

# El helicobacter pylori

Elmer Ocaña Andrade, Hospital Central, Petróleos Mexicanos

## Introducción

Desde el siglo pasado, algunos histopatólogos observaron bacterias gramnegativas de forma espiral en el tejido gástrico, pero no fue sino hasta 1982 cuando se aislaron de la mucosa gástrica de pacientes con gastritis crónica en el Royal Perth Hospital en Australia Occidental<sup>50</sup>.

Estas bacterias han recibido diferentes nombres, inicialmente organismos parecidos al *Campylobacter*, *Campylobacter pyloridis*, *Campylobacter pylori* y, actualmente, *Helicobacter pylori* (HP)<sup>11 23 24 49</sup>.

A partir de la comunicación de Warren y Marshall, estudios efectuados en diferentes partes del mundo han informado una estrecha relación entre la bacteria y la evidencia histológica de gastritis<sup>2 4 6 8 12 17 20 21 25 30 35 39 41</sup>. El Hp es un organismo que se encuentra en todas partes por lo que la población está continuamente expuesta; la fuente natural del Hp permanece desconocida y no hay evidencia de que se transmita por contacto directo.

## Características

El Hp es un organismo microaerofílico que se desarrolla mejor en placas de agar sangre en atmósfera húmeda, tiene forma curva, espiral o de S, mide aproximadamente 2.2 m $\mu$  de largo por 0.5 m $\mu$  de diámetro, tienen una

cubierta lisa y 4 ó 5 flagelos que salen de uno de sus extremos; estos flagelos están recubiertos y tienen bulbos terminales; dichas estructuras le permiten desplazarse con facilidad en su medio.

La biopsias gastroduodenales, principalmente las antrales, deben ser cultivadas en las primeras 2 ó 3 horas de la toma ya que no pueden ser congeladas.

Esta bacteria gramnegativa produce algunas enzimas y toxinas cuya repercusión clínica aún se desconoce<sup>9 19 20 21 22 45</sup>.

Dos de dichas enzimas, la proteasa mucinolítica y la ureasa, pueden ser de particular importancia; esta última es la base de distintas pruebas diagnósticas entre las que se señalan la prueba de aliento que emplea urea marcada con C<sub>13</sub> o C<sub>14</sub><sup>13 26</sup>; los pacientes portadores de Hp cursan con una elevación importante del CO<sub>2</sub> marcado en el aire espirado, correlacionado siempre con cultivos positivos. La elevada actividad de la ureasa se usa también para la detección rápida del Hp en biopsias de la mucosa gástrica mediante el Clotest<sup>27</sup>.

El Hp se ha identificado en todo el mundo, es aislado generalmente del estómago en especial del antro y menos frecuentemente del fundus y cuerpo, nunca se ha encontrado en otros sitios excepto en bulbo duodenal cuando

está presente la metaplasia gástrica<sup>45</sup>.

El microorganismo vive preferentemente dentro del moco que cubre el epitelio superficial cercano al píloro debido a que el pH neutro favorece su desarrollo.

Los organismos son muy característicos y para su identificación histológica se recomiendan varias tinciones destacando la de Giemsa por su mayor sensibilidad, especificidad, bajo costo y fácil ejecución<sup>1 10 17 21 42 51</sup>.

La característica forma curva del Hp y su estrecha relación con el epitelio superficial permite el diagnóstico histológico.

Se informa en la literatura que la presencia del Hp está generalmente asociada con evidencia histológica de gastritis crónica activa. Algunos autores han sugerido que la producción de amonio por el microorganismo puede ser el mecanismo que daña el epitelio gástrico tanto por efecto directo como por elevación del pH<sup>15</sup>; alternatively, por activación del complemento, el Hp puede liberar sustancias quimiotácticas a los leucocitos y así causar inflamación<sup>16</sup>.

### Respuesta inmunológica

Según algunos autores, la presencia de anticuerpos en pacientes con cultivos positivos implica que existe invasión tisular aunque no hay evidencia morfológica de que tal hecho ocurra. La invasión tisular, sin embargo, no es obligada para que se desarrolle una respuesta inmune ya sea a los organismos en su totalidad, a las toxinas o a los productos de degradación.

Los títulos séricos de los anticuerpos antiHp, detectados por varios métodos como ELISA, hemaglutinación pasiva y reacción de fijación de complemento, fluctúan de acuerdo al grado de colonización de la mucosa antral<sup>7 40</sup>.

Los pacientes con úlcera péptica tienen títulos significativamente más elevados de anticuerpos antiHp de la clase IgG en relación al grupo control. Por otra parte, los niños sanos tienen títulos menores en relación a los adultos sanos, lo que sugiere que el Hp se adquiere en el transcurso de la vida<sup>18</sup>.

