

TEMAS ACTUALIZADOS

Instituto de Gastroenterología

## MEDIADORES BACTERIANOS DE LA INFLAMACIÓN EN LA GASTRITIS CRÓNICA POR *HELICOBACTER PYLORI*

Dr. Felipe N. Piñol Jiménez<sup>1</sup> y Dr. Manuel Paniagua Estévez<sup>2</sup>

### RESUMEN

Se conoce que la inflamación crónica del estómago es un tema muy controvertido en la práctica médica, desde los puntos de vista clínico, endoscópico, radiológico e histológico. Se investiga arduamente para revelar los diferentes mecanismos fisiopatológicos que producen el daño hístico del estómago. Con el descubrimiento y caracterización del *Helicobacter pylori* y su estrecha relación con la gastritis crónica tipo B y las úlceras gastroduodenales, la historia natural de estas afecciones y su abordaje terapéutico han cambiado radicalmente. Se exponen en este trabajo los diferentes procesos que ocurren tras su llegada al estómago, se resaltan las acciones que producen los mediadores bacterianos (proinflamatorios y antigénicos) que participan en el daño hístico, traducido en la clínica como *gastritis* y que constituye un tema de gran interés para clínicos, gastroenterólogos y médicos en general interesados en la búsqueda de nuevas terapéuticas que no sólo eliminen la bacteria sino que también regulen la acción de los mediadores bacterianos para una reparación adecuada de la mucosa gástrica.

*Descriptores DeCS:* MEDIADORES DE INFLAMACION/fisiología; GASTRITIS/fisiopatología; *HELICOBACTER PYLORI*.

La inflamación crónica del estómago constituye uno de los temas más controvertidos en la práctica médica desde los puntos de vista clínico, endoscópico, radiológico e histológico. Año tras año se investiga arduamente con el fin de revelar los diferentes mecanismos fisiopatológicos que provocan el daño hístico del estómago.

Numerosas hipótesis tratan de explicar el comienzo y el final del daño hístico provocado en la mucosa gástrica por diferentes agentes, así como sus respectivas

complicaciones locales y sistémicas. Como factores involucrados se destacan los: genéticos, ambientales (infecciosos, dietéticos, consumo de tabaco y drogas), vasculares, psicológicos, inmunológicos, nerviosos, entre otras alteraciones.<sup>1,2</sup>

Con el descubrimiento y caracterización del *Helicobacter pylori* y su estrecha relación con la gastritis crónica tipo B y las úlceras gastroduodenales, la historia natural de estas afecciones y su abordaje terapéutico han cambiado radicalmente.<sup>3-5</sup>

Por la importancia que se le imprime en la actualidad a la infección por

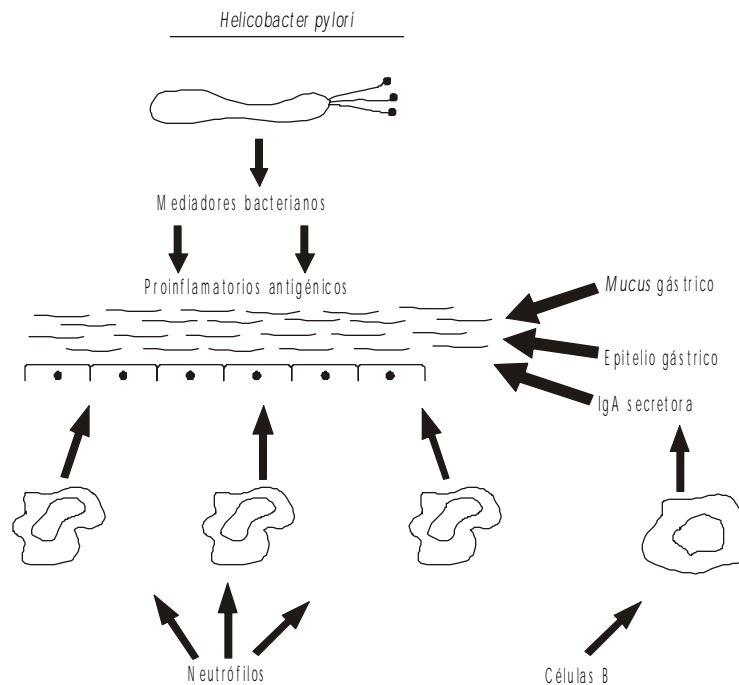


Fig. 1. Primera etapa del proceso inflamatorio de la mucosa gástrica a la llegada del *Helicobacter pylori*.

