

Primer informe sobre el aislamiento de *Helicobacter pylori* asociado a enfermedades digestivas en Ciudad de La Habana

Beatriz Gutiérrez¹, Teresita Vidal¹, Carlos E. Valmaña², Nancy Santiesteban², Nery González², Ibrahim Leonard², Julián Ruiz³, Osvaldo Díaz-Canel³, Rolando Martínez³, María del Pilar Escobar⁴, Bienvenido Grá⁴, Enrique Galbán⁴, Miguel González⁴, Gustavo Sierra¹.

1 Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros. Ciudad de La Habana, Cuba.

E-mail: bgutierrez@finlay.edu.cu

2 Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Ciudad de La Habana, Cuba.

3 Centro de Cirugía Endoscópica Calixto García. Ciudad de La Habana, Cuba.

4 Instituto de Gastroenterología. Ciudad de La Habana, Cuba.

La infección por *Helicobacter pylori* desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas. Actualmente se acepta que este microorganismo está relacionado con la gastritis crónica activa, la úlcera péptica (tanto gástrica como duodenal), el adenocarcinoma gástrico y el linfoma gástrico de células B del tejido linfoide asociado a mucosa (Linfoma MALT). Se estudiaron 121 pacientes, 53 con diagnóstico endoscópico de gastritis, 21 con úlcera péptica, 20 úlceras duodenales, 3 adenocarcinomas del antro gástrico, 5 neoplasias de esófago y 19 panendoscopias normales (dispépticos). A todos los pacientes se les practicó una gastroscopia y se tomaron cuatro fragmentos de biopsias distribuidas entre las regiones de antro y cuerpo gástrico. Para el diagnóstico y aislamiento de *H. pylori* se empleó la prueba de la ureasa rápida, la tinción de gram, y el cultivo en agar cerebro corazón con suero de caballo 10%, extracto de levadura 0,25% más suplemento Dent (OXOID SR 147) durante 7 días a 37 °C en jarra en atmósfera de microaerofilia. También se evaluó la presencia de catalasa y oxidasa. Se observó una prevalencia de la infección del 79,2% en la gastritis crónica, un 100% en los pacientes con úlcera duodenal y un 90,4% en relación con la úlcera gástrica, lo que coincide con lo reportado por otros autores. En el 100% de los casos de adenocarcinoma gástrico y en el 60% de los casos de neoplasias de esófago se aisló el microorganismo. El aislamiento de *H. pylori* en el 78,9% de endoscopias realizadas e informadas como normales es una alerta de la prevalencia en pacientes dispépticos.

Palabras claves: *H. pylori*, prevalencia, diagnóstico endoscópico, aislamientos, alerta.

Introducción

Helicobacter pylori es el agente causal de gastritis crónica no autoinmune en el mundo y tiene un importante papel en la patogénesis de la úlcera péptica y duodenal (1). La infección con este microorganismo está asociada con el adenocarcinoma gástrico y con el desarrollo de linfoma gástrico de células B del tejido linfoide asociado a mucosa (Linfoma MALT) (2,3). Esta fuerte asociación de *H. pylori* con cáncer gástrico ha permitido que sea declarado por la OMS como carcinógeno clase I, grupo al que también pertenecen los virus B y C de la hepatitis (4,5,6).

Se señala también su relación con la dispepsia funcional la cardiopatía isquémica, algunas enfermedades dermatológicas (rosáceas y urticaria) y el retraso del crecimiento en el niño. Sin embargo, estas relaciones no están demostradas (7).

La prevalencia de la infección por *H. pylori* en el mundo es muy elevada, aproximadamente del 50% y se divide en dos grupos (8). El grupo I está constituido por los países en donde la mayoría de los niños se infectan durante la infancia y en los que la infección crónica producida por el microorganismo persiste durante la edad adulta; el grupo II está integrado por aquellas zonas en que solo una minoría de los niños que viven actualmente están infectados, pero donde la prevalencia de la infección aumenta con relación a la edad durante la etapa adulta. En este último grupo interviene el denominado efecto de cohorte o generacional que se encuentra en poblaciones en que han cambiado o se han modificado de modo importante las condiciones socioeconómicas en las últimas décadas (9).

