego disminuir a un 2% por año (Rollán, 1997).

Chile, Dinamarca y China son países donde se ha informado que la bacteria se adquiere antes de los 5 años de edad, con una infección que ocurriría con más lentitud en los años siguientes (Figura 3). En Chile, existen pocos datos estadísticos respecto al tema, aunque se tiene certeza que la prevalencia es alta y que existen diferencias de acuerdo a grupo socioeconómico y edad. Algunos estudios epidemiológicos en Chile indican que aproximadamente un 75% de los adultos mayores de 35 años están infectados, lo que representa una tasa intermedia, en relación a otros países de América Latina, como Brasil, Perú y Bolivia (Malferteiner y col., 1997). Estudios en el Hospital Regional de Antofagasta establecieron que la frecuencia de aislamiento de la bacteria era de 80% en pacientes con úlceras gastroduodenales y de 60% en los pacientes con úlceras gástricas (Jofré y col., 1994). Factores importantes que pueden determinar la infección son la edad, dieta, aspectos genéticos, hipersecreción ácida, estrés, condiciones de vida durante la infancia y nivel socioeconómico, ya que esto se relaciona con hábitos de higiene y alimentación (Klein y col., 1994; Oliveira y col., 1994; Montecucco, 1999). Los seres humanos son la mayor fuente de contagio de *H. pylori*, pero la ruta exacta y la fuente de infección son todavía motivo de controversia. Estudios epidemiológicos sugieren la vía oro-fecal como forma natural de infección ya que la bacteria puede ser aislada desde las heces (Thomas y col., 1992; Gramley y col., 1999). Sin embargo, la vía oral-oral también se considera una ruta alternativa, ya que el microorganismo ha sido encontrado en la saliva y en la placa dental. También se sugiere que pueda ser transmitido por el agua, ya que puede sobrevivir en este ambiente durante varios días (Axon, 1993). También se ha aislado de gatos domésticos lo que indica que estos animales podrían contribuir a hospedar la bacteria; pese a todo, no se sabe el grado de contribución de cada una de estas fuentes de contagio respecto del total de casos.

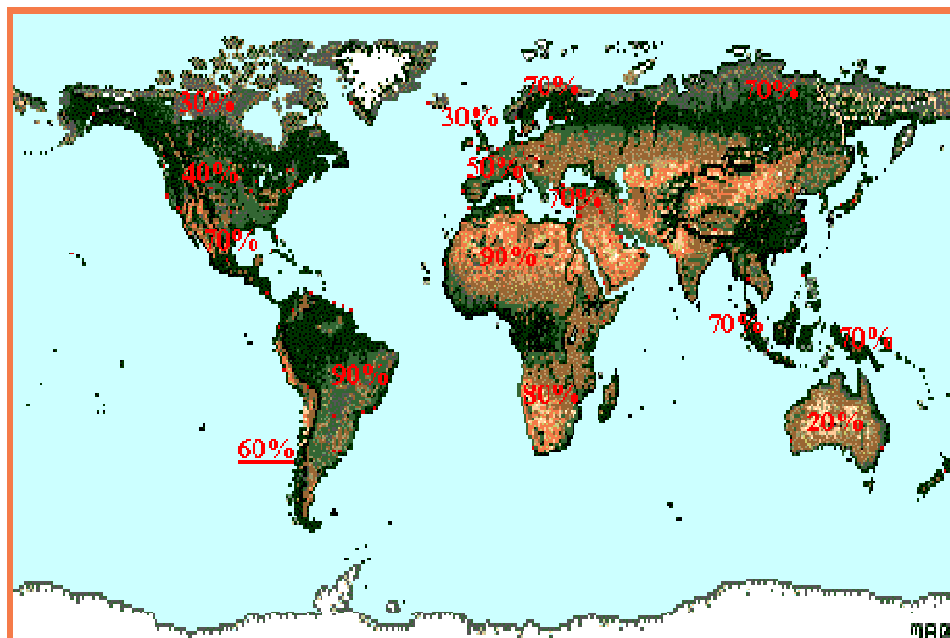


Figura 3. Prevalencia de la infección por *H. pylori* en diferentes zonas geográficas.