Aunque los títulos séricos de la IgG e IgA se encuentran elevados en pacientes portadores del Hp, los valores de la IgM son similares exista o no la bacteria, lo cual se explica porque la colonización es relativamente prolongada.

En la primoinfección hay una elevación de la IgM que disminuye aunque persista la infección y con una subsecuente recolonización o exacerbación de la misma no se observa ninguno de dicha inmunoglobulina.

Los anticuerpos circulantes de la clase IgG tienen mayor importancia en la defensa inmunológica contra la invasión por el microorganismo que la inmunidad de la mucosa superficial<sup>3</sup>.

El anticuerpo dominante de las secreciones seromucosas es de la clase IgA y se ha detectado en el jugo gástrico. Por otra parte, el Hp puede estar cubierto con anticuerpos IgA<sup>25</sup>. Los organismos localizados en la parte más profunda de los pliegues gástricos no están cubiertos, lo que sugiere que pueden estar protegidos de los anticuerpos del huésped en estos sitios<sup>43</sup>.

La presencia de anticuerpos antiHp de la clase IgA en la cavidad gástrica no elimina la infección en la mayoría de los individuos.

### Patogenicidad del Hp

Cada vez existe mayor evidencia de que el Hp debe ser considerado como un patógeno verdadero y no como un comensal o como un germen oportunista que coloniza la mucosa gástrica inflamada.

Este concepto de patogenicidad está basado en algunas observaciones:

- Investigaciones en muchas partes del mundo han confirmado la estrecha asociación entre el Hp y la presencia de gastritis crónica activa y úlcera péptica<sup>20 35</sup>; así como su baja frecuencia en la gastritis por reflujo biliar y en la anemia perniciosa<sup>36 37 38</sup>.

- Cumpliendo con los postulados de Koch, Marshall<sup>28</sup> desarrolló gastritis aguda (demostrada histológicamente) una semana después de ingerir Hp, posteriormente se cultivó de una muestra de la mucosa antral. Experimentos similares fueron efectuados por Morris y Nicholson<sup>31</sup>.

- El uso de un electrodo no esterilizado en 37 voluntarios sometidos a estudio de secreción ácida causó una epidemia de gastritis en 17 de los sujetos, debido a contaminación por Hp<sup>44</sup>.

- En 1977 se describió el caso de un paciente con Síndrome de Zollinger Ellison, quien después de un cuadro febril presentó aclorhidria correlacionada histopatológicamente con inflamación de la mucosa gástrica además de infección por Hp. Este paciente fue reexaminado 10 años después y aún tenía infección masiva por Hp coexistiendo con gastritis crónica activa<sup>52</sup>.

### Historia natural

Existen pocos datos en relación a la historia natural de la infección por Hp. La eliminación espontánea de la bacteria no existe, ya que en un estudio de 50 pacientes con cultivo positivo y 76 pacientes con cultivo negativo,

seguidos durante un período de 2 años con biopsias trimestrales, todos, sin excepción, permanecieron sin cambios<sup>47</sup>.

Después de la ingestión del agente infeccioso que ocurre presumiblemente en gente joven a partir de una fuente desconocida, el paciente permanece asintomático alrededor de una semana y posteriormente presenta dolor epigástrico, náusea, vómito y halitosis en aproximadamente el 50% de los pacientes, mientras que los restantes permanecen asintomáticos. Histológicamente hay evidencia de gastritis superficial activa. Si los organismos no son eliminados por el proceso inmunológico natural pueden persistir molestias gastrointestinales leves mientras el paciente desarrolla aclorhidria.

Esta fase hipoaclorhídrica puede durar 3 a 12 meses durante los cuales se desarrolla el patrón histológico de gastritis crónica, en la que las células polimorfonucleares son gradualmente desplazadas por los linfocitos y las células plasmáticas. La inflamación en cuerpo y fundus podría remitir y recuperarse la secreción ácida.

La región antro/pilórica es la más severamente afectada en el estadio crónica de la infección. La inflamación crónica activa puede persistir aunque la secreción ácida retorne a los niveles basales. El paciente podría tener entonces predisposición a desarrollar una úlcera péptica por una mucosa inflamada susceptible ante la presencia de factores agresivos acidopépticos.

La infección por Hp puede no ser la causa primaria sino el principal factor predisponente, ya que los factores genéticos y el índice de la secreción ácida también son factores determinantes en la producción de una lesión

ulcerosa.

### Tratamiento

Se han efectuado algunos intentos para suprimir o erradicar el Hp, que *in vitro* es sensible a muchos antibióticos. Un hallazgo digno de consideración es la falta de correlación entre la sensibilidad *in vitro* y la eficacia *in vivo* para suprimir el Hp.

