



La infección gástrica por *helicobacter pylori* modifica la secreción de ácido

Oscar Gutierrez C, Profesor Titular, Coordinador Unidad de Gastroenterología, Martín Gómez, Profesor Adscrito, Blanca Castillo de Moreno, Profesora Asistente, Unidad de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia.

SUMMARY

The most important factor associated with the etiology of gastritis and peptic ulcer is *Helicobacter pylori*. It also has been implicated in the described alterations of the gastrin-somatostatin- acid relationships .

In this work we investigated prospectively the changes in gastric acid secretion observed after a triple therapy for *H. pylori* eradication with bismuth, tetracycline and furazolidone . Patients with non ulcer dyspepsia and a *H.pylori* associated chronic gastritis were investigated. An upper GI endoscopy and a basal and pentagastrin stimulated acid secretion tests were performed. A 2nd. Secretary test was done at 5 (Group I) and 14 days (Group II) after starting antibiotic therapy. RESULTS. 27 patients were investigated . Acid concentrations values in both groups increased significantly in basal and stimulated conditions compared to the initial results, at 5 and 14 days of starting drugs. Stimulated acid output also had an increase.

CONCLUSION. A therapy for *H.pylori* eradication induces an early increase of gastric acid parameters. Factors involved in this change are probably inflammatory mediators such as I-Interleukin, as at 5th day a complete bacterial eradication is not probably. Presence of chronic lower acid secretion rates could be implicated in the etiology of gastric cancer as it can induce bacterial overgrowth and deserves further epidemiological investigation.

RESUMEN

El factor más importante implicado en la

etiología de la gastritis y de la úlcera péptica es *Helicobacter pylori*. Se han descrito alteraciones en el control de la secreción de ácido modificando la relación entre gastrina y somatostatina, cuyo resultado final en la secreción de ácido es variable. En el presente trabajo investigamos prospectivamente las modificaciones que se observan tempranamente en caso de infección por esta bacteria, luego de una terapia antibiótica que no modifique los valores de secreción ácida, basándose en bismuto subcitrato, tetraciclina y furazolidona.

Se investigaron sujetos con dispepsia no ulcerosa asociada a una gastritis crónica. Los mismos se distribuyeron en dos grupos. Grupo I: Se realizó una endoscopia con toma de biopsias para examen histopatológico. Un día diferente se practicó un gastroacidograma basal y estimulado con pentagastrina. Se inició la terapia antibiótica y se practicó un gastroacidograma de control semejante al inicial al quinto de iniciada aquella. Grupo II: similar al anterior pero con un control al día 15° (final de la terapia)

RESULTADOS. Se investigaron 27 pacientes. Grupo I: Los valores secretorios antes y después de la terapia fueron: concentración basal 26.55+/-24.5 y 40.44+/-20.3 mmol/l (p=0.0086) ; concentración post estímulo 60.0+/-29.23

y 92+/-24.9 mmol/L (p=0.0059). Grupo II: Concentración basal 17.05+/-12.3 mmol/L y 34.11+/-26.3 mmol/L(p=0.011). Concentración post estímulo 61.4+/-26.9 mmol/L y 91.83+/-39.28mmol/L (p=0.0021). Los valores de débito ácido estimulados siguieron las mismas tendencias.

CONCLUSION: Una terapia de erradicación de *H. pylori* en nuestros pacientes se asoció a un incremento rápido y significativo de las concentraciones de secreción ácida. Esta modificación está asociada no a la desaparición física de la bacteria, sino probablemente a la disminución precoz de factores inhibitorios relacionados con la respuesta inflamatoria como la Interleukina 1. La hiposecreción gástrica de ácido no necesariamente es el resultado final de una atrofia gástrica y su presencia durante largos períodos de tiempo puede ser de gran importancia al facilitar el aumento de carcinógenos en las regiones del mundo con alta incidencia de cáncer gástrico.