Estudios de prevalencia de la infección en poblaciones sanas muestran amplias variaciones entre diferentes comunidades. Entre los países del grupo I con mayores

porcientos se encuentran dentro del continente africano. Nigeria con 85%, Argelia con un 79% y Costa de Marfil con 73%, mientras que en el grupo II los mayores porcentajes corresponden a Israel con 65%, Reino Unido con 56,9%, EE.UU. con 52% y Japón con un 50% (10).

La característica más llamativa de las curvas de prevalencia de la infección por *H. pylori* es el incremento de casos de infección que se producen con la edad (10,11). En países en vías de desarrollo gran parte de los niños (el 79% en algunos estudios) se encuentran ya infectados a los 10 años y la prevalencia continúa aumentando a lo largo de la vida, alcanzando en las personas adultas índices superiores a los de los países con alto nivel de desarrollo (10,12). Igual distribución se observa en poblaciones de bajo nivel socioeconómico de países desarrollados (27).

En los países desarrollados la prevalencia de la infección es relativamente baja hasta los 35-40 años, observándose a partir de entonces y hasta aproximadamente los 60 años un ascenso importante. Seguidamente se produce una leve pero persistente caída de la misma en la población de más edad (10,13,14,15).

En países en vías de desarrollo el cambio de la tendencia ascendente en la curva de prevalencia se produce en edades más tempranas, generalmente entre la primera y segunda década de la vida; seguidamente se observa un aplanamiento de la curva mientras que un descenso de la misma se produce entre la cuarta y quinta década de la vida (10,16).

Además de la edad, otras variables epidemiológicas han sido estudiadas: sexo, raza, actividad laboral, nivel socioeconómico y educativo, entre otros, evaluándose la relación que guardan las mismas con la infección por *H. pylori*. Se plantea que el nivel socioeconómico y educativo junto con la edad, constituyen los factores de riesgo más importantes para la adquisición de la infección por *H. pylori*. En la mayoría de las investigaciones realizadas no se asocia el consumo de tabaco, alcohol y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, a una mayor o menor prevalencia de la infección por *H. Pylori* (15,17,18).

En el mundo, la mayor parte de los estudios de prevalencia se han realizado en poblaciones que acuden a unidades de endoscopia, por lo que se sobrestima la prevalencia de la infección.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en el presente trabajo nos propusimos determinar la prevalencia de la infección por *H. pylori* en un grupo de pacientes sintomáticos que acudieron al servicio de endoscopia de tres instituciones de Ciudad Habana: Instituto Nacional de

Oncología y Radiobiología, Instituto de Gastroenterología y Centro de Cirugía Endoscópica del Hospital Calixto García.

Materiales y Métodos

Se estudiaron 121 pacientes que acudieron al servicio de endoscopia de tres instituciones de Ciudad de La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, Instituto de Gastroenterología y Centro de Cirugía Endoscópica del Hospital Calixto García, durante julio 1999-agosto del 2000. De ellos 53 con diagnóstico endoscópico de gastritis, 21 con úlcera péptica, 20 úlceras duodenales, 3 adenocarcinomas del antro gástrico, 5 neoplasias de esófago y 19 panendoscopias normales (dispépticos).

Previo consentimiento de los pacientes se efectuó la recogida de las muestras. Para ello se confeccionó una encuesta con los datos generales de los pacientes, variables epidemiológicas (raza, sexo, edad), síntomas y antecedentes patológicos personales, hábitos tóxicos, tratamiento previo, endoscopias anteriores y su diagnóstico, diagnóstico endoscópico actual y pruebas para el diagnóstico microbiológico.

En todos los pacientes se practicó una gastroscopia utilizando un equipo GIF Olympus Tips E y se tomaron cuatro fragmentos de biopsias distribuidas entre las regiones de antro y cuerpo gástrico utilizando pinzas Olympus FB-21K, que produce una muestra de tejido de 2 mm de diámetro. Los endoscopios y las pinzas fueron desinfectados desde el día anterior a la toma de muestra con una solución de glutaraldehído al 3% y fueron enjuagados posteriormente con agua destilada estéril.

Uno de los fragmentos se inoculó en un frasco que contenía solución salina al 0,9% más los siguientes antibióticos: vancomicina, trimetropim, anfotericin B y Polimixim B, ajustando el pH a 4,5 y se cultivó en un tiempo máximo de 4 horas en Agar Cerebro Corazón con suero de caballo 10%, extracto de levadura 0,25% más suplemento Dent (OXOID SR 147) durante 7 días a 37° C en jarra con atmósfera de microaerofilia. La presencia de ureasa se evidenció en el segundo fragmento.