El antimicrobiano ideal deberá tener las siguientes características:

- actividad local
- estabilidad a un pH bajo
- fácil penetración al moco gástrico

El subcitrate de bismuto, la amoxicilina, el tinidazol y el subsalicilato de bismuto son los medicamentos más efectivos para erradicar la bacteria en un porcentaje que varía desde el 78 al 95%<sup>14 29 32 33</sup>.

La reaparición del Hp es frecuentemente detectada al mes de la suspensión del medicamento y se ha postulado que es debido a que algunos microorganismos, que se localizan en la capa más profunda de la mucosa, sobreviven al ataque químico y posteriormente se multiplican.

En estudios de úlcera duodenal y gástrica se ha demostrado que el subcitrate de bismuto no solamente conduce a la cicatrización en un alto índice sino que retarda la recurrencia<sup>34 48</sup>.

La mejoría de la gastritis que se observa después de la erradicación del Hp con sales de bismuto puede explicar la aparente resistencia de la mucosa gastroduodenal: nuevo daño y/o a la formación del úlcera.

### Referencias

1. Barthel JS, Westblom TU, Havey AN. Gastritis and Campylobacter pylori in healthy asymptomatic volunteers. *Ann Intern Med* 148: 1149-1151, 1988.
2. Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 97: 371-83, 1987.
3. Booth L, Hodstock G, Macbride H y cols. Clinical importance of Campylobacter pyloridis and associated serum IgG and IgA antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Pathol* 39: 215-19, 1986.
4. Buck GE, Gourley WK, Lee WK y cols. The relationship of Campylobacter pyloridis and peptic ulcer. *J Infect Dis* 153:664-69, 1986.
5. Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons P, Bauer M, Appleman MD, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 321: 1562-66, 1989.
6. Drumm B, Sherman P, Cutz E y cols. Association of Campylobacter pyloridis the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N Engl J Med* 316:1557-61, 1987.
7. Evans DJ Jr, Evans DG, Graham DY, Klein PD. A sensitive and specific serologic test for detection of Campylobacter pylori infection. *Gastroenterology* 96: 1004-1008, 1989.
8. Feng Y, Wang Y. Campylobacter pylori in patients with gastritis peptic ulcer and carcinoma of the stomach in Lanzhou China. *Lancet* 1: 1055-56, 1988.
9. Figura N, Guglielmetti P, Rossolini a, Barberi A, Cusi G y cols. Cytotoxin production by Campylobacter pylori strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol* 27:225-26, 1989.
10. Fiocca R, Villani L, Turpini P. High incidence of Campylobacter like organisms in endoscopy from patients with gastritis, with or without peptic ulcer. *Digestion* 38: 234-44, 1987.
11. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Collins MD, Sly L, Mc Connell W, Harper WES. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov. respectively. *Int J Syst Bacteriol* 39:397-405, 1989.