INTRODUCCION

La secreción gástrica de ácido clorhídrico es un fenómeno que ha llamado la atención desde hace muchos años. En efecto, la capacidad de secreción de iones hidrógeno es enorme, del orden 3.3 billones por segundo, a pesar de lo cual el estómago no

se autodestruye (1). Una función primordial del pH bajo en la luz de este órgano es la de servir como barrera a la colonización bacteriana gástrica y del intestino delgado (2). Muchas bacterias han desarrollado mecanismos de adaptación al ácido, pero sólo varias especies de *Helicobacter* como *Helicobacter pylori* y *Helicobacter heilmanii* son capaces de resistir en un ambiente tan hostil, colonizando el moco gástrico y cambiando de un pH aproximado de 2 en el lado luminal a un pH casi neutro en la superficie de la célula epitelial (3). Un aspecto importante en este proceso es la reconocida capacidad de disminuir la secreción gástrica de ácido en la fase aguda de la infección (4), la cual desaparece con la evolución de la misma, por mecanismos aún mal comprendidos. Durante la infección crónica se han descrito concentraciones séricas aumentadas de gastrina (5) y disminuidas de somatostatina en la mucosa gástrica (6), los cuales regresan a niveles normales luego de una terapia de erradicación de *H. pylori*. Aunque estos cambios deberían traducirse en un aumento de los valores de secreción de ácido en los sujetos infectados, ello es sólo cierto en los pacientes ulcerosos duodenales (7). En las personas sin úlcera, los valores finales de secreción ácida parecen depender del grado y extensión del compromiso de la gastritis asociada a *H. pylori*, es decir si se produce una pangastritis.

En un trabajo previo describimos que en un grupo de pacientes con dispepsia y gastritis asociada a *H. pylori*, después de cuatro semanas de terapia de erradicación de esta bacteria se produce un aumento significativo en los parámetros secretorios gástricos (8). El objetivo del presente trabajo fue el de evaluar si en pacientes con dispepsia no ulcerosa dichos hallazgos se presentan en fases más tempranas del tratamiento antibacteriano

PACIENTES Y METODOS

El presente es un estudio descriptivo observacional, realizado de manera prospectiva, en el cual se realizó una intervención farmacológica, que permitió una comparación de la secreción gástrica

de ácido en condiciones basales y bajo estímulo de los grupos estudiados.

Se investigaron pacientes adultos, de ambos sexos, con edades comprendidas entre 16 y 45 años, a quienes se les practicó un examen endoscópico por síntomas dispépticos en la Unidad de Gastroenterología del Hospital San Juan de Dios, Universidad Nacional de Colombia de Bogotá

Se incluyeron aquellos pacientes que tuvieran una gastritis crónica como único hallazgo con infección confirmada por *H. pylori* y que aceptaron participar en el estudio.

Se excluyeron los sujetos con lesiones ulcerosas gastroduodenales, aquéllos con antecedentes de cirugía gastrointestinal o de la vía biliar, los que hubieran recibido antagonistas de los receptores H₂ de la histamina en las últimas cuatro semanas o sucralfato, sales de bismuto o inhibidores de bomba de protones en las ocho semanas anteriores al examen. Igualmente no se tuvieron en cuenta los pacientes con síntomas frecuentes de reflujo gastroesofágico por la necesidad frecuente que tienen de ingerir medicamentos para controlar sus síntomas, las embarazadas y los que estuvieran consumiendo medicamentos de cualquier tipo para otras enfermedades.

A los pacientes se les realizó un procedimiento endoscópico durante el cual se practicaron cuatro biopsias del cuerpo y cuatro del antro, a nivel de la curva menor y mayor para clasificación histopatológica (9) y otra adicional para evaluar la presencia de *H. pylori* por la prueba de ureasa rápida, método de Arvind (10).