2. Carcinogénesis en el epitelio gástrico

Se ha comprobado que muchos agentes físico-químicos presentes en el ambiente incrementan la incidencia de cáncer. Desde la década del 60, las investigaciones en este campo han aumentado enormemente debido a la implementación de técnicas y ensayos biológicos, que han permitido reconocer los potenciales efectos carcinogénicos de estas sustancias y de productos derivados de la actividad industrial.

Estos agentes provocan daño en el genoma, sin embargo el daño es generalmente reparado por sistemas enzimáticos bastante eficientes. Cuando estos sistemas de reparación no actúan adecuadamente, la alteración del ADN puede aumentar, cobrando importancia cuando altera la maquinaria de duplicación de la macromolécula provocando daños que inician complejos eventos celulares que desencadenan el proceso carcinogénico. La enfermedad cancerosa puede entenderse como un tumor que en determinadas condiciones se extiende por todo el cuerpo formando múltiples metástasis (colonias tumorales). Esto comienza a nivel de una sola célula, la que se aparta de las estrictas reglas fisiológicas del tejido del cual forma parte y se divide asincrónicamente hasta formar el tumor, algunas de estas células pueden romper la barrera del tejido invadiendo el resto del organismo. Ciertos factores medioambientales son determinantes en la aparición de estos tumores. Entre estos, los factores dietéticos tienen un rol trascendental ya que se ha señalado que el consumo a largo plazo de elevadas concentraciones de nitratos en alimentos secos, ahumados y salados puede estar relacionado con un mayor riesgo de cáncer gástrico (<biblio>). Al respecto se sabe que la actividad del óxido nítrico, los compuestos N-nitroso (nitrosaminas y nitrosamidas) y la administración simultánea de nitritos y varias aminos y amidas inducen daño al ADN alterando el metabolismo celular (Nagao, M., 1999).

También se ha demostrado que la inducción de efectos tóxicos y carcinogénicos, depende de la



estructura química de estas sustancias y su modo de activación metabólica, cuyo efecto se encuentra asociado a la alteración de importantes macromoléculas celulares como el glicógeno, lo que lleva a producir necrosis en tejidos con alta tasa de replicación celular (Bonfoco y col., 1995). La capacidad mutagénica y carcinogénica de estas sustancias se conoce desde 1937 cuando se informó severo daño hepático en personas que consumían carne de pescado preservada con nitritos y en trabajadores expuestos al DMN (Dimetilnitrosamina). El daño tóxico y carcinogénico fue evaluado también en animales encontrándose las mismas alteraciones orgánicas. Las nitrosaminas se encuentran en las carnes procesadas (salame, cecinas, longanizas), pescados, vegetales y humo de cigarrillo, pero también pueden ser sintetizadas en forma natural a partir de aminas secundarias y terciarias, compuestos derivados del amonio, carbamatos, guanidinas y urea (Sugimura y col., 2000). Además, presentan una alta estabilidad principalmente bajo las condiciones fisiológicas del estómago, lo que favorece su actividad metabólica y sus efectos biológicos adversos incrementados por oxidasas microsomales.

Actualmente hay evidencia suficiente para asegurar que las nitrosaminas pueden ser sintetizadas bajo las condiciones de acidez que prevalecen en el estómago. La evidencia experimental indica que los compuestos N-nitroso son formados en el organismo desde precursores de aminas bioactivas, las que se encuentran en el jugo gástrico de muchos mamíferos, incluido el hombre. El aparato digestivo y urinario son los sitios más importantes de formación de nitritos y nitrosaminas por actividad bacteriana. Varios microorganismos con actividad nitrato-reductasa aislados desde el tracto gastrointestinal, han demostrado formar N-nitrosaminas a partir de aminas y nitrato a pH ácido *in vitro*. Además, se tiene certeza que la dimetilamina hidroc্লórica tratada con nitrato de sodio en solución acuosa y a pH ácido forma nitrosaminas en el estómago. Asociado a esto, los nitritos son absorbidos por el tracto gastrointestinal superior llegando después a la vejiga, la que se considera un sitio importante para la formación de N-nitrosaminas por bacterias (Bonfoco y col., 1995).