*Helicobacter pylori* y la afirmación indiscutible de que es el agente etiológico más común de la inflamación gástrica, describiremos los diferentes procesos que ocurren tras su llegada al estómago.

La patogénesis de la gastritis crónica por *Helicobacter pylori* incluye 2 etapas: la primera está caracterizada por la llegada y penetración del microorganismo al mucus gástrico donde se asienta y se multiplica. En esta etapa la bacteria libera varias sustancias tóxicas que son capaces de estimular la respuesta inmunológica local, expresada en un aumento de IgA secretora, con el fin de evitar el proceso de la infección. Las principales células inflamatorias participantes en este proceso inicial son los neutrófilos, que son atraídos al sitio de la lesión; de ahí que su presencia en com-

pañía de folículos linfoides se considere como "signo de actividad". Durante esta fase es frecuente observar la invasión de *Helicobacter pylori* en las células epiteliales (fig.1).<sup>6-8</sup>

En la segunda etapa se presenta una amplificación de la respuesta inflamatoria, por la interacción de linfocitos, neutrófilos, macrófagos, células mastoides y células no inmunes que, al ser atraídos al sitio de la lesión, liberan gran variedad de mediadores químicos como: citoquinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno (radicales libres de oxígeno) y el sistema de complemento, que perpetúan la inflamación (fig.2).<sup>9-12</sup>

En esta última etapa, también participan los neuropéptidos liberados por las neuronas del sistema nervioso entérico, que

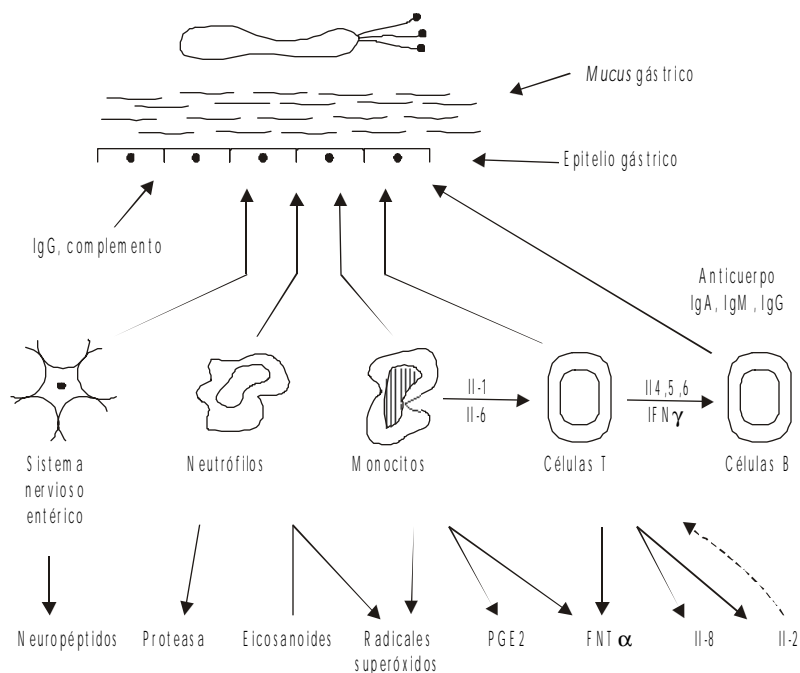


Fig. 2. Segunda etapa del proceso inflamatorio de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori*. Amplificación de la respuesta inflamatoria por los mediadores químicos liberados por las células del sistema inmune, sistema nervioso entérico y el sistema de complemento.

contribuyen a ampliar la respuesta inflamatoria y aumentan los daños funcionales del estómago colonizado por *Helicobacter pylori*.<sup>13</sup> La segunda etapa es importante en la patogénesis de la inflamación gástrica; resalta la participación del sistema inmune local y sistémico en el control de la infección y la neutralización de las toxinas bacterianas. Además, se potencializa la destrucción hística que, según su intensidad y duración, puede crear una úlcera gastroduodenal.

Independientemente de los procesos explicados en la patogénesis de la gastritis por *Helicobacter pylori*, es evidente que la capacidad del germen para inducir respuesta inmune y activación celular varía en las diferentes cepas reconocidas: las tipo I (CagA) poseen mayor capacidad para in-

ducir el proceso inflamatorio en la mucosa gástrica que las tipo II (VacA), que son menos citotóxicas.<sup>14,15</sup>

Las variaciones en la capacidad del *Helicobacter pylori* para inducir respuesta inmune, nos han motivado a realizar una revisión sencilla y detallada de los diferentes mecanismos fisiopatológicos desencadenados por la infección de esta bacteria al liberar sus toxinas cuando llega al estómago.

