



*Efectos producidos en la infección crónica por Helicobacter pylori en el microbioma y la aparición del cáncer gástrico*

*Effects produced by chronic Helicobacter pylori infection on the microbiome and the appearance of gastric cancer*

*Efeitos produzidos pela infecção crônica por Helicobacter pylori no microbioma e no aparecimento do câncer gástrico*

Carla Crisley Cañafe-Carpio <sup>I</sup>

[carlacrisley15@gmail.com](mailto:carlacrisley15@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0005-7181-4284>

Nahín Sebastian Pedrera-Quezada <sup>II</sup>

[nahins@gmail.com](mailto:nahins@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0009-6002-8463>

Edward Saul Saraguro-Calberto <sup>III</sup>

[edwards@gmail.com](mailto:edwards@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0004-0227-1389>

Santiago Alfonso Asanza-Vega <sup>IV</sup>

[santiagooa@gmail.com](mailto:santiagooa@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-6723-0180>

Victor Euclides Briones-Morales <sup>V</sup>

[victore@gmail.com](mailto:victore@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0007-7808-8726>

**Correspondencia:** [carlacrisley15@gmail.com](mailto:carlacrisley15@gmail.com)

Ciencias de la Salud  
Artículo de Investigación

\* **Recibido:** 29 de julio de 2024 \* **Aceptado:** 12 de agosto de 2024 \* **Publicado:** 06 de septiembre de 2024

- I. Estudiante de Medicina, Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- II. Estudiante de Medicina, Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- III. Estudiante de Medicina, Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- IV. Estudiante de Medicina, Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.
- V. Esp. PhD(C). Médico Neumólogo, Docente de Medicina, Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador.

## Resumen

**Introducción:** El cáncer gástrico es una proliferación descontrolada de células mutadas en la pared gástrica, siendo el quinto cáncer con mayor incidencia y el cuarto en mortalidad. En 2020, se estimaron 770,000 muertes anuales relacionadas. En Latinoamérica, la infección por *H. pylori* causa disbiosis del microbioma gástrico, disminuyendo la diversidad microbiana y contribuyendo a condiciones preneoplásicas y neoplásicas.

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es revisar la relación entre las alteraciones del microbioma inducidas por la infección crónica por *Helicobacter pylori* y el desarrollo del cáncer gástrico.

**Metodología:** El estudio se basa en un enfoque cualitativo, no experimental y descriptivo. Se utilizaron términos específicos para buscar artículos en PubMed, aplicando filtros para ensayos clínicos y revisiones recientes. De 105 artículos iniciales, se seleccionaron 27 relevantes para el estudio.

**Resultados:** La infección crónica por *H. pylori* provoca gastritis crónica, que puede progresar a gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y, finalmente, adenocarcinoma gástrico. Este proceso, conocido como la cascada de Correa, destaca el papel crucial de *H. pylori* en la carcinogénesis gástrica. La disbiosis microbiana crea un entorno proinflamatorio y genotóxico en la mucosa gástrica, favoreciendo la progresión hacia el cáncer. *H. pylori* desempeña un papel esencial en el desarrollo del cáncer gástrico a través de la alteración del microbioma gástrico y la inducción de una cascada de cambios histológicos.

**Conclusiones:** Comprender estos mecanismos puede mejorar los métodos diagnósticos y las estrategias de tratamiento, incluyendo enfoques no farmacológicos como la modificación de la dieta para restaurar el equilibrio microbiano normal.

**Palabras Claves:** *Helicobacter pylori*; Stomach Neoplasm; Microbiota.

## Abstract

**Introduction:** Gastric cancer is an uncontrolled proliferation of mutated cells in the gastric wall, being the fifth cancer with the highest incidence and the fourth in mortality. In 2020, there were an estimated 770,000 related deaths annually. In Latin America, *H. pylori* infection causes dysbiosis of the gastric microbiome, decreasing microbial diversity and contributing to preneoplastic and neoplastic conditions.

**Objective:** The objective of this study is to review the relationship between microbiome alterations induced by chronic *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer.

**Methodology:** The study is based on a qualitative, non-experimental and descriptive approach. Specific terms were used to search for articles in PubMed, applying filters for clinical trials and recent reviews. Of 105 initial articles, 27 relevant for the study were selected.

**Results:** Chronic *H. pylori* infection causes chronic gastritis, which can progress to atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia and, finally, gastric adenocarcinoma. This process, known as the Correa cascade, highlights the crucial role of *H. pylori* in gastric carcinogenesis. Microbial dysbiosis creates a pro-inflammatory and genotoxic environment in the gastric mucosa, favoring progression towards cancer. *H. pylori* plays an essential role in the development of gastric cancer through alteration of the gastric microbiome and induction of a cascade of histological changes.

**Conclusions:** Understanding these mechanisms can improve diagnostic methods and treatment strategies, including non-pharmacological approaches such as dietary modification to restore normal microbial balance.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*; Stomach Neoplasm; Microbiota.

## Resumo

**Introdução:** O câncer gástrico é uma proliferação descontrolada de células mutadas na parede gástrica, sendo o quinto câncer com maior incidência e o quarto em mortalidade. Em 2020, ocorreram cerca de 770.000 mortes relacionadas anualmente. Na América Latina, a infecção por *H. pylori* causa disbiose do microbioma gástrico, diminuindo a diversidade microbiana e contribuindo para condições pré-neoplásicas e neoplásicas.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é revisar a relação entre alterações do microbioma induzidas pela infecção crônica por *Helicobacter pylori* e o desenvolvimento de câncer gástrico.