Posteriormente y en un día diferente y en un lapso no mayor a cinco días se realizó un estudio matinal de la secreción gástrica de ácido. En resumen, luego de un período de ayuno de por lo menos doce horas se colocó una sonda nasogástrica de doble canal en la parte corporal del estómago y cuya posición se verificó por fluoroscopia o por la recuperación de una infusión de 30 ml de agua. En decúbito lateral izquierdo se succionó suave e intermitentemente cada

dos a tres minutos, recogiendo la muestra en períodos de 15 minutos, inicialmente uno de "vaciamiento" y posteriormente cuatro períodos durante la primera hora (período Basal o BAO). Al final de ésta se aplicó Pentagastrina (Pentagastrin,® Cambridge Laboratories) seis microgramos por kg de peso, vía s.c. y se realizó recolección durante otra hora, midiéndose la secreción Máxima de Acido (MAO).

Para la determinación de las concentraciones de ácido en la muestra de jugo gástrico se realizó una titulación con NaOH 0.1N, utilizando un indicador de pH en la solución. Se obtuvieron los promedios de la concentración de cada período estudiado.

Luego los pacientes iniciaron una terapia con conocida actividad contra *H. pylori*, (11) pero que no tiene influencia sobre la secreción gástrica de ácido, consistente de: subcitrate de bismuto 120 mg, tetraciclina 500 mg y furazolidona 100 mg administrados por vía oral, cuatro veces al día y durante 14 días. Dos pacientes presentaron intolerancia a la furazolidona, la cual fue remplazada por la claritromicina, 500 mg v.o. cada 12 horas hasta completar dos semanas. Se les practicó un estudio secretorio semejante al inicial a los 5 ó 10 días de comenzar la terapia (Grupos I y II respectivamente).

Para el análisis estadístico los registros de los gastroacidogramas fueron almacenados en bases de datos IBM compatibles. Los datos fueron digitados dos veces y posteriormente fueron comparados para detectar errores. Todos los registros que no concordaban fueron verificados con los reportes originales y corregidos para efectos del análisis final. Las variables fueron codificadas como binarias o continuas de acuerdo con sus características.

Los principales hallazgos son presentados como proporciones, razón de ventajas, y medias aritméticas acordes con las variables estudiadas y pruebas para diferencia de proporciones y/o diferencia de medias aplicadas para determinar las diferencias estadísticas.

La tabla de resultados son presentadas con los promedios de la concentración de ácido basal (CBA) y postestímulo (CPEA) y las medianas del BAO y el MAO. Se utilizo el test de correlación de Wilcoxon para valorar el aumento del MAO a partir del BAO y el de la concentración de ácido basal y posterior al estímulo.

El Protocolo fue aprobado por el Comité de Investigaciones del Hospital y los pacientes firmaron su consentimiento.

RESULTADOS

En total se estudiaron 27 individuos con un promedio de edad de 32.4±9.5 años, 10 eran del sexo masculino. Los mismos se dividieron en dos grupos, sin diferencias entre ellos.

Grupo I; Se incluyeron nueve pacientes con un promedio de edad de 32.8 ±7.3 años, cinco de ellos hombres. Los resultados del gastroacidograma antes y después del tratamiento se resumen en la tabla 1.

Al compararse los cambios en la concentración de ácido en condiciones basales y postestímulo antes y después del inicio del tratamiento se encontró un aumento significativo: CBA: 26.55 vs 40.44 mmol/L (p= 0.0086) y CPEA: 60.0 vs 92mmol/L (p = 0.0059).

Grupo II: Se estudiaron 18 pacientes, cinco hombres, promedio de edad de 31.8 ±10.7 años. Los resultados se resumen en la Tabla.1 igualmente al comparar los párametros secretorios se observó una modificación igualmente al comparar los parametros secretorios se observó una modificación significativa en la concentración basal y postestímulo antes y después del inicio del tratamiento, encontrándose CBA 17.05 vs 34.11 mEq/L (p=0.011) y la CPEA (61.4 vs 91.83 mEq/L p=0.0021).