#### MEDIADORES BACTERIANOS DE LA INFLAMACIÓN

La asociación de la infección por *Helicobacter pylori* y las afecciones gastroduodenales crónicas es un estímulo constante para miles de investigadores que

tratan de esclarecer cómo una bacteria gramnegativa, poco invasora y que habita en la mucosa gástrica es capaz de desarrollar gastritis crónica activa, úlcera gastroduodenal, gastritis atrófica, cáncer gástrico y linfoma gástrico tipo MALT.

Como se ha afirmado anteriormente, en el proceso inflamatorio de la mucosa gástrica por *Helicobacter pylori* participa un grupo de sustancias tóxicas liberadas por la bacteria que desencadenan e inician el daño histológico. Asimismo, esta capacidad de producir toxinas citotóxicas es variable en las distintas cepas de *Helicobacter pylori* reconocidas, lo que explica la existencia de una gran heterogeneidad genética de *Helicobacter pylori* para desencadenar el daño hístico.<sup>14</sup>

Dentro del grupo de mediadores bacterianos de la inflamación se destacan los proinflamatorios<sup>1,6,8,15-18</sup> y las sustancias antigénicas.

#### MEDIADORES BACTERIANOS DE LA INFLAMACIÓN<sup>1,6,8,15-18</sup>

Clasificación	Mediadores bacterianos
Proinflamatorios	Ureasa
	Catalasa
	Proteasa
	Lipasa y fosfolipasa A2 y C
	Superóxido dismutasa
Antigénicos	Factor activador de plaqueta
	Lipopolisacáridos
	Citotoxinas y toxinas vacuolizantes

#### UREASA

Una de las características más importantes de las cepas de *Helicobacter pylori* oxidasa y catalasa positivas, es la presencia de una potente enzima denominada ureasa, la cual protege a la bacteria de los

efectos letales del ácido gástrico mediante la formación de una «nube de amonio» que le sirve para tamponizar su entorno vital y poder colonizar el epitelio.

La ureasa se localiza en el espacio periplasmático y en la membrana más externa de la bacteria, su actividad se beneficia cuando el pH es bajo. La producción de ureasa interviene en la regulación del metabolismo de la urea, forma dióxido de carbono y amoníaco.<sup>6,19</sup>

En diversos trabajos se señala la función tóxica del amoníaco sobre las células eucariotas de la mucosa gástrica, aunque algunos autores opinan que el amoníaco en sí no daña la célula sino que el daño es provocado por uno de sus metabolitos (denominado monocloramina), formado por la interacción del amoníaco con el ácido hipocloroso producido por los neutrófilos activados.<sup>20,21</sup>

El amoníaco producido por la ureasa difunde más fácilmente que el ion amonio, derivado de la unión del amoníaco y el ácido clorhídrico del jugo gástrico, por lo cual el amonio no se considera dañino para la mucosa gástrica.<sup>21</sup>

En estudios experimentales, tanto con animales como en el hombre, infectados por *Helicobacter pylori*, la concentración de amoníaco en el jugo gástrico se encuentra elevada en comparación con los no infectados. *Murakami* y otros reportan que el amoníaco causa daño mucosal porque, al actuar como agente necrotizante, altera el funcionamiento mitocondrial, la respiración celular y el metabolismo energético, con lo cual disminuye la vitalidad de las células y se produce su muerte.<sup>22</sup>

El amoníaco es capaz de modificar la secreción gástrica al estimular la secreción de gastrina e incrementar la producción de ácido clorhídrico que alteran la barrera mucosa gástrica y con lo cual se favorece la retrodifusión de hidrogeniones y se provoca más daño hístico.<sup>23</sup>

Otros mecanismos que se involucran en el daño producido por el amoníaco sobre el epitelio gástrico son: inhibición de la liberación del factor estimulador de crecimiento epidérmico, potente efecto inhibidor del ciclo de Krebs, caída significativa de la mucina intercelular y alteraciones de la microcirculación gástrica (estasis), así como disrupción y necrosis de la capa superficial del epitelio.<sup>21,23,24</sup>