**Metodologia:** O estudo baseia-se numa abordagem qualitativa, não experimental e descritiva. Termos específicos foram utilizados para busca de artigos no PubMed, aplicando filtros para ensaios clínicos e revisões recentes. Dos 105 artigos iniciais, foram selecionados 27 relevantes para o estudo.

**Resultados:** A infecção crônica por *H. pylori* causa gastrite crônica, que pode evoluir para gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia e, por fim, adenocarcinoma gástrico. Este processo, conhecido como cascata de Correa, destaca o papel crucial do *H. pylori* na carcinogênese gástrica.

A disbiose microbiana crea un ambiente pró-inflamatório e genotóxico na mucosa gástrica, favorecendo a progressão para o câncer. *H. pylori* desempenha um papel essencial no desenvolvimento do câncer gástrico através da alteração do microbioma gástrico e da indução de uma cascata de alterações histológicas.

**Conclusões:** A compreensão desses mecanismos pode melhorar os métodos diagnósticos e as estratégias de tratamento, incluindo abordagens não farmacológicas, como a modificação da dieta para restaurar o equilíbrio microbiano normal.

**Palavras-chave:** *Helicobacter pylori*; Neoplasia Estômago; Microbiota.

## Introducción

*Helicobacter pylori* es una de las principales causas de cáncer gástrico porque puede provocar una cadena de cambios dañinos en el revestimiento del estómago, conocida como la denominada cascada de Correa a la secuencia o progresión fisiopatológica desde la gastritis aguda hasta adenocarcinoma gástrico.<sup>4</sup> La infección crónica por *H. pylori* provoca inicialmente gastritis crónica, que puede progresar a gastritis atrófica, donde se pierde tejido glandular. Esta atrofia puede llevar a la metaplasia intestinal, un cambio adaptativo del epitelio gástrico al intestinal. Posteriormente, puede surgir displasia, caracterizada por alteraciones precancerosas en las células. Finalmente, la displasia puede evolucionar a carcinoma gástrico. Este proceso secuencial de cambios histológicos subraya por qué *H. pylori* es un factor de riesgo significativo en la carcinogénesis gástrica.<sup>4</sup>

A pesar de los estudios actuales, existe una parte de toda esta fisiopatología que es objeto de estudio reciente, las alteraciones en el microbioma y cómo se relacionan con el cáncer gástrico. A la fecha, se han planteado múltiples teorías sobre la inflamación crónica relacionada a HP y sus mecanismos para alterar el ambiente microbiano gástrico, algunos implican un cambio en el ambiente el cual deriva en una disminución de bacterias protectoras y un aumento de bacterias comensales.

Por los hechos expuestos, el presente artículo de revisión bibliográfica se plantea la siguiente pregunta: ¿Qué relación tienen los efectos producidos por *Helicobacter pylori* en el microbioma y la aparición del cáncer gástrico?

El estudio en esa zona permitirá implementar nuevos horizontes en métodos diagnósticos, como la identificación de perfiles microbianos que se relacionen directamente con estadio en la cascada de carcinogénesis gástrica; además en aspectos como el tratamiento, se podrían implementar

estrategias no farmacológicas como una dieta individualizada que permita mejorar los niveles de bacterias pertenecientes al microbioma normal y reducir el ambiente patológico interno.

## **Objetivo**

Revisar la relación entre las alteraciones del microbioma inducidas por la en la infección crónica por *Helicobacter pylori* y el desarrollo del cáncer gástrico.

## **Materiales y Método**

El presente trabajo investigativo se sustenta en el paradigma positivista con un enfoque cualitativo, de tipo básico con un diseño no experimental, con una modalidad descriptiva sobre los efectos de *Helicobacter pylori* en el microbiota y su relación con el cáncer gástrico.

La formulación del título y objetivos de la investigación se realizó siguiendo los lineamientos de modelos DQP/CEA/EDREPA. Para la definición de las palabras claves se empleó la búsqueda de términos en las listas Tesauro dentro del descriptor MeSH de National Library of Medicine, el cual presenta conexión directa con la base de datos PubMed, facilitando la búsqueda de información.

Para la búsqueda de información se utilizaron los términos: “*Helicobacter pylori*” AND “Stomach Neoplasm” AND “Microbiota” colocados en las bases de datos PubMed, además se aplicaron filtros para obtener ensayos clínicos, artículos de meta-análisis y artículos de revisiones de casos con una antigüedad de máximo 5 años de publicación, incluidos en revistas indexadas o en guías de instituciones nacionales e internacionales.

Con la búsqueda en las bases de datos, al inicio se identificaron 105 artículos sin aplicar filtros de criterios de inclusión; con esto se logró una recolección de 46 artículos, de los cuales fueron seleccionados 27 artículos considerados de importancia y relevancia para el objetivo del estudio.