El efecto biológico de estos carcinógenos está determinado por la formación de agentes reactivos electrofílicos los que reaccionan con grupos nucleofílicos en las macromoléculas celulares. Esto puede inducir la formación de compuestos N-nitroso (especialmente por nitrosación) situación que puede verse afectada por factores como basicidad de la amina precursora, concentración de sustrato y pH del medio. Algunas sustancias como el tiocianato aumentan la tasa de formación de nitrosaminas, mientras que el ácido ascórbico (vitamina C) inhibe su formación (Blaser y col., 1994). Las nitrosaminas y nitrosamidas reaccionan con los ácidos nucleicos (ADN, ARN) y con las proteínas. Esto ocurre principalmente cuando son descompuestas en intermediarios alquilantes (compuestos alquilnitroso) los que se asocian al ADN en sitios específicos como la posición N-7 de la guanina, N-1, N-3 y N-7 de la adenina y N-3 en la citosina. Además los grupos fosfato también pueden ser atacados por estos intermediarios (Perwez y col., 2000).

El óxido nítrico (ON), es una molécula bioreguladora y de señalización con un importante rol en el proceso de carcinogénesis (Hahm, y col. 1997). La enzima óxido nítrico sintetasa (ONS) cataliza la síntesis de ON en el organismo humano y se le ha encontrado en tejidos como el bronquial, neuronal, endotelial y uterino. Además, se presentan altas tasas de ONS en cáncer mamario y del sistema nervioso central. Por otra parte, la acumulación de nitrotirosina (por actividad de esta enzima) en la mucosa inflamada de pacientes con colitis ulcerosa y en el estómago de pacientes con gastritis asociada a *Helicobacter pylori*, indica que la producción de ON y la formación de peroxinitritos están involucradas en la patogénesis de ambas enfermedades (Hahm y col., 1997).