También se encontró un aumento en el débito de ácido post estímulo (MAO) luego de la terapia antibiótica en los dos grupos, pero no se observó en los valores de secreción basal

Tabla 1. Resultados de los estudios secretorios de ácido antes y a los 5 y 10 días después de iniciar la terapia de erradicación contra *H. pylori*.

	Estudio	CBA	BAO	CPEA	MAO
Grupo I (n=9)	Inicial	26.55 *	4.88	60.0**	15.4
	Final	44.44	5.55	92.0	21.6
Grupo II (n=18)	Inicial	17.05 +	3.27	61.4++	14.05
	Final	34.11	4.55	91.83	20.4

p= 0.0086 ; **= p=0.0059 ; +p=0.011 ; ++p=0.021 al comparar los valores iniciales y finales
 CBA : Media de la Concentración Basal de Acido (mmol/L)
 BAO : Mediana de la Producción Basal de Acido (mmol /h)
 CPEA : Media de la Concentración Post-Estímulo de Acido (mmol/L)
 MAO : Mediana de la Secreción Máxima de Acido (mmol/h)

No se hallaron diferencias significativas en ninguno de los parámetros comparables (CBA, CPEA, BAO, MAO) entre el Grupo I y el II.

En los hallazgos histopatológicos iniciales todos los pacientes presentaron una gastritis crónica no atrófica asociada siempre a *H. pylori*.

DISCUSION

En la presente investigación encontramos que la secreción gástrica de ácido se incrementa después de una terapia de erradicación de *H. pylori* y por primera vez se describe en la literatura que esta modificación se presenta desde los primeros días de la misma, indicando que probablemente no está en relación con la completa erradicación de la bacteria sino con otros factores, como podrían ser la inhibición de su actividad metabólica como la de la úrea y disminución consiguiente de las concentraciones de amonio o posiblemente por una menor actividad inflamatoria, la cual mejora rápida y dramáticamente con una terapia antibiótica efectiva (12).

Varios estudios realizados previamente han mostrado que luego de un tratamiento contra *H. pylori* se produce una disminución de la secreción de ácido, en pacientes con úlcera duodenal (13). Otras observaciones indican que no siempre se aprecian estos cambios y se puede producir aumento en

dichos valores. Las causas por las que ello sucede no son claras, pero pueden estar relacionadas con la infección por cepas bacterianas diferentes o por factores genéticos o ambientales (14,15): *H. pylori* induce la producción de histamina y simultáneamente secreta N-alfa- metil-histamina, dos agonistas de los receptores H1 y H2 pero también de los receptores H3 de la histamina, estos últimos ejerciendo una acción de retroalimentación negativa en las células Enterocromafin-Like (ECL) ubicadas en la región oxíntica e inhiben la secreción de ácido (16); también produce otras sustancias que alcanzan los receptores H2 y puede por consiguiente alterar la regulación de dicha secreción actuando en dos vías opuestas (17). Este efecto divergente podría explicar parcialmente por qué *H. pylori* puede predisponer, en el caso de hipersecreción a la aparición de úlcera duodenal o en el de hiposecreción crónica, con sobrecrecimiento bacteriano y aumento intraluminal de carcinógenos, al cáncer gástrico (18).

Se ha sugerido una distribución desigual de la infección de *H. pylori*, siendo mayor en el antro en casos de úlcera duodenal y de predominio en el cuerpo en los pacientes con úlcera gástrica, con menor secreción de ácido en estos casos (19). La anterior situación no ocurre con nuestros pacientes, quienes presentaban únicamente una dispepsia no ulcerosa con una gastritis crónica asociada.

Uno de los factores que podría influir en la

alteración de los valores de la secreción ácida es la utilización de inhibidores potentes de la secreción ácida como los de la bomba de protones, pero en el presente estudio se excluyeron los pacientes con consumo reciente de los mismos. De otra parte, este efecto también se evitó durante el tratamiento, utilizando medicamentos sin acción sobre la secreción gástrica de ácido, como las sales de bismuto y dos antibióticos, con una reconocida tasa de erradicación efectiva (11).