## **Criterios de inclusión**

- Revisiones bibliográficas
- Artículo de revisiones sistemáticas
- Artículos con antigüedad máxima de 5 años
- Artículos con textos de libre acceso
- Idiomas: inglés y español

## Criterios de exclusión

- Artículos de opinión
- Estudios que nos posean una metodología organizada
- Estudios que no hayan tomado muestras en pacientes con cáncer gástrico

## Marco conceptual

### **Helicobacter pylori**

El descubrimiento de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) constituyó un hito significativo en la medicina moderna, desmantelando un dogma establecido sobre la esterilidad del estómago humano. Durante mucho tiempo, se creyó que el ambiente ácido del estómago impedía la supervivencia de cualquier microorganismo. Sin embargo, esto cambió en 1979, cuando el médico australiano el Dr. Warren, un patólogo del Hospital Royal Perth en Australia, identificó bacterias en estrecho contacto con el epitelio gástrico en biopsias de pacientes con gastritis crónica.<sup>5,6</sup>

La resistencia inicial de la comunidad médica a aceptar estos hallazgos fue considerable, debido en parte a la creencia en la esterilidad gástrica y a la falta de métodos eficaces para cultivar estas bacterias. No obstante Warren encontró un aliado en Barry Marshall. Juntos, llevaron a cabo investigaciones que demostraron no solo la presencia de bacterias en el estómago, sino su implicación en la gastritis y las úlceras pépticas. Este descubrimiento se consolidó en 1982 cuando Marshall, mediante experimentos con cultivos y estudios clínicos, proporcionó evidencias convincentes de la relación entre *H. pylori* y la inflamación gástrica.<sup>5,6</sup>

Esta bacteria se caracteriza por su morfología espiral, aunque puede adoptar una forma cocoide en cultivos con condiciones adversas. Sus dimensiones varían entre los 0.5 a 1.0 micrómetros de ancho y aproximadamente 3 de largo.<sup>7</sup> Presenta de 2 a 6 flagelos unipolares, lo que le confiere movilidad. El *H. Pylori* crece óptimamente a 37 °C en condiciones de microaerófilo, requiriendo medios suplementados con suero o sangre entre el 5% y el 10%.<sup>7</sup> *H. pylori* es quimiorganotrofo, con un metabolismo respiratorio, y forma colonias pequeñas, grisáceas y brillantes de aproximadamente 1 mm de diámetro en medios de cultivo.<sup>7</sup>



## Patogenicidad y Mecanismos de Infección

**Citotoxina asociada a la proteína A (CagA):** Inoculada directamente a las células del epitelio gástrico. Una vez dentro de ellas, altera diversas vías de señalización celular, promoviendo la inflamación. Las cepas de *H. pylori* que expresan CagA están fuertemente asociadas con enfermedades más graves, como el adenocarcinoma gástrico.<sup>7</sup>

**Citotoxina vacuolizante (VacA):** Toxina formadora de vacuolas secretada por *H. pylori* y capaz de modular la respuesta inmunológica. Esta toxina también contribuye a la colonización bacteriana, al interferir en la respuesta inmunitaria. Las variaciones en la estructura genética de VacA influyen en su capacidad patogénica y en la severidad de las enfermedades asociadas.<sup>7</sup>

**Gen promotor de úlcera duodenal (dupA):** DupA se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar úlceras duodenales y gastritis.<sup>7</sup> Aunque su papel exacto en la patogenicidad de *H. pylori* es objeto de debate debido a resultados contradictorios en diferentes estudios, se considera un factor importante en la virulencia de ciertas cepas bacterianas.<sup>7</sup>

**Proteasa de alta temperatura requerida A (HtrA):** Proteasa que contribuye a que el *H. pylori* pueda adaptarse a condiciones estresantes del ambiente gástrico. Además, HtrA degrada proteínas clave del huésped, como la E-cadherina, permitiendo la bacteriana causar daño a la barrera epitelial gástrica.<sup>7</sup>

La adhesión de *H. pylori* al epitelio gástrico es un proceso complejo mediado por diversas adhesinas bacterianas. Entre las más estudiadas se encuentran BabA y SabA, que se unen a los antígenos de los grupos sanguíneos Lewis b y sialil-Lewis x, respectivamente. Una vez adherida la bacteria secreta ureasa, que neutraliza el ácido gástrico convirtiendo la urea en amoníaco, creando un microambiente menos ácido y más favorable para su supervivencia.<sup>8,9</sup>

Además, *H. pylori* produce proteínas de choque térmico y otras proteínas adaptativas que le permiten resistir las condiciones de estrés del ambiente gástrico. Estas estrategias combinadas de adhesión y adaptación aseguran que pueda mantener una infección crónica, contribuyendo a la progresión de enfermedades gástricas crónicas.<sup>8,9</sup>

Uno de los métodos más significativos del *H. Pylori* para garantizar la evasión de la respuesta inmune es la modulación de la respuesta inmune natural y adquirida del huésped.<sup>10,11</sup> A su vez el lipopolisacárido (LPS) presenta una baja actividad endotóxica, lo que disminuye la activación del sistema inmunológico y ayuda a la bacteria a pasar desapercibida.<sup>10,11</sup>

## Microbiota Gastrointestinal

- **Composición y funciones:**
- **Principales grupos bacterianos presentes**

**Firmicutes:** Poseen una gran capacidad de fermentar carbohidratos complejos y fibra dietética, produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC)<sup>12</sup>, los mismos tienen efectos beneficiosos en la salud metabólica.<sup>12</sup>