A otro fragmento se le realizó tinción de Gram y se evaluó la presencia de catalasa y oxidasa. El fragmento restante se destinó al examen histológico según el diagnóstico endoscópico.

Teniendo en cuenta el diagnóstico endoscópico y los resultados del examen histológico los tejidos se clasificaron en: panendoscopia normal, gastritis crónica,

úlcera gástrica, úlcera duodenal y adenocarcinoma gástrico.

Se consideró el aislamiento de *H. pylori* positivo: cuando se observaron colonias grises brillantes, translúcidas, elevadas y con un diámetro de 1 a 2 mm, presencia de bacilos gramnegativos, helicoidal, curvo o recto, de bordes redondeados al Gram Enzimas catalasa y oxidasa positiva y capacidad para hidrolizar rápidamente la urea (ureasa positiva).

Resultados y Discusión

La relación de *H. pylori* con las gastritis ha sido demostrada por varios autores (19). Desde el punto de vista endoscópico la gastritis constituye uno de los diagnósticos más frecuentes, a pesar de que está demostrado que existe una baja correlación entre los hallazgos macroscópicos y los histológicos. En sentido estricto el término gastritis debería reservarse para designar las alteraciones microscópicas de la mucosa gástrica observadas en un estudio anatomopatológico, con este enfoque el concepto histológico de gastritis es amplio y engloba cualquier tipo de inflamación de la mucosa gástrica tanto aguda como crónica. Este

concepto, aparentemente simple, es confuso cuando se emplea en la literatura médica ya que se ha utilizado para describir las alteraciones microscópicas de la mucosa

gástrica y también para referirse a sus alteraciones macroscópicas vistas endoscópicamente.

Teniendo en cuenta el criterio endoscópico para la clasificación de la gastritis se observó una prevalencia de infección del 79,2% (Tabla 1). La prevalencia de la infección en las gastritis demostradas endoscópicamente se sitúa entre el 60% y el 90% (19). Esta dispersión contrasta con los porcentajes más altos 75% a 96% obtenidos cuando el criterio diagnóstico de gastritis no es la endoscopia sino la histología (19).

Tabla 1. Prevalencia de la infección por *H. pylori* en gastritis crónica

No. de pacientes	Cultivo de <i>H. pylori</i> positivo %	Cultivo de <i>H. pylori</i> negativo %
53	79,2%	20,8%

Se plantea que la prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con úlcera duodenal puede alcanzar el 100%. Sin embargo en pacientes con úlcera gástrica se reportan cifras que oscilan entre el 60% y el 100% (20). En nuestra población se detectó en el 100% de los pacientes con úlcera duodenal la presencia de infección por *H. pylori*, mientras que en los pacientes diagnosticados con úlcera gástrica fue de un 90,4% (Tabla 2), lo que coincide con lo reportado por otros autores.

Tabla 2. Prevalencia de la infección por *H. pylori* en la enfermedad ulcerosa gástrica y duodenal

	No. de pacientes	Cultivo de <i>H. pylori</i> positivo %	Cultivo de <i>H. pylori</i> negativo %
Úlcera gástrica	21	90,4%	9,6%
Úlcera duodenal	20	100%	-

En los tres casos de adenocarcinoma gástrico se aisló el microorganismo (Tabla 3). Otros autores refieren prevalencias de la infección en esta enfermedad entre el 37% y 78% (21).

Además de la mucosa gástrica, *H. pylori* puede colonizar otros lugares del tubo digestivo, siendo requisito en todos ellos la existencia de metaplasia gástrica duodenal, el esófago de Barret o de localizaciones más raras como son el divertículo de Meckel o el recto. En el esófago de Barret se reporta un 49% de aislamiento de *H. pylori* cuando se encuentra asociado a una úlcera (22). Se observó la presencia de *H. pylori* en el 60% de las

neoplasias de esófago estudiadas. Tres de ellas clasificados histológicamente como carcinoma epidermoide queratinizante.