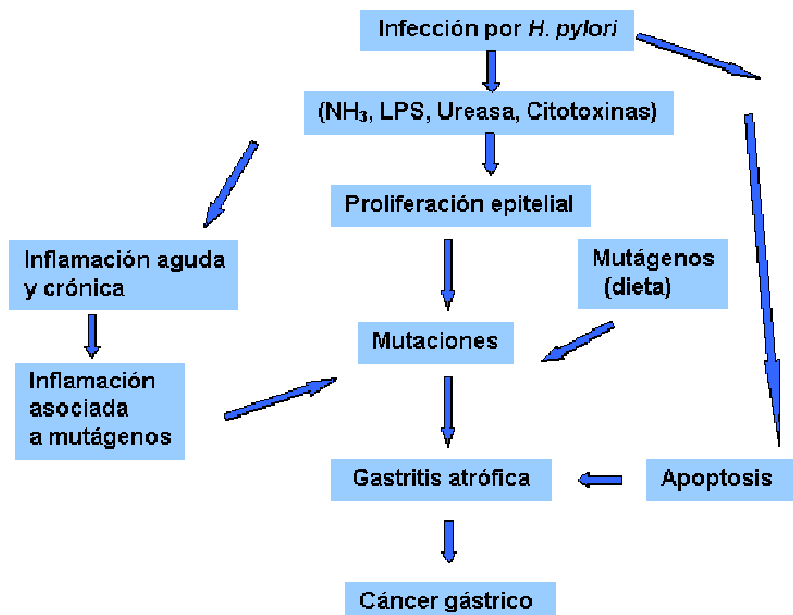


Factores como la inflamación, presencia de citoquinas y baja tensión de oxígeno inducen sinérgicamente la producción de ONS. Los cambios microambientales en las lesiones premalignas y tumorales estimulan la producción de ON favoreciendo el crecimiento tumoral ya que esta sustancia tiene un rol determinante en la vascularización de los tumores. Al parecer, hay una alta correlación entre síntesis aumentada de ONS y frecuencia de mutaciones en cáncer mamario, esofágico, linfóide y gástrico. La inflamación crónica asociada a la infección es una de las mayores causas de carcinogénesis. Los tipos celulares con una alta tasa inductora de ONS asociada a la actividad de los derivados reactivos del oxígeno y del óxido nítrico son responsables de las alteraciones en la estructura genética a través del daño oxidativo en el ADN. El óxido nítrico daña al ADN inhibiendo la reparación del mismo e induce apoptosis ya que actúa como mutágeno a través de la desaminación de la metilcitosina en esta macromolécula (Hahn y col., 1997).

3. Infección por *Helicobacter pylori* y riesgo de cáncer gástrico

La incidencia de cáncer gástrico varía de una región geográfica y de una generación a otra. Japón, Chile e Irlanda presentan altos índices de cáncer gástrico, pero en otros países la incidencia es menor. El tumor más frecuente del estómago es el carcinoma gástrico (Hergueta y col. 1996). Estos carcinomas pueden ser de tipo "difuso-infiltrativo" (relación de sexo H:M 1:1), poco relacionado con *H. pylori* y localizado en el cuerpo del estómago. Acá se altera la estructura glandular y se presentan células aisladas o en pequeños grupos y además, no está asociado a lesiones preneoplásicas. El otro tipo de carcinoma es el "intestinal-expansivo" (relación de sexo H:M 2:1), relacionado con la dieta e infección por *H. pylori* y generalmente, se presenta después de los 60 años de edad. Se localiza en el antro y presenta lesiones preneoplásicas asociadas, asemejándose al cáncer de colon. Acá se conserva la estructura glandular y se observan células de aspecto intestinal (Hergueta y col. 1996).

Según la OMS, *H. pylori* es considerado un carcinógeno de categoría I ya que sería un microorganismo con capacidad carcinogénica comprobada (Hergueta y col., 1996; Delgado y col., 1998), cuya infección es un factor que predispone a la aparición de úlceras gastroduodenales y cáncer gástrico. Esto se ha demostrado por estudios epidemiológicos con anticuerpos anti *H. pylori* en pacientes con úlcera que posteriormente desarrollaron cáncer (Blaser, 1992; Marshal, 1994; Hu y col., 1994). La acción patogénica iniciada por la bacteria se ha consolidado como una condición importante en el posible desarrollo de tumores gástricos, así como de las lesiones preneoplásicas precursoras de los mismos. Sin embargo, quizás este microorganismo no induzca por sí mismo el cáncer gástrico, pero podría influir en la producción de sustancias carcinogénicas o inducir eventos mutagénicos, como la gastritis atrófica superficial (la primera alteración histopatológica crónica asociada a la infección por *H. pylori*) (Fig. 4).



(Hahm. Am. J. Gastroenterol. 92:1853- 1857, 1997).

Figura 4. *Helicobacter pylori* y su relación con el cáncer gástrico. La infección por *H. pylori* es un factor que predispone a la aparición de úlcera gástrica, donde la inflamación inducida por los productos bacterianos que se liberan en el entorno epitelial y fomentada por factores como la dieta, contribuyen a desencadenar eventos mutagénicos sobre el ADN, afectando al epitelio y a las glándulas gástricas, lo que puede llevar a gastritis atrófica y cáncer gástrico.



La colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* corre paralela con el desarrollo de procesos inflamatorios caracterizados por la presencia de elementos leucocitarios en la misma. Simultáneamente, tales células inmunocompetentes sufren procesos de activación que, en el caso de los polimorfonucleares neutrófilos (PMN), dan lugar al incremento del metabolismo oxidativo a fin de combatir el agente bacteriano (Blaser, y col. 1994). Como consecuencia de ello, se induce el funcionamiento de diferentes sistemas enzimáticos como mieloperoxidasa (MPO) o hipoxantina-xantinaoxidasa (HX-XO), que conducen al incremento en la presencia de radicales libres derivados del oxígeno (RLO) como O_2 , H_2O_2 y OH^- . Sin embargo, la falta de selectividad de los RLO hace que sus efectos no se circunscriban sólo a los agentes extraños, sino que sus acciones deletéreas también se extiendan a las células vecinas, dando lugar, no sólo a lesiones estructurales que pueden conducir a la lisis celular, sino también a alteraciones cromosómicas que serían responsables de mutaciones celulares e incluso de transformaciones malignas. De hecho, se ha podido comprobar que la hiperproducción por PMN y macrófagos de derivados nitrosos son responsables de la desaminación de bases de ADN y favorecen la aparición de fenómenos neoplásicos, circunstancia que se observa repetidamente en diferentes procesos infecciosos crónicos (Blaser, y col. 1994).

Sin embargo, el genoma celular dispone de diversos sistemas de defensa que previenen la transformación maligna de la célula. Para ello, se activan distintos genes que tienen la capacidad de corregir las alteraciones cromosómicas inducidas o, si esto no es posible, facilitar la muerte programada de la célula mutada o inhibir su replicación. En este sentido, uno de los principales genes, al que podríamos considerar con efectos preventivos de la transformación neoplásica, sería el gen p53, el cual expresa una proteína capaz de corregir las mutaciones inducibles por el aumento del metabolismo oxidativo, de modo simultáneo con la inhibición de la división celular en fase G1-G2. Evidentemente, en los casos en los que la mutación inducida por el metabolismo oxidativo afectase a p53, se induciría la pérdida de sus acciones preventivas, así como la desaparición de uno de los principales mecanismos de defensa frente a las transformaciones malignas de los que dispone nuestra economía (Nagao, M. 1999). La posible secuencia de eventos que medirían el efecto carcinogénico de *H. pylori* quedaría establecida del siguiente modo: inducción de gastritis crónica, la reacción inmunológica producida durante la misma, que en ocasiones llega a afectar a células glandulares sería responsable de la aparición de focos de gastritis atrófica, el aumento de pH y, consecuentemente, aumenta la producción de nitritos y derivados nitrosos a lo que se sumaría la facilidad de aparición de metaplasia intestinal, y sobre ella se producirían focos de displasia que evolucionaría hacia cáncer gástrico.

La gastritis crónica (especialmente la asociada a infección por *H. pylori*), es una alteración histológica que evoluciona a lo largo de décadas desde un grado superficial (con o sin actividad), hasta formas severas de gastritis atrófica, y está asociada con el cáncer gástrico de tipo intestinal. La OMS ha definido este estado clínico como una condición gástrica precancerosa (anomalía donde las lesiones histopatológicas del cáncer son frecuentemente observadas) la que va asociada a un riesgo elevado de aparición de cáncer (Hergueta y col., 1996). Estas lesiones generalmente aparecen en una "secuencia de eventos carcinogénicos" que se inician con una gastritis crónica avanzada. Esto provoca una reacción inmunológica con potencial daño a las células glandulares lo que lleva a la aparición de focos de gastritis atrófica donde puede presentarse metaplasia intestinal, cuya incidencia se incrementa con la edad y se propone como un importante precursor del cáncer gástrico, ya que sobre la mucosa metaplásica puede desarrollarse displasia epitelial. Las displasias epiteliales son evidenciadas por la presencia de atipias celulares (modificaciones nucleares con pleomorfismo, hiperchromatismo, aumento de la relación núcleo/citoplasma, pérdida de polaridad), anomalías de diferenciación (disminución parcial o total de la secreción mucosa y aumento del número de células indiferenciadas) y desorganización arquitectural de criptas y glándulas. Esta es la única lesión histopatológica que se asocia específicamente con el cáncer gástrico y se clasifica en ligera, moderada y severa (siendo esta última la neoplasia) (Correa y col., 1988; Dixon y col., 1996).