**Bacteroidetes:** Especialistas en la degradación de polisacáridos no digeribles y en la producción de metabolitos como el acetato, propionato y butirato.<sup>12</sup> Tienen efectos antiinflamatorios y ayudan a mantener la integridad de la barrera intestinal.<sup>12</sup>

**Actinobacteria:** Beneficiosas para la salud intestinal debido a su papel en la digestión de la fibra dietética, la producción de vitaminas del complejo B y la competencia por nutrientes con patógenos potenciales.<sup>12</sup>

**Proteobacteria:** Aunque algunas especies pueden ser patógenas, muchas proteobacterias son comensales importantes en el intestino, ayudando en la síntesis de vitaminas y en la competencia por recursos con otros microorganismos.<sup>12</sup>

## Funciones en la salud digestiva y sistémica

- Digestión de Nutrientes<sup>12</sup>
- Modulación del Sistema Inmunitario<sup>12</sup>
- Producción de Vitaminas y Metabolitos Bioactivos<sup>12</sup>
- Interacciones con el Sistema Nervioso y Metabólico<sup>12</sup>

## Factores que influyen en la composición del microbiota

- **Medicamentos (antibióticos, probióticos)**

Los medicamentos como los antibióticos pueden alterar significativamente la composición y función del microbiota intestinal al eliminar tanto bacterias patógenas como beneficiosas. Esta disrupción puede incrementar el riesgo de efectos adversos como la diarrea asociada a antibióticos y predisponer a infecciones oportunistas. Por otro lado, los probióticos, que son microorganismos vivos beneficiosos, pueden ayudar a restaurar el equilibrio microbiano y mejorar la salud intestinal.<sup>12</sup>



- **Factores genéticos y ambientales**

Los factores genéticos pueden influir en la composición inicial del microbiota de una persona, determinando qué tipos de bacterias predominan y cómo responden a cambios ambientales y dietéticos a lo largo de la vida.<sup>13</sup> Por otro lado, el ambiente juega un papel crucial en la modulación continua del microbiota. Factores como la dieta, el estilo de vida, el uso de medicamentos (como antibióticos), el estrés y la exposición a microorganismos ambientales pueden alterar la diversidad y la función del microbiota intestinal.<sup>13</sup>

## **Resultados**

### **Cambios en la diversidad y composición bacteriana**

La presencia de *H. pylori* en el ambiente gástrico actúa como un agente perturbador, alterando el delicado equilibrio de la comunidad microbiana residente. Los estudios recientes han revelado patrones consistentes de cambio en la diversidad y composición bacteriana:

#### **a) Alteraciones en la abundancia relativa de phyla bacterianos:**

Existe un aumento considerable en la proporción de Proteobacteria, phylum al que pertenece *H. pylori*. Simultáneamente, se registra una disminución en la abundancia relativa de otros phyla importantes, como Firmicutes, Actinobacteria y Bacteroidetes.

#### **b) Cambios en géneros bacterianos específicos:**

Algunos estudios han reportado una reducción en la abundancia de géneros como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, conocidos por sus propiedades probióticas. Por otro lado, se documentó la presencia de géneros potencialmente patógenos.<sup>14,15</sup>

#### **c) Formación de nichos microbianos únicos:**

*H. pylori* puede crear microambientes específicos en la mucosa gástrica, favoreciendo el crecimiento de ciertas especies bacterianas adaptadas a estas condiciones particulares.

### **Impacto en las funciones inmunológicas y metabólicas**

#### **a) Alteraciones metabólicas:**

- Modificación en la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC)<sup>14,15</sup>: La disminución de bacterias productoras de AGCC puede reducir la disponibilidad de estos compuestos importantes para la salud de la mucosa gástrica y la regulación inmunológica.<sup>14,15</sup>

- Cambios en el metabolismo del nitrógeno: *H. pylori* y los cambios asociados en el microbiota pueden alterar el ciclo del nitrógeno en el estómago, potencialmente influyendo en la producción de compuestos N-nitrosos.<sup>14,15</sup>
- Alteraciones en la degradación de carbohidratos complejos: Los cambios en la composición bacteriana pueden afectar la capacidad del microbioma para metabolizar ciertos carbohidratos, influyendo en la disponibilidad de nutrientes para el huésped.<sup>14,15</sup>

#### **b) Modulación de la respuesta inmune:**

- Estimulación crónica del sistema inmune: La presencia persistente de *H. pylori* y los cambios en el microbiota pueden mantener una inflamación crónica de bajo grado en la mucosa gástrica.<sup>14,15</sup>
- Alteración en la producción de citocinas: Puede dar lugar a una descompensación en la producción de citocinas pro y antiinflamatorias, lo que puede influir en la progresión de enfermedades gástricas.<sup>14,15</sup>
- Modificación de la barrera mucosa: Los cambios en el microbiota pueden afectar la integridad de la barrera mucosa gástrica, alterando su función protectora y la interacción con el sistema inmune.<sup>14,15</sup>

### **Relación entre la disbiosis del microbiota y la progresión a gastritis crónica**

La intrincada relación entre el microbiota gástrica y *Helicobacter pylori* en la patogénesis de la gastritis crónica ha emergido como un fascinante campo de estudio en la gastroenterología moderna. La colonización por *H. pylori* no solo altera el ambiente gástrico de manera directa, sino que también estimula cambios considerables en la diversidad y composición del microbiota residente, un fenómeno conocido como disbiosis.<sup>16,17</sup>

