

Sumario

- *Helicobacter pylori* Epidemiología y transmisión.
- *H. pylori* y su supervivencia en la mucosa gástrica.
- Papel de la Actividad Ureasica.
- Efecto de las infecciones de *H. pylori* en secreciones ácido gástricas. (Infecciones agudas) .
- Consecuencias de la infección con *H. pylori*

Helicobacter pylori

Desde el redescubrimiento del *Helicobacter pylori* alrededor de los años 80, la evidencia ha contribuido a incrementar el papel etiológico para esta bacteria en el desarrollo de enfermedades, principalmente la de cáncer gástrico.

Epidemiología y transmisión.

Se ha estimado que entre el 50 y 80% de los adultos alrededor del mundo están infectados con *Helicobacter pylori*, prácticamente todos los pacientes con úlcera duodenal, además de que entre el 80 y 90% de los pacientes con úlcera gástrica tienen *Helicobacter pylori* en la cavidad gástrica ⁽¹⁾.

Se ha revisado la información referente a infecciones con *H. pylori* generadas en los pasados 10 años donde se confirmó que las infecciones por *H. pylori* juegan un papel importante en la patogénesis de enfermedades de úlcera péptica ⁽²⁾.

Por lo tanto, los pacientes con enfermedades de úlcera péptica e infecciones con *H. pylori* podrían recibir tratamientos médicos para erradicarlas.

En la Agencia Internacional para la investigación del cáncer, se publicó una revisión exhaustiva sobre la relación entre el *H. pylori* y el cáncer gástrico, la cual concluyó que las infecciones con *H. pylori* son carcinogénicas para los humanos ⁽³⁾. Muchas de las investigaciones se basaron en análisis epidemiológicos que examinaron los mecanismos potenciadores de la promoción del cáncer por la aparición de *H. pylori* ^(4, 5).

Los resultados obtenidos asocian a las infecciones con *H. pylori* con cáncer gástrico. El *Helicobacter pylori* es reconocido como el agente causal de la gastritis crónica superficial y es un factor que contribuye de manera importante en la patogenidad de las enfermedades de úlcera péptica.

La erradicación de la infección de *H. pylori* por tratamientos antimicrobianos resulta de un rango marcadamente reducido en la recurrencia de la úlcera péptica. Las infecciones de *Helicobacter pylori* también se encuentran asociadas con carcinoma y linfoma gástricos. Una de las mejores barreras para evitar la colonización bacteriana en el estomago es un pH bajo. Aunque *H. pylori* parece único en cuanto a su adaptación en

un ambiente tan hostil, otras bacterias entéricas poseen mecanismos para resistir la acidez.

H. pylori y su supervivencia en la mucosa gástrica

La acidez baja es un excelente medio para restringir la supervivencia de muchas bacterias, pero varias especies poseen mecanismos para adaptarse al estrés ácido. Las especies de *Helicobacter* (incluyendo *H. pylori* y *Helicobacter heilmannii*) parecen únicos en su habilidad de adaptarse a medios inhóspitos como lo es el estomago humano, ya que no es conocido que algunas otras bacterias proliferen en este lugar.

La supervivencia de *H. pylori* puede ser atribuida al desarrollo de algunas características especiales, de las que sobresale la capacidad de colonizar la mucosa del epitelio gástrico ⁽⁷⁾.

La forma espiral y multiflagelar facilita la penetración y movilidad en la superficie de la mucosa, permitiendo al microorganismo evadir la presencia de pH extremadamente bajo y evitar la remoción por la peristaltis gástrica.

Papel de la Actividad Ureásica

La presencia de *H. pylori* produce grandes cantidades de ureasa, la cual hidroliza la urea a amonio y dióxido de carbono lo que ha sido vinculado a su supervivencia ^(9,13).

La ureasa es altamente conservada entre cada una de las especies de *Helicobacter* que colonizan el estomago de mamíferos, sugiriendo que realiza una función importante ⁽⁸⁾.

La *H. pylori* ureasa es un contenedor de níquel hexadimero compuesto de dos subunidades (61 y 30 kilodaltons) ^(14, 15), eso demuestra una gran afinidad (constante de Michaelis, 0.3 mmol/L) para urea que otras bacterias ureasicas, permitiendo a la enzima hidrolizar eficientemente en concentraciones milimolares de urea presentes en el estomago ⁽¹⁴⁾. La sobrevivencia de *H. pylori* in vitro a un pH inferior de 4 es marcadamente mejorada en presencia de urea ^(9, 13).

