

Helicobacter pylori
Úlcera péptica et Etiología.

28A5

P-P: 2-96

REVISION DE TEMA

Infecciones por *Helicobacter pylori*

LILIAM ALVAREZ

Se revisan los conocimientos sobre el papel de *Helicobacter pylori* en varias enfermedades gastroduodenales como la gastritis crónica (GC), úlcera gástrica (UG), úlcera duodenal (UD) y dispepsia no ulcerosa (DNU). La revisión abarca aspectos históricos, microbiológicos, clínicos, epidemiológicos, diagnósticos de laboratorio, terapéuticos y de patogénesis.

PALABRAS CLAVE

HELICOBACTER PYLORI
GASTRITIS
ULCERA PEPTICA
DISPEPSIA NO ULCEROSA

INTRODUCCION

El conocimiento de esta infección parte de 1983 con la publicación de los estudios de Marshall y Warren, con los que comprobaron que ciertas bacterias curvas se encontraban frecuentemente sobre el epitelio gástrico y que éste exhibía cambios histopatológicos inflamatorios. En un principio se asignó la bacteria al género *Campylobacter* y se la denominó *C. pylori*. Estudios posteriores sobre su estructura, ADN y composición de ácidos

grasos demostraron claras diferencias con este género y en 1989 se la denominó *Helicobacter pylori*. Desde entonces se han hecho múltiples investigaciones sobre su significado e importancia clínica, que la han relacionado con diversas enfermedades especialmente del estómago y el duodeno, como gastritis crónica (GC), úlcera gástrica (UG), úlcera duodenal (UD), dispepsia no ulcerosa (DNU), cáncer gástrico y reflujo gastroesofágico.

Hoy se conocen tres causas principales de enfermedad péptica ulcerosa: a) infección por *H. pylori*, b) uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINES), c) estados patológicos de hipersecreción como el síndrome de Zollinger-Ellison.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La infección puede ser seguida inmediatamente por gastritis aguda, que se manifiesta por dolor epigástrico, náuseas y vómito. Los síntomas persisten varios días pero hay también hipoclorhidria que puede durar varios meses.

En individuos susceptibles pueden desarrollarse GC, úlcera péptica (UP) y DNU; en ellos se desconocen los determinantes de la susceptibilidad. Se

MAGISTER EN MICROBIOLOGIA MEDICA LILIAM ALVAREZ GIL, Profesora Titular, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

sabe que la frecuencia de la GC aumenta con la edad y que por lo general es asintomática; si bien la etiología de la DNU y de la UP es multifactorial, se considera que cuando *H. pylori* está presente puede ser el responsable de los síntomas y signos.

La principal característica del síndrome ulceroso es el dolor o una sensación epigástrica difícil de describir; sin ser patognomónico el dolor sugiere la existencia de enfermedad ulcerosa péptica no complicada. Otras quejas frecuentes son la sensación exagerada de hambre y el ardor. En el carácter e intensidad de los síntomas influyen, entre otros factores, la localización y el tamaño de la lesión, el umbral doloroso del paciente y la presencia o no de complicaciones. La úlcera silenciosa se encuentra con más frecuencia en el estómago que en el duodeno.

La DNU puede marcar el inicio de la enfermedad ulceropéptica; los síntomas más frecuentes son flatulencia, plenitud epigástrica, eructos, pirosis y regurgitación pero sólo aparecen en el 55% a 75% de los casos. En cerca de la mitad de los pacientes hay períodos de diarrea, que sugieren un colon irritable; la sintomatología puede presentarse aisladamente o en combinación con otras quejas como el dolor epigástrico, lo que dificulta su interpretación clínica. Aparecen también, con frecuencia variable, manifestaciones debidas a alteración psíquica, bajo la forma de ansiedad, tensión, irritabilidad, desánimo y depresión; también cefalea, mareos, somnolencia e insomnio.