En condiciones normales, el estómago alberga una comunidad microbiana diversa que contribuye a la homeostasis del órgano. Sin embargo, la introducción de *H. pylori* en este ecosistema desencadena una cascada de eventos que perturban este delicado equilibrio. Inicialmente, *H. pylori* domina el nicho ecológico gástrico, reduciendo la abundancia y diversidad de otras especies bacterianas.<sup>16,17</sup>

A medida que la infección por *H. pylori* persiste, se observa una transición gradual en la composición del microbiota. Estudios recientes han revelado un aumento en la abundancia relativa

de Proteobacteria, particularmente del género *Proteus*, acompañado de una disminución en Bacteroidetes. Este cambio en la proporción de filos bacterianos se correlaciona estrechamente con la progresión de la gastritis aguda a crónica.<sup>16,17</sup>

La disbiosis inducida por *H. pylori* no solo altera la composición taxonómica del microbiota, sino que también modifica sus capacidades funcionales. Se han identificado cambios en numerosas vías metabólicas y funcionales, evidenciados por alteraciones en más de 200 características funcionales. Estas modificaciones funcionales pueden ayudar a la formación de un medio proinflamatorio y potencialmente procarcinogénico en la mucosa gástrica.<sup>16,17</sup>

Un aspecto particularmente intrigante es la relación entre la disbiosis y la gastritis no atrófica. En este contexto, la alteración del microbiota parece preceder y posiblemente contribuir a los cambios histológicos característicos de la gastritis crónica. La pérdida de diversidad microbiana y el aumento de especies potencialmente patógenas pueden exacerbar la inflamación crónica, perpetuando un ciclo de daño tisular y alteración de la función gástrica.<sup>16,17</sup>

Además, la disbiosis asociada a *H. pylori* parece seguir un modelo "conductor-pasajero". En este modelo, *H. pylori* actúa inicialmente como el "conductor", induciendo cambios en el ambiente gástrico que favorecen la colonización por otras especies bacterianas "pasajeras". Conforme avanza la patología hacia la gastritis crónica, se observa un enriquecimiento de bacterias comensales orales e intestinales, como *Streptococcus*, *Veillonella* y *Prevotella*, mientras que la abundancia relativa de *H. pylori* tiende a disminuir.<sup>16,17</sup>

### **Impacto del microbiota en la formación de úlceras pépticas**

El papel del microbiota en la patogénesis de las úlceras pépticas ha emergido como un área de creciente interés en la gastroenterología moderna. Tradicionalmente, la formación de úlceras pépticas se ha atribuido principalmente a la infección por *H. pylori* y al uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).<sup>18</sup> Sin embargo, investigaciones recientes han descubierto que la interacción entre el microbiota gástrico y estos factores desempeñan un papel importante en el desarrollo y progresión de las úlceras pépticas.<sup>18</sup>

La colonización por *H. pylori* altera significativamente este equilibrio microbiano. *H. pylori* no solo compete directamente con otros microorganismos, sino que también modifica el ambiente gástrico de manera que favorece la proliferación de ciertas especies bacterianas mientras suprime otras. Esta disbiosis inducida por *H. pylori* puede exacerbar la inflamación de la mucosa y

comprometer los mecanismos de defensa naturales del estómago, facilitando así la formación de úlceras.<sup>18</sup>

Un estudio reciente utilizando técnicas de secuenciación de próxima generación reveló un aumento en la abundancia relativa de Proteobacteria y una disminución en Bacteroidetes en pacientes con úlceras pépticas.<sup>18</sup> Estos cambios en la composición microbiana se asociaron con alteraciones en vías metabólicas clave, incluyendo el metabolismo de ácidos grasos y la biosíntesis de peptidoglicanos, lo que podría contribuir a la patogénesis de las úlceras.<sup>18</sup>

### **Conexión entre el microbiota alterado y el riesgo de cáncer gástrico**

En condiciones normales, esta comunidad microbiana mantiene un delicado equilibrio que contribuye a la homeostasis gástrica. Sin embargo, diversos factores, siendo la infección por *H. pylori* el más notorio, pueden alterar significativamente este equilibrio, conduciendo a un estado de disbiosis.<sup>19-21</sup>

La disbiosis gástrica asociada al cáncer gástrico se caracteriza por cambios significativos en la diversidad y composición del microbiota. Estudios recientes utilizando técnicas de secuenciación de alto rendimiento han revelado patrones distintivos de alteración microbiana en pacientes con cáncer gástrico. Se ha observado un aumento en la abundancia relativa de ciertos filos bacterianos, como Proteobacteria, Firmicutes y Actinobacteria, acompañado de una disminución en Bacteroidetes. A nivel de género, se ha reportado un enriquecimiento de bacterias potencialmente patógenas como *Peptostreptococcus*, *Streptococcus* y *Fusobacterium*, mientras que géneros considerados beneficiosos, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, tienden a disminuir.<sup>19-21</sup>

Los mecanismos propuestos a través de los cuales el microbiota alterado contribuye a la carcinogénesis son múltiples y complejos:

- 1. Inflamación crónica:** Un desequilibrio ecológico en el estómago puede mantener una inflamación crónica de bajo grado y crear un microambiente que promueve la transformación neoplásica.<sup>19-21</sup>
- 2. Producción de metabolitos genotóxicos:** Ciertas bacterias enriquecidas en el contexto de la disbiosis pueden producir metabolitos con potencial genotóxico, capaces de inducir daño al ADN y promover mutaciones.<sup>19-21</sup>

3. **Modulación de la respuesta inmune:** La alteración del microbiota puede conducir a una desregulación de la respuesta inmune local, comprometiendo los mecanismos de vigilancia antitumoral.<sup>19-21</sup>
4. **Alteración de vías de señalización celular:** Se ha demostrado que ciertos miembros del microbiota alterado pueden interactuar con vías de señalización cruciales implicadas en la proliferación celular y la apoptosis.<sup>19-21</sup>
5. **Sinergia con *H. pylori*:** La disbiosis puede potenciar los efectos carcinogénicos de *H. pylori*, creando un ambiente más favorable para su persistencia y virulencia.<sup>19-21</sup>

### **Asociación entre la microbiota y enfermedades metabólicas en presencia de *H. pylori***

La presencia de *H. pylori* transforma significativamente la composición y función de la microbiota gástrica e intestinal, un fenómeno conocido como disbiosis. Un estudio reciente demostró que la infección por *H. pylori* disminuye la variedad microbiana gástrica y altera la abundancia relativa de varios géneros bacterianos, incluyendo un aumento en *Prevotella* y una disminución en *Bifidobacterium*. Estos cambios en el microbiota pueden tener repercusiones de largo alcance en el metabolismo del huésped.<sup>19</sup>

En relación a diabetes mellitus tipo 2, se ha observado una asociación intrigante con la infección por *H. pylori*. Se encontró que la infección por *H. pylori* se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2.<sup>20</sup> Los mecanismos propuestos incluyen la secreción alterada de hormonas gastrointestinales como la grelina y la leptina, que juegan roles cruciales en el metabolismo de la glucosa y la regulación del apetito.<sup>20</sup> Además, la inflamación crónica causada por *H. pylori* puede contribuir a la resistencia a la insulina, una característica distintiva de la diabetes tipo 2.<sup>20</sup>

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que también se asocia a la infección por *H. pylori*. La prevalencia de síndrome metabólico era significativamente mayor en individuos *H. pylori* positivos en comparación con los *H. pylori* negativos. Se ha propuesto que la inflamación sistémica de bajo grado inducida por *H. pylori*, junto con las alteraciones en el microbiota, podría contribuir al desarrollo de este síndrome.<sup>21</sup>

## **Influencia del microbioma en la respuesta inmune contra H. pylori**

La influencia del microbioma en la respuesta inmune contra H. pylori es multifacética y bidireccional. Por un lado, la composición del microbioma preexistente puede modular la susceptibilidad inicial a la colonización por H. pylori y la intensidad de la respuesta inmune subsiguiente. Por otro lado, la presencia de H. pylori induce cambios en el microbioma que, a su vez, influyen en la evolución de la respuesta inmune.<sup>22</sup>

Uno de los aspectos más interesantes de esta interacción es el microbioma en la polarización de las respuestas inmunes. Las especies bacterianas comensales pueden promover una respuesta inmune reguladora (Treg), que podría favorecer la persistencia de H. pylori. Por ejemplo, se ha observado que la abundancia de Bifidobacterium y Lactobacillus se correlaciona con una mayor producción de interleucina-10 (IL-10), citocina antiinflamatoria que actúa en la regulación de la respuesta inmune contra H. pylori.<sup>22</sup>

Por otro lado, otras especies bacterianas pueden potenciar la respuesta inmune proinflamatoria. Se ha observado que la disbiosis inducida por H. pylori puede llevar a un aumento en la abundancia de bacterias productoras de lipopolisacáridos (LPS), como ciertas especies de Proteobacteria. El LPS es un potente activador de la respuesta inmune innata, que puede exacerbar la inflamación gástrica y potencialmente contribuir al desarrollo de patologías asociadas a H. pylori.<sup>22</sup>

La interacción entre el microbioma y H. pylori también influye en la función y activación de las células presentadoras de antígenos (APC). Estudios recientes han demostrado que metabolitos producidos por ciertas bacterias comensales pueden modular la capacidad de las células dendríticas para procesar y presentar antígenos de H. pylori, influyendo así en la magnitud y calidad de la respuesta de células T específicas.<sup>22</sup>

Además, el microbioma es importante en el desarrollo y mantenimiento del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) gástrica. La presencia de un microbiota variado es sustancial para la formación de folículos linfoides gástricos, que son importantes sitios de inducción de la respuesta inmune contra H. pylori. La disbiosis inducida por H. pylori puede alterar la arquitectura y función de estos tejidos linfoides, lo que a su vez afecta la eficacia de la respuesta inmune.<sup>22</sup>

Un aspecto particularmente fascinante es el papel del microbioma en la modulación de la autoinmunidad asociada a H. pylori. Se ha observado que ciertas cepas de H. pylori pueden inducir una respuesta autoinmune contra las células parietales gástricas, un fenómeno que podría estar influenciado por la composición del microbioma. Algunos estudios sugieren que un microbioma



diverso podría proteger contra esta autoinmunidad, posiblemente a través de la inducción de células T reguladoras.<sup>22</sup>