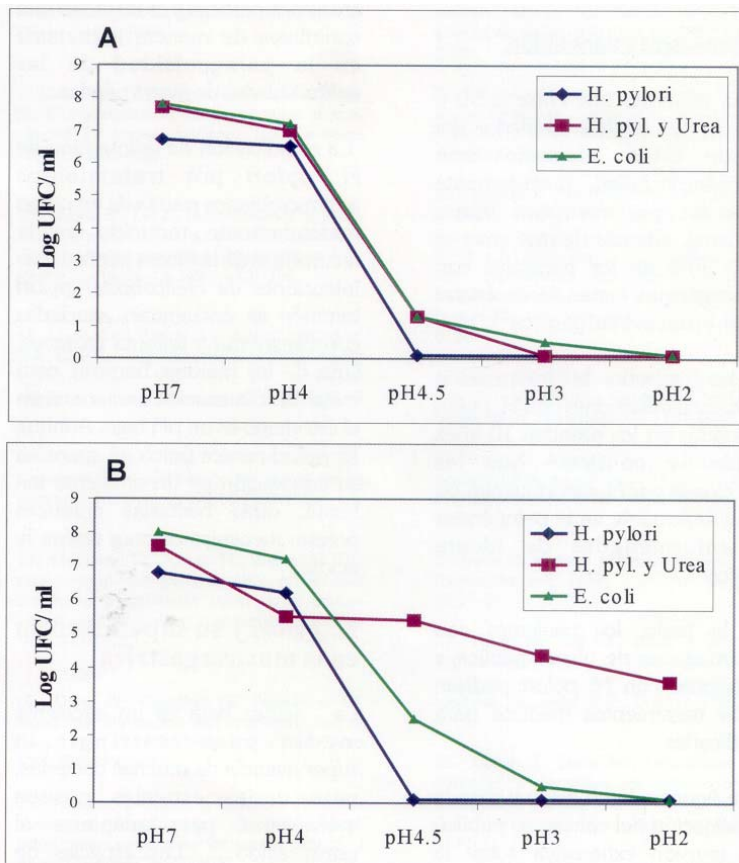


Figura 1. Supervivencia de *H. pylori* a un pH bajo en: **A.** - Ausencia o presencia de 10 mmol/L de urea. *H. pylori* 60190 (■), *pylori* Ureasa-negativa 60190-4 (●), o *E. coli* Hb101 (▲), los cuales fueron incubados en soluciones buffer a un pH de 2 a 7 por un período de una hora. **B.** - Cada punto representa \pm SEM de los últimos cuatro experimentos, todas las especies tienen adaptabilidad a pH mayores de 4, pero no son viables a pH de 2. Con la adición de Urea, *H. Pylori* 60190 sobrevivió a un pH de 2, viendo que *H. Pylori* y *E. Coli* no sobreviven con ureasa-negativa.

Las ureasas de *H. pylori* y los organismos relacionados (*H. felis*) mantienen una actividad significativa entre pH de 4 y 6 ⁽¹⁰⁾, mientras que las ureasas de bacterias intestinales pierden su actividad rápidamente bajo condiciones similares.

La supervivencia de *H. pylori* a un pH inferior de 3 *in vitro* es significativamente más grande que otro organismo entérico y es dependiente de la actividad ureasica ⁽¹³⁾.

Sin embargo, los experimentos *in vitro* muestran que la supervivencia de un tipo natural de *H. pylori* con deficiencia de ureasa a un pH inferior a 4 es idéntica a la de *Escherichia coli*.

En la presencia o ausencia de urea (Figura 1) *E. coli* y organismos relacionados poseen formas enzimáticas múltiples que permiten su supervivencia en pH ácidos ^(6, 16).

Aunque dichas enzimas no han sido caracterizadas con *H. pylori*, se especula que *H. pylori* usa mecanismos similares a estos para otros organismos entericos con el fin de mantener el pH citoplasmático a niveles fisiológicos.

Efecto de las infecciones de H. pylori en secreciones ácido gástricas. Infecciones agudas.

Otra adaptación importante de *H. pylori* en el ambiente gástrico podría ser la habilidad de regular las secreciones ácido gástricas. Una de las características de las infecciones agudas con *H. pylori* es el desarrollo de Hipoclorhidria, la cual ha sido observada en pacientes voluntarios infectados con *H. pylori* ^(20, 22).

Este estado anticipado de infección es acompañado por la aparición de gastritis superficial aguda y un marcado decremento en las secreciones ácidas ⁽²¹⁾.

A pesar de las infecciones persistentes de *H. pylori* y gastritis histológica en pacientes no tratados, la hipoclorhidria aguda generalmente resuelta y pH gástrico, retorna a su estado normal a la mayoría de los pacientes en algunos meses ⁽²⁵⁾.