El amoníaco y otras sustancias liberadas por las bacterias son capaces de reducir la actividad bactericida de las células polimorfonucleares y de los monocitos, al inhibir la acidificación de los lisosomas durante la fagocitosis.<sup>25</sup>

#### CATALASA

Es una de las enzimas producidas por la bacteria que desempeña una función importante como factor de virulencia, favorece la sobrevivencia de la bacteria en el tejido inflamado, la protege de las acciones fagocíticas de los neutrófilos, de los metabolitos reactivos de oxígeno (MRO) y la de otros mediadores químicos de la inflamación.<sup>18,26,27</sup>

#### PROTEASA

Enzima que desintegra la estructura polimérica del *mucus* y debilita su función como barrera por la pérdida gradual de su viscosidad, lo cual aumenta la retrodifusión del ion hidrógeno.<sup>28</sup>

#### LIPASA Y FOSFOLIPASAS A2 Y C

Son factores de virulencia importantes. Estas sustancias, liberadas por la bacteria en el sitio de la lesión, son capaces de degradar los fosfolípidos del *mucus* y

disminuir su hidrofobicidad, como consecuencia de su fuerte actividad lipolítica, de ahí su importancia en la ulcerogénesis.<sup>29</sup>

La lipasa y las fosfolipasas A2 y C, al generar lisofosfolípidos provistos de actividad lítica, pueden atacar la integridad de la membrana epitelial y favorecer la liberación de ácido araquidónico (AA), con la consiguiente producción de leucotrienos y otros eicosanoides que contribuyen a la inflamación. Estos compuestos, además de su acción inflamatoria, también alteran la permeabilidad de la membrana celular y la regeneración del *mucus*.<sup>30,31</sup>

#### SUPERÓXIDO DISMUTASA

Enzima que se encuentra en altas concentraciones dentro del citoplasma del *Helicobacter pylori*, utilizada por dicho microorganismo como mecanismo de defensa contra el ataque fagocítico de los neutrófilos. Actúa como antioxidante al catalizar los metabolitos reactivos de oxígeno producidos por los neutrófilos, que pudieran dañarla. Estos hallazgos sugieren que el *Helicobacter pylori* posee sus propios mecanismos de defensa que contribuyen a su acción patogénica sobre la mucosa gástrica.<sup>31</sup>

#### FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS

La bacteria es capaz de sintetizar y liberar cantidades importantes del factor activador de plaquetas, con potente acción quimiotáctica sobre los neutrófilos y los eosinófilos, así como otras acciones inmunomoduladoras, incluyendo la proliferación de los linfocitos. Este factor es conocido también como un agente proulcerogénico en la mucosa gástrica por su acción sobre la adherencia y activación de los neutrófilos.<sup>17,28,31</sup>

## MEDIADORES ANTIGÉNICOS DEL *HELICOBACTER PYLORI*

Entre los mediadores antigénicos del *Helicobacter pylori* se encuentran: los lipopolisacáridos, las citotoxinas y las toxinas vacuolizantes que por mecanismos diferentes son capaces de dañar el funcionamiento y el metabolismo energético celular.<sup>1,6,8,15 18</sup>

### LIPOPOLISACÁRIDOS

Numerosos trabajos reportan que la membrana externa que cubre la bacteria, es capaz de actuar como material antigénico y estimular la respuesta inflamatoria.

La membrana externa de la bacteria es rica en lipopolisacáridos, que son proteínas heterogéneas con baja actividad biológica, capaces de activar los monocitos y los neutrófilos; éstos, a su vez liberan citoquinas, eicosanoides, metabolitos reactivos de oxígeno, activan el complemento en el sitio de la lesión y perpetúan la respuesta inflamatoria, como mecanismo de defensa ante los daños de la bacteria, que al producir más lipopolisacáridos provoca lesión hística local y síntomas sistémicos (fiebre), por lo cual los lipopolisacáridos constituyen uno de los principales antígenos del *Helicobacter pylori*.<sup>32</sup>

### CITOTOXINAS Y TOXINAS VACUOLIZANTES

La gastritis crónica se asocia con un aumento de la presencia de *Helicobacter pylori* citotoxigénico, que evoluciona hacia una metaplasia intestinal, lesión considerada como precancerosa en estos casos.