### **Papel del microbioma en la modulación de la inflamación gástrica**

El estómago, lejos de ser un simple órgano de digestión, es un ecosistema complejo donde billones de microorganismos coexisten en un delicado equilibrio con nuestro sistema inmunológico. Este conjunto de microorganismos, conocido como microbioma gástrico, desempeña un papel fundamental en la regulación de la inflamación del estómago.<sup>23</sup>

La interacción entre el sistema inmune y el microbioma es bidireccional. Por un lado, ciertas bacterias beneficiosas pueden ayudar a mantener un ambiente antiinflamatorio en el estómago. Estas bacterias producen metabolitos que favorecen la seguridad de la barrera epitelial gástrica y regulan la activación de células inmunes. Por otro lado, un desequilibrio en la composición del microbioma (disbiosis) puede provocar una respuesta inflamatoria exacerbada.<sup>23</sup>

Uno de los mecanismos clave en esta modulación es la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC) por parte de ciertas bacterias.<sup>23</sup> Los AGCC, como el butirato, tienen propiedades antiinflamatorias y pueden influir en la diferenciación de células T reguladoras, fundamentales para controlar la inflamación.<sup>23</sup>

Además, el microbioma gástrico puede influir en la producción de citocinas, moléculas mensajeras del sistema inmune. Un microbioma saludable promueve la secreción de citocinas antiinflamatorias como la IL-10, mientras que un microbioma alterado puede conducir a la producción de citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  o la IL-1 $\beta$ .<sup>23</sup>

La comprensión de estas interacciones abre nuevas vías para el desarrollo de tratamientos basadas en la regulación del microbioma. Estrategias como el uso de probióticos específicos o la manipulación dietética para favorecer el crecimiento de bacterias beneficiosas podrían ser eficaces en el manejo de enfermedades inflamatorias gástricas.<sup>23</sup>

Sin embargo, es importante señalar que la relación entre el microbioma y la inflamación gástrica es altamente compleja y específica de cada individuo. Factores como el estilo de vida, la dieta, la genética y el empleo de fármacos pueden influir en esta interacción.<sup>23</sup>

## **Interacciones entre el sistema inmunitario y el microbiota en presencia de H. pylori**

La colonización del estómago por *Helicobacter pylori* desencadena una compleja serie de interacciones entre el patógeno, el sistema inmunitario del huésped y el microbiota gástrico residente. Estas interacciones tienen profundas implicaciones para la salud gástrica y la progresión de enfermedades asociadas a *H. pylori*.<sup>24</sup>

La respuesta inmunitaria desencadenada por *H. pylori* no solo afecta al patógeno, sino que también influye en la composición del microbiota gástrico. La inflamación crónica inducida por *H. pylori* puede crear un medio que favorece el crecimiento de ciertas especies bacterianas mientras que inhibe el crecimiento de otras. Por ejemplo, la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$  e IL-8 puede alterar el pH gástrico y la producción de moco, afectando así el nicho ecológico de otras bacterias.<sup>24</sup>

La interacción entre *H. pylori* y otras especies bacterianas en el estómago no se limita a efectos indirectos mediados por el sistema inmunitario. Se han documentado casos de competencia directa por recursos y nichos ecológicos, así como posibles relaciones de cooperación. Por ejemplo, algunas cepas de *Lactobacillus* han mostrado actividad antagonista contra *H. pylori* in vitro, mientras que otras especies pueden proporcionar nutrientes que favorecen el crecimiento de *H. pylori*.<sup>25</sup>

## **Conclusiones**

El descubrimiento de *Helicobacter pylori* ha revolucionado nuestra comprensión de las enfermedades gástricas y su relación con el microbiota intestinal. Esta bacteria, capaz de colonizar el hostil ambiente ácido del estómago, no solo es un agente causal directo de patologías como la gastritis crónica, úlceras pépticas y cáncer gástrico, sino que también actúa como un importante modulador del ecosistema microbiano gástrico.

La infección por *H. pylori* induce una disbiosis significativa en el microbiota gástrico, alterando la diversidad y composición de las comunidades bacterianas residentes. Estos cambios no son meros efectos colaterales, sino que tienen profundas implicaciones en la patogénesis de las enfermedades asociadas. La disbiosis inducida por *H. pylori* puede exacerbar la inflamación crónica, comprometer la integridad de la barrera mucosa y crear un ambiente propicio para la carcinogénesis.

La interacción entre *H. pylori*, el microbiota y el sistema inmunitario del huésped es compleja y bidireccional. Por un lado, la respuesta inmune contra *H. pylori* puede alterar el nicho ecológico de otras especies bacterianas. Por otro lado, el microbiota residente puede modular la intensidad y la naturaleza de la respuesta inmune contra *H. pylori*, influyendo así en el curso de la infección y sus consecuencias patológicas.

Además, la influencia de *H. pylori* se extiende más allá del tracto gastrointestinal, con evidencias crecientes que sugieren su implicación en trastornos metabólicos sistémicos como la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar las infecciones por *H. pylori* en un contexto más amplio de salud sistémica.

La comprensión de estas intrincadas interacciones abre nuevas vías para el desarrollo de estrategias terapéuticas y preventivas. El uso de probióticos específicos, la modulación dietética del microbioma y enfoques que busquen restaurar el equilibrio ecológico gástrico podrían complementar las terapias antimicrobianas tradicionales contra *H. pylori*.