Por la variabilidad de los síntomas de la dispepsia ulcerosa o no ulcerosa no es alta la confiabilidad del diagnóstico clínico; así lo confirman diversos estudios que informan un diagnóstico adecuado en sólo 24%-29% de los pacientes.

PATOGENESIS

H. pylori es una bacteria espiriliforme, con gran movilidad y muy adaptada a permanecer en la capa de moco del estómago.

A pesar de que los determinantes de la susceptibilidad no están esclarecidos, parece que en la patogénesis se involucran factores propios de la bacteria y otros del hospedero. De parte de la primera hay que destacar su capacidad de sobrevivencia en el ácido de la luz gástrica; esta propiedad parece deberse principalmente a efectos protectores de la

mucosa con respecto a *H. pylori* y a la producción bacteriana de una poderosa enzima, la ureasa, que induce la liberación de amonio; éste tiene acción mucolítica y citotóxica. De otra parte, los estudios con microscopía electrónica muestran un contacto íntimo entre la bacteria y las membranas celulares del hospedero; para tal fin, el microorganismo produce una adhesina capaz de interactuar con receptores específicos de la célula. Se han descrito, además, la producción de toxinas y la resistencia a los antibióticos.

De parte del hospedero deben señalarse los siguientes factores de control de la susceptibilidad: el estado inmune, la producción de ácido clorhídrico (tanto la hiper como la hipoclorhidria parecen importantes) y la herencia. Hay evidencia indirecta de que existen factores hereditarios por los cuales las personas de grupo sanguíneo O tienen mayor probabilidad que las de otros grupos de padecer UD asociada a *H. pylori*; en estos pacientes se postula la existencia de receptores celulares específicos.

La infección por *H. pylori* se expresa por cambios inflamatorios y alteraciones funcionales y estructurales de la mucosa gástrica. Las modificaciones inflamatorias se deben a los diferentes factores de virulencia de la bacteria. La ureasa hace que se alteren la respiración celular y el metabolismo energético, con lo que disminuye la viabilidad de las células epiteliales, con lesión posterior de la mucosa. La infiltración de ésta por fagocitos podría contribuir a la lesión tisular liberando radicales de oxígeno, enzimas y otros mediadores de la inflamación. Además, la acción de *H. pylori* se expresa; entre otros, por los siguientes cambios: disminución y degradación del moco gástrico, depleción de las microvellosidades, ruptura de los microfilamentos del citoesqueleto de sostén, proteólisis y lipólisis y generación de anticuerpos locales. Todo lo anterior hace a la mucosa susceptible a los cambios corrosivos inducidos por el ácido y la pepsina, generando inflamación, erosión y ulceración.

H. PYLORI Y ENFERMEDAD GASTRODUODENAL

Con relación a la GC y a la UG, los aportes de diferentes fuentes coinciden en afirmar lo siguiente:

1. *H. pylori* se presenta en 86%-100% de los pacientes con GC.

2. Existe asociación significativa entre *H. pylori* y gastritis activa.

3. El proceso inflamatorio es más severo mientras mayor sea el número de bacterias presentes.

4. La relación entre bacteria e inflamación aumenta con el incremento del número de biopsias tomadas, llegando al 100% cuando en lugar de una se toman dos biopsias antrales.

Se ha encontrado que 75%-80% de los pacientes que padecen UG tienen infección por *H. pylori* y GC. Esta precede al desarrollo de aquélla en la mayoría de los casos, lo que sumado a la alta frecuencia de asociación entre UG y bacteria-GC, indica un papel importante del microorganismo en la génesis de la úlcera.

Se ha inducido gastritis por *H. pylori* en voluntarios sanos y se la ha curado después del tratamiento, con lo que se llenan los postulados de Koch y se establece la relación causal entre microorganismo y enfermedad.

H. pylori ha surgido como un factor importante en la patogénesis de la duodenitis y la UD, hasta el punto que se la ha encontrado en casi 100% de las biopsias de estómago de los pacientes que presentan aquéllas.