Se ha observado un patrón similar en animales patrón infectados con *H. mustelae*; la gastritis aguda aparece una semana después de la infección, la aclorhidria aparece a las 4 semanas y la secreción ácida normal regresa dos semanas más tarde ^(2, 6).

El factor que indica que las especies gástricas de *Helicobacter* alteran las secreciones gástricas ^(21, 26) sugiere que estos mecanismos podrían permitir la sobrevivencia intragástrica a lo largo de la infección.

Los estudios histológicos en infecciones agudas no muestran reducción en la masa celular parietal, número o morfología ^(23, 24). Una hipótesis es que la función de las células parietales está directamente afectada por *H. pylori*. *E. coli* y *Proteus vulgaris*, al igual que *H. pylori* también inhiben las secreciones ácidas *in vitro*, de otra forma, una variedad de factores bacterianos podrían tener efecto en la función celular parietal ⁽²⁷⁾.

Muchos estudios caracterizan los efectos del ácido en *H. pylori* con un enfoque dirigido a la sobrevivencia bacteriana (viabilidad de células indivisibles) así como en el crecimiento bacteriano. Sin embargo, *H. pylori* puede crecer *in vitro* en ambientes con pH de entre 4.5 y 8 ^(17, 18) y un crecimiento óptimo observado en estudios realizados entre pH de 5 y 6 ⁽¹⁷⁾.

Aunque no se ha registrado el pH intracelular de *H. pylori*, estas características de crecimiento se asemejan a las de un organismo acidófilo facultativo ⁽³⁸⁾.

De manera interesante, la viabilidad de *H. pylori in vitro* decrece de manera marcada cuando existe actividad ureasica ^(11, 14) o cuando la adición de NH₃ ⁽¹⁹⁾ produce la alcalinización de los sistemas buffer. Estudios recientes sugieren que es precisamente esta alcalinidad y no la toxicidad amónica la que inhibe la sobrevivencia *in vitro* de *H. pylori* ⁽¹⁹⁾; se especula que la alcalinización intracelular es tóxica para *H. pylori*, quien preferiría un pH intracelular ligeramente ácido o neutro.

Consecuencias de la infección con H. pylori.

Las infecciones de *H. pylori* inducen inflamación crónica (gastritis) en el hospedero que, si no es tratado, puede persistir por décadas y frecuentemente para toda la vida ⁽²⁸⁾. Como una gastritis superficial crónica progresa a atrofia gástrica y disminuye la función secretora de ácido, hay un descenso en la prevalencia de las infecciones con *H. pylori* tanto como el descenso en la densidad de colonización en el estomago.

Estas observaciones sugieren que el desarrollo de hipoclorhidria o cambios en la mucosa y la superficie epitelial resultantes de la atrofia, no son favorables para la persistencia de *H. pylori* y/o esa disminución de la secreción ácida permite el crecimiento de bacterias competitivas, las cuales pudieran desplazar a *H. pylori* de su medio.

Debido a que una progresión de la atrofia podría resultar de una respuesta inflamatoria pobre regulada en infecciones en algunos individuos, esto podría ser ventajoso para *H. pylori* para modular la inflamación.

La selección natural ha permitido que *H. pylori* sobreviva en condiciones ácidas, y por lo tanto, el mantenimiento de un medio ácido que elimine la competencia microbiana, ha resultado ser benéfico para *H. pylori*.

Así, la habilidad de *H. pylori* para inducir la hipergastrinemia podría tener resultados de selección natural, y así optimizar esta sobrevivencia con el hospedero.

Se especula que la inflamación gástrica podría ser regulada de acuerdo al siguiente modelo: ⁽²⁸⁾ Inducción a la inflamación gástrica por contribución a la hipergastrinemia y un medio ácido que son más favorables para *H. pylori* que los microbios competitivos, y ⁽²⁹⁾ expresión de bajos niveles de bacterias virulentas que determinan mínimamente la respuesta inflamatoria del hospedero, la cual puede limitar la progresión de la atrofia.

Referencias.