## Referencias

1. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 4 de junio de 2020;21(11).
2. López MJ, Carbajal J, Alfaro AL, Saravia LG, Zanabria D, Araujo JM, et al. Characteristics of gastric cancer around the world. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1 de enero de 2023;181:103841.
3. OMS. Cáncer. 2022.
4. Mero K, Navia C, Roca V, Cedeño MA. Infección por *Helicobacter pylori*, asociado al grado de metaplasia y atrofia gástrica en endoscopias realizadas en el Hospital General de Manta. *HIGÍA DE LA SALUD.* 2019;1(1).
5. Bordin DS, Shengelia MI, Ivanova VA, Voynovan IN. The history of the discovery of the *Helicobacter pylori*. *Ter Arkh.* 15 de febrero de 2022;94(2):283–8.
6. Klang E, Soffer S, Barash Y, Shachar E, Lahat A. Changes in *Helicobacter pylori* Treatment from Discovery to Nowadays: A High-Level Analysis of PubMed Publications. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2022 [citado 25 de junio de 2024];15:51–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35330691/>

7. Sharndama HC, Mba IE. Helicobacter pylori: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*. 6 de marzo de 2022;53(1):33–50.
8. Juntarachot N, Sunpaweravong S, Kaewdech A, Wongsuwanlert M, Ruangsri P, Pahumunto N, et al. Characterization of adhesion, anti-adhesion, co-aggregation, and hydrophobicity of Helicobacter pylori and probiotic strains. *J Taibah Univ Med Sci*. 1 de octubre de 2023;18(5):1048–54.
9. Alipour M. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 14 de marzo de 2021;52(1):23–30.
10. Yang H, Hu B. Immunological Perspective: Helicobacter pylori Infection and Gastritis. *Mediators Inflamm*. 8 de marzo de 2022;2022:1–11.
11. Karkhah A, Ebrahimpour S, Rostamtabar M, Koppolu V, Darvish S, Vasigala VKR, et al. Helicobacter pylori evasion strategies of the host innate and adaptive immune responses to survive and develop gastrointestinal diseases. *Microbiol Res*. enero de 2019;218:49–57.
12. Koga Y. Microbiota in the stomach and application of probiotics to gastroduodenal diseases. *World J Gastroenterol*. 21 de diciembre de 2022;28(47):6702–15.
13. Ohno H, Satoh-Takayama N. Stomach microbiota, Helicobacter pylori, and group 2 innate lymphoid cells. *Exp Mol Med*. 10 de septiembre de 2020;52(9):1377–82.
14. Chen CC, Liou JM, Lee YC, Hong TC, El-Omar EM, Wu MS. The interplay between Helicobacter pylori and gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 1 de enero de 2021;13(1).
15. Guo Y, Cao XS, Guo GY, Zhou MG, Yu B. Effect of Helicobacter Pylori Eradication on Human Gastric Microbiota: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol*. 4 de mayo de 2022;12.
16. Caguazango JC, Pazos ÁJ. La microbiota según la topografía gástrica en pacientes con bajo y con alto riesgo de cáncer gástrico en Nariño, Colombia. *Biomédica*. 1 de agosto de 2019;39(Supl. 2):157–71.
17. Liu C, Ng SK, Ding Y, Lin Y, Liu W, Wong SH, et al. Meta-analysis of mucosal microbiota reveals universal microbial signatures and dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Oncogene* 2022 41:28 [Internet]. 9 de junio de 2022 [citado 25 de junio

- de 2024];41(28):3599–610. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41388-022-02377-9>
18. Castaño-Rodríguez N, Goh KL, Fock KM, Mitchell HM, Kaakoush NO. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Scientific Reports* 2017 7:1 [Internet]. 21 de noviembre de 2017 [citado 25 de junio de 2024];7(1):1–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-16289-2>
  19. Morin C. Molécules anti-facteurs de virulence : étude de l'efficacité et de l'amélioration d'une molécule inhibitrice du système de sécrétion de type IV de *Helicobacter pylori*. Université de Montréal; 2023.
  20. Man S, Ma Y, Jin C, Lv J, Tong M, Wang B, et al. Association between *Helicobacter pylori* Infection and Diabetes: A Cross-Sectional Study in China. *J Diabetes Res*. 25 de septiembre de 2020;2020:1–8.
  21. Liu Y, Shuai P, Chen W, Liu Y, Li D. Association between *Helicobacter pylori* infection and metabolic syndrome and its components. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 19 de junio de 2023;14.
  22. Chattopadhyay I, Gundamaraju R, Rajeev A. Diversification and deleterious role of microbiome in gastric cancer. *Cancer Rep*. 2 de noviembre de 2023;6(11).
  23. Wang M, Yang G, Tian Y, Zhang Q, Liu Z, Xin Y. The role of the gut microbiota in gastric cancer: the immunoregulation and immunotherapy. *Front Immunol*. 30 de junio de 2023;14.
  24. Chmiela M, Kupcinskas J. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 4 de septiembre de 2019;24(S1).
  25. Deng Y, Ding X, Song Q, Zhao G, Han L, Ding B, et al. Alterations in mucosa-associated microbiota in the stomach of patients with gastric cancer. *Cellular Oncology*. 26 de junio de 2021;44(3):701–14.