La presencia de metaplasia gástrica en el duodeno parece ser el factor etiopatogénico definitivo en la relación entre la bacteria y la úlcera duodenal, pues se ha observado que en la mayoría de pacientes éstas aparecen donde existe aquélla.

El aspecto más difícil de comprender respecto a la asociación entre *H. pylori* y DNU es cómo se correlacionan la colonización gástrica por el agente infeccioso y los síntomas de la entidad. La evidencia existente sugiere que la gastritis asociada a *H. pylori* puede ser una de las causas de tales síntomas.

Una segunda evidencia de la asociación bacteria-DNU es la relación estrecha entre infección, UP y DNU. Los síntomas esenciales de estas dos entidades son muy similares y, además, mejoran cuando se erradica la bacteria con el tratamiento específico.

En resumen, puede afirmarse que en los individuos con sintomatología ácido péptica *H. pylori* se encuentra habitualmente en todo el estómago, más frecuentemente en el antro, así como también en las áreas del bulbo duodenal donde hay metaplasia gástrica y en las de duodenitis activa; en cambio es infrecuente en zonas histológicamente normales.

EPIDEMIOLOGIA

El agente se encuentra ampliamente difundido en el mundo, según se deduce de estudios de anticuerpos en población general, que hablan de infección previa. En países desarrollados la prevalencia de infección es del 13% al 32% en personas menores de 30 años y hasta el 80% en mayores de esa edad. En países en desarrollo, como Perú y Colombia, donde se ha estudiado el problema, la prevalencia en mayores de 30 años es también del 80%.

No hay diferencia por sexo y es más frecuente en áreas rurales y en personas de bajo nivel socioeconómico. Sin embargo, estas dos últimas características tienden a desaparecer en Perú y Colombia. Existe una mayor prevalencia en personas internadas en instituciones para retardados mentales, en las que trabajan en salas de endoscopia y en contactos familiares.

Por medio de la endoscopia se ha encontrado que la colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* se observa en el 80%-100% de las gastritis asociadas a UD; en el 70%-80% de los pacientes con UG y en el 50%-80% de los casos de DNU.

En 20%-30% de las personas asintomáticas puede encontrarse esta bacteria, aunque en la mayoría de ellas existe algún grado de gastritis. En los niños la frecuencia es menor de 5%. La frecuencia de infección aumenta hacia las edades medias en forma paralela con el incremento de la gastritis.

En Bogotá, en la sección de Gastroenterología de la Universidad Nacional, se demostró la presencia de *H. pylori* en el 39% de las personas sanas, en el 71% de los pacientes con gastritis superficial, en el 86% de los que sufrían GC y en un porcentaje similar a este último en pacientes con DNU.

Los estudios realizados en Perú revelan que el 70% de las personas mayores de 20 años tienen gastritis asociada a *H. pylori* independientemente del nivel socioeconómico. En ese país se considera la situación como una infección endémica e, incluso, se sugiere que sea un factor predisponente al cólera, dada la hipoclorhidria que presentan los pacientes.

La fuente y los mecanismos de transmisión se desconocen. Al parecer, la bacteria pasa mediante un contacto muy estrecho con un individuo infectado, pero no está claro si la transmisión es persona a persona por vía oral o por la ingestión de agua y

alimentos contaminados o por el mecanismo fecal-oral (manos contaminadas).

Un aspecto epidemiológico de interés, pero aún controvertido, es la posible asociación entre la bacteria y el cáncer gástrico. Al respecto la prevalencia de infección gástrica investigada directamente en el estómago de quienes tienen sintomatología ácido-péptica es de 6% a 60%; los valores son superiores si se investiga el ADN específico de *H. pylori* en el tejido tumoral o vecino o se trabaja con los hallazgos serológicos que pueden ser positivos hasta en el 94%.