De esta manera el metabolismo oxidativo incrementado por la presencia de PMN, junto con la activación de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (NOSi), darían lugar a la producción de nitrosaminas y peroxinitritos que favorecerían las producción de mutaciones cromosómicas al desaminar el ADN (Perwetz y col. 2000). Las consecuencias de este efecto se verían favorecidas por el tiempo de evolución. En este sentido el consumo de antioxidantes como el alfatocoferol, disminuyen el riesgo de aparición de neoplasias. En sustentación de esta posibilidad, conocemos que, la incidencia de cáncer gástrico es bastante inferior en las poblaciones con alta ingesta de alimentos ricos en antioxidantes, habiéndose llegado a determinar que el bajo consumo de tales alimentos favorece el riesgo carcinogénico de las nitrosaminas (Blaser, y col. 1994).

H. pylori parece estar claramente relacionado con la inducción de cáncer gástrico, fundamentalmente de tipo intestinal, en dicho mecanismo se han implicado una serie de factores, como son:

- 1.- Incremento del metabolismo oxidativo
- 2.- Disminución de antioxidantes en la mucosa gástrica
- 3.- Producción de nitritos, nitratos y nitrosaminas
- 4.- Incremento de la proliferación celular
- 5.- Expresividad de p53

Estudios recientes realizados en pacientes infectados con H. pylori, revelan un elevado incremento en la síntesis de óxido nítrico (ON), siendo esta actividad detectada tanto en el fondo y antro del estómago, en pacientes con úlcera duodenal infectados por tal microorganismo. De esta manera se ha comprobado que la erradicación de H. pylori, permite disminuir aproximadamente 10 veces la producción de óxido nítrico en el epitelio gástrico.

Los elevados niveles de óxido nítrico sintetasa inducible y nitrotirosina en muestras de biopsias gástricas revelan un incremento en la inflamación de la mucosa gástrica y por ende conlleva a la apoptosis celular (Bonfoco, y col. 1995). De esta manera disminuye considerablemente la producción de óxido nítrico en la mucosa gástrica, cuando se produce la erradicación del microorganismo. Por otro lado es importante destacar, que los efectos inflamatorios permanecen en el tiempo después de haber erradicado H. pylori, debido a las fuentes de ON celular y aquellas fuentes externas proporcionada por la dieta. Se ha comprobado que el óxido nítrico posee una actividad directa en la morfología de la bacteria, ya que produce cambios a nivel estructural (formas cocoides) y con ello una alteración en el ciclo de infectividad de H. pylori, logrando formas capaces de resistir el estrés oxidativo, provocando a largo plazo patologías más severas (Anderson, y col. 1997). Esto debido a que se ha encontrado un 83% de formas cocoides en muestras de biopsias gástricas, presentando alteraciones a nivel de la mucosa gástrica tales como: tumores y adenocarcinomas (Cole, y col. 1999).

Estos adenocarcinomas son los tumores gástricos más comunes en el hombre. El de tipo "difuso-infiltrativo" se localiza en el cuerpo del estómago y se presenta alterando la estructura glandular, con células aisladas o en pequeños grupos. Por otra parte, el "intestinal-expansivo" está relacionado con la dieta e infección por H. pylori, se localiza en el antro y presenta lesiones preneoplásicas asemejándose al cáncer de colon (Hergueta y col, 1996). Estas lesiones generalmente aparecen en una "secuencia de eventos carcinogénicos" que se inician con una gastritis crónica avanzada donde se alteran las células glandulares lo que lleva a la aparición de focos de gastritis atrófica, donde puede presentarse metaplasia



intestinal cuya incidencia se incrementa con la edad y se propone como un importante precursor del cáncer gástrico (Delgado, y col. 1998).

La acción patogénica iniciada por *H. pylori* se ha consolidado como una condición de gran importancia en el posible desarrollo de tumores gástricos, así como de las lesiones preneoplásicas precursoras de las mismas (Delgado, y col. 1998). Sin embargo, quizás este microorganismo no induzca por sí mismo el cáncer gástrico, pero puede influir en la producción de sustancias carcinogénicas (derivados N-nitroso) al estimular eventos como la gastritis atrófica superficial, consolidada como la primera alteración histopatológica crónica asociada a la infección por *H. pylori*.