- 1.- The Eurogast Study Group: Epidemiology of, and risk factors for Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations, Gut 1994,34:1672-1676
- 2.- NIH Consensus Conference: Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. JAMA 1994, 272:1672-1676
- 3.- International Agency for research on Cancer, World Health Organization: Infection with Helicobacter pylori. Lyon: International Agency for Research on Cancer,1994:177-241
- 4.- Lynch DAF, Mapstone NP Clarke AMT, Sobala GM, Jackson P Morrison L., Dixon MF, Quirke P Axon ATR: Cell proliferation in Helicobacter pylori associated gastritis and the effect of eradication therapy. Gut 1995,36:346-350
- 5.- Lynch DAF, Mapstone NP Clark AMT, Jackson P Dixon MF, Quirke P Axon ART.- Cell proliferation in the gastric corpus in Helicobacter pylori associated gastritis and after gastric resection. Gut 1995,36:351-353.
- 6.- Booth I. Regulation of cytoplasmic pH in bacteria. Microbio[^] Rev.1985; 49:359-378

- 7.- Chen XG, Correa P, Offerhaus J, Rodriguez E, Janney F, Hoffmann E, Fox J, Hunter F, Diavolitsis S. Ultrastructure of the gastric mucosa harboring Campylobacter-like organisms. *Am J Clin Pathol* 1986;86:575-582
- 8.- Lee A, Fox J, Hazell S. Pathogenicity of Helicobacter pylori: a perspective. *Infect Immun* 1993;61:1601-1610
- 9.- Perez-Perez GI, Olivarez AZ, Cover TL, Blaser MJ. Characteristics of Helicobacter pylori variants selected for urease deficiency. *Infect Immun* 1992;60:3658-3663
- 10.- Ferrero RL, Lee A. The importance of urease in acid protection for the gastric colonizing bacteria Helicobacter pylori and Helicobacter felis sp. Nov. *Microb Ecol Health Dis* 1991; 4:121-134.
- 11.- Marshall BJ, Barret W, Prakash C, McCallum RW, Guerrant RL. Urea protects Helicobacter (Campylobacter) pylori from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology* 1990; 99:697-702
- 12.- Segal ED, Shon J, Tompkins LS. Characterization of Helicobacter pylori urease mutants. *Infect Immun* 1992; 60:1883-1889.
- 13.- McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. The proton pump inhibitor omeprazole inhibits acid survival of Helicobacter pylori by a urease-independent mechanism. *Gastroenterology* 1994; 107:1573-1578.
- 14.- Dunn BE, Campbell GP, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Purification and characterization of urease from Helicobacter pylori. *J Biol Chem* 1990;265:9464-9469.
- 15.- Labigne A, Cussac V, Courcoux E. Shuttle cloning and nucleotide sequences of Helicobacter pylori genes responsible for urease activity. *J Bacteriol* 1991;173:1920-1931
- 16.- Olsen ER. Influence of pH on bacterial gene expression. *Mol Microbiol* 1993;8:5-14.
- 17.- Williams SE, Turnberg LA. Retardation of e diffusion by pig gastric mucus: a potential role mucosal protection. *Gastroenterology* 1979:299-304.
- 18.- Quigley EMM, Turnberg LA. PH of microclimate lining human gastric and duode mucosa in vivo. *Gastroenterology* 1987;92:18-1883.
- 19.- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, C - AB, Warnke RA, Jelum E, Orentreich N, Vogeln JH, Friedman GD. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1993;330:1267-1271.
- 20.- Eaton KA, Brooks CL, Morgan DR, Krakoi S. Essential role of urease in pathogenesis gastritis induced by Helicobacter pylori gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 1991;59:24-2475.
- 21.- Eaton KA, Krakowka S. Effect of gastric pH urease-dependent colonization of gnotobii piglets by Helicobacter pylori. *Infect Immun* 1992;60:3604-3607.
- 22.- Gordon J, Small PCL. Acid resistance enteric bacteria. *Infect Immun* 1993;61:364-366
- 23.- Lin J, Lee IS, Frey J, Slonczewski JL, Fo, JW. Comparative Analysis of extreme acid survival in Salmonella typhimurium, Shigella flexneri, < Escherichia coli. *J Bacteriol* 1995; 177:40-4104.
- 24.- Foster JW, Hall HK. Inducible pH homeostasis and the acid tolerance response of Salmon typhimurium. *J Bacteriol* 1991;173:5129-5131.
- 25.- Foster JW. Salmonella acid shock proteins required for the adaptive acid tolerance response. *J Bacteriol* 1991;173:6896-6902.
26. Heyde M, Portalier R. Acid Shock protein of Escherichia coli. *FEMS Microbiol Lett* 1989;69:19-26
- 27.- Foster JW, Hall HK. Effect of Salmon Typhimurium ferric uptake regulator (1 mutations on iron and pH-regulated protein synthesis. *J Bacteriol* 1992;174:4317-4323.
- 28.- Cover TL, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection, a paradigm for chronic mucosal inflammation: pathogenesis and implications eradication and prevention. *Adv Intern Med* 1993;41:85-117.
- 29.- NIH Consensus conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. *JAMA* 1993;272:65-69.