Los estudios de secreción gástrica de ácido se encuentran influidos por diversos factores. Unos se relacionan con la técnica misma del examen, como la tolerancia del paciente a la sonda y el tipo de ésta utilizada, la colocación correcta de la misma, la posición del paciente y el modo de succión. Otros elementos que influyen son el estado anímico del enfermo, las pérdidas a través del píloro y la presencia de reflujo alcalino duodenal. Igualmente los valores de secreción varían en diferentes horas del día. Estos anteriores aspectos hacen en general que los estudios basados únicamente en la secreción basal (BAO) sean de regular confiabilidad, requiriéndose de pruebas de estimulación para una mejor representación de las condiciones secretoras del paciente y que hacen de estas investigaciones, superiores a las realizadas sólo con el primer parámetro. En el análisis de nuestros resultados el hallazgo más importante es el aumento de los valores de la concentración

de ácido, parámetro que no es afectado por las pérdidas pilóricas que pudieran presentarse durante los exámenes, pero que de todos modos son también confirmados con los niveles de débito ácido postestímulo, apreciados en ambos grupos.

No se evidenció la presencia de atrofia en los hallazgos histopatológicos y solo un caso mostró una aclorhidria completa, pues en los otros se apreció algún grado de recuperación en la secreción de ácido. A este respecto es interesante anotar que los criterios definidos previamente como de atrofia "funcional", de valores de secreción de ácido inferiores a 12 mmol/hora de ácido clorhídrico bajo estimulación (20), deben ser modificados en la era de *H. pylori* ya que nuestros hallazgos muestran que dicha secreción se puede recuperar sin presencia de atrofia gástrica y que la sola infección corporal severa del estómago puede explicar este hallazgo. En efecto, a pesar de la ausencia de atrofia histológica varios pacientes tuvieron valores iniciales de MAO inferiores a 12 mmol/h, con recuperación posterior luego de la terapia antibiótica. Es de anotar que en nuestra experiencia previa (8), incluso en casos de atrofia gástrica, en la mayoría se observa algún grado de recuperación de la secreción.

El encontrar valores disminuidos de secreción de ácido en pacientes con gastritis crónica tiene implicaciones importantes, pues es conocido que esta situación favorece el sobrecrecimiento bacteriano y