Tabla 3. Prevalencia de la infección por *H. pylori* en neoplasias de esófago y de antro gástrico

	No. de pacientes	Cultivo de <i>H. pylori</i> positivo %	Cultivo de <i>H. pylori</i> negativo %
Neoplasias de esófago	5	60%	40%
Neoplasias de antro gástrico	3	100%	-

Tabla 4. Prevalencia de la infección por *H. pylori* en panendoscopias normales

No. de pacientes	Cultivo de <i>H. pylori</i> positivo %	Cultivo de <i>H. pylori</i> negativo %
19	78,9%	21,1%

Consideramos que el aislamiento de *H. pylori* de la mucosa gástrica en el 78,9% de endoscopias realizadas e informadas como normales es una alerta de la prevalencia en pacientes dispépticos (Tabla 4).

La infección por *H. pylori* es probablemente la más frecuente en el hombre, calculándose que el 50% de la población mundial está infectada por esta bacteria. *H. pylori* ha sido considerado un factor carcinogénico probado por su elevada asociación con el adenocarcinoma gástrico y el linfoma MALT de bajo grado, donde la erradicación de *H. pylori* conlleva a la remisión histológica del 70% de los casos. La terapia con antibióticos puede erradicar la infección, particularmente cuando se emplea una triple terapia con omeprazol, metronidazol y amoxicilina. Este régimen terapéutico es energético y caro; por lo que una alternativa terapéutica atractiva pudiera ser el desarrollo de una vacuna, si tenemos en cuenta que la resistencia a antibióticos continúa incrementándose (23). La prevalencia de la infección por *H. pylori* en nuestra población sintomática se corresponde con la reportada por otros autores en otras poblaciones estudiadas. Nosotros consideramos que la identificación de genes y proteínas presentes y expresados en nuestras cepas circulantes asociadas a diferentes enfermedades digestivas, así como la evaluación de la respuesta del huésped, incluyendo las características genéticas y la respuesta inmune, es de vital importancia para el futuro diseño de vacunas y drogas.

Referencias

- Genta RM. The immunobiology of *Helicobacter pylori* gastritis. *Seminars in Gastrointestinal Disease*. 1997; 8(1): 2-11.
- Taupin A, Occhialini A, Ruskone -Fourmestreaux A, Delchier J-C, Rambaud J-C, Megraud F. Serum antibody responses to *Helicobacter pylori* and the *cagA* marker in patients with Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 1999; 6(4):633-638.
- Isaacson PG and Spencer J. The Biologic of low grade MALT lymphoma. *Journal Clinical Pathology*. 1995; 8:395-397.
- Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am Journal Surgery Pathology*. 1995; 19:S37-43.
- Moller H, Heseltine E, Vainio H. Working group report on shistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *International Journal of Cancer*. 1995; 60:587-589.
- International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Infection with *Helicobacter pylori*. En: Shistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks Human. Lyon, France. *International Agency for Research on Cancer*. 1994; 61:177-214.
- Boixeda de Miquel D, Martín de Argila C. Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. 2000; 24(6):141-142.
- Pounder RE, Ng D. The prevalence of *H. pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Therapy*. 1995; 9 (Supp. 2):33-39.
- Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *H. pylori*. *Journal Infections Diseases*. 1993; 168:219-22.
- Boixeda de Miquel D, Gisbert JP, Martín de Argila C. Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*. En: Boixeda de Miquel D, Gisbert JP, Martín de Argila C. *Infección por Helicobacter pylori. Donde está el límite?*, Barcelona: Prodisa. 1996:75-91.
- Basso L, Clune J, Beattie S. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Rev Esp de Enferm Dig*. 1990; 78 (Supl. 1):40.
- Bodhidatta L, Hoge CHW, Chumratanakul P. y cols. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country: Comparison of two ELISAs and a seroprevalence study. *J Infect Dis*. 1993; 168:1549-1553.
- Eurogast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. *Gut* 1993; 34:1672-1676.
- Mur Villacampa M., Gimeno Esteras E., Guerrero Navarro L., Cabeza Lamban F., Sainz Samitier R. Prevalencia del *Helicobacter pylori* en patología gástrica en Aragón. *Rev Esp Enferm Dig*. 1992; 82:311-316.
- Veldhuyzen van Zasten SJO, Timothy Pollak P., Best LM., Bezanson GS., Marrie T. Increasing prevalence of