3.1. Factores genéticos asociados a virulencia en *Helicobacter pylori*

Se han descrito varios factores que favorecen la patogenicidad de *H. pylori*, algunos de los cuales son característicos de la especie y otros, de presencia variable. Dos importantes factores de virulencia de presencia variable lo constituyen la citotoxina (VacA) y el antígeno A asociado a la citotoxina (CagA), que son codificadas por los genes *vacA* y *cagA*, respectivamente. El gen *vacA* se encuentra presente en todas las cepas, pero su expresión es variable; mientras que el gen *cagA* es de presencia variable en el genoma, pero siempre se expresa si está presente. Molecularmente, el gen *vacA* presenta dos regiones variables: una a nivel de la secuencia señal (s) y otra, en la región media (m) del gen; para cada una de ellas se han descrito los subtipos 1 y 2. Esta variabilidad genética ha permitido caracterizar las cepas en base al gen *vacA*. Estos dos genes, *vacA* y *cagA*, están siendo estudiados por diversos autores en un intento de lograr establecer qué cepas de *H. pylori* son más patogénicas y si existe asociación entre éstas con las manifestaciones clínicas de la infección. Por ejemplo, las cepas de *H. pylori* con una secuencia señal de *vacA* del tipo s1 se asocian con mayor inflamación gástrica y con enfermedad péptica ulcerosa, mientras que los alelos *vacA* que presentan una región media del tipo m1 se relacionan con un daño epitelial más severo (Pan y col., 1999). También existe evidencia que sugiere que las cepas *cagA*+ son más frecuentes en los pacientes con enfermedad péptica ulcerosa que en aquéllos con dispepsia no ulcerosa.

4. *Helicobacter pylori* y su relación con el linfoma de MALT

La infección por *H. pylori* está asociada también con los linfomas gástricos, tumores que se presentan en baja frecuencia. La localización más frecuente no ganglionar de estos tumores es el estómago, lo que contrasta con el hecho de que normalmente no existe tejido linfoide organizado a este nivel (sólo se ha observado tejido linfoide asociado a mucosa MALT). Este tejido linfoide puede transformarse en determinadas circunstancias en linfoma, constituyendo los denominados linfomas MALT (mucosa-associated lymphoid tissue).

La infección por *H. pylori* es reconocida ampliamente por su importancia en la etiología del linfoma gástrico de MALT de bajo grado, la asociación de la infección por *H. pylori* y este linfoma llega casi a un 90%. También se ha demostrado la remisión histológica y cura del linfoma al erradicar la bacteria (Hergueta y col., 1996).

Roggero y colaboradores informaron la regresión de linfomas gástricos de células B de alto grado después de la erradicación de *H. pylori*. Ellos administraron una terapia anti-*H. pylori* a 4 pacientes con esta patología (etapa I). La regresión histológica fue evidente en la primera endoscopia (40-70 días después del tratamiento para *H. pylori*). Todos los pacientes estaban libre de linfoma a los 16 meses post tratamiento. Estos investigadores concluyen que el manejo de la infección por *H. pylori* parece importante, al menos en algunos linfomas de alto grado. Sin embargo, ellos también enfatizan que hasta

el momento, los datos son insuficientes para recomendar sólo el tratamiento antibiótico como el tratamiento adecuado para el linfoma gástrico de alto grado.