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

Existen diferentes métodos que permiten el diagnóstico de laboratorio de la infección por *H. pylori*; el estudio por biopsia se considera el mejor pues sirve para aplicar procedimientos bacteriológicos, histológicos y enzimáticos específicos para la bacteria:

1) El estudio histológico usa la coloración de hematoxilina-eosina cuando hay una cantidad importante de bacterias; de lo contrario, pueden emplearse las coloraciones de Giemsa o Warthin-Starry.

2) Las pruebas bacteriológicas se basan en exámenes directos y cultivos. Los primeros, por Gram, contraste de fase e IFD permiten visualizar la morfología característica de la bacteria. El cultivo se realiza como para *Campylobacter jejuni*, utilizando medios ricos que deben incubarse en atmósfera microaerófila. Tiene las desventajas, sobre los métodos histológicos, de requerir 4 a 6 días para que crezca el microorganismo y de su mayor costo.

3) Se han diseñado varios métodos para diagnóstico enzimático basados en la propiedad de la bacteria de producir ureasa. Se utiliza el principio de que esta enzima es capaz de desdoblar la úrea en amonio y bicarbonato, aumentando así el pH. Hay varias alternativas para este procedimiento:

a. Utilizar úrea al 10% con rojo de fenol como indicador; la muestra de mucosa gástrica o duodenal se coloca en la solución; al generarse amonio aumenta el pH y la solución vira a un color rosado, que constituye la positividad.

b. La prueba conocida como CLO-Test: en ella la úrea, el indicador de pH y un agente bacteriostático se incorporan a un gel en el cual se inserta una porción de la biopsia (2 mm); si la úrea se hidroliza se produce un

cambio de color. Su sensibilidad frente al cultivo es superior al 80% y requiere sólo de 20 minutos a 3 horas.

c. El estudio con carbono marcado (C^{13} -úrea), que hace el diagnóstico sin necesidad de biopsia; se la conoce como prueba del hálito o de la respiración: se le da a la persona la úrea marcada y luego se mide el CO_2 exhalado; se demuestra exceso de gas marcado en la persona infectada.

Aparte de la biopsia hay otras alternativas para el diagnóstico: la prueba de ELISA que utiliza un antígeno superficial de la bacteria; detecta anticuerpos IgG e IgA que pueden persistir por años, cuya concentración se relaciona con el diagnóstico histológico.

Se trabaja en diferentes laboratorios de referencia en la elaboración de sondas genéticas para el diagnóstico de *H. pylori*. El interés radica en identificar los genes responsables de la producción de ureasa, ya que se considera que ésta juega el principal papel en la habilidad de la bacteria para colonizar la mucosa gástrica. Las sondas podrían ser la herramienta más específica para detectar *H. pylori* en muestras humanas, de alimentos y del ambiente.

TRATAMIENTO

La droga más exitosa para erradicar *H. pylori* es el bismuto, como subsalicilato o subcitrato. En el decenio de los años 80 las sales de bismuto adquirieron importancia especial por su efecto bactericida contra *H. pylori* y por su acción protectora directa sobre la mucosa. El bismuto es bactericida mediante el desprendimiento de la bacteria que está adherida a la mucosa gástrica, la vacuolización de su citoplasma y la fragmentación de su pared. Por otra parte se deposita en los cráteres de las úlceras gástricas y en la mucosa circundante y establece un complejo con las proteínas de la base de la úlcera formando una capa protectora contra el jugo gástrico.

La terapia se basa en combinar el bismuto con un antibiótico y un quimioterápico como nitrofurantoina, furoxona o un derivado imidazólico. Los antibióticos más usados son amoxicilina, eritromicina, ciprofloxacina y tetraciclina. El antimicrobiano ideal es aquél con acción sistémica y local gástrica, que sea estable dentro de una amplia gama de pH y pueda penetrar el moco.