- Helicobacter pylori* infection with age:Conti-Nuovus risk of infection in adults rather than cohort effect. *J Infect Dis.* 1994; 169:434-437.
16. Megraud F., Brassens-Rabbe MP., Denis F., Belbouri A., Hoa DQ. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989; 27:1870-1873.
 17. Martín de Argila, Boixeda de D, Gisbert JP. y cols. *Helicobacter pylori* in a healthy control population: A sera and epidemiological study. *Gut.* 1994;85(Suppl.4):1477.
 18. Graham DY., Malaty HM., Evans DG., Evans DJ., Klein PD., Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in a asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socio-economic status. *Gastroenterology.* 1991;100:1495-1501.
 19. Boixeda de Miquel D, Gisbert JP, Martín de Argila C. Gastritis y *Helicobacter pylori*. En: Boixeda de Miquel D, Gisbert J.P, Martín de Argila C. Infección por *Helicobacter pylori*. Dónde está el Límite?, Barcelona: Prodisa. 1996:115-134.
 20. Gisbert JP, Boixeda de Miquel D, Martín de Argila C. Infección por *Helicobacter pylori* y úlcera péptica. En: Boixeda de Miquel D, Gisbert JP, Martín de Argila C. Infección por *Helicobacter pylori*. Dónde está el Límite?, Barcelona: Prodisa. 1996:135-157.
 21. Gisbert JP, Boixeda de Miquel D, Martín de Argila C. Infección por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico En: Boixeda de Miquel D, Gisbert JP, Martín de Argila C. Infección por *Helicobacter pylori*. Dónde está el Límite?, Barcelona: Prodisa. 1996:179-197.
 22. Dixon, MF. Histological response to *Helicobacter pylori* infection. *Baill. Clin Gastroenterol.* 1995; 9(3):467-486.
 23. Boixeda de Miquel D., Martín de Argila C. Tratamiento de IForman D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31 (Suppl.215):48-51.

First report on the isolation of *Helicobacter pylori* associated to digestive diseases in the City of Havana

Abstract

Infection by *Helicobacter pylori* plays an important role in different digestive diseases. At present it is accepted that this microorganism is related to active chronic gastritis, peptic ulcer (gastric as well as duodenal), gastric adenocarcinoma and B-cell gastric lymphoma of the lymphoid tissue associated with mucosa (MALT lymphoma). The study included 121 patients: 53 having an endoscopic diagnosis of gastritis, 21 with peptic ulcer, 20 with duodenal ulcers, 3 adenocarcinomas of the gastric *antro*, 5 esophagus neoplasm, and 19 normal panendoscopies (dyspeptic). Gastroscopy was carried out on all patients and four biopsy fragments were taken from the *antro* and body regions of the stomach. For diagnosis and isolation of *H. pylori* a fast urease test was used. Gram stain and culture in brain heart agar with 10% horse serum, 0,25% yeast extract and Dent supplement (OXOID SR 147) during 7 days at 37 °C in a jar with a microaerophilic environment were also done. The presence of catalase and oxidase were also evaluated. An infection prevalence of 79,2% was observed in chronic gastritis patients, 100% in duodenal ulcer patients, and 90,4% in those with gastric ulcer, in agreement with the reports from other authors. In 100% of the gastric adenocarcinoma cases and 60% of the ones with esophagus neoplasm the microorganism was isolated. Isolation of *H pylori* in 78,9% of the endoscopic cases considered and reported as normal is a warning of the prevalence in dyspeptic patients.

Keywords: H. pylori, prevalence, endoscopic diagnosis, isolations, warning.

VACUNAS FINLAY, S.A., compañía cubana, constituida para ostentar la representación exclusiva de los productos, servicios técnicos y consultorías del Instituto Finlay. Tiene como misión la comercialización, venta y distribución de productos farmacéuticos y biológicos, especialmente vacunas, en los mercados nacional e internacional; así como conceder, adquirir, transferir y recibir por cualquier título tecnologías, licencias, patentes y marcas, etc., para el desarrollo, producción y comercialización de productos farmacéuticos; y la asociación con personas cubanas y extranjeras, tanto naturales como jurídicas, para la constitución de empresas mixtas u otras formas de asociación de cualquier naturaleza reguladas por la ley, tanto en Cuba como en el exterior; a los fines de la producción y/o comercialización de productos farmacéuticos.

Telefax: (53-7) 33-6754
E-mail: Comercial@finlay.edu.cu