La capacidad de producir citotoxinas y toxinas vacuolizantes difiere en los tipos

de cepas reconocidos actualmente, lo que permite clasificarlas en 2 grupos: el tipo I, que incluye las cepas con capacidad de secretar proteínas citotóxicas y toxinas vacuolizantes (CagA), de gran importancia en la patogenia de las enfermedades gastroduodenales y el tipo II, que incluye las cepas que no secretan toxinas vacuolizantes ni citotoxinas (VacA), por lo cual tienen una incidencia menor en la inflamación gástrica que las del tipo I.<sup>14,33</sup>

Las citotoxinas de 82-87 KDa, producidas por *Helicobacter pylori*, causan vacuolización de las células epiteliales gástricas e inducen una respuesta inflamatoria local, presente en 66 % de la muestra con *Helicobacter pylori* positivo estudiada por Tummorru y otros.<sup>30</sup>

Una segunda citotoxina producida por *Helicobacter pylori* es la proteína de 120-128 KDa, del grupo de las citotoxinas asociadas al gen A (CagA), que es también un marcador de los efectos vacuolizantes de la bacteria.<sup>14</sup>

Es interesante plantear que la citotoxina vacuolizante tiene una secuencia molecular no muy diferente de la enzima H-K ATP-ASA que está presente en el canal excretor de las células parietales en el hombre.<sup>33</sup> Esto explica la existencia de un grupo de casos de anaclorhidria durante la infección aguda por *Helicobacter pylori*, por lo cual muchos se preguntan si es a través de este mecanismo que los inhibidores de la bomba de protones por sí mismos pueden actuar contra la bacteria.<sup>34</sup>

Otro factor importante en la respuesta inflamatoria causada por la bacteria es la adhesión bacteriana, relacionada con la ulcerogénesis y la internalización. La adhesión es considerada como un agravante del daño celular, por este motivo se ha sugerido que la adhesividad tiene mayor relación con el efecto tóxico hístico que con la colonización.<sup>9</sup>

La adherencia del *Helicobacter pylori* es específica del tejido gástrico, donde se

adhiera al glicocáliz y crea puntos de unión que dan lugar a la destrucción de la superficie epitelial y a la pérdida de "microvilli".<sup>30,34</sup>

En fin, todos estos mediadores bacterianos son capaces de dañar la mucosa y activar el sistema inmune, que libera

mediadores químicos capaces de amplificar la respuesta inflamatoria. Estos hallazgos permiten definir a la gastritis asociada a *Helicobacter pylori*, como una entidad de etiología infecciosa, clínicamente traducida como síndrome dispéptico de tipo no ulceroso de la gastritis.

## SUMMARY

It is known that the chronic inflammation of the stomach is a very controversial topic in medical practice from the clinical, endoscopic, radiological and histological points of view. A detailed investigation is being carried out to reveal the different physiopathological mechanisms causing the histic damage of the stomach. With the discovery and characterization of *Helicobacter pylori* and its close relationship with type B chronic gastritis and gastroduodenal ulcers, the natural history of these affections and their therapeutic approach have changed radically. The different processes that occur after it reaches the stomach are explained in this paper. The actions produced by the bacterial mediators (proinflammatory and antigenic) that take part in the histic damage considered in the clinic as gastritis are also stressed here. This is a topic of great interest for clinicians, gastroenterologists and doctors in general, who are interested in searching new treatments not only to eradicate the bacteria but also to regulate the action of the bacterial mediators to attain an adequate repair of the gastric mucosa.

*Subject headings:* INFLAMMATION MEDIATORS/physiology; GASTRITIS/physiopathology; HELICOBACTER PYLORI.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lam SK. Etiology and pathogenesis of peptic ulcer. *J Gastroenterol* 1994;29(Suppl 7):39-54.
2. Crabtree JE. Immune and inflammatory responses to *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(Suppl 215):3-10.
3. Fax JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:93-103.
4. Pignataro S. *Helicobacter pylori*: reservorios no humanos. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996;26:34-5.
5. Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:127-39.
6. Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori*: recent development. *J Gastroenterol* 1994;29:30-3.
7. Graham DY. Pathogenic mechanisms leading to *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992;4:S9-S16.
8. Blaser MJ. Hypothesis on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1992;102:720-7.
9. Ishihara S, Fukuda R, Fukumoto S. Cytokine gene expression in the gastric mucosa: Its role in chronic gastritis. *J Gastroenterol* 1996;31:485-90.
10. Fukuda T, Kimura S, Arakawa T. Possible role of leukotriens in gastritis associated with *Campylobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:S131-4.
11. Nielsen H, Andersen LP. Activation of human phagocyte oxidative metabolism by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1992;103:1747-53.
12. Dixon MF. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1994;29 (Suppl 201):7-10.
13. Murakami K, Fujioka T, Shiota K, Fujiyama K, Kodama R, Kawasaki Y, et al. Influence of *Helicobacter pylori* infection and the effects of its eradication on gastric emptying in non-ulcerative dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:S93-7.
14. Katz J. ¿Cuáles son y qué importancia reviste las distintas cepas patógenas del *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en el desarrollo de la enfermedad asociada a la infección? *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996;26:33-4.