5. Bibliografía

- Anderson, A., Elliot, D., and Lansow, M. 1997. Coccoid and spiral *Helicobacter pylori* differs in they abilities to adherence to gastric epithelial cells and induced inteleukin-8. *Infect. Immun.* 65: 843-846.
- Axon, A. 1993. *Helicobacter pylori* infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 32: 61-68.
- Blaser, M. 1992. Hypothesis on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori* - induced infammation. *Gastroenterol.* 102: 720-727.
- Blaser, y col. 1994. Parasitism by the slow bacteria *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. *J. Clin. Invest.* 94: 4-8.
- Bonfoco, E., Krainc, D., Nicotera, P., and Lipton, S. 1995. Apoptosis and necrosis: Two distinct events induced, respectively, by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate or nitric oxide/superoxide in cortical cell cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92: 7162-7166.
- Cole, S., and Guiney, G. 1999. Effect of nitric oxide on *Helicobacter pylori* morphology. *J. Infect. Dis.* 180: 1713-1717.
- Delgado, P., Bellido, D., Solís, R., and Gutierrez, J. 1998. *Helicobacter pylori* y neoplasias gástricas. Grupo Andaluz para el estudio de la enfermedad ácido péctica.
- Dooley, C., Fitzgibbons, P., Cohen, H., Appleman, M., Pérez-Pérez, G., and Blaser, M. 1988. Prevalence and distribution of *Campylobacter pylori* in an asymptomatic population. *Gastroenterol.* 102: 720-727.
- Gramley, W., Asghar, A., Frierson, H., and Powell, S. 1999. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in fecal samples from infected individuals. *J. Clin. Microbiol.* 37(7): 2236-2240.
- Hahm, K., Lee, J., and Choi. 1997. Possibility of chemoprevention by the eradication oh *Helicobacter pylori*: Oxidative DNA damage and apoptosis in infection. *AM.J. Gastroenterol.* 92: 1853-1857.
- Hansen, P., Go, M., Varming, K., Andersen, L., Genta, R., Graham, D., and Nielsen, H. 1999. Proinfammatory activation of neutrophils and monocytes by *Helicobacter pylori* in patients with different clinical presentations. *Infect. Immun.* 67: 3171-3174.
- Hergueta, P., Delgado, J., Sáenz, R., y Herrerías, J. 1996. *Helicobacter pylori* y neoplasias gástricas. (GAEEAP), 1: 1.10.
- Jofré, M., Cornejo, N., Cortés, M., Muñoz, I., Pérez, E., Rodríguez, J., Herrera, N., y Silva, J. 1994. Frecuencia de *Helicobacter pylori* en muestras de biopsias gástricas obtenidas del Hospital Regional de Antofagasta. *Anal. Microbiol.* 2: 1-3.
- Klein, P., Gilman, R., Barau, R., Díaz, F., Smith, E., and Graham, D., 1994. The epidemiology of *Helicobacter pylori* in Peruvian children between 6 and 30 months of age. *Am. J. Gastroenterol.* 89: 2196-2199.
- Malfertheiner, P., Megraud, F., and Michetti, P. 1997. The year in *Helicobacter pylori*. *Curr. Op. in Gastroenterol.* 13 (suppl. 1).
- Marshall, B. 1994. *Helicobacter pylori*. *Am. J. Gastroenterol.* 89: 116-127.
- Montecucco, C., Papini, E., De Bernard, M., and Zoratti, M. 1999. Molecular and cellular activities of *Helicobacter pylori* pathogenic factors. *FEBS Letters.* 452: 16-21.
- Nagao, M. 1999. A new approach to risk estimation of food-borne carcinogens-heterocyclic amines-based on molecular information. *Mut. Res.* 431:3-12.
- Perwetz Hussain, S. and Harris, C. 2000. Molecular epidemiolgy and carcinogenesis: endogenous and exogenous carcinogens. *Mut. Res.* 462: 311-322-
- Rollán, A. 1997. Erradicación de *Helicobacter pylori* en países en desarrollo. *Rev. Med. Chile.* 125: 939-949.
- Roggero E, De Boni M, Barbazza R, et al. Regression of high grade B-cell gastric lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 1999;45:(suppl. V). Program and abstracts of the 7th United European Gastroenterology Week; November 13-17, 1999; Rome, Italy. Abstract 24, 29.06.



- Thomas, J., Gibson, G., Darboe, M., Dale, A., and Weaver, L. 1992. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *The Lancet*. 340: 1194-1195.
- Sugimura, T., Nagao, M., and Wakabayashi, K . 2000. How we should deal with unavoidable exposure of man to environmental mutagens: Cooked food mutagen discovery, facts and lessons for cancer prevention. *Mut. Res.* 447: 15-25.