la disminución de sustancias antioxidantes (18), ambos factores mencionados entre los diferentes mecanismos capaces de aumentar las concentraciones de carcinógenos en la luz gástrica. Este hallazgo, asociado a la infección propiamente dicha por *Helicobacter pylori*, estimularía a tratar los pacientes sintomáticos o portadores de formas agresivas de esta infección, traducidas en la presencia de atrofia o de lesiones premalignas en zonas de alto riesgo de cáncer gástrico (21), más aún si se conoce que la mayoría de nuestros pacientes son portadores del fenotipo más agresivo de esta sorprendente bacteria. Igualmente induce para que se realicen estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de estados de hiposecreción en voluntarios, su relación con la histología gástrica y la presencia de factores genéticos y/o ambientales que condicionen la aparición de esta alteración, tal vez la más precoz en el proceso de la atrofia y la carcinogenesis. En conclusión estos datos son confirmatorios de que la secreción gástrica de ácido es suprimida por la presencia de una gastritis, probablemente de localización corporal, cuya etiología probablemente se asocia a mediadores inflamatorios que se conoce pueden modificar la secreción de ácido (22). La habilidad para recuperarla después del tratamiento de la infección por *H. pylori* es probablemente una función del número de células parietales restantes pues ante la presencia de atrofia, esta posibilidad disminuye.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Wolfe M.M, Soll A.H.** The physiology of gastric acid secretion. *New Engl J Med* 1988; 319:1707- 15.
2. **Felman M.** Gastric secretion: normal and abnormal. In **Sleisenger MH**(ed). *Gastrointestinal and liver disease*, 6nd ed . W.B. Saunders company, 1998, p 596.
3. **Suerbaum S, Wadstrom T.** Bacterial pathogenic factors. *Curr Opin Gastroenterol* 1995;11(suppl1):11-15.
4. **Jablonowski H, Hengels KJ.** Effects of *Helicobacter pylori* on histamine and carbachol stimulated acid secretion by human parietal cells. *Gut* 1994; 35:755-7.
5. **Moss SF, Calam J.** Acid secretion and sensitivity to gastrin in patients with duodenal ulcer: effect of eradication of *H.pylori*. *Gut* 1993;34:888-92.
6. **Schubert ML, Edwards NF.** Paracrine regulation of gastric acid secretion by fundic somatostatin. *Am J Physiol* 1987;252:G485-G490.
7. **Gillen D, El-Omar EM.** The acid response to gastrin distinguishes duodenal ulcer patients from *Helicobacter pylori*- Infected healthy subjects. *Gastroenterology* 1998;114:50-7.
8. **Gutiérrez O, Melo M, Segura A, Genta R, Graham DY.** Cure of *Helicobacter pylori* infection improves gastric acid secretion in patients with corpus gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:664- 8.
9. **Price AB.** The Sydney System: histological division. *J. Gastroenterol. Hepatol* 1991;6:209-22.
10. **Arvind AS, Cook RS.** One minute endoscopy room test for *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; i: 704.
11. **Segura AM, Gutiérrez O, Otero W, Angel A, Genta RM, Graham DY.** Furazolidone, amoxycillin, bismuth triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 529-32
12. **Valle J, Seppala K, Sipponen P.** Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. A morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1057-65
13. **El Omar E, Penman I, Dorrian CA et a.** Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two- thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut* 1993; 34: 1060-5
14. **Graham DY.** *Helicobacter pylori* Infection in the Pathogenesis of Duodenal Ulcer and Gastric Cancer: A Model. *Gastroenterology* 1997;113:1983-91.
15. **Sipponen P.** Gastric cancer: failed adaptation to *Helicobacter pylori*. *Scand. J. Gastroenterology.* 1992; 27:33-38.
16. **Mc Gowan CC.** *Helicobacter pylori* and gastric acid:biological and therapeutic implications. *Gastroenterology* 1996;110:926-38.
17. **Felman M.** Gastric secretion: normal and abnormal. En **Sleisenger MH**(ed). *Gastrointestinal and liver disease*, 6nd ed. W.B. Saunders company, 1998, p 594.
18. **Yeomans ND:** Role of bacterial overgrowth in gastric carcinogenesis. En *Helicobacter pylori*. Basic mechanisms to clinical cure, edn 1. Edited by **Hunt RH, Tygat GNJ.** London: Kluwer academic publishers;1994:475-482.
19. **Wyatt JI, Price AB.** The year of *Helicobacter*. *Pathology. Curr. Opin. Gastroenterology* 1995;11(suppl1)32-37.
20. **René E, Pospai D, Vatie J.** Exploration de la secretion gastrique en clinique. En: *Exploration de la secretion gastrique.* Ed. J. Vatie. Editions Médicales Internationales. Cachan, Francia, pp141-153, 1997
21. **Coelho LG, Leon-Barúa R, Quigley EM et al.** Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 2688- 91
22. **Arakawa T, Watanabe T, Kobayashi K.** Regulation of Acid Secretion and Peptic ulcer formation by Inflammatory Cytokynes. En: *The immunobiology of H. pylori : From pathogenesis to prevention .* P.Ernst, P. Michetti. Ds. Lippincott-Raven Publshers, Philadelphia 1997, pp 183-200

AGRADECMIENTOS : Al Dr. David Y. Graham (Baylor College of Medicine, Huston, USA) por el suministro de la Pentagastrina y al Dr. Orlando Ricaurte (Universidad Nacional de Colombia) por la lectura de las láminas de histopatología.