Las sales de bismuto asociadas a las drogas referidas logran una cura bacteriológica del 50% al

90%. *In vivo* el metronidazol ha sido muy superior a las otras drogas. El tratamiento más activo que se ha descrito es la asociación de bismuto, metronidazol y tetraciclina. Con estas modalidades terapéuticas se han desarrollado esquemas que van desde 7 días hasta 4 semanas. Al mes de terminar la terapia se repiten las pruebas diagnósticas; una biopsia antes de ese momento podría dar resultados falsos negativos. Una sesión única de tratamiento no siempre elimina la infección; pueden requerirse dos o tres ciclos con antibióticos diferentes o una administración más prolongada. El hallazgo más interesante con este tipo de tratamiento es la tasa de recurrencia a los doce meses, que es del 8% o menos comparada con los grupos tratados sólo con ranitidina, que tienen 86% de recurrencia.

Los datos experimentales y clínicos han establecido que la erradicación de la bacteria conduce a resolución histológica de la gastritis, disminución de los síntomas dispépticos no ulcerosos y merma de las recidivas en pacientes con UP.

De acuerdo con Marshall, uno de los investigadores que más ha estudiado esta bacteria, es importante tener presente su recomendación: "La detección de *H. pylori* debe ser parte del manejo rutinario de los pacientes con úlcera péptica y la erradicación de la bacteria debe ser un propósito terapéutico".

SUMMARY

HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS

The current knowledge of the role of *Helicobacter pylori* in several gastroduodenal diseases is reviewed. It includes chronic gastritis, gastric and duodenal ulcers and non-ulcerous dyspepsia. The following aspects are treated in this paper: history, microbiology,

clinical presentation, epidemiology, laboratory diagnosis, therapy and pathogenesis.

BIBLIOGRAFIA

1. BLASER MJ. Epidemiology and pathophysiology of *Campylobacter pylori* infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Supplement I): S99-S106.
2. BORODY TJ, GEORGE LL, BRANDL S, et al. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1154-1157.
3. DWORKIN BM, CHODOS JE, FERNANDEZ ME, et al. Use of plasmid profiles in the investigation of a patient with *H. pylori* infection and peptic ulcer disease. *Amer J Gastroenterol* 1991; 86: 354-356.
4. CAMPOS J. *Helicobacter pylori*. Editorial. *Acta Méd Col* 1990; 15: 71-73.
5. GRAHAM DY, KLEIN PD, EVANS DG, et al. Simple non-invasive method to test efficacy of drugs in the eradication of *H. pylori* infection: the example of combined bismuth subsalicylate and nitrofurantoin. *Amer J Gastroenterol* 1991; 86: 1158-1161.
6. GUTIERREZ CO, PEREZ M. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la patología gastroduodenal por *H. pylori*. Bogotá: Instituto Farmacológico Colombiano, ITALMEX, 1993.
7. JONES DM, LESSELLS AM, ELDRIDGE J. *Campylobacter*-like organisms on the gastric mucosa: culture, histological, and serological studies. *J Clin Pathol* 1984; 37: 1002-1006.
8. LABIGNE A, CUSSAC V, COURCOUX P. Development of genetic and molecular approaches for the diagnosis and study of the pathogenesis of *H. pylori*. Unité des Enterobacteries, Institute Pasteur, U199, INSERM, Paris 1990.
9. MARSHALL BJ, WARREN JR, FRANCIS GJ, et al. Rapid urease test in the management of *Campylobacter pyloridis*-associated gastritis. *Amer J Gastroenterol* 1987; 82: 200-210.
10. MARSHALL BJ, GOODWIN CS, WARREN JR, et al. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2: 1437-1441.
11. SIERRA F, GUTIERREZ O, GOMEZ MC. *Campylobacter pylori* en úlcera duodenal, gastritis crónica y dispepsia no ulceroosa. *Acta Méd Col* 1990; 15: 74-83.
12. CARMONA F, CORTES A. Búsqueda bacteriológica e histológica de *C. pyloris* (CP) en mucosa gástrica. *Biomédica* 1988; 28-36.
13. Tratamiento de úlceras pépticas causadas por *Helicobacter pylori*. Editorial. *Infectología* 1993; 13: 173-174.