15. Crabtree JE, Fasmery SM. *Helicobacter pylori* and gastric mucosal cytokines: evidence that CagA-positive strains are more virulent (editorial, comment) *Lab Invest* 1995;73:742-5.
16. Eaton A, Brooks CL, Morgan DR, Krakowka S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infect Immunol* 1991;59:2470-5.
17. Denizot Y, Sobhani I, Rambaud JC, Lewin M, Thomas Y, Benveniste J. PAF-acether synthesis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1990;31:1242-5.
18. Hazell SL, Evans DJ, Graham DY. *Helicobacter pylori* catalase. *JGM* 1991;137:102-6.
19. Ferrero RL, Lee A. The importance of urease in acid protection for the gastric-colonising bacteria *Helicobacter pylori* and *Helicobacter felis* sp. nov. *Microbiol Ecol Health Dis* 1991;4:121.
20. Visek WJ. Some aspects of ammonia toxicity in animals cells. *J Dairy Sci* 1968;51:286-95.
21. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Fusamoto H, Kamada T, Sato N. Mechanism of gastric damage induced by ammonia. *Gastroenterology* 1992;102:1881-8.
22. Murakami M, Mizumo M, Ashida Y. NH<sub>3</sub>-induce gastric lesion, a new model of experimental ulcer. *Jpn J Gastroenterol* 1986;83:102.
23. Levi S, Beardshall K, Ghesan H. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers: the gastrin link. *Lancet* 1989;1:1167-8.
24. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S. Cell kinetics of mucosal atrophy in rat stomach induced by long-term administration of ammonia. *Gastroenterology* 1993;104:796-801.
25. Klempner MS, Styr B. Alkalinizing the intralysosomal pH inhibits de granulation of human neutrophils. *J Clin Invest* 1983;72:1793-1800.
26. Hezell SL, Menoz GL. The metabolism and enzymes of *Helicobacter pylori*: function and potential virulence effects. En: Goodwin CS, Worsley BW, eds. *Helicobacter pylori. Biology and clinical practice*. Boca Raton: CRC Press, 1993:115-41.
27. Doweck J. Respuesta inmune al *Helicobacter pylori*. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1996;5(Suppl):35-6.
28. Slomiany BL, Bilski J, Sarosiek J. *Campylobacter pyloridis* degrades mucin and undermines gastric mucosal integrity. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;144:307-14.
29. Langton SR, Cesareo SD. *Helicobacter pylori* associated phospholipase A2 activity: a factor in peptic ulcer production? *J Clin Pathol* 1992;45:221-4.
30. Wallace JL. Lipid mediators of inflammation in gastric ulcer. *Am J Physiol* 1990;(61):258.
31. Dobrilla G. *Helicobacter pylori*. Mecanismo patogénicos. En: *Helicobacter pylori. Patogenia. Curso de perfeccionamiento profesional. Aparato Digestivo*. Barcelona: Fundación Promedio-Promoción Médica, 1995:11-30.
32. Mai U, Pérez-Pérez GI, Wahl LM, Wahl SM, Blaser MJ, Smith PD. Soluble surface proteins from *Helicobacter pylori* activate monocytes/macrophages by lipopolysaccharide-independent mechanism. *J Clin Invest* 1991;87:894-900.
33. Tummuru M, Cover TL, Blaser MJ. Cloning and expression of a high-molecular-mass major antigen of *Helicobacter pylori*: evidence of linkage to cytotoxin production. *Infect Immunol* 1993;61:1799-1809.
34. Tytgat GNJ, Lee A, Graham DY, Dixon MF, Rokkas T. The role of infectious agents in peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1993;6:76-89.

Recibido: 14 de enero de 1999. Aprobado: 29 de abril de 1999.

Dr. *Felipe N. Piñol Jiménez*. Instituto de Gastroenterología, calle 25 No. 503, entre H e I, El Vedado, Ciudad de La Habana, Cuba.