12. Goodwin CS, Armonstrong JA, Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis* gastritis and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 39:353-365, 1986.
13. Graham DY, Klein PD, Evans DJ Jr, Evans DG y cols. *Campylobacter pylori* detected moninvasivel by the 13C-urea breath test. *Lancet* I:1174-77, 1987.
14. Glupczynski Y, Burette A, Lebbe M, Deprez C, DeRouck M, Deltre M. *Campylobacter Pylori*-associated gastritis: a double blind placebo controlled trial with amoxycillin. *Am J Gastroenterol* 83:365-72, 1988.
15. Hazell SL, Lee A. *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogen ion back difusion and gastric ulcers. *Lancet* II: 15-17, 1986.
16. Hazell SL, Lee A. *Campylobacter pyloridis*, urease and gastric ulcer. *Lancet* II:626-28, 1986.
17. Johnston BJ, Reed PI, Ali MH. Prevalence of *Campylobacter pylori* in duodenal and gastric mucosa. Relationship to inflammation. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 142:69-75, 1988.
18. Kaldor J, Tee W, Mc Carthy P y cols. Inmune response to *Campylobacter pyloridis* in patients with peptic ulceration. *Lancet* I:921-23, 1985.
19. Kasper GF. Natural sources and microbiological characteristics of *Campylobacter pyloridis*. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 142:14-15, 1988.
20. Langenberg ML, Tytgat GNG, Schipper, MEI, et al: **Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals.** *Lancet* I:1348-9, 1984.
21. Loffled RJJ, Potters HVPJ, Arenda JW, et al: *Campylobacter* associated gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia. *J Clin Pathol* 41:85-8, 1988.
22. Leunk DR, Johnson PT, David BC, Kraft WG, Morgan DR. Cytotoxic activity in broth culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol.* 26:93-99, 1988.
23. Marshall B, Royce H, Annear DI, et al: Original isolation of *Campylobacter pyloridis* for human gastric mucosa. *Microbios* 25:83-5, 1984.
24. Marshall BJ and Goodwin CS. Revised nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. *Int J Syst Bacteriol.* 37:68-72, 1987.
25. Marshall BJ and Warren JR.: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* I:1311-4, 1984.
26. Marshall BJ, Surveyor I: Carbon-14 urea breath test for the diagnosis of *Campylobacter pylori* associated gastritis. *J Nucl Med* 29:11-16, 1988.
27. Marshall BJ, Francis CJ, Langton SR, et al: Clotest a rapid urease test for the detection of *Campylobacter pyloridis* infection in gastric mucosal biopsies. *Gastroenterology Dig Dis Sci (suppl)* 31: 1986.
29. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al: Long-term healing of gastritis and low duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pyloridis*: A prospective double-blind study. *Gastroenterology* 92:1518, 1987.
28. Marshall BJ, Armstrong JA, McGochie DB, Glancy RJ: Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med J Aust* 142:436-9, 1985.
30. Mc Nulty CAM and Watson DM. Spiral bacteria of the gastric antrum. *Lancet* I:1068-9, 1984.
31. Morris A, and Nicholson G.: Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 82: 192-199, 1987.
32. McNulty CAM, Gearty JC, Crump B, et al: *Campylobacter pyloridis* and associated gastritis: Investigator blind, placebo controlled trial of bismuth salicylate and erythromycin ethylsuccinate. *Br Med J* 293:645-9, 1986.
33. Mc Nulty CAM.: The treatment of *Campylobacter*-Associated gastritis. *Am J Gastroenterol* 82:245-247, 1987.
34. Miller JP, Faragher FB. Relapse of duodenal ulcer: does it matter which drug is used in initial treatment. *Br Med J* II: 607-8, 1986.
35. Ocaña E, Espinosa JA, Marañón M, Díaz M y Yáñez C.: El *Campylobacter pylori* en las biopsias endoscópicas del antro gástrico y su asociación con la gastritis crónica. *Rev. Gastroenterol Mex* 54:207-211, 1989.
36. O'Connor HJ, Wyatt JI, Dixon MF, Axon ATR.: *Campylobacter-like* organism and reflux gastritis. *J Clin Pathol* 39:531-4, 1986.
37. O'Connor AJ, Axon ATR, Dixon MF.: *Campylobacter-like* organisms unusual in type A (pernicious) *Lancet* II:1091-93, 1984.
38. O'Connor HJ, Dixon MF, Wyatt JI, et al: Effect of duodenal ulcer surgery and enterogastric reflux on *Campylobacter pyloridis*. *Lancet* II:1178-81, 1980.
39. Price AB, Levi J, Dolby JM, et al: *Campylobacter pyloridis* in peptic ulcer disease: Microbiology, pathology and scanning electron microscopy *GUT* 26:1183-8, 1985.
40. Pérez-Pérez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ.: *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann Inter Med* 109:11-17, 1988.
41. Rokkas T, Pursey C, Dorrington L, et al: *Campylobacter pylori* and Non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 82:1149-52, 1987.
42. Rawles JW, Paull G, Yardley JH, et al: Gastric *Campylobacter-like* organisms (CLO) in a U.S. hospital population. *Gastroenterology* 90:1599, 1986.
43. Rathbone BJ, Wyatt JF, Heatley RV.: *Campylobacter pyloridis*. A new factor in peptic ulcer disease? *Gut* 27:635-41, 1986.
44. Ramsey EJ, Carey KV, Peterson WL, et al: Epidemic gastritis with hypochlorhydria. *Gastroenterology* 76:1449-57, 1979.
45. Steer HW.: Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. *Gut* 25:1203-1210, 1984.
46. Sarosiek J, Slomiany BL.: Evidence for weakening of gastric mucus integrity by *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 23:585-590, 1988.
47. Tytgat GNJ, Rauws EAJ, Langerberg ML: The *Campylobacter pyloridis* story. *Acta Endoscópica.* 16:141-4, 1986.
48. Tytgat CNJ, Rauws E, Langenberg W: The role of colloidal bismuth subcitrate in gastric ulcer and gastritis. *Scand J Gastroenterol (suppl 122)* 21:22-9, 1986.
49. Validation of the publication of new names and new combinations previously and effectively published out side IJSB. *Int J Syst Bacteriol* 35:223-5, 1985.
50. Warren JR and Marshall B.: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* I:1273-5, 1983.
51. Wyatt JI, Rathbone BJ and Dixon MF, et al: *Campylobacter pyloridis* and acid-induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 40:841-8, 1987.
52. Wiersinga WM, Tytgat GN. Clinical recovery owing to parietal cell failure in a patient with Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology* 73:1413-